

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**LESIONES LINFOIDES PULMONARES ASOCIADAS A
ENFERMEDAD DE CÉLULAS EPITELIALES VISCERALES
(PODOCITOPATIAS)**

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

DR. ERICK GÓMEZ APO

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.

INDICE GENERAL

	Pág.
Abreviatura	3
Índice de tablas.....	4
Índice de gráficas.....	5
Índice de figuras	6
1. Introducción.....	7
1.1 Enfermedades de células epiteliales viscerales	8
1.2 El número de podocitos contribuye a la glomeruloesclerosis.....	9
1.3 Mecanismos fundamental de glomeruloesclerosis después de una disminución en el número de podocitos	9
1.4 Podocitopatías.....	9
1.4.1 Lesión del podocito sin ningún cambio en su número	10
1.4.2 Lesión y depleción de podocitos.....	10
1.4.3 Lesión y proliferación de podocitos	11
1.4.4 Otras	11
1.5 Nefropatía de cambios mínimos	11
1.5.1 Forma idiopática	11
1.5.2 Forma genética.....	11
1.5.3 Forma reactiva	12
1.6 Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	12
1.6.1 Forma Idiopática.....	13
1.6.2 Forma genética.....	13
1.6.3 Forma reactiva	13
1.7 Glomerulopatía colapsante.....	13
1.7.1 Variante idiopática.....	14
1.7.2 Variante genética	14
1.7.3 Variante reactiva	14
1.8 Lesiones pulmonares en glomerulopatía colapsante	15
2. Justificación.....	16
3. Planteamiento del problema	17
4. Hipótesis	17
5. Objetivo	17
6. Material y método.....	18
7. Resultados.....	19
8. Discusión	26
Bibliografía.....	34

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Datos clínicos de pacientes con glomerulopatía colapsante y glomeruloesclerosis segmentaria.	20
Tabla 2. Datos de laboratorio de paciente con glomerulopatía colapsante y glomeruloesclerosis focal y segmentaria.	21

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica No. 1. Casos de riñones terminales reclasificados en podocitopatías y no podocitopatías	22
Gráfica No. 2. Reclasificados en podocitopatías y no podocitopatías más subclasificación de podocitopatías	22
Gráfica No. 3. Reclasificados en podocitopatías y no podocitopatías más subclasificación de podocitopatías	23
Gráfica No. 4. Casos con infiltrado linfoide asociado a glomerulopatía colapsante	23
Gráfica No. 5. Casos con infiltrado linfoide asociado a glomeruloesclerosis focal y segmentaria	24
Gráfica No. 6. Casos de glomerulopatía colapsante asociados a tóxicos o drogas	24
Gráfica No. 7. Tiempo de evolución clínica de los casos en glomerulopatía colapsante	25

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Fotografía No. 1. Glomérulo renal con glomerulopatía colapsante (H&E)	27
Fotografía No. 2. Glomerulopatía colapsante con células epiteliales viscerales con glóbulos hialinos (H&E)	27
Fotografía No. 3. Glomérulo renal con glomerulopatía colapsante (TM)	28
Fotografía No. 4. Glomerulopatía colapsante con células epiteliales viscerales con glóbulos hialinos (TM)	28
Fotografía No. 5. Atrofia tubular en glomerulopatía colapsante (H&E)	29
Fotografía No. 6. Atrofia tubular en glomerulopatía colapsante (TM)	29
Fotografía No. 7. Pulmón del Paciente Caso 6, infiltrado linfoide perivascular	30
Fotografía No. 8. Pulmón del Paciente Caso 6, infiltrado linfoide subpleural	30
Fotografía No. 9. Pulmón del Paciente Caso 6, infiltrado linfoide perivascular	31
Fotografía No. 10. Pulmón del Paciente Caso 6, infiltrado linfoide perivascular	31
Fotografía No. 11. Pulmón del Paciente Caso 8, infiltrado linfoide con formación de folículos	32
Fotografía No. 12. Pulmón del Paciente Caso 8, infiltrado linfoide con formación de folículos	32
Fotografía No. 13. Pulmón del Paciente Caso 8, infiltrado linfoide perivascular	33
Fotografía No. 14. Pulmón del Paciente Caso 8, infiltrado linfoide peribronquial	33

1. INTRODUCCIÓN

Los glomérulos pueden estar afectados por enfermedades sistémicas (de tipo autoinmune) como un espectro de la misma enfermedad, por enfermedades asociadas con desordenes metabólicos o por enfermedades que afectan a las células glomerulares (glomerulopatías).

Este trabajo se centra en un grupo de enfermedades que afectan a un tipo especial de células, los podocitos, y al conjunto de enfermedades que afectan a este tipo celular reciben el nombre de podocitopatías. Las podocitopatías, dependiendo el tipo y gravedad de afección, se subclasifican en:

- Nefropatía de cambios mínimos, caracterizada por borramiento difuso de los pedicelios, con mínimas anomalías en la microscopia de luz.
- La GSFS, caracterizada por lesión y depleción de podocitos, y
- La GC, caracterizada por lesión y proliferación de podocitos.

Aunque éstas son entidades clínicas e histopatológicas bien definidas, todavía se encuentran dentro del mismo espectro de enfermedad (podocitopatías), así que es necesario mayor fundamento para poder separarlas como entidades (enfermedades/síndromes) netamente diferentes.

En la literatura actual hay un trabajo (*Ávila-Casado, et al²⁹*) que sustentan la posible existencia de un factor humoral sérico detectado en pacientes con GC. Tal hallazgo sirve como fundamento para reproducir las mismas lesiones glomerulares en ratas mediante la inyección previa de suero fraccionado de enfermos con GC. Además, se reportó en la necropsia de las ratas a las que se les inyectó suero problema, la presencia de infiltrado mononuclear en pulmones y la ausencia de tal hallazgo en ratas a las que se inyectó suero testigo (de personas sanas). El anterior hallazgo hizo pensar en la posibilidad de que la GC es una enfermedad sistémica más que una enfermedad localizada en los glomérulos y que debe manejarse como una entidad independiente de las otras dos entidades (nefropatía de cambios mínimos y GSFS).

Es importante puntualizar que los pacientes con GC cursan síndrome nefrótico e insuficiencia renal de instalación rápida, progresiva, irreversible e intratable (a excepción del trasplante renal), además de las alteraciones renales, hidroelectrolíticas y metabólicas. Estos pacientes también cursan con sintomatología respiratoria, pero no se ha informado sobre biopsias de pulmón en estos pacientes, razón por la que los autores de este trabajo no tenemos conocimiento de ningún informe que describa la existencia o ausencia de alteraciones histopatológicas en pulmón.

1.1 ENFERMEDADES DE CÉLULAS EPITELIALES VISCERALES

El glomérulo está compuesto por tres tipos celulares diferentes:

- Las células endoteliales, las cuales están extremadamente adheridas a la luz de los capilares. La superficie de las células endoteliales da una carga negativa debido a la presencia de glucoproteínas polianiónicas y a que contribuyen a la selectividad de cargas de las paredes capilares glomerulares (1).
- Las células mesangiales, que son de forma irregular y con procesos citoplasmáticos alargados que pueden extenderse entre el endotelio y la membrana basal glomerular. Estas células contienen actomiosina, músculo con propiedades contráctiles, y parece que modula la filtración glomerular.
- Las células epiteliales viscerales o podocitos, las células más grandes en el glomérulo. Sobre este tipo celular y los padecimientos a las que se encuentran asociadas se centra este trabajo (1).

Los podocitos son células con una organización celular compleja. Los podocitos, por microscopia de luz, están localizados fuera de la pared capilar glomerular, a menudo hacen prominencia al espacio urinario, y tienen un núcleo prominente y citoplasma eosinofílico abundante. La microscopia electrónica muestra que las células epiteliales viscerales tienen largas ramificaciones citoplasmáticas, los procesos primarios que rodean a los capilares glomerulares y se dividen en procesos pseudópodos individuales o pedículos. Estos procesos cubren las paredes capilares, el contacto directo de la lámina rara externa de la membrana basal glomerular, y el interdigitado de los procesos pseudópodos de los diferentes podocitos (1).

Por microscopio electrónico de transmisión, las células tienen abundante retículo endoplásmico, un aparato de Golgi bien desarrollado y prominentes lisosomas. Hay numerosos microtúbulos, microfilamentos, y filamentos intermedios en el citoplasma. Los microfilamentos son los más abundantes en los procesos pseudópodos. La actina,

miosina y al alfa-actina, las tres principales proteínas del aparato contráctil en el músculo, han sido inmunolocalizadas en los procesos pseudópodos, además vimentina y tubulina, las principales proteínas de los filamentos intermedios y los microtúbulos, respectivamente, han sido observados en el cuerpo de los podocitos pero no en sus pseudópodos. Los pedicelios están separados por un espacio de 25 - 60 nm denominado como poro de filtración, el cual es puentado por un diafragma llamado diafragma del poro de filtración. Este diafragma tiene una subestructura aserrada intrincada consistente en un filamento central que está conectado por múltiples subunidades tipo caña a la membrana celular de los procesos pseudópodos. El rol funcional exacto de la filtración del diafragma de filtración no está claro. Las membranas de superficie de las células epiteliales viscerales están cubiertas con un glucocálix cargado negativamente, con lo que tinciones como el hierro coloidal demuestra que es rica en ácido siálico (1, 2, 6, 7).

1.2 EL NÚMERO DE PODOCITOS CONTRIBUYE A LA GLOMERULOESCLEROSIS

Los podocitos son el blanco de muchas formas de lesión, incluyendo a los antígenos de membrana de podocitos (nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos), lesión hemodinámica (reducción del número de nefronas, diabetes), mutación de genes (nefrina, α -actinina, CD2AP) estados tóxicos proteicos, toxinas (AINES, adriamicina), infecciones (VIH), y causas desconocidas (GSFS de tipo idiopático). Sin embargo, no importa el tipo de lesión renal, la pérdida en el número de podocitos contribuye al desarrollo de glomeruloesclerosis (1, 2, 7, 11).

1.3 MECANISMOS FUNDAMENTAL DE GLOMERULOESCLEROSIS DESPUES DE UNA DISMINUCIÓN EN EL NÚMERO DE PODOCITOS

Debido a que los podocitos están localizados en el aspecto externo de la membrana basal glomerular, una de las funciones de los podocitos es la de proveer un soporte tenso a las asas capilares glomerulares, por oposición de la presión hidrostática capilar. Hay un número finito de podocitos/glomérulos y los podocitos individuales cubren un área específica de la membrana basal glomerular. Así sí el número de podocitos está disminuido, hay podocitos insuficientes para cubrir más área de la membrana basal. La secuencia de eventos en el desarrollo de glomeruloesclerosis es: Primero, la pérdida de

podocitos, y la incapacidad para reemplazar los perdidos debido a la falta de proliferación resulta en una membrana basal glomerular focalmente desnuda. Segundo, la ausencia de un soporte tenso normal que es proveída por los podocitos está perdida en el área de denudación y lleva a una protuberancia externa del asa capilar (debido a la presión hidrostática capilar). Tercero, el asa capilar expandida causa que la membrana basal desnuda para la capsula de Bowman colindante, llevando a la formación de sinequia. Finalmente, las proteínas se colagenizan y desarrollan hialinosis de las asas capilares, y provocan una cicatriz progresiva (1, 2, 7, 11).

1.4 PODOCITOPATÍAS

El espectro de síndrome nefrótico primario incluye una variedad de causas, presentaciones, hallazgos histopatológicos otros resultados. Estos desordenes pueden aparecer a cualquier edad, pueden ser exquisitamente sensibles o altamente resistentes a la terapia, y tener varias implicaciones a largo plazo de la función renal. Los últimos esfuerzos para desarrollar un acercamiento organizado a estas enfermedades han sido centrados en la histopatología. Aunque estos acercamientos fueron útiles para definir las lesiones, para cada entidad morfológica hay un amplio rango en respuesta al tratamiento y sus resultados. Se propuso una taxonomía o una forma organizada de la podocitopatías por el grupo de Barisoni, Schnaper y Kopp, la cual es más simple y fácil de usar (14, 15).

Las enfermedades que causan síndrome nefrótico pueden ser divididas en tres categorías: Enfermedades con mecanismos mediados por anticuerpos (por ejemplo, lupus, glomerulonefritis membranoproliferativas y nefropatía membranosa), enfermedades que están asociadas con desordenes metabólicos (por ejemplo, diabetes, amiloidosis y enfermedad de Fabry), y enfermedades que están causadas por la función anormal de las células glomerulares. Actualmente se sugiere que virtualmente todas las causas en esta última categoría se originan de un daño o disfunción del podocito. Por esta razón, estas enfermedades son denominada podocitopatías (14, 15).

Como ya se menciona, los podocitos son células posmitóticas cuya función depende de su arquitectura altamente especializada y única. La disfunción del podocito puede ser de etiología idiopática, genética o reactiva; en esta última categoría involucra respuestas a varios causas, incluyendo estrés mecánico, medicamentos, toxinas, infecciones virales y proteínas circulantes (teoría aún no demostrada). Los efectos de la disfunción que

resultan desde alguna de estas etiologías pueden tomar tres formas, llevando a cuatro diferentes morfologías glomerulares principales:

1.4.1 LESIÓN DEL PODOCITO SIN NINGÚN CAMBIO EN SU NÚMERO.

En la nefropatía de cambios mínimos, los podocitos exhiben un borramiento difuso de los pedicelios, con mínimas anomalías en la microscopia de luz. Este es el tipo que ha sido tradicionalmente llamado como enfermedad de cambios mínimo. También puede excluir las que están caracterizadas por hallazgos histológicos similares pero de etiología potencialmente más compleja. El criterio esencial para invocar que es esta forma es la preservación del número de podocitos.

1.4.2 LESIÓN Y DEPLECIÓN DE PODOCITOS.

En la GSFS, los mecanismos de lesión del podocito son desconocidos. Está asociada a la hiperfiltración en modelos de riñón remanente. Se cree que la lesión del podocito es un paso esencial para la posterior esclerosis, demostrando que los podocitos lesionados se separan de la membrana basal glomerular, y como consecuencia de la lesión subletal o de la apoptosis o de la necrosis. La membrana basal glomerular desnuda contacta con el epitelio parietal, formando una sinequia; esto representa la lesión concomitante de la GSFS. La relación entre estas dos observaciones es el modelo de respuesta del podocito, caracterizado por glomeruloesclerosis, teniendo una lesión progresiva del podocito y terminando con la podocitopenia.

1.4.3 LESIÓN Y PROLIFERACIÓN DE PODOCITOS.

La lesión del podocito puede hacer que se desdiferencie o que entre nuevamente al ciclo celular. Dependiendo de la etiología, la proliferación puede variar desde mínimo a generalizado. En varios casos, después de la infección viral, por ejemplo, el fenotipo del podocito es aberrante y está asociado a al colapso de las asas capilares glomerulares. Este patrón caracteriza a la GC.

1.4.4 OTRAS

En otras formas, particularmente asociadas con alteraciones genéticas, la proliferación del podocito es menos marcada, pero el fenotipo de podocito es aberrante y está asociada con la acumulación mesangial de matriz. Este patrón caracteriza a la esclerosis difusa mesangial.

Relación entre enfermedades de podocitos. Son la nefropatía de cambios mínimos, la GSFS, y la GC ser consideradas como enfermedades distintas o como síndromes clínicos distintos (14).

1.5 NEFROPATÍA DE CAMBIOS MÍNIMOS

Está caracterizada por una histología normal y un borramiento extensor de los pedicelios en el análisis ultraestructural, acompañado por la condensación del citoesqueleto de actina en la base del podocito y por transformación de las microvellosidades.

La lesión del podocito puede ser idiopática, genética o reactiva. La principal distinción clínica entre los subgrupos es la respuesta a la glucocorticoterapia. Las forma idiopática y reactiva son generalmente sensibles a los esteroides.

1.5.1 FORMA IDIOPÁTICA

Generalmente presenta un síndrome nefrótico florido, aunque no siempre sucede, y es típicamente sensible a los esteroides, particularmente en niños.

1.5.2 FORMA GENÉTICA

Tres formas son identificadas. Las resistentes a esteroides, que se presentan en la infancia con inherencia autosómico recesivo pueden ser causadas por las mutaciones en NPHS2, que codifica la podocina. El síndrome nefrítico autosómico dominante, representado como una GSFS o menos comúnmente como una nefropatía de cambios mínimos, está asociada al locus de cromosoma 19q. Recientemente, la nefropatía recambios mínimos en un paciente con una distrofia muscular cintura – extremidades del tipo 2B, la cual es causada por mutaciones en la disferlina.

1.5.3 FORMA REACTIVA

La mayoría de los casos están asociadas con un estímulo inmunogenético o maligno.

En pacientes sensibles a esteroides, con manifestaciones de nefropatía de cambios mínimos manifestaron disminución de la expresión del podocito de distroglicano (una proteína de adhesión que está expresada en la superficie luminal del podocito). Su

expresión está preservada en otras podocitopatías. En estos pacientes, la baja regulación de distroglicano esta reservada una vez que los pedicelios están reconstituidos. Este fenómeno no necesariamente refleja un efecto general de la reorganización de los pedicelios. Los datos preliminares que el uso de la inmunotinción para distroglicano pueda aumentar el número de paciente con un diagnóstico de nefropatía de cambios mínimos en biopsia renal en dos grupos: los que son altamente probables de respuesta favorable con corticoterapia cuando la expresión de distroglicano está reducida, y los que probablemente tengan pobre respuesta cuando la expresión de distroglicano es comparable a lo normal (14,15).

1.6 GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

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 (14, 15, 16).

La primera imagen de la GSFS fue publicada en 1925 por Fahr. Aunque 32 años antes, Rich dio más una descripción patológica más detallada de la esclerosis focal en especímenes de autopsia de un niño muerto por síndrome nefrótico causado por aparente nefrosis lipoidea, al observar que la distribución preferencial de las lesiones esclerosantes segmentarias en los glomérulos yuxtamedulares en la fase temprana de la enfermedad, indicando la focalidad del proceso esclerosante. El postuló que el desarrollo de la esclerosis probablemente era por el progreso de la falla renal vista en la aparición de un síndrome nefrótico idiopático en un niño (15).

Pasados 30 años, los conceptos de GSFS que habían sido redefinidos en estudios clínico – patológicos más detallados de muchos centros. La GSFS se definió como un síndrome clínico – patológico manifestado por proteinuria, usualmente de rangos nefróticos, asociado con lesiones de GSFS con borramiento de los pedicelios. Aunque la exudación hialina es común, la condición está ausente como depósitos de complejos inmunes glomerulares. Prematuramente en el proceso de la enfermedad, el patrón de la glomeruloesclerosis es focal, involucrando al principio el glomérulo y segmentario, involucrando una porción del penacho glomerular. Con el progreso de la enfermedad, un patrón difuso y global de la esclerosis ocurre. Las alteraciones de la citoarquitectura de los podocitos constituye el hallazgo ultraestructural principal.

El acercamiento a un diagnóstico de GSFS es problemático debido a que las características son inespecíficas y pueden ocurrir en una variedad de condiciones o superponerse con otros procesos glomerulares (15).

1.6.1 FORMA 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.

1.6.2. FORMA GENÉTICA.

Muchos pacientes pueden manifestarse como parte de un síndrome o una enfermedad renal limitada (no sindrómico). Las mutaciones que son responsables del tipo sindrómico incluyen alteraciones en las proteínas de la membrana basal glomerular tales como los gen COL4 mutados, que codifican las cadenas de colágena IV, en el síndrome de Alport; los factores de transcripción que son críticos en la diferenciación del podocito, tales como WT1, que codifica la proteína del tumor de Wilms, y LMX1B, que codifica la proteína homeobox, en el síndrome de nail-patella; desordenes metabólicos (GLA, que codifica la galactosidasa A en la enfermedad de Fabry) y las mitocondropatías (mutaciones en el tNRA mitocondrial que causa el síndrome MELAS -miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios tipo isquemia-) o GSFS aislada y mutaciones de COQ2.

1.6.3 FORMA REACTIVA.

Esta forma puede desarrollarse por mecanismos posadaptativos o puede estar asociada con ciertos medicamentos. La de tipo posadaptativo, la cual puede incluir la hialinosis, 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) (14).

1.7 GLOMERULOPATÍA COLAPSANTE

La clasificación de Columbia la define como la presencia de un colapso segmentario del penacho capilar (arrugado y moldeado) en la menos un glomérulo, en asociación con hipertrofia y/o hiperplasia de podocitos. El término de “glomerulopatía colapsante” parece ser más apropiado que GSFS, debido a que la lesión está definida por la formación pseudo-medias lunas y por el colapso de las asas capilares además de la acumulación de matriz extracelular; la glomeruloesclerosis es la manifestación más tardía. La importancia de diferencia GC de GSFS es exhibir la proliferación más que la depleción de podocitos, y el esqueleto de actina que puede no aparecer condensado pero si ausente. En el análisis ultraestructural, los podocitos parecen ser las células inmaduras precursoras, con una forma cuboidal y pérdida de los procesos primarios y de los pedicelios. La hiperplasia exuberante de podocitos parece generar las pseudo-semilunas aparentes con el espacio de Bowman. Recientemente, esta teoría fue un reto, y ha sido sugerido que las células que migran de la cápsula de Bowman participan en la formación de pseudo-medias lunas. Esta diferencia de opinión deriva en que la observación anatómica de que las células viscerales y parietales representan una población distinta que se juntan solo en el punto de reflexión del penacho capilar a la cápsula de Bowman. Sin embargo, llevar de células epiteliales desde la cápsula de Bowman al penacho glomerular ahora parece ser un evento común bajo circunstancias no patológicas (14, 15, 17, 18, 19, 20).

1.7.1 VARIANTE IDIOPÁTICA

Está caracterizada por un fenotipo no regulado, manifestado por pérdida de marcadores de madurez en áreas de colapso (sinaptopodina, podocalixina, GLEPP1 y CALLA) y la reexpresión de marcadores de inmadurez (PAX2 y citoqueratinas). Los podocitos inmaduros entran nuevamente al ciclo celular y proliferan, expresando Ki-67. Además, los podocitos pierden la expresión de WT-1, un factor de transcripción que está normalmente expresado en los podocito inicialmente en el desarrollo fetal y continúa así hasta la adultez. La pérdida de su expresión indica que los podocitos desdiferenciados manifiestan cambios fenotípicos. Significativamente, los podocitos en glomérulos normales demostraron la pérdida de expresión de sinaptopodina y de WT-1, sugiriendo que la desdiferenciación y desregulación precede al colapso capilar.

1.7.2 VARIANTE GENÉTICA

Hay familias con artritis o enfermedad neurológica y nefropatía colapsante informadas en la literatura. Sin embargo, los genes responsables no han sido identificados. Recientemente, mutaciones en COQ2, que codifican un gen que está involucrado con la síntesis de ubiquinona, ha sido asociado con la GC y también con la gloméruloesclerosis focal y segmentaria. Este hallazgo sugiere que la disfunción mitocondrial puede resultar de la pérdida de podocito o su proliferación; la vía es desconocida.

1.7.3 VARIANTE REACTIVA

Las características morfológicas de la hipertrofia del podocito fueron inicialmente descritas en los pacientes con infección por VIH, y después en una forma idiopática de GC fue reconocida. Ambas formas tienen una morfología similar con fenotipo de podocitos alterados. Los factores etiológicos que pueden sumarse a la lista de posibles causas de GC, incluidas infecciones, medicamentos e isquemia aguda asociada a microangiopatía trombótica. Varios mecanismos han sido sugeridos que estén involucrados, incluyendo la lesión intrínseca de los podocitos (por ejemplo, la expresión intracelular de un genoma viral, disregulación de la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial) o lesión extrínseca (desregulación del sistema inmune, liberación de citocinas desde células infectadas en la circulación o el parénquima renal, isquemia y daño tóxico (14, 15, 17, 18, 19, 20).

El término de colapso glomerular fue introducido por Weiss, en 1986, al describir un complejo clínico-patológico inusual de síndrome nefrótico grave, insuficiencia renal rápidamente progresiva, y colapso glomerular. Morfológicamente, presenta un patrón acentuado de lesión. La luz capilar glomerular está ocluida por un plegamiento y colapso de las membranas basales glomerulares que es más a menudo global que segmentario, sin predilección por los segmentos perihiliares. Este colapso de la membrana basal glomerular está mejor delineado con el uso de PAS o la tinción de plata metenamina de Jones. La naturaleza aguda de la lesión glomerular es evidente por la ausencia del incremento apreciado en la matriz extracapilar o mesangial. El colapso glomerular debe estar acompañado por el descubrimiento de hipertrofia e hiperplasia de los podocitos externos, los cuales tienen agrandamiento, núcleo abierto vesicular con nucleolo frecuente, las formas binucleadas ocasionales, y raras figuras mitóticas. Los podocitos pueden ser tantos como para llenar el espacio urinario, formando pseudo-

semilunas, y a menudo contienen gotitas prominentes de proteínas de resorción prominentes intracitoplasmáticas (14, 15, 17, 18, 19, 20).

1.8 LESIONES PULMONARES EN GLOMERULOPATÍA COLAPSANTE

La GC es una entidad bien caracterizada, siendo las características histopatológicas necesarias para confirmar el diagnóstico clínico presuntivo. Se ha realizado un modelo experimental de daño glomerular de este tipo mediante la utilización de factores circulantes de pacientes con GC a ratas. En este estudio se realizó el fraccionamiento del suero de pacientes con GC y pacientes sanos, hasta llegar a una concentración final de proteínas, la diferencia entre ellos fue la presencia de una proteína A detectada en los pacientes con GC. Este concentrado final de proteínas fue inyectado en ratas. Los resultados fueron la presencia de GC en las ratas a las que se les inyectó el suero de los pacientes enfermos. Además, en la autopsia de las ratas se encontró infiltrado mononuclear en los pulmones, de localización perivascular, peribronquial y por debajo de la pleura visceral. La discusión de este trabajo es la posibilidad de que la GCs sea parte del grupo de enfermedades sistémicas por la afección renal y pulmonar, y que esto sea debido a la presencia de factores circulantes sanguíneos aún no bien definidos que afecten a las células epiteliales viscerales del riñón y que induzcan la proliferación de tejido linfoide no neoplásico en los pulmones (29).

2. JUSTIFICACIÓN

La GC es un subtipo del espectro de las podocitopatías, al establecer a esta entidad dentro de este grupo de enfermedades se da por entendido que es una enfermedad que causa la lesión de los podocitos y causa una proliferación de ellos, y también que es una enfermedad limitada a este sitio y que a posteriori causará alteraciones hidroelectrolíticas y osmóticas con consecuencias sistémicas.

Lo que se propone en este trabajo de investigación es que la GC no solo tiene implicaciones y cambios morfológicos a nivel renal (glomerular), sino que también, debido a factores humorales séricos aún no definidos, cause lesión en el parénquima pulmonar, comportándose de una forma distinta a la de las podocitopatías y teniendo características de otras enfermedades sistémicas.

La base de este trabajo es la demostración de lesiones linfoides pulmonares en ratas de experimentación con inducción de GC mediante la inyección de suero de pacientes con esta misma enfermedad. No hay informado ningún estudio similar en humanos, lo cual hace único a este trabajo.

La ausencia de informes en humanos es debido al hecho de que la sospecha clínica de GC se confirma con el estudio histopatológico, y no se realiza biopsia pulmonar, otro impedimento es son pocos los casos en los que después de fallecido el paciente se le practique el estudios anatomopatológico de autopsia.

La importancia de este trabajo es saber sí en el humano sucede lo mismo que en trabajo experimental antes descrito, lo cual reforzaría la idea de que la GC no solo afecta a los riñones, sino que sea una enfermedad sistémica mediada por un factor humoral y que pueda afectar otros órganos, como sucede con la enfermedad de Goodpasture, enfermedades reumáticas, enfermedades vasculares, enfermedades de la colágena, inmunodeficiencias e infecciones virales; esto revolucionaría por completo los libros de nefrología, y por supuesto, ayudaría a los pacientes afectados con esta enfermedad ya que el enfoque de tratamiento y pronóstico también debe cambiar.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿En las muestras pulmonares de casos de autopsias con diagnóstico de GC hay lesiones linfoides a diferencia de los casos de esclerosis focal y segmentaria de otras variedades histológicas?

4. HIPÓTESIS

En las muestras pulmonares de casos de autopsias con diagnóstico de GC hay lesiones linfoides a diferencia de los casos de esclerosis focal y segmentaria de otras variedades histológicas.

5. OBJETIVO

Demostrar que las muestras pulmonares de casos de autopsias con diagnóstico de GC hay lesiones linfoides a diferencia de los casos de esclerosis focal y segmentaria de otras variedades histológicas.

6. MATERIAL Y MÉTODO

Este es un estudio retrospectivo, unicéntrico, de serie de casos, realizando la búsqueda de los casos con diagnóstico de “riñones terminales” y de “GC” de los archivos de estudios anatomopatológicos de autopsias del servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México de los años 2000 a 2007.

Se encontraron 52 casos con los diagnósticos antes mencionados, de los cuales en algunos casos se realizó la reclasificación de las entidades anatomopatológicas en algunas laminillas de cortes histológicos de riñones en los que aún se podía realizar un diagnóstico, ya que hubo varios casos en los que fue imposible reclasificar debido a proceso de deterioro renal avanzado.

Los estudios de autopsia constan de un protocolo escrito (compuesto de un número de serie, la ficha de identificación de finado, los diagnósticos anatomopatológicos finales, un resumen clínico, estudios de laboratorio y gabinete, y los hallazgos macroscópicos y microscópicos encontrados), bloques en parafina de los órganos y sus correspondientes cortes histológicos.

Todos los órganos fueron fijados en formaldehído al 10%, éstos fueron incluidos en parafina, cortados (3 μ m), y teñidos con hematoxilina y eosina; los cortes correspondientes a los riñones, además fueron teñidos con Tricrómico de Masson, Ácido periódico de Schiff y Tinción de Plata de Jones.

De estos 52 casos (100%) se realizó la revisión de laminillas con cortes histológicos, de los cuales se identificaron 20 casos (38.461 %) que correspondieron a podocitopatías, de ellos se realizó la revisión de los protocolos de autopsia y nueva revisión de laminillas, de los cuales 12 casos (23.076%) fueron clasificados como glomerulopatías colapsantes y 8 casos (15.384%) fueron clasificados GSFS.

Al realizarse el estudio histopatológico de autopsia, además de contar con cortes histológicos de ambos riñones, también se cuenta con los cortes histológicos de todos los órganos del cuerpo, incluyendo los pulmones, así que se realizó la búsqueda intencionada de lesiones pulmonares, principalmente el infiltrado mononuclear, tanto en los casos de GC (casos problema) como en los casos de GSFS (casos testigo).

7. RESULTADOS

En el análisis anatopatológico de estudio de autopsia final total son 20 casos (100%) con diagnóstico de enfermedades de células epiteliales viscerales, de los cuales 12 casos (60%) corresponden a glomerulopatías colapsantes y 8 casos (40%) a glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Del subgrupo de glomerulopatías colapsantes (12 casos - 100%), 4 casos (33.3%) fueron del sexo femenino y 8 casos (66.6%) fueron del sexo masculino; edad mínima de 17 años; edad máxima de 54 años; promedio de 27.4 años de edad; mediana de 25 años. Ninguno de ellos asociado a infección por virus de inmunodeficiencia humana. La asociación con algún tipo de droga fue de 3 casos (25%). El tiempo de evolución tiene un rango de 1 a 7 meses. Once de los casos recibieron tratamiento con diálisis peritoneal y uno de ellos no aceptó la terapia.

Del subgrupo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (8 casos - 100%), 5 casos (62.5%) fueron del sexo femenino y 3 casos (37.5%) fueron del sexo masculino; edad mínima de 17 años; edad máxima de 45 años; promedio de 29 años de edad; mediana de 30 años. Ninguno de ellos asociado a infección por virus de inmunodeficiencia humana. La asociación con algún tipo de droga fue de 1 caso (12.5%). El tiempo de evolución tiene un rango de 2 a 60 meses. Siete de los casos recibieron tratamiento con diálisis peritoneal y uno de ellos no aceptó la terapia.

Se realizó la búsqueda intencionada de lesiones linfoides pulmonares asociadas a enfermedad de células epiteliales viscerales (podocitopatías), de tipo perivascular, peribronquial o subpleural, las cuales fueron ausentes en los pulmones de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (0/8 casos – 0%) y siendo encontradas en pulmones de 2 casos de glomerulopatía colapsante (2/12 casos – 16%).

8. DISCUSIÓN

Las enfermedades de células epiteliales viscerales conforman un grupo de enfermedades conformada por 5 variedades de la enfermedad, que solo son un espectro distinto de la misma enfermedad.

En humanos, no hay hasta el momento un hecho comprobable de que la glomerulopatía colapsante pueda ser un grupo separado a la clasificación actual, pero un estudio en ratas (29) evidenció que ratas a las que se les indujo glomerulopatía colapsante por inyección de suero de pacientes con la misma enfermedad presentaron infiltrado inflamatorio peribronquial, perivascular o subpleurales.

No hay estudios en humanos previos a este en el que se estudien en conjunto riñones y pulmones de pacientes con glomerulopatía colapsante, tampoco hay estudios en el que comparen pulmones de pacientes glomerulopatía colapsante con pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

En el presente estudio se encontraron 2 casos con infiltrado linfoide pulmonar asociado glomerulopatía colapsante, que representa el 16%.

No se sabe la causa de la asociación de glomerulopatía colapsante con el infiltrado linfoide pulmonar, aunque la posibilidad propuesta es que sea debida a factores humorales.

Esperamos que este estudio sea la base para definir a la glomerulopatía colapsante como una variedad de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria o para clasificarla como una enfermedad aparte.

ABREVIATURAS

GC = Glomerulopatía colapsante

GSFS = Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

H&E = Hematoxilina eosina

TM = Tricrómico de Masson

Tabla 1. Datos clínicos de pacientes con glomerulopatía colapsante y glomeruloesclerosis segmentaria.

	DX	INFILTRADO PULMONAR	EDAD	SEXO	VIH	DROGAS	AHF's	APPs	EVOLUCIÓN (MESES)	DIALISIS	TRASPLANTE	COMPLICACIÓN MÉDICA	COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA
Caso 1	Colapsante	No	17	F	No	No	No	No	7	Si	No	Si	No
Caso 2	Colapsante	No	19	M	No	No	No	No	3	Si	No	Si	No
Caso 3	Colapsante	No	25	M	No	No	No	No	1 día	No	No	Si	No
Caso 4	Colapsante	No	26	M	No	No	Padre y Madre diabéticos	No	3	Si	No	Si	No
Caso 5	Colapsante	No	28	M	No	Cocaína, Marihuana, L.S.D. y solventes	No	Alcohol	5	Si	No	Si	No
Caso 6	Colapsante	Si	25	M	No	No	No	No	36	Si	No	No	Si
Caso 7	Colapsante	No	42	F	No	Insecticidas	No	No	2	Si	No	No	Si
Caso 8	Colapsante	Si	54	F	No	No	No	No	3	Si	No	No	Si
Caso 9	Colapsante	No	17	F	No	No	No	Eclampsia	2	Si	No	Si	No
Caso 10	Colapsante	No	34	F	No	No	Madre diabética	No	3	Si	No	No	Si
Caso 11	Colapsante	No	24	M	No	No	No	No	1	Si	No	Si	No
Caso 12	Colapsante	No	18	M	No	Piedra	No	Alcohol	6	Si	No	Si	No
Caso 13	Focal y Segmentaria	No	33	F	No	No	No	No	7	Si	No	Si	No
Caso 14	Focal y Segmentaria	No	34	F	No	Inhalantes	Madre diabética	No	60	Si	No	Si	No
Caso 15	Focal y Segmentaria	No	23	M	No	Marihuana y cocaína	No	No	1 mes	Si	No	No	Si
Caso 16	Focal y Segmentaria	No	36	M	No	No	No	NO	4	Si	No	Si	No
Caso 17	Focal y Segmentaria	No	18	M	No	No	No	No	2	Si	No	Si	No
Caso 18	Focal y Segmentaria	No	45	F	No	No	No	HAS	12	No	No	Si	No
Caso 19	Focal y segmentaria, con colapso focal	No	17	F	No	No	No	No	2	Si	No	Si	No
Caso 20	Focal y segmentaria, con colapso focal	No	27	F	No	No	No	No	36	Si	Si	No	Si

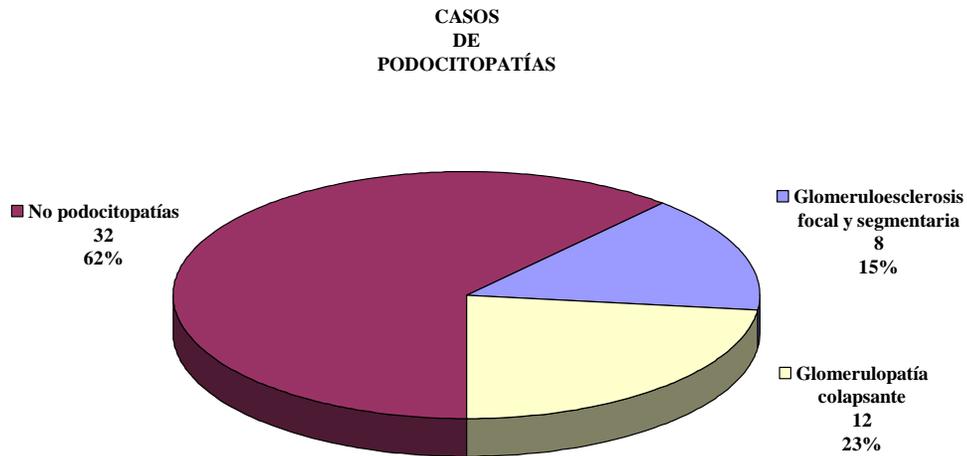
Tabla 2. Datos de laboratorio de paciente con glomerulopatía colapsante y glomerulosclerosis focal y segmentaria.

	HEMOGLOBINA (g/dL)	HEMATOCRITO (%)	ERITROCITOS (x10e6/uL)	LEUCOCITOS (x10e3/Ul)	PLAQUETAS (x10e3/uL)	GLUCEMIA (mg/dL)	UREA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	ALBÚMINA (g/dL)	POTASIO (mmol/L)	PROTEINURIA (CRUCES)
Caso 1	4	15	1.54	11	28.46	239	402	28.46	-	6.6	?
Caso 2	7.4	22.4	2.29	31.3	190	67	667.7	27.31	3.51	5.66	?
Caso 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?
Caso 4	9.1	23	-	-	159	71	317	43.87	4.21	7.8	?
Caso 5	3	10.1	1.18	4.8	133	142	524	50.3	3.7	6.2	?
Caso 6	7.4	22.7	-	7.7	105	145	607	25.98	-	3.88	?
Caso 7	5.9	-	-	6.2	63	166	321	14.5	-	-	?
Caso 8	7.5	24	-	4.8	9	67	150	28.84	-	3.09	?
Caso 9	7.1	21.6	2.72	7.4	182	94	250	24.29	3.04	5.71	?
Caso 10	7.8	22.5	-	16.5	131	108.1	10	213	-	2.94	?
Caso 11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?
Caso 12	4.3	12.1	1.51	2.5	79	130	-	Suprimido	2.9	5.43	?
Caso 13	5.4	16.9	1.93	9.4	-	96	295	13.93	-	6.14	?
Caso 14	8	42.2	-	9	309	81	216	20.65	-	-	?
Caso 15	5.8	16.6	1.85	13.1	209	85	390	26.41	-	6.15	?
Caso 16	7.5	22.4	2.4	15	107	99	653	40.1	-	-	?
Caso 17	9.1	29.1	3.03	14	358	-	-	-	-	-	?
Caso 18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?
Caso 19	4.3	15.3	1.72	7.1	237	226	462	37.8	-	-	?
Caso 20	7.4	19.4	-	12	-	176	82	?	-	6.4	?

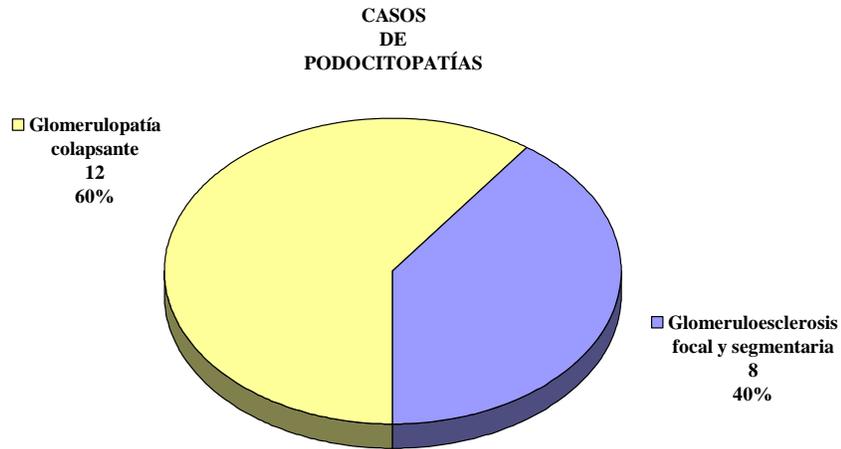


Gráfica

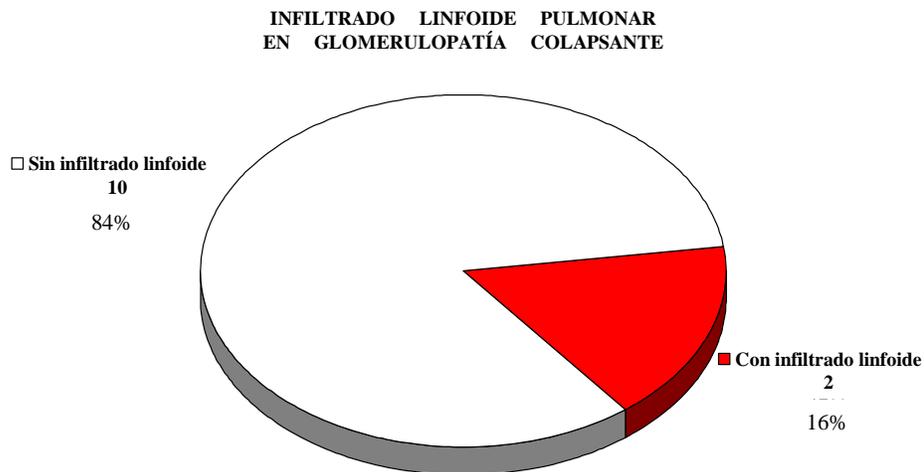
No. 1. Casos de riñones terminales reclasificados en podocitopatías y no podocitopatías



Gráfica No. 2. Reclasificados en podocitopatías y no podocitopatías más subclasificación de podocitopatías

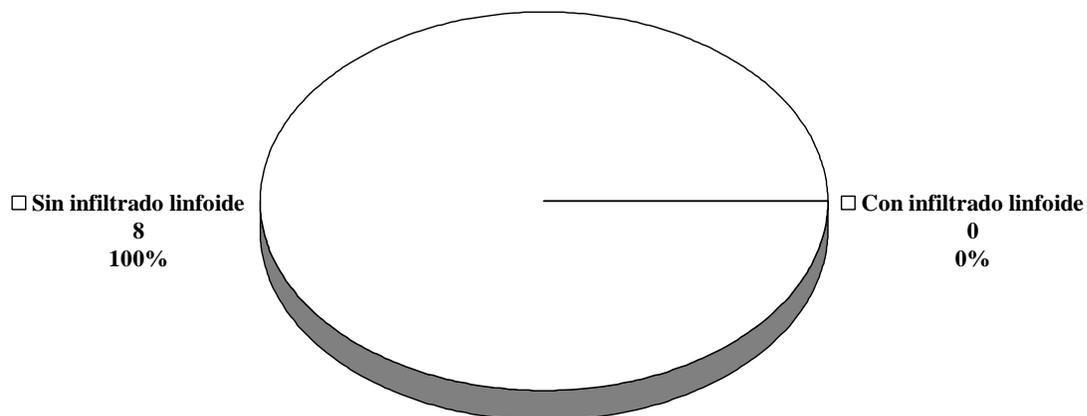


Gráfica No. 3. Reclasificados en podocitopatías y no podocitopatías más subclasificación de podocitopatías



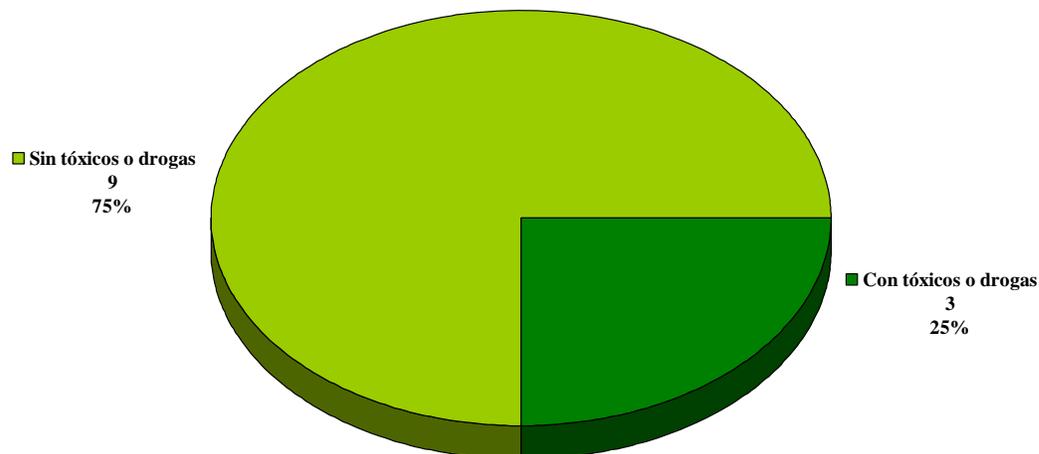
Gráfica No. 4. Casos con infiltrado linfoide asociado a glomerulopatía colapsante

**INFILTRADO LINFOIDE PULMONAR EN
GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA**



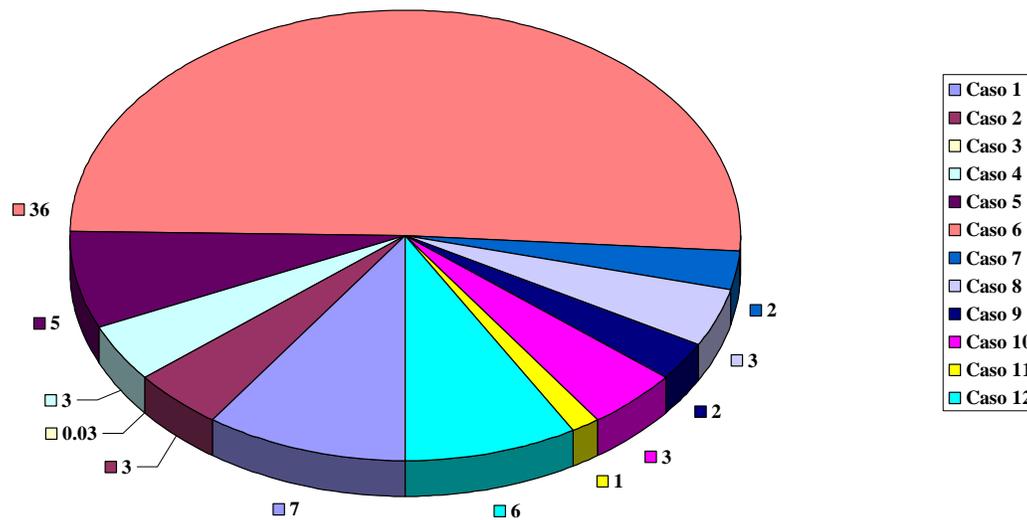
Gráfica No. 5. Casos con infiltrado linfoide asociado a glomeruloesclerosis focal y segmentaria

**CASOS DE GLOMERULOPATÍA COLAPSANTE
ASOCIADOS A TÓXICOS O DROGAS**

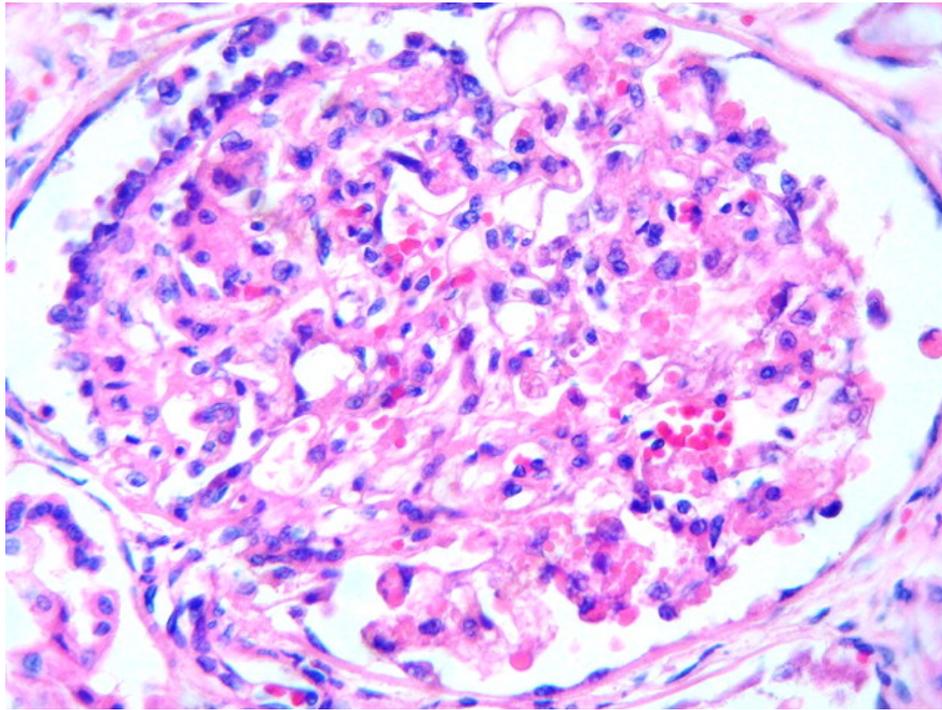


Gráfica No. 6. Casos de glomerulopatía colapsante asociados a tóxicos o drogas

MESES DE EVOLUCIÓN DE LOS CASOS
DE GLOMERULOPATÍA COLAPSANTE

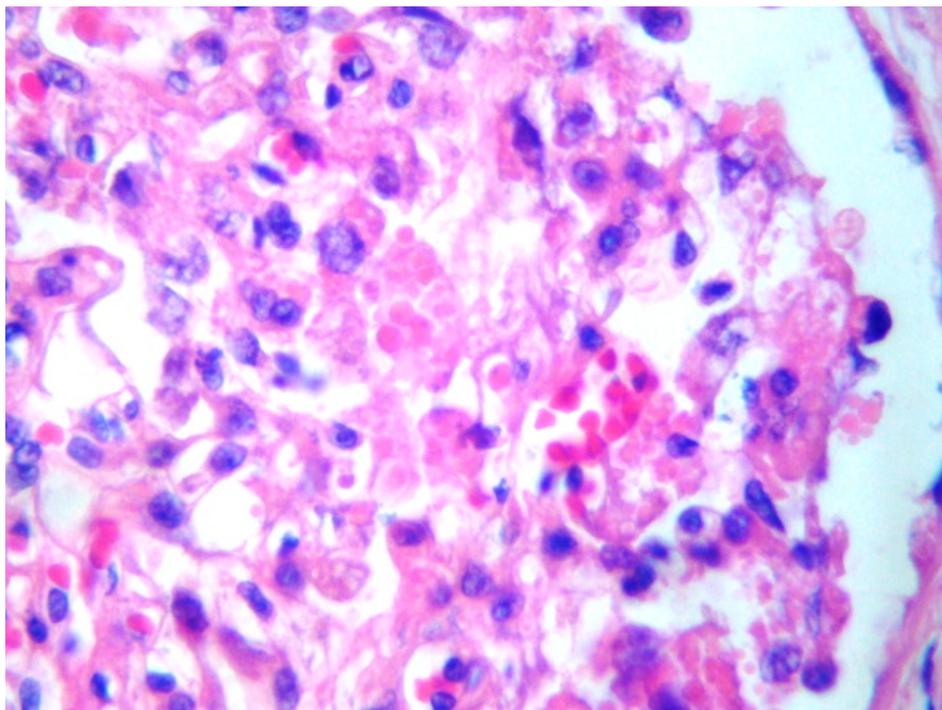


Gráfica No. 7. Tiempo de evolución clínica de los casos en glomerulopatía colapsante



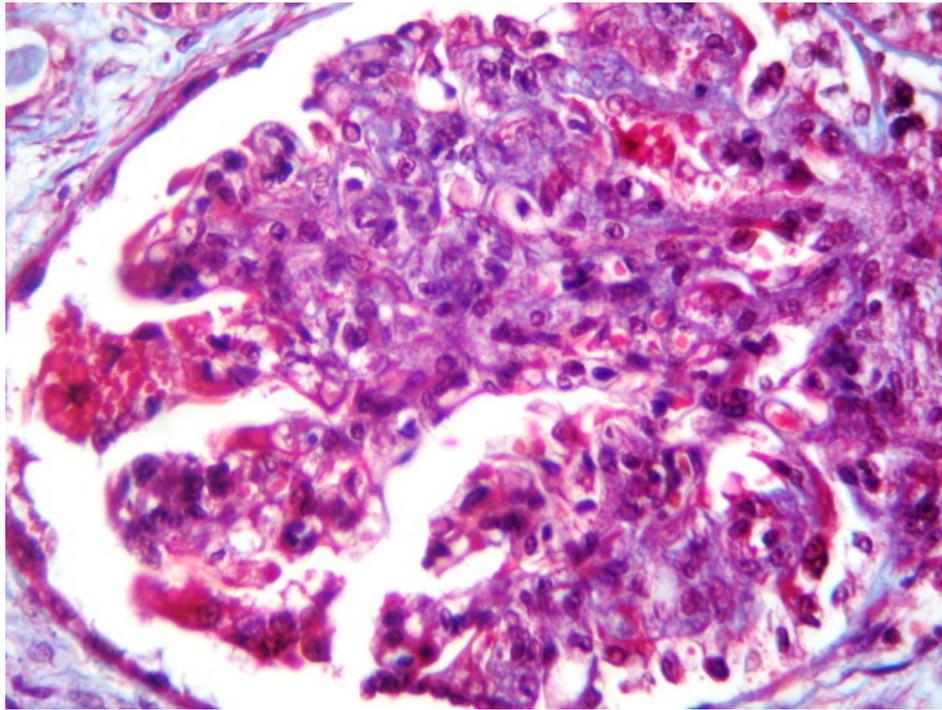
Fotografía No. 1.

Glomérulo renal con glomerulopatía colapsante (H&E)



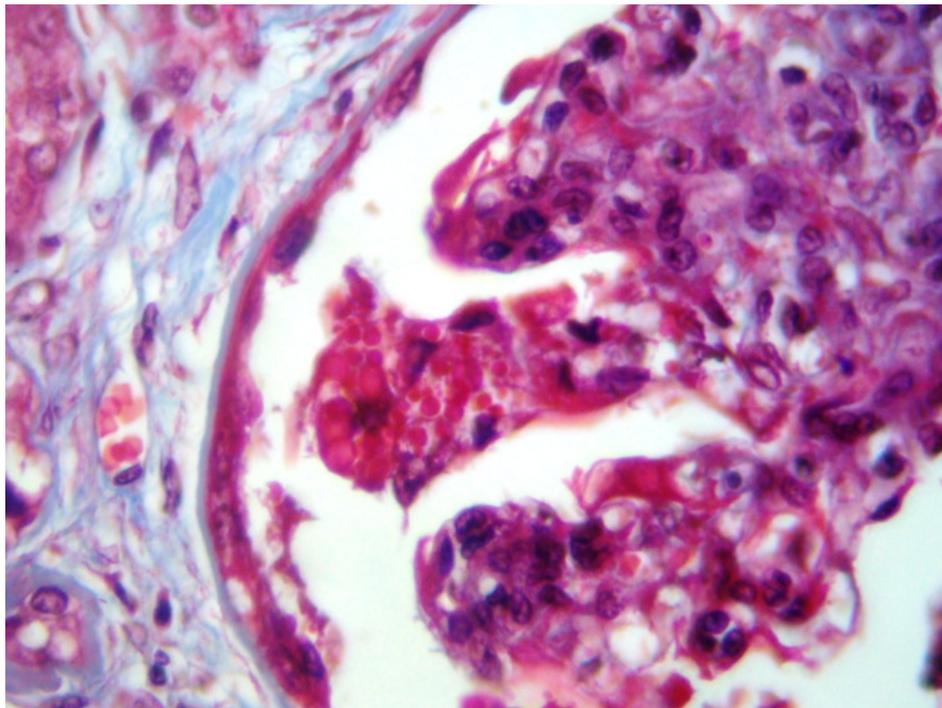
Fotografía No. 2

Glomerulopatía colapsante con células epiteliales viscerales con glóbulos hialinos (H&E)



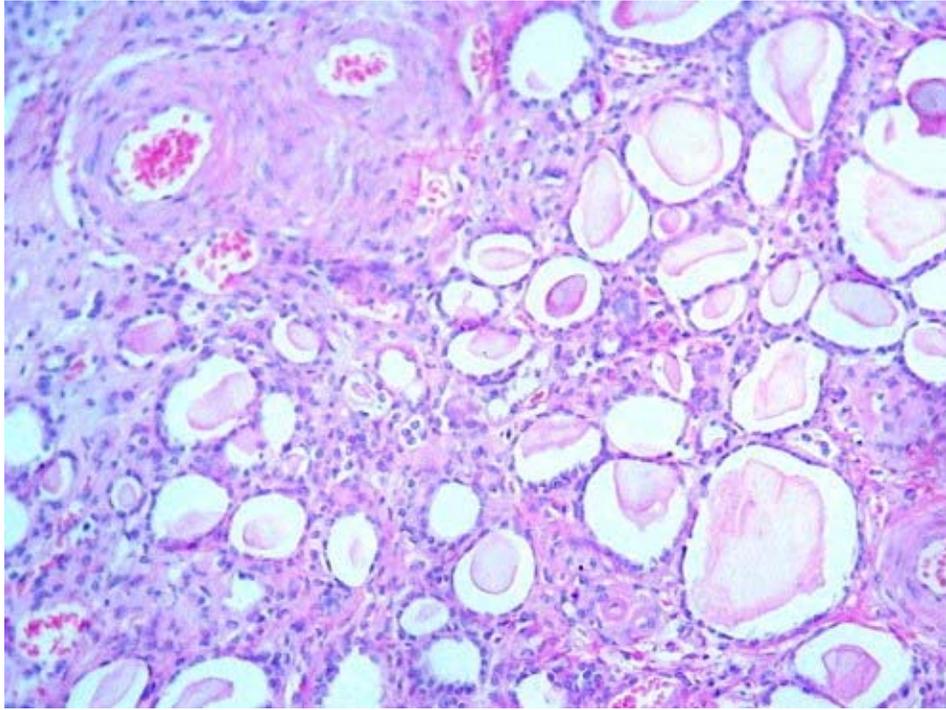
Fotografía No. 3.

Glomérulo renal con glomerulopatía colapsante (TM)



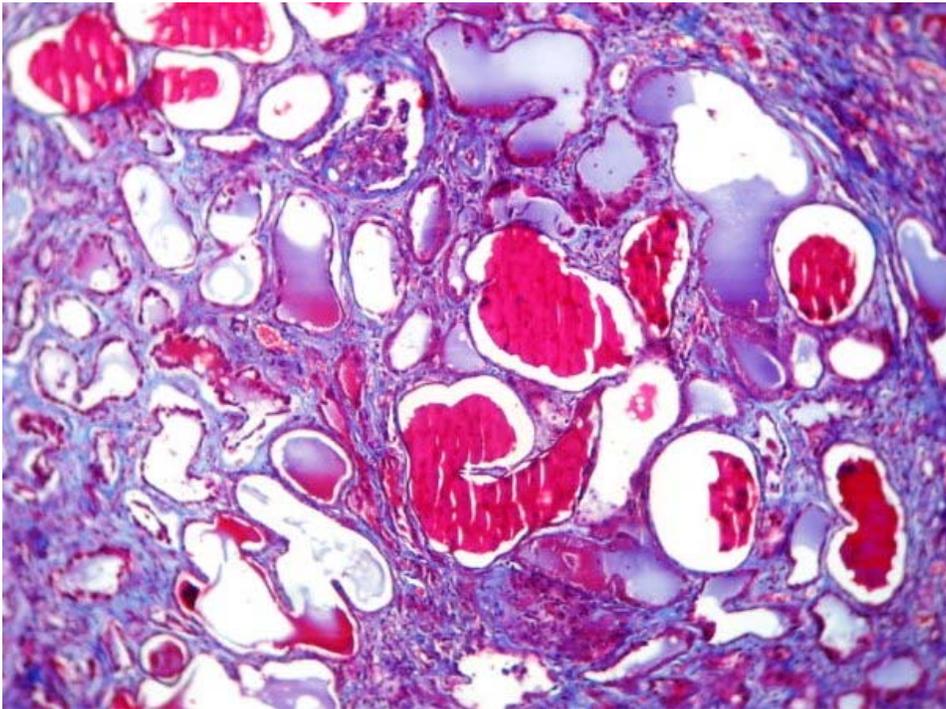
Fotografía No. 4

Glomerulopatía colapsante con células epiteliales viscerales con glóbulos hialinos (TM).



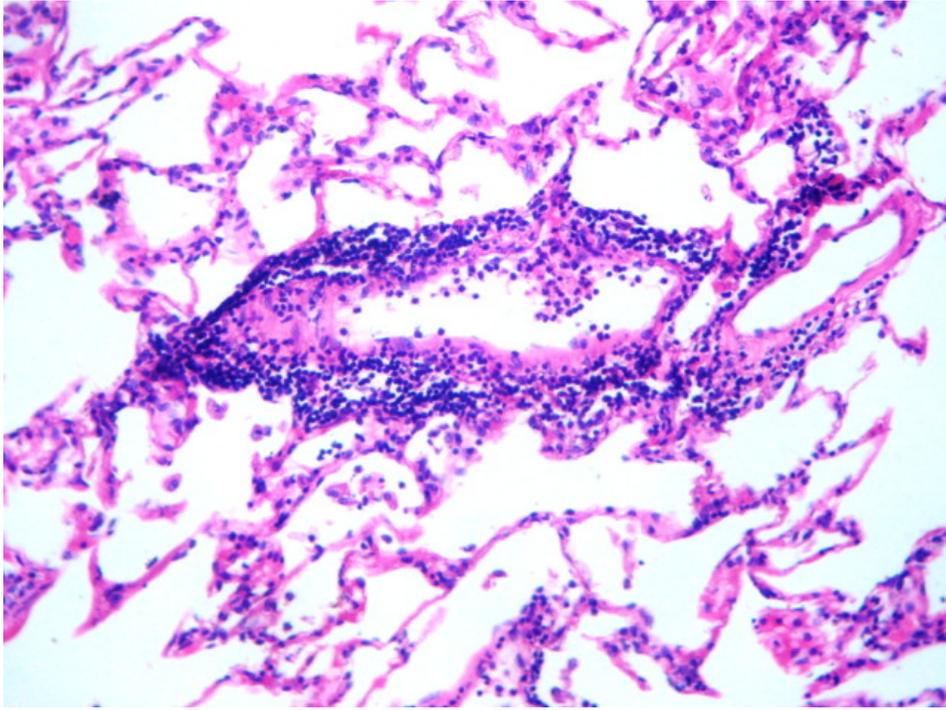
Fotografía No. 5

Atrofia tubular en glomerulopatía colapsante (H&E)



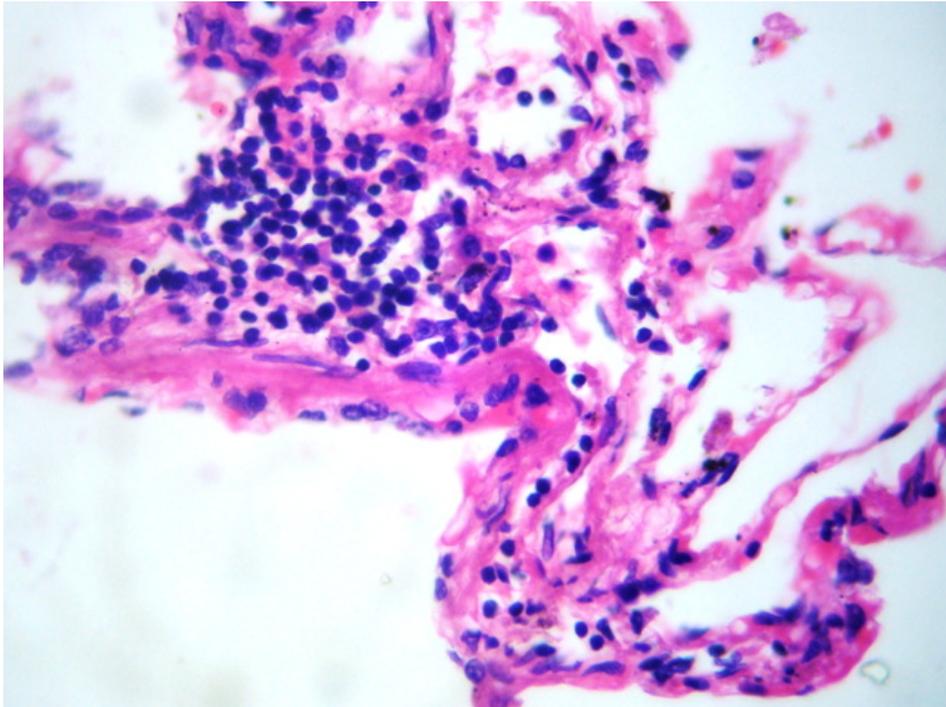
Fotografía No. 6

Atrofia tubular en glomerulopatía colapsante (TM)



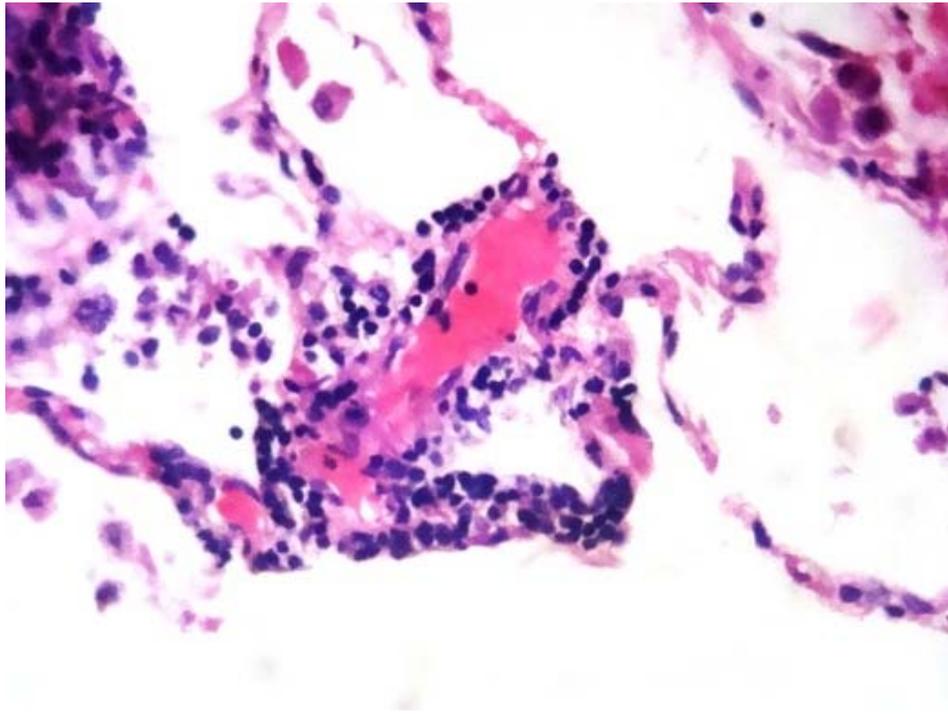
Fotografía No. 7

Pulmón del Paciente Caso 6, infiltrado linfoide perivascular



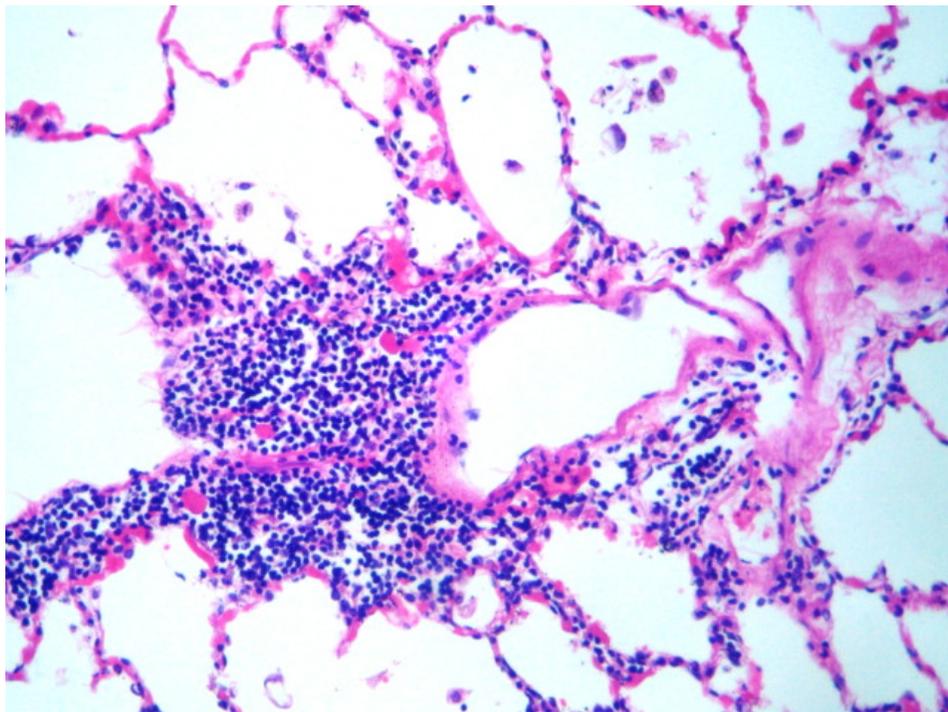
Fotografía No. 8

Pulmón del Paciente Caso 6, infiltrado linfoide subpleural



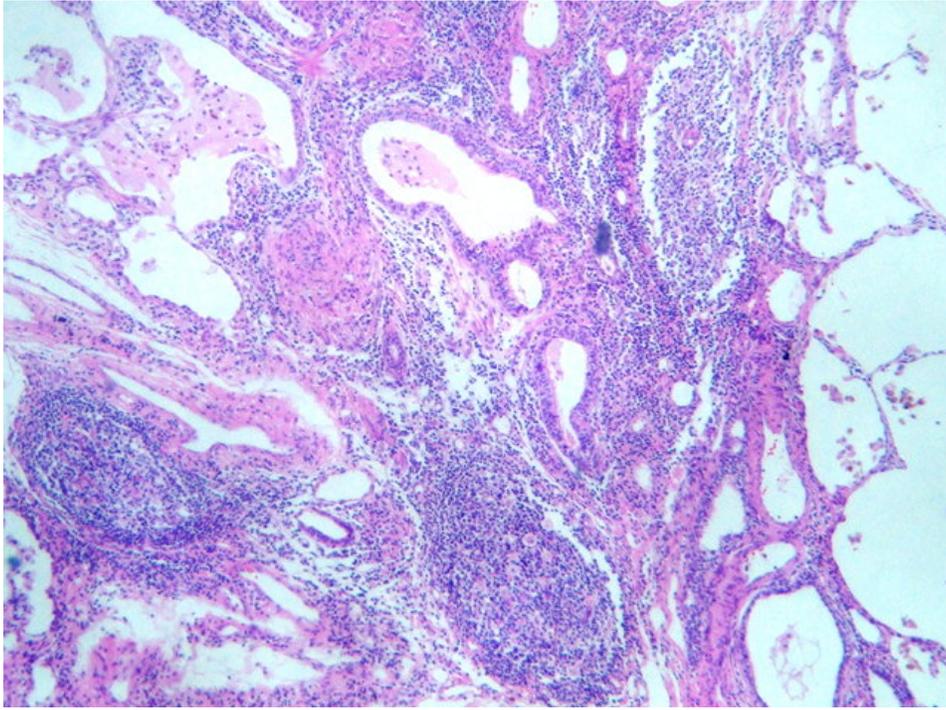
Fotografía No. 9

Pulmón del Paciente Caso 6, infiltrado linfoide perivascular



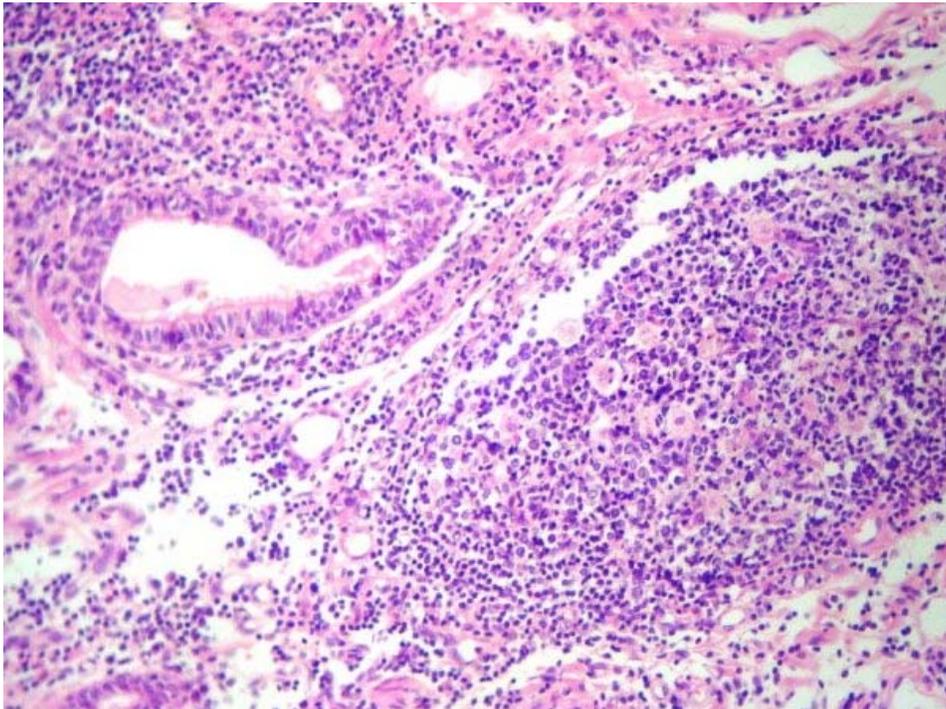
Fotografía No. 10

Pulmón del Paciente Caso 6, infiltrado linfoide perivascular



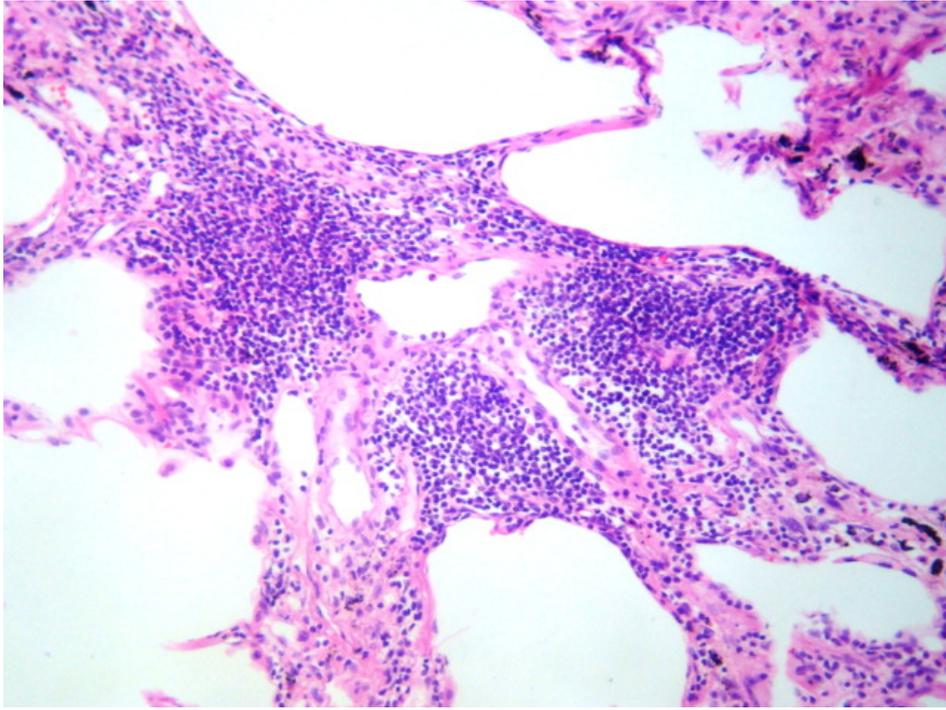
Fotografía No. 11.

Pulmón del Paciente Caso 8, infiltrado linfoide con formación de folículos



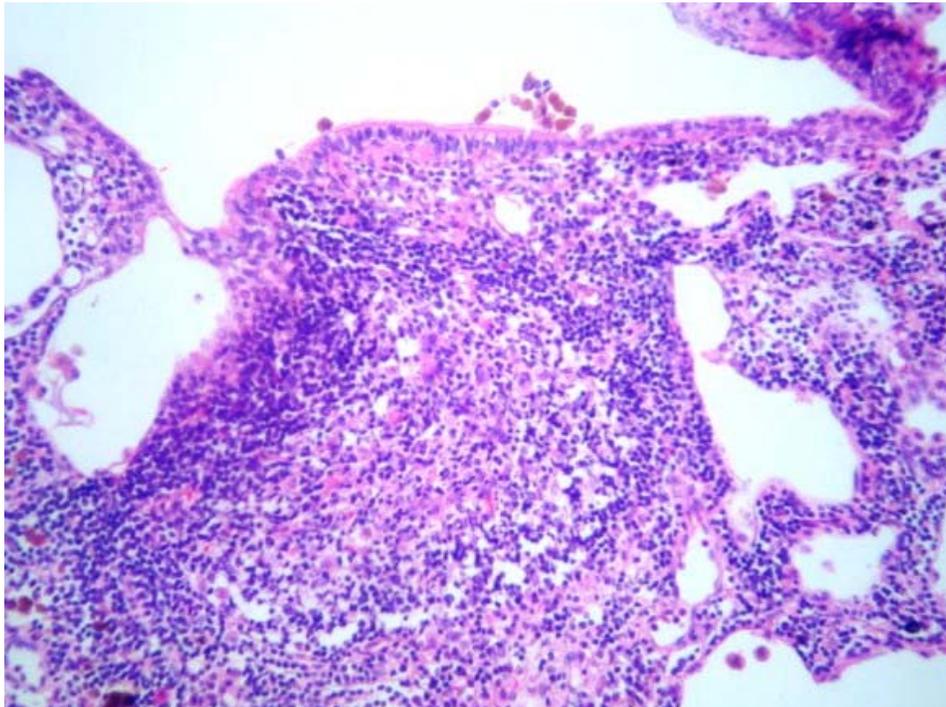
Fotografía No. 12

Pulmón del Paciente Caso 8, infiltrado linfoide con formación de folículos



Fotografía No. 13

Pulmón del Paciente Caso 8, infiltrado linfoide perivascular



Fotografía No. 14

Pulmón del Paciente Caso 8, infiltrado linfoide peribronquial

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Mills, Stanley. *Histology for pathologist*. Lippincott - Williams. United States of America. 2007. 1272 p.p..
- 2 Hermann Pavenstädt, Wilhelm Kriz, Matthias Kretzler. *Cell Biology of the Glomerular Podocyte*. *Physiol Rev* 83:253-307, 2003.
- 3 Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Kim K, Mundel P. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends Cell Biol*. 2007 Sep 3.
- 4 Mundel P, Kriz W. Structure and function of podocytes: an update. *Anat Embryol (Berl)* 192(5):385-97, 1995.
- 5 Barisoni L, Kopp JB. Update in podocyte biology: putting one's best foot forward. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2(3):251-8, 2003.
- 6 Koichiro Ichimura, Hidetake Kurihara, Tatsuo Sakai. Actin Filament Organization of Foot Processes in Rat Podocytes. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 51(12): 1589–1600, 2003.
- 7 Peter Mundel and Stuart J. Shankland. Podocyte Biology and Response to Injury. *J Am Soc Nephrol* 13:3005-3015, 2002.
- 8 Asanuma K, Mundel P. The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol* 7(4):255-9, 2003.
- 9 Jean Bariéty, Patrick Bruneval, Gary S. Hill, Chantal Mandet, Christian Jacquot, Alain Meyrier. Transdifferentiation of Epithelial Glomerular Cells. *J Am Soc Nephrol* 14:42-47, 2003.
- 10 Stuart J. Shankland, Gunter Wolf. Cell cycle regulatory proteins in renal disease: role in hypertrophy, proliferation, and apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 278(4):515-529, 2000.
- 11 Karlhans Endlich, Wilhelm Kriz, Ralph Witzgall. Update in podocyte biology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:331-340.
- 12 Scharpé J, Maes B, Van Damme B. The podocyte: from bench to bedside. *Acta Clin Belg*. 60(2):86-93, 2005.
- 13 Jordan A. Kreidberg. Podocyte Differentiation and Glomerulogenesis. *J Am Soc Nephrol* 14:806-814, 2003
- 14 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.
- 15 Vivette D'Agati. Pathologic Classification of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Seminars in Nephrology* 23(2):117-134, 2003.
- 16 Martin R. Pollak. Inherited Podocytopathies: FSGS and Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 13:3016–3023, 2002.
- 17 Mamdouh Albuqumi, Timothy J. Soos, Laura Barisoni, Peter J. Nelson. Collapsing Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 17:2854–2863, 2006.
- 18 Laura Barisoni, Michele Mokrzycki, Leonada Sablay, Michio Nagata, Harold Yamase, Peter Mundel. Podocyte cell cycle regulation and proliferation in collapsing glomerulopathies. *Kidney International* 58:137–143, 2000.
- 19 Laura Barisoni, Michael P. Madaio, Maria Eraso, David L. Gasser, Peter J. Nelson. The kd/kd Mouse Is a Model of Collapsing Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 16:2847–2851, 2005.
- 20 Ávila-Casado MC. Glomerulopatía colapsante: Una nueva entidad asociada a síndrome nefrótico e insuficiencia renal terminal. *Rev Invest Clin* 51(6): 367-373, 1999.
- 21 Yang Y, Gubler MC, Beaufile H. Dysregulation of podocyte phenotype in idiopathic collapsing glomerulopathy and HIV-associated nephropathy. *Nephron*. 2002 Jul;91(3):416-23.
- 22 Laurinavicius, Arvydas; Hurwitz, Shelley; Rennke, Helmut G. Collapsing glomerulopathy in HIV and non-HIV patients: A clinicopathological and follow-up study. *Kidney International*. 56(6):2203-2213, December 1999.
- 23 Ting-Chi Lu, John Cijiang He, Paul E. Klotman. Podocytes in HIV-Associated Nephropathy. *Nephron Clinical Practice* 106:67-71, 2007.
- 24 Laura Barisoni, Jeffrey B. Kopp. Pathogenesis and Treatment of HIV-Associated Renal Diseases: Lessons from Clinical and Animal Studies, Molecular Pathologic Correlations, and Genetic Investigations. *Ann Intern Med*. 139:214-226, 2003.
- 25 Chun-Fu Lai, Jenq-Wen Huang, Wei-Chou Lin, Chien-Ching Hung, Tzong-Shinn Chu. Human Immunodeficiency Virus-associated Nephropathy. *Journal of the Formosan Medical Association* 105(8):680-684, 2006.
- 26 Bravo Zuñiga, Jessica; Cieza Zeballos, Javier; Ferrufino Llach, Juan. Nefropatía asociada a VIH: Reporte de un caso. *Rev Med Hered* 15(1):51, 2004.
- 27 R. Tandon, I. Levental, C. Huang, F. J. Byfield, J. Ziembicki, J. R. Schelling, L. A. Bruggeman, J. R. Sedor, P. A. Janney, and R. T. Miller. HIV infection changes glomerular podocyte cytoskeletal composition and results in distinct cellular mechanical properties. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: F701-F710, 2007. First published October 17, 2006.
- 28 Michael J. Ross, Paul E. Klotman. Recent Progress in HIV-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 13:2997-3004, 2002.
- 29 Ávila-Casado, Pérez-Torres, Aurón, Zepeda-Rodríguez, Soto-Abraham, Soria, Hernández, Chávez-Rentería, Mussali-Galante, Ávila-Costa, Fortoul. Pulmonary lymphoid lesions in an experimental model of collapsing glomerulopathy in rats. *Histology and histopathology (Cellular and Molecular Biology)* 19:71-775, 2004.