

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**GLOMERULOPATIAS FRECUENTEMENTE ENMASCARADAS POR UN  
PATRON DE AFECCION GLOMERULAR CRONICA AVANZADA**

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

**DRA. PERLA ESTHER ZARAGOZA VARGAS.**

TUTORA DE TESIS: DRA. MARÍA VIRGILIA SOTO ABRAHAM

ASESOR: DR. JUAN SORIANO ROSAS



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ÍNDICE

|                                         | PAG |
|-----------------------------------------|-----|
| I Abreviaturas                          | 4   |
| II Índice de tablas                     | 5   |
| III Índice de figuras                   | 6   |
| IV Resumen                              | 7   |
| 1. <b>ANTECEDENTES</b>                  | 8   |
| 2. <b>JUSTIFICACIÓN</b>                 | 13  |
| 3. <b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>    | 14  |
| 4. <b>HIPÓTESIS</b>                     | 15  |
| 5. <b>OBJETIVO</b>                      | 16  |
| 6. <b>PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS</b> | 17  |
| 6.1 Diseño del estudio                  | 17  |
| 6.2 Universo de trabajo                 | 17  |
| 6.3 Descripción de las variables        | 17  |
| 6.4.1 Selección de la muestra           | 18  |
| 6.4.2 Criterios de selección            | 19  |
| 6.4.2.1 Criterios de inclusión          | 19  |
| 6.4.2.2 Criterios de no inclusión       | 19  |
| 6.4.2.3 Criterios de eliminación        | 19  |
| 6.5 Procedimientos                      | 20  |
| 6.5.1 Histopatología y morfometría      | 20  |
| 6.6 Consideraciones éticas              | 23  |

|      |                              |    |
|------|------------------------------|----|
| 6.7  | Análisis estadísticos        | 24 |
| 7.   | <b>RESULTADOS</b>            | 25 |
| 8.   | <b>DISCUSIÓN</b>             | 34 |
| 9.   | <b>CONCLUSIÓN</b>            | 39 |
| 10.  | <b>BIBLIOGRAFÍA</b>          | 40 |
| 11.  | <b>ANEXOS</b>                | 42 |
| 11.1 | Hoja de recolección de datos | 43 |
| 11.2 | Carta de consentimiento      | 44 |

## I.ABREVIATURAS

|       |                                               |
|-------|-----------------------------------------------|
| GC:   | Glomerulonefritis crónica.                    |
| HGM:  | Hospital General de México, O. D.             |
| IRCT: | Insuficiencia renal crónica terminal.         |
| RT:   | Riñón terminal.                               |
| IRC:  | Insuficiencia renal crónica.                  |
| LES:  | Lupus eritematoso sistémico.                  |
| HAS:  | Hipertensión arterial sistémica.              |
| DM:   | Diabetes mellitus.                            |
| ECEV: | Enfermedad de células epiteliales viscerales. |
| EFyS: | Esclerosis focal y segmentaria.               |
| GC:   | Glomerulopatía colapsante.                    |
| MBG:  | Membrana basal glomerular.                    |
| VIH:  | Virus de la inmunodeficiencia adquirida.      |
| HyE:  | Hematoxilina y eosina.                        |
| PAS:  | Ácido peryódico de Schiff.                    |
| MB:   | Membrana basal.                               |

## II.ÍNDICE DE TABLAS

|                                                          | <b><u>PAG</u></b> |
|----------------------------------------------------------|-------------------|
| Tabla No1: Distribución por sexo de los casos estudiados | 25                |
| Tabla No. 2: Distribución por grupo de edad              | 26                |
| Tabla No. 3: Resultado de los casos (diagnósticos )      | 27                |
| Tabla No.4: Casos de glomerulopatía colapsante           | 30                |

### III.ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                       | <b><u>PAG</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Figura No. 1: Tinción de H y E, es evidente la proliferación e hiperplasia de las células epiteliales viscerales, así como la presencia de vacuolas proteicas en su citoplasma (40X). | 18                |
| Figura No. 2: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria                                                                                                                                 | 22                |
| Figura No. 3: Glomerulopatía colapsante                                                                                                                                               | 22                |
| Figura No. 4 Glomerulonefritis con proliferación extracapilar y lesión segmentaria sugerente de lesión vascular sistémica con participación renal.                                    | 23                |
| Figura No.5 Glomerulonefritis con proliferación extracapilar y lesión segmentaria sugerente de lesión vascular sistémica con participación renal.                                     | 23                |
| Figuras 6-14 Casos de glomerulopatía colapsante                                                                                                                                       | 31                |
| Figura 15-19 Casos de glomerulopatía colapsante                                                                                                                                       | 32                |

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** La glomerulonefritis crónica (GC) se considera el estadio final común de muchas lesiones glomerulares. Se caracteriza por una disminución bilateral y generalizada del tamaño y función de los riñones. En el Hospital General de México (HGM), el término “riñones terminales” (RT) es frecuentemente usado para describir los casos de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) que histológicamente cursan con esclerosis glomerular avanzada y fibrosis tubulointersticial acentuada.

**OBJETIVO:** Demostrar que en la evaluación extensa y adecuada de los casos con diagnóstico de RT en estudios de autopsias con IRCT, en el grupo de edad de 17-45 años donde las glomerulopatías primarias son más frecuentes, pueden aportar datos suficientes para efectuar un diagnóstico de la lesión primaria que ocasionó la IRC. Así como saber la incidencia actual de estas glomerulopatías en el HGM.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se revisaron 59 protocolos de autopsia que reunieron los criterios de inclusión, con diagnóstico principal de RT. Estos casos fueron seleccionados a través de un muestreo consecutivo no probabilístico hasta conseguir el tamaño de muestra. Se revisaron los datos clínicos y de laboratorio de cada caso. Posteriormente se evaluaron los cortes histológicos renales de cada autopsia. Se contó el número de glomérulos totales (esclerosados y los que todavía eran analizables), se revisó el daño vascular y tubulointersticial. Se buscaron patrones de daño glomerular o en su defecto de lesiones vasculares o tubulointersticiales que pudieran explicar la IRC.

**RESULTADOS:** De los 59 casos estudiados con el diagnóstico previo de RT, en 49 (83.05%) fue posible concluir un diagnóstico de la causa de la IRC. Esto se hizo aún cuando solo se contaban con 2 glomérulos analizables. Uno de los resultados no esperados de este estudio, fue la frecuencia elevada de casos de glomerulopatía colapsante, ya que la incidencia conocida en estudios realizados en Estados Unidos (Nueva York y Chicago) es de menos del 24%, con reportes de incluso 4.7% de todos los casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. En nuestro estudio la incidencia de la glomerulopatía colapsante es de 51.6% de los casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (total de 31 casos) que a su vez representan el 54.38% del total de casos analizados.

### **CONCLUSIONES:**

La glomerulopatía colapsante es una entidad clínico-patológica de cambios glomerulares bien definidos, con pronóstico pobre, de evolución variable, con varios factores asociados conocidos y con una frecuencia alta según los resultados de nuestro estudio. Por tanto corresponde a una de las variantes más frecuentes dentro del grupo de las glomeruloesclerosis focales y segmentarias y una frecuente causa de insuficiencia renal crónica terminal en el grupo de edad entre 17 y 45 años.



## 1. ANTECEDENTES

En México se ha estimado que hay aproximadamente 100,000 pacientes afectados por insuficiencia renal crónica (IRC) que requieren un trasplante renal (1). En 1998 la IRC ocupaba el decimotercer sitio en las principales causas de muerte en México, sin embargo, su prevalencia ha ido en aumento alcanzando el décimo lugar en 1999. La tasa de mortalidad por este padecimiento es de 10.9 casos por cada 100, 000 habitantes, de acuerdo a las estadísticas de la Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades de la Secretaría de Salud. Actualmente, según datos de la Secretaría de Salud, la insuficiencia renal ocupa el lugar número nueve dentro de las principales causas de mortalidad entre los mexicanos.

La glomerulonefritis crónica (GC) se considera el estadio final común de muchas enfermedades glomerulares conocidas, con un tiempo de evolución variable. Es una de las causas más frecuentes de IRC en el ser humano y se caracteriza por una disminución bilateral y generalizada del tamaño y función de los riñones. Estos adquieren un aspecto macroscópico granular en la superficie externa y pérdida de la relación corteza-médula al corte. Histológicamente en estadios iniciales, se pueden observar signos de la enfermedad primaria; pero en fases avanzadas se caracteriza por obliteración hialina de glomérulos (esclerosis global), por depósito mesangial de material tipo membrana basal, colágena y proteínas plasmáticas. También hay esclerosis arterial y arteriolar, fibrosis intersticial con infiltrado inflamatorio mononuclear y marcada atrofia tubular. Es importante remarcar que invariablemente estos cambios ocurren de manera sincrónica y progresiva (2).

Las enfermedades glomerulares constituyen una parte de los problemas más importantes en nefrología, los glomérulos pueden ser lesionados de manera primaria por

numerosos factores (glomerulonefritis primaria o glomerulopatía) y en el curso de muchas enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico (LES), trastornos vasculares, como la hipertensión arterial sistémica (HAS) y vasculitis, enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus (DM) y algunas entidades puramente hereditarias como la enfermedad de Fabry (2).

Actualmente se sabe de algunos de los mecanismos etiopatogénicos desencadenantes de la lesión glomerular. Sin embargo, es evidente que los mecanismos inmunitarios participan activamente en la mayoría de las glomerulonefritis primarias y en muchas de las lesiones glomerulares secundarias. Los principales mecanismos inmunológicos de lesión glomerular son: 1) El mediado por anticuerpos, 2) Por depósitos de complejos inmunes circulantes o formados *in situ*, 3) Por anticuerpos citotóxicos, 4) Mediado por inmunidad celular y 5) Por activación de la vía alternativa del complemento (2).

De manera especial, la lesión de células epiteliales viscerales, que es un espectro de varias enfermedades, puede ser provocada por anticuerpos dirigidos contra los antígenos de las células epiteliales viscerales, por toxinas, citocinas o por factores circulantes todavía mal caracterizado (3). En este grupo de enfermedades están la lesión de cambios mínimos, actualmente llamada enfermedad de células epiteliales viscerales (ECEV) sin esclerosis, ECEV de tipo esclerosis focal y segmentaria (EF y S) y la glomerulopatía colapsante (GC) (3).

La secuencia conocida en los eventos que conllevan al desarrollo de la EF y S es la siguiente:

- 1) Daño de las células epiteliales viscerales que da como resultado la pérdida de los procesos podocíticos con denudación de la membrana basal glomerular.

2) Adhesión de las células epiteliales parietales a la membrana basal glomerular denudada.

3) Formación de adhesiones entre la membrana basal glomerular y la cápsula de Bowman (sinequias o zonas de esclerosis segmentaria).

4) Filtración inadecuada de las proteínas al espacio periglomerular y peritubular, con la presencia de proteinuria y síndrome nefrótico (4).

La ECEV de tipo EF y S se define como una solidificación segmentaria del penacho capilar glomerular con la acumulación de matriz extracelular, a menudo con una adhesión (sinequia) entre el penacho capilar y la cápsula de Bowman. La hialinosis de los macrófagos espumosos puede también estar presente (5, 6, 7).

El diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria es problemático debido a que las características son inespecíficas y pueden ocurrir en una variedad de condiciones o sobreponerse con otros procesos glomerulares (6). La lesión del podocito en la EF y S puede ser idiopática o reactiva (postadaptativa).

La idiopática es la variante más común. La clasificación de Columbia define los criterios morfológicos usando cinco categorías: la variante colapsante, la lesión de punta, la variante perihiliar, la variante celular, y la no especificada de otra manera.

La forma reactiva puede desarrollarse por mecanismos posadaptativos o puede estar asociada con ciertos medicamentos. En las lesiones microscópicas además de la EF y S, se puede observar hialinosis. La lesión se inicia cuando el glomérulo sufre una respuesta adaptativa que está caracterizada por hiperperfusión e hiperfiltración, llevando a la glomerulomegalia. Estos eventos ocurren en la presencia tanto de masa renal reducida (como la displasia renal, reducción quirúrgica de la masa renal, neuropatía por reflujo y nefritis intersticial crónica) o masa renal normal (obesidad, anemia de células fusiformes o cardiopatía congénita cianógena) (5).

Histológicamente, la ECEV de tipo EF y S se caracteriza por cambios en las células epiteliales viscerales que incluyen desaparición de los pedicelos, vacuolización, retracción y desprendimiento de las células de la membrana basal glomerular (MBG) y funcionalmente por la aparición de proteinuria.

En 1970 la glomerulopatía colapsante fue descrita como un patrón de afección renal asociado a VIH, posteriormente fue descrita en asociación al consumo de drogas intravenosas como la heroína; tal asociación posteriormente fue relacionada como una de las formas de transmisión de el VIH.

En 1986 Weiss reportó seis pacientes con un síndrome nefrótico rápidamente progresivo y colapso glomerular, de los cuales solo un caso estaba asociado a VIH, por lo que se sugiriendo que esta condición representaba una nueva entidad clinicopatológica. Estudios posteriores confirmaron la existencia independiente al VIH de la glomerulopatía colapsante. (2)

En 1975 Grishman y Churg realizaron la primera descripción en microscopía electrónica de la degeneración de las células epiteliales viscerales en glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Los cambios en los podocitos consistían en degeneración citoplasmática, desprendimiento de la membrana basal glomerular, cuyo espacio vacío posteriormente es llenado con detritus celulares y matriz extracelular.

En el HGM, el termino utilizado para describir las GC con daño tubulointerstical avanzado, con glomeruloesclerosis de grado variable, es el de RT tanto en estudios de autopsia como biopsia. El término de RT, no aporta nada, solo nos dice que, en las muestras evaluadas de parénquima renal ya no existe evidencia absoluta de una lesión renal de base diagnosticable por la esclerosis total de sus componentes. Sin embargo, este grado tan avanzado de atrofia es raramente alcanzado, ya que generalmente los pacientes renales fallecen con cierto grado de función renal. Además existe un grupo de

glomerulopatías primarias, que por su patrón de afección focal y por su asincronía entre el daño glomerular y tubulointersticial (desproporcionadamente avanzado para la aun activa lesión glomerular) frecuentemente pueden ser diagnosticados como RT, sobre todo si son analizados en muestras pequeñas, o muestras con escaso componente de la corteza renal tal es el caso la EFy S sobre todo en su variante la glomerulopatía colapsante.

## 2. JUSTIFICACION.

En México existen 100,000 habitantes que presentan insuficiencia renal crónica por múltiples causas. Como ya se hizo mención, la tasa de mortalidad por este padecimiento es de 10.9 casos por cada 100, 000 habitantes, ocupando actualmente, el lugar número nueve dentro de las principales causas de mortalidad entre los mexicanos. En el HGM se realizan anualmente un promedio de 700 autopsias médicas. La frecuencia de IRC por cualquier causa (incluyendo casos de DM, HAS, LES, etc) en autopsias del HGM es de 22%. Los casos de autopsias con diagnóstico de RT sin etiología especificada en el HGM varían por año, la frecuencia oscila entre 2-4%.

En la mayoría de las autopsias realizadas en el HGM en nefrópatas, nos encontramos con un grado de afección crónica del parénquima muy avanzado, siendo en algunos casos imposible determinar un patrón de afección específico. Sin embargo, consideramos importante recuperar la información de los casos de autopsias con diagnóstico de RT, para establecer un diagnóstico de la lesión primaria que ocasionó la IRC ya que hay varias enfermedades (glomerulopatías) con asociación familiar. También es necesario determinar la proporción de casos verdaderamente indagnosticables, establecer los criterios histológicos de la glomerulonefritis terminal (RT), para evitar así el abuso del término. El estudio exhaustivo del tejido renal ante la frecuencia de patrones de afección focal o por la disminución de glomérulos analizables por glomeruloesclerosis avanzada, así como también reestablecer la frecuencia de determinadas glomerulopatías en un rango de edad (menores de 45 años) en el que el daño glomerular primario es mucho más frecuente, y con la intención excluir casos de enfermedades crónicas degenerativas como Diabetes mellitus e hipertensión arterial como principal causa de insuficiencia renal .

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿En que proporción de los casos de autopsias, diagnosticados como RT es realmente imposible determinar un patrón de afección renal?

¿Es inadecuado este término, existen casos en los que sea aplicable?

¿Cuáles son las principales glomerulopatías enmascaradas por un grado avanzado de afección tubulointersticial?

#### **4. HIPÓTESIS**

En los estudios de autopsia y algunas biopsias renales , es suficiente la presencia de al menos un glomerulo con evidencia de daño glomerular con patron específico para deteminar la causa de la insuficiencia renal crónica, por tanto el estudio de los casos de nefropatía crónica es necesario un el análisis exhaustivo del tejido renal 5.



## ***5.OBJETIVO***

Demostrar que en la evaluación extensa y adecuada de los casos con diagnóstico de RT en estudios de autopsias con IRCT, en el grupo de edad de 17-45 años donde las glomerulopatías primarias son más frecuentes, pueden aportar datos suficientes para efectuar un diagnóstico de la lesión primaria que ocasionó la IRC. Así como saber la incidencia actual de estas glomerulopatías en el HGM.

## **6. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS**

### 6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo.

### 6.2. UNIVERSO DE TRABAJO

Se revisaron 59 casos de autopsia realizados en el HGM con diagnóstico principal de RT como causa principal de muerte en todos los casos con edad menor de 45 años.

### 6.3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

1. Riñón terminal.
2. Criterios histológicos para el apropiado diagnóstico de riñones terminales.
3. Glomerulopatías más frecuentes en el grupo de edad menor de 45 años de edad.
4. Glomerulopatías más frecuentemente asociadas a fibrosis intersticial y atrofia tubular avanzada.

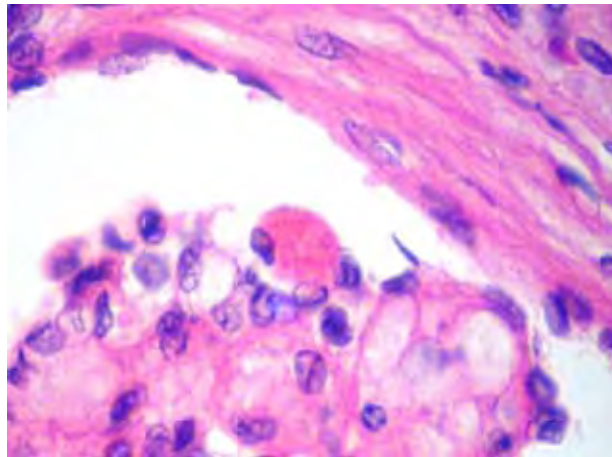
### DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Análisis de 59 casos de autopsia con diagnóstico de RT en nefrópatas menores de 45 años. Se utilizó el corte histológico de la corteza renal incluido como parte de los cortes de rutina en los estudios de autopsia. El tejido fue fijado en formalina al 10% e incluido en parafina. Se realizaron cortes a 3 micras de espesor. Se estudiaron los cortes renales con las siguientes tinciones: H y E, ácido peryódico de Schiff (PAS), tricrómico de Masson y metenamina de Jones por medio de microscopía óptica. Se realizó conteo de glomérulos analizables (sin evidencia de esclerosis) en cada riñón y se describió el patrón de afección glomerular.

Con la tinción de PAS, se analizó el estado de las MBG y tubulares.

Con la tinción de tricrómico de Masson se analizó el grado de fibrosis intersticial (Mayor de 40% de la superficie de la corteza analizada en todos los casos) y la presencia de complejos inmunes fucsínofilicos.

Con la tinción de metenamina de Jones se realizó la búsqueda de complejos subepiteliales (espículas) y análisis de membranas basales.



**Figura 1:** Tinción de H y E, es evidente la proliferación e hiperplasia de las células epiteliales viscerales, así como la presencia de vacuolas proteicas en su citoplasma (40X).

#### 6.4.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se revisaron 61 casos de autopsia realizados en el Hospital General de México en un periodo de Enero de 1997- Diciembre del 2005, con diagnóstico principal de “riñones terminales” como causa principal de muerte en todos los casos menores de 45 años.

Se incluyeron en el estudio los tejidos obtenidos por muestreo no probabilístico de casos consecutivos, hasta completar el tamaño de la muestra.

## 6.4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### **6.4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Casos de autopsia con diagnóstico patológico final de “riñones terminales”, en un rango de edad de 17-45 años.
2. Casos de autopsia con diagnóstico de glomerulonefritis crónica terminal en un rango de edad de 17-45 años.

### **6.4.2.2. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

1. Casos de autopsia con diagnóstico patológico final de “riñones terminales”, en grupo de edad mayor a 45 años
2. Casos de autopsia con diagnóstico de glomerulonefritis crónica terminal en grupo de edad mayor a 45 años.
3. Casos de autopsia con diagnóstico de “riñones terminales o glomerulonefritis crónica"terminal con antecedente de diabetes mellitus o hipertensión arterial.
4. Casos de autopsia con patrón de daño renal previamente definido

### **6.4.2.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Casos de autopsia con muestreo inadecuado del tejido renal ( conformado solo por médula ).

## 6.5. PROCEDIMIENTOS

Se revisaron 61 casos de autopsia realizados en el Hospital General de México en un periodo de Enero de 1997- Diciembre del 2005, con diagnóstico principal de “riñones terminales” como causa principal de muerte en todos los casos menores de 45 años. Se reexaminaron con el uso de la microscopía de luz, los cortes de ambos riñones de cada caso de autopsia, con tinción de HE y en varios de ellos con tinciones complementarias como Metenamina de plata, PAS y Masson.

En procedimiento a seguir en cada caso fue el siguiente:

Se contaron los glomérulos analizables y se identificó el patrón de daño en las diferentes estructuras del parénquima renal, con lo que reclasificaron los casos en patologías glomerulares primarias, tubulointersticial y vascular, en aquellos casos donde era posible tal identificación. En un número limitado de casos no se observaron datos suficientes para clasificarlo en algunos de los grupos anteriores debido a la extensa esclerosis de todos sus componentes, por lo que tales casos fueron clasificados como glomerulonefritis crónica avanzada

### 6.5.1. HISTOPATOLOGÍA Y MORFOMETRÍA

Cada muestra estuvo formada por dos cortes de tejido renal (uno por cada riñón) con la medida promedio de 2x2cm, se fijaron en formalina al 10% y fueron incluidos en parafina de los cuales se realizó solo un corte como procedimiento rutinario de casos de estudio de autopsia y fueron teñidos con: hematoxilina y eosina. Algunos casos contaban con tinciones complementarias con PAS y Tricromico de Masson, para su estudio.

El patrón de daño glomerular más frecuentemente observado fue el de Gloméruloesclerosis focal y segmentaria caracterizado por esclerosis que afecta solo algunos de los glomérulos (focal) y que afecta solo una porción del ovillo (segmentario), ya sea en la región perihiliar o periférica, o en la punta, además de otros datos menos frecuentes como glomerulomegalia o hiper celularidad mesangial difusa. (Figura 2). Este tipo de lesión en fases más tempranas puede iniciar con la formación de sinequias entre los podocitos y la cápsula de Bowman; por lo que tal fenómeno también fue observado en nuestro estudio. (12)

Dentro de las variantes de la glomeruloesclerosis focal y segmentarias que fueron identificadas están las de tipo no específicas, perihiliares, celulares y la glomerulopatía colapsante de manera especialmente frecuente.

De los casos examinados fueron clasificados como glomerulopatía colapsante, aquellos que mínimo presentaran un glomérulo con colapso segmentario o global del ovillo, asociado a hiperplasia e hipertrofia de las células epiteliales viscerales subyacentes, con presencia de glóbulos citoplasmáticos de proteínas, asociado a otros cambios glomerulares como adhesión, hialinosis, hiper celularidad y glomerulomegalia, así como también marcada atrofia tubular y fibrosis intersticial. (Figura 1 y 3) (12).

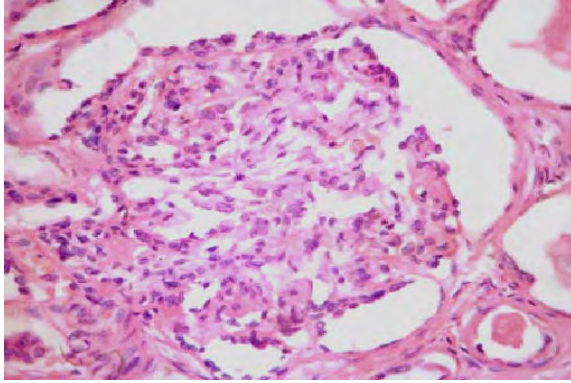


Figura 2

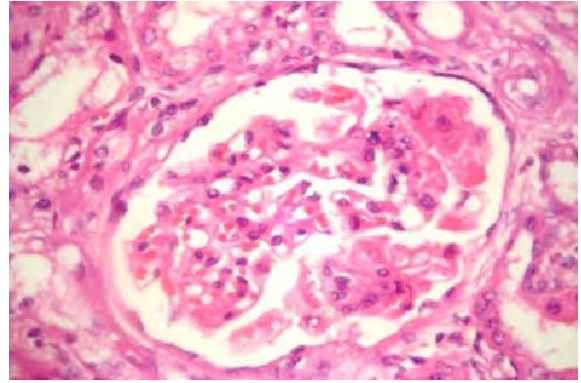


Figura 3

En menor proporción se encontraron casos que reclassificamos de acuerdo a su patrón de lesión glomerular de manera descriptiva, ya que solo contamos con los cortes existentes en parafina y no se realizaron estudios complementarios de inmunofluorescencia en el tejido en fresco. La clasificación de esos casos fue la siguiente:

- Glomerulonefritis con proliferación endocapilar difusa
- Glomerulonefritis con proliferación mesangial y lesión segmentaria.
- Glomerulonefritis nodular

Glomerulonefritis con proliferación extracapilar y lesión segmentaria sugerente de lesión vascular sistémica con participación renal. Figura 4 y 5

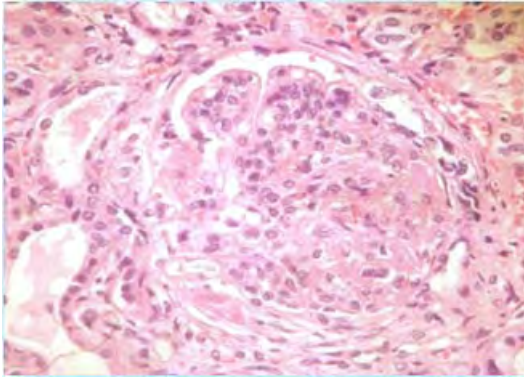


Figura 4

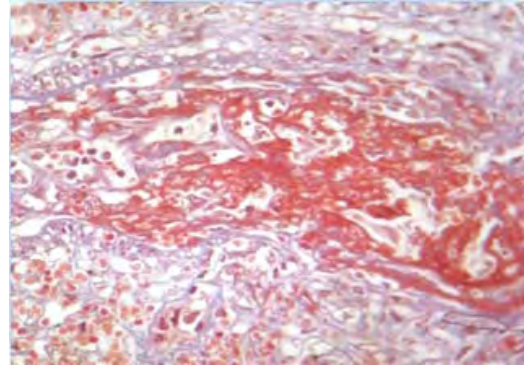


Figura 5

Dentro de las causas de insuficiencia renal crónica por daño tubulointersticial y vascular, observamos casos relacionados con uropatía obstructiva, gota, pielonefritis crónica, vasculitis leucocitoclástica de vasos de calibre pequeño y mediano, y arteriopatía proliferativa.

Además del estudio histopatológico de los casos se estudiaron los protocolos correspondientes de autopsia y se reunieron datos sobre la edad, el tiempo de evolución, factores asociados y complicaciones asociadas.

Solo cuatro casos fueron descartados del estudio debido a que contaban con factores conocidos como diabetes mellitas e hipertensión.

#### 6.6. CONSIDERACIONES ETICAS

Los estudios de autopsia fueron realizados previa autorización por escrito, previa información sobre el procedimiento a los familiares. Además se tomaron en cuenta los artículos para el manejo, procesamiento y eliminación de tejidos y residuos biológicos, vigente, en la Ley General de Salud.



### 6.7. ANALISIS ESTADÍSTICOS

En el HGM se realizan anualmente un promedio de 700 autopsias médicas. La frecuencia de IRC por cualquier causa en autopsias del HGM es de 22%. Los casos de autopsias con diagnóstico de RT en el HGM son del 2% al 4%.

Se ocupó la frecuencia de RT más alta (4%) y se aplicó la siguiente fórmula para el cálculo de tamaño de muestra para estimar proporciones:

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.04) (1-0.04)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.04) (0.96)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{(3.84) (0.04) (0.96)}{(0.0025)}$$

$$n = 58.98$$

Por lo tanto, para un nivel de alfa de 0.05% se estimó el tamaño de la muestra en 59 autopsias de pacientes con IRC.

Los casos que se incluyeron en el estudio fueron obtenidos por muestreo no probabilístico de casos consecutivos, hasta completar el tamaño de la muestra.

## 7. RESULTADOS

Estudio de 61 casos de autopsia en el HGM, con diagnóstico de riñones terminales como causa principal de muerte, en menores de 45 años de edad posteriormente se estableció el intervalo de edad de 17 a 45 años, ya que los casos más jóvenes contaban con 17 años, se reexaminaron los casos y se clasificaron de acuerdo al patrón de daño del parénquima renal en glomerulopatías primarias, secundarias, daño tubulointersticial y vascular, además del estudio clínico complementario de cada caso.

Fueron excluidos 4 de los 61 casos, ya que cuentan con antecedente de DM no clasificada e hipertensión Arterial sistémica, ambas diagnosticadas antes de desarrollar, la insuficiencia renal. Por tanto solo se analizaron 57 casos.

**Tabla 1. Distribución de sexo de los casos estudiados**

| No casos<br>(N=57) | Hombres<br>(N= 31) | Mujeres<br>(N=26) |
|--------------------|--------------------|-------------------|
| % de los casos     | 54.38%             | 47.36%            |

Se encontró un leve predominio en el sexo masculino, con un porcentaje de 54.38%, en contraste con un 47.36% de los casos presentes en el sexo femenino.

**Tabla 2. Grupos de edad estudiados, con mayor predominio de casos de insuficiencia renal terminal.**

| <b>Grupos de edad</b> | <b>Hombres<br/>(N=31)</b> | <b>Mujeres<br/>(N=26)</b> | <b>Total (%)</b> |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
| 17-20                 | 4 (7.01%)                 | 5 (8.77%)                 | 9 (15.78%)       |
| 21-25                 | 10(17.54%)                | 8 (14.03%)                | 18(31.57%)       |
| 26-30                 | 8 (14.03%)                | 5 (8.77%)                 | 13(22.80%)       |
| 31-35                 | 5(8.77%)                  | 5(8.77%)                  | 10(17.54%)       |
| 36-40                 | 3 (5.26%)                 | 1(1.75%)                  | 4 (7.01%)        |
| 41-45                 | 1(1.5%)                   | 2(3.50%)                  | 3 (5.26%)        |
| -                     | 31(54.38%)                | 26(47.36%)                | 57 (100%)        |

El grupo de edad establecido del estudio es de 17 a 45 años, este a su vez para su tabulación fue dividido en 6 grupos de edad. Se observo un mayor predominio de casos de insuficiencia renal avanzada en el grupo de edad correspondiente a los 21-25 años con un 31.57% de los casos, el segundo grupo en frecuencia es entre los 26-30 años, con un 22.80% de los casos. El grupo con menor numero de casos corresponde a la edad entre 41 y 45 años, con solo 5.26% de los casos.

**Tabla 3. Resultados de los casos reexaminados.**

| <b>Patología renal</b>                                                                                                                | <b>Total de casos</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Glomerulopatía colapsante                                                                                                             | 16                    |
| Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (otras variantes histológicas no colapsantes)                                                 | 15                    |
| Glomerulonefritis con proliferación endocapilar difusa                                                                                | 4                     |
| Glomerulonefritis con proliferación mesangial y lesión segmentaria.                                                                   | 3                     |
| Glomerulonefritis con proliferación extracapilar y lesión segmentaria sugerente de lesión vascular sistémica con participación renal. | 2                     |
| Glomerulonefritis nodular                                                                                                             | 1                     |
| Glomerulonefritis crónica terminal                                                                                                    | 8                     |
| Pielonefritis crónica                                                                                                                 | 3                     |
| Nefropatía por uratos                                                                                                                 | 2                     |
| Arteriopatía proliferativa                                                                                                            | 1                     |
| Uropatía obstructiva                                                                                                                  | 1                     |
| Vasculitis leucocitoclástica de vasos de pequeño calibre                                                                              | 1                     |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                                          | <b>57</b>             |

**En la tabla 3. Se enumeran los resultados de todos los casos reexaminados:**

Dentro de los 57 casos, 41 de ellos aun presentaban datos suficientes para hacer el diagnóstico de la glomerulopatía primaria que desencadeno el daño renal crónico.

8 de los casos restantes presentaron datos de afección no glomerular, que ocasionaron la insuficiencia renal, como pielonefritis crónica, nefropatía por uratos, uropatía obstructiva, vasculitis y arteriopatía proliferativa.

El principal patrón de afección glomerular observado, corresponde la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en algunas de sus variantes histológicas.

- 16 casos de Glomerulopatía colapsante.
- 11 de tipo no específico
- 2 del tipo celular
- 1 de tipo periférico.

Además 5 de los casos clasificados como glomeruloesclerosis focal y segmentaria de tipo no específico, observamos acompañado a la lesión segmentaria, evidente daño de las células epiteliales viscerales con hipertrofia, hiperplasia y desprendimiento de las mismas e incluso en algunos casos presencia de glóbulos hialinos de proteínas en su citoplasma.

Los ocho casos restantes fueron clasificados como Glomerulonefritis crónica avanzada, debido a la extensa esclerosis de todos los componentes del parénquima renal, con solo presencia de escasos glomérulos residuales con esclerosis parcial, por lo que solo ante estos hallazgos, la muestra puede ser considerada no analizable.

La cantidad de glomerulos analizables en todos los casos clasificados dentro de algunos de los patrones de daño glomerular es variable , que van desde incontables hasta solo 2 glomerulos analizables por los cortes de ambos riñones , con lo cual proponemos que solo es necesario encontrar al menos un glomérulo sin esclerosis con los cambios propios de la patología, para poder brindar un diagnóstico presuntivo, o al menos determinar de manera descriptiva el patrón de daño glomerular , aun cuando se acompañe de extensa esclerosis intersticial, y atrofia tubular.

Esto es sobre todo aplicable en los casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en todas sus variantes ya que en muestras para biopsia con solo 10 glomerulos existe la posibilidad de 35% de no presentar ningún glomérulo con la lesión característica de la entidad, dada las características focales. (12) Lo mismo es considerado en su variante colapsante donde el diagnostico debe ser realizado, con la presencia de al menos un glomérulo con lesión colapsante. (12)

La alta incidencia de este tipo de glomerulopatía en nuestro estudio, nos da una idea más clara de la frecuencia en que se presenta como causa de insuficiencia renal en este grupo de edad así como de algunos de sus factores asociados.

**Tabla 4. Casos de glomerulopatía colapsante con evaluación de edad, sexo, evolución y factores asociados.**

| <b>CASOS DE GLOMERULOPATÍA COLAPSANTE</b> | <b>EDAD</b> | <b>SEXO</b> | <b>EVOLUCIÓN DE INSUFICIENCIA RENAL</b> | <b>FACTORES ASOCIADOS</b>                                             |
|-------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| A-97-17                                   | 17          | F           | 7 meses                                 | SF                                                                    |
| A-97-227                                  | 19          | M           | 3 meses                                 | Alcoholismo                                                           |
| A-98-726                                  | 24          | M           | 7 meses                                 | Faringoamigdalitis de repetición.                                     |
| A-98-777 <b>Figura 18</b>                 | 17          | M           | 2 meses                                 | SF.                                                                   |
| A-99-380 <b>Figura 6</b>                  | 25          | M           | Tiempo desconocido.                     | SF.                                                                   |
| A-99-601                                  | 28          | M           | Tiempo desconocido.                     | SF.                                                                   |
| A-01-114 <b>Figura 7</b>                  | 26          | M           | 3 meses                                 | SF                                                                    |
| A-01-147 <b>Figura 12 y 13</b>            | 28          | M           |                                         | Uso de marihuana , cocaína y alcohol.                                 |
| A-02-694 <b>Figura 8</b>                  | 25          | M           | 3 años                                  | SF                                                                    |
| A-03-18 <b>Figura 9</b>                   | 42          | M           | 2 meses                                 | Carcinoma papilar de tiroides, uso de insecticidas de manera laboral. |
| A-03-175 <b>Figura 10 y 11</b>            | 45          | F           | 2 meses                                 | SF                                                                    |
| A-03-193                                  | 17          | F           | 6 meses                                 | SF . Antecedente de preeclamsia.                                      |
| A-03-340 <b>foto 14</b>                   | 36          | M           | 4 meses                                 | SF                                                                    |
| A-04-155 <b>Figura 14</b>                 | 34          | F           | 6 meses                                 | SF.                                                                   |
| A-05-98 <b>Figura 15</b>                  | 24          | M           | 1 mes                                   | SF                                                                    |
| A-05-605 <b>Figura 16 y 17</b>            | 25          | F           | 3 años                                  | SF. Transplante renal 1 semana antes                                  |

Figura 6

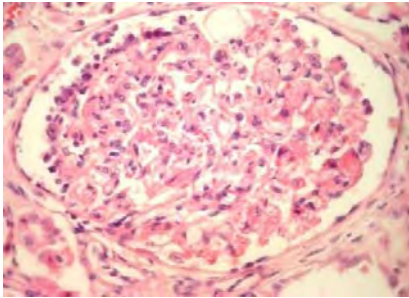


Figura 7

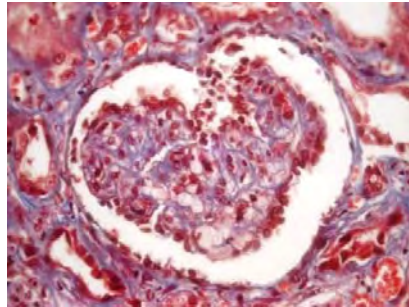


Figura 8

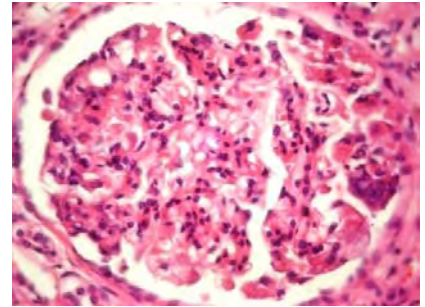


Figura 9

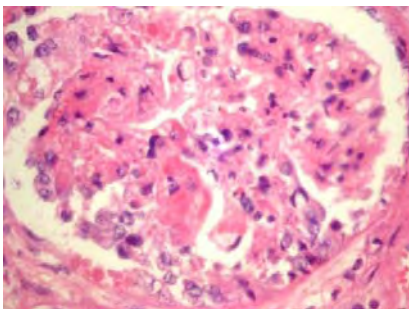


Figura 10

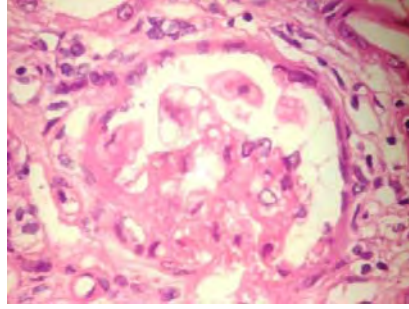


Figura 11

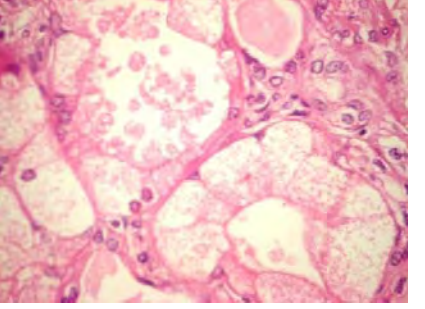


Figura 12

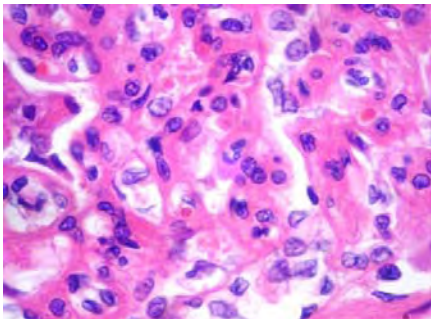


Figura 13

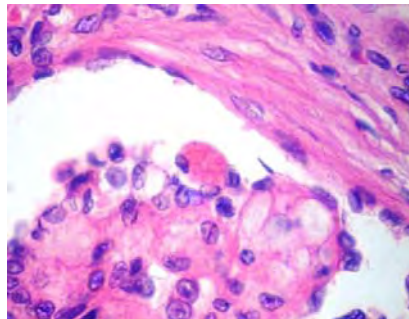


Figura 14

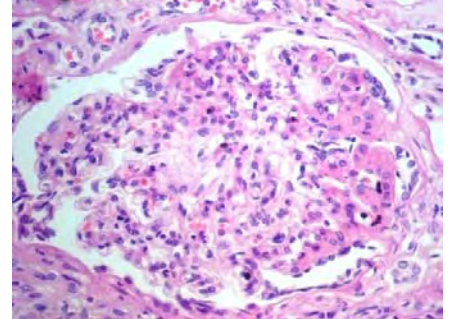




Figura 15

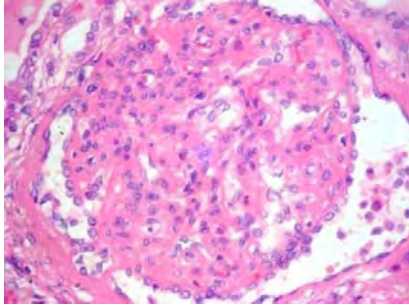


Figura 18

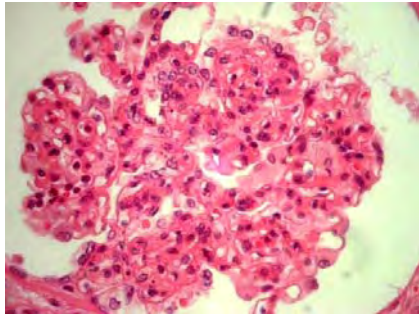


Figura 16

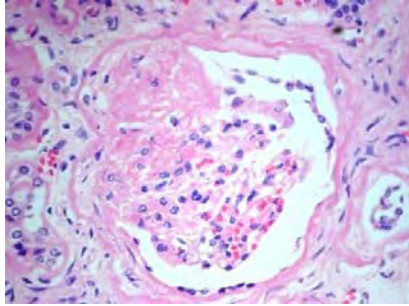


Figura 19

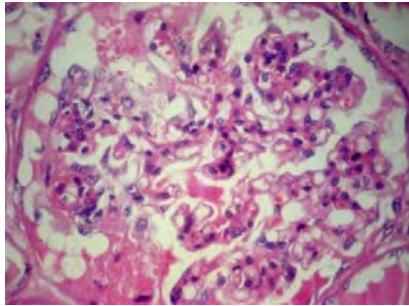
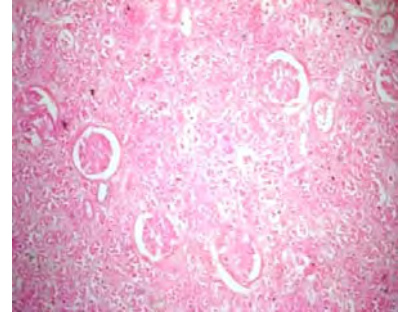


Figura 17



De los 16 casos de glomerulopatía colapsante , 11 se presentaron en el sexo masculino y solo 5 en el sexo femenino. El análisis de la edad muestra un gran predominio de casos en el grupo de edad menor de 36 años (14 casos ) y solo 2 casos mayores de 40 años .

El tiempo de evolución en la mayoría de los casos (11) es de menos de 7 meses, dos de los casos restantes con una evolución de 3 años , y dos de evolución desconocida.

Los factores asociados encontrados son, el uso de drogas inhaladas, (antecedente presente en uno de los casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria con evidente lesión de las células epiteliales viscerales pero sin colapso), alcoholismo, uso laboral de insecticidas, carcinoma papilar de tiroides, faringoamigdalitis de repetición.

Uno de los casos fue sometido una semana previa a su fallecimiento a trasplante renal , pero posteriormente desarrollo rechazo agudo del órgano transplantado . En este caso se reexaminaron los cortes de riñón nativo con diagnostico de glomerulopatía colapsante y los cortes del riñón transplantado con necrosis difusa del parénquima renal.

## 8. DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio , muestran la gran importancia de un adecuado análisis de los casos de insuficiencia renal , aun cuando estos se muestran en estadio tardío . De los 57 casos estudiados con el diagnostico previo de riñones terminales , en 49 de ellos fue posible dar un diagnostico presuntivo o al menos una descripción de los cambios patológicos encontrados, independientemente del número de los glomerulos analizables encontrados, ya que en algunos de los casos, esto fue posible aún cuando solo se contaban con 2 glomerulos analizables, sin esclerosis de ningún grado.

Uno de los resultados no esperados de este estudio , fue la frecuencia elevada de casos de glomerulopatía colapsante , ya que la incidencia conocida en estudios realizados en Estados Unidos ( Nueva Cork y Chicago) es de menos del 24%, con reportes de incluso 4.7% de todas los casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria ; en este estudio la incidencia de la glomerulopatía colapsante es de 51.6% de los casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (total de 31 casos) que a su vez representan el 54.38% del total de casos analizados. (12).

Además en cinco de los casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, es evidente el daño de la célula epitelial visceral , sin presencia de colapso.

La secuencia conocida en los eventos que conllevan al desarrollo de la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria es el siguiente:

- 1) Daño de los podocitos que da como resultado la pérdida de los podocitos con denudación de la membrana basal glomerular.
- 2) Adhesión de las células epiteliales parietales a la membrana basal glomerular denudada.
- 3) Formación de adhesiones entre la membrana basal glomerular y la cápsula de Bowman.
- 4) Filtración inadecuada de las proteínas al espacio periglomerular y peritubular (3).

Para entender correctamente la importancia del daño en la célula epitelial visceral en el desarrollo de este tipo de glomerulopatías, es necesario recordar su función normal.

Los podocitos son células altamente especializadas cuyas funciones incluyen el soporte de los capilares glomerulares, síntesis de membrana basal glomerular y regulación de la permeabilidad selectiva glomerular. Estas funciones complejas dependen de su citoarquitectura única y altamente especializada. Basado en su citoarquitectura los podocitos se dividen en tres segmentos diferentes estructural y funcionalmente: cuerpo, procesos mayores y procesos pediculados están constituidos principalmente por un aparato contráctil basado en actina, el cual se une a la membrana basal glomerular. (4)

Existe fuerte evidencia de que el daño a los podocitos, es la lesión primaria en todas las formas de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria incluyendo a la glomerulopatía colapsante. En 1975 Grishman y Churg realizaron la primer descripción en microscopía electrónica de la degeneración de las células epiteliales viscerales en glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Los cambios en los podocitos consistían en degeneración

citoplasmática, desprendimiento de la membrana basal glomerular , cuyo espacio vacío posteriormente es llenado con detritus celulares y matriz extracelular.

La glomerulopatía colapsante primaria es una forma particular de glomeruloesclerosis focal y segmentaria que recientemente ha adquirido considerable interés. La lesión en los podocitos que caracteriza a este tipo de lesión es la hipertrofia e hiperplasia, vacualización , acumulación citoplasmática de glóbulos de proteínas y multiplicación de los lisosomas. Como ya se menciona estos podocitos se desprenden de la membrana basal y forman conglomerados semejantes a las medias lunas en el espacio de Bowman , las cuales finalmente colapsan de manera segmentaria o global el ovillo glomerular.

Este tipo de daño glomerular se acompaña de atrofia tubular, dilatación tubular y la presencia de depósitos proteínicos tubulares. La causa de tal agresión devastadora a la célula epitelial visceral es aún desconocida. (5)

En varios artículos mencionan un cambio fenotípico en la célula epitelial visceral responsable de su disfunción .

Uno de los estudios realizado por Jean Barieti, Dominique Noche y Chantal Mandet realizados en 1998, mencionan la pérdida de los marcadores específicos de las células epiteliales viscerales y adquisición de epítipo relacionados a los macrófagos entre ellos CD65, KP-1, PGM-1 , adquiriendo in vitro la habilidad de procesar y presentar antígenos así como la capacidad de migrar del glomérulo. (5)

En un segundo estudio realizado por S UAR , J. Shankland, Frank El Ner, mencionan como un rol importante en la disfunción de los podocitos un cambio en la expresión de inhibidores de ciclina dependiente de kinasa.

Para entender esto es necesario recordar que el podocito maduro es una célula bien diferenciada ; durante la glomerulogenesis los podocitos inmaduros o indiferenciados se encuentran en fase activa del ciclo celular y proliferando; conforme adquieren un fenotipo maduro y diferenciado los podocitos salen del ciclo celular y cesan de proliferar .

En enfermedades glomerulares donde el podocito es la blanco principal de lesión como es el caso de la Enfermedad por cambios mínimos, y la nefropatía membranosa , los podocitos no entran al ciclo celular y mantiene su fenotipo bien diferenciado.

Recientemente se ha reconocido que los podocitos pueden ingresar al ciclo celular y proliferar a ciertas formas de lesión; tal es el caso de la variante celular de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la glomerulopatía colapsante y la neuropatía asociada a VIH, que se se caracterizan por desdiferenciación y proliferación celular glomerular. Sin embargo el origen de las células proliferantes en la glomerulopatía colapsante es cotoversial. Barisoni y Batiety demostraron que la proliferación celular es predominante a expensas de las células epiteliales viscerales, por otro lado Nagata mostró que la población proliferante está constituida por las células epiteliales parietales. Se ha sugerido que estas células están constituidos por monolitos originados en podocitos transformados.

En el estudio actualmente analizado por S UAR , J. Shankland, Frank E1 Ner examina las proteínas reguladoras del ciclo celular que contribuyen al mantenimiento del fenotipo diferenciado y no proliferante de las células epiteliales viscerales como GLEPP-1, WT-1, el receptor de C3b , podocalyxina y synaptopodina así como también los son los inhibidores de CDK, p27 y p57 que normalmente se expresan constantemente en los podocitos normales por tanto su falta de expresión se asocia a la adquisición de un fenotipo

inmaduro , desdiferenciado y proliferante. Por lo contrario la expresión de p21 se asocia a un efecto pro- proliferativo.(6)

Otro punto importante en el estudio de las glomeruloesclerosis focales y segmentarias y en todas sus variantes; es la presencia de un amplio grupo de factores asociados previamente estudiados como son la obesidad mórbida, nefropatía por reflujo, infección por VIH, embolismo por colesterol, infección por parvovirus y consumo de drogas intravenosas , como en dos de nuestros casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, aunque no existen evidencias claras respecto a su relación específica con la patología. (6) (12)

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Registro Nacional de Transplantes, Informe año 2000.
2. Kumar, Abbas, Fausto, Enfermedades Glomerulares. Patología estructural y funcional . Robbins y Cotran. 7ª Edición.2005; pp970-996.
3. Scharpé J, Maes B, Van Damme B. The podocyte: from bench to bedside. Acta Clin Belg. 60(2):86-93, 2005.
4. Arvydas Laurina Vicius, Shelley Hurwitz , and G. Rennke . Collapsin glomerulopathy in HIV and non- HIV patients: A clinicopathological and follow-up study. Kidney International, Vol. 56 (1999), pp. 2203-2213.
5. Laura Barisoni, H. William Schnaper, Jeffrey B. Kopp. A Proposed Taxonomy for the Podocytopathies: A Reassessment of the Primary Nephrotic Diseases. Clin J Am Soc Nephrol 2: 529-542, 2007.
6. Vivette D'Agati. Pathologic Classification of Focal Segmental Glomerulosclerosis. Seminars in Nephrology 23(2):117-134, 2003.
7. Martin R. Pollak. Inherited Podocytopathies: FSGS and Nephrotic Syndrome. J Am Soc Nephrol 13:3016–3023, 2002.
8. Bart Smeets, Nathalie A.J.M. Te Loeke, Henty B.P.M. Dijkman, Mark L.M. Steenbergen, Joost F.M. Lensen, Mark P.V. Begieneman, Toin H. Van Kuppevelt, Jack F.M, Wetzels and ERIC J. Steenbergen. The Parietal epithelial cell: A key player in the pathogenesis of focal segmental glomeruloesclerosis in Thy -1.1 Transgenic Mice. J Am Soc Nephrol, Vol 15 (2004) . pp. 928-939.



9. Laura Barisoni, Wilhem Kriz, Peter Mundel and Vivette D' Agati. The dysregulated podocyte phenotype: A novel concept in the pathogenesis of the collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV- associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* , Vol 10(1999). Pp.51-61.
  
10. Jean Bariety, Dominique Nochy, Chantal Mandet, Christian Jacquot, Denis Glotz and Alain Meirier. Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney International* , Vol. 53(1998) pp. 918-925.
  
11. Suar J. Shankland, Frank Ei Ner, Kelly L. Hudkins, Racy Goodpas ER, Vive E D'Aga I, and Charles E. Alpers. Differential expression of cyclin- dependent kinase inhibitors in human glomerular disease: Role in podocyte proliferation and maturation. *Kidney international*, Vol. 58(000), pp. 674-683.
  
12. Agnes B. Fogo, Michael Kashgarian. *Enfermedades glomerulares primarias. Atlas diagnóstico de patología renal.* 7ª Edición. 2006;13-43

## ANEXOS

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO**