



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

***“GLOMERULOPATIAS ASOCIADAS A ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE
LA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR. CAUSALIDAD O CASUALIDAD”***

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

REGINA CANADE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
TUTOR: DRA. MARÍA VIRGILIA SOTO ABRAHAM



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dra. María Virgilia Soto Abraham
Tutora de tesis

Dedicatoria

A mis padres Isabel Hernández Lira y Víctor Hernández Puga por dejarme la mejor herencia que es el estudio, por el gran esfuerzo que han hecho para que pueda valerme por mi misma, todo mi amor para ustedes.

A mis hermanas Frida y Yuri por ser las mejores del mundo, las amo con todo mi corazón y recuerden unidas hasta el fin, siempre estaré ahí cuando lo necesiten.

Al Lic. Alberto Nava Galindo por su apoyo incondicional día a día por impulsarme con amor y darme ánimos para seguir adelante en los momentos difíciles, por enseñarme a ver la vida de una manera positiva.

A mis amigas Rosi y Lili por estar siempre al pendiente de que todo salga bien por escuchar y dar consejos por ser simplemente como son.

A la Dra. Virgilia Soto Abraham por ser un ejemplo a seguir e inculcarnos siempre el sentido de la responsabilidad y el compromiso con nuestro trabajo.

Abreviaturas

GEFyS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria

AEMBG: alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular

MB: membrana basal

MBG: membrana basal glomerular

COL4A3: colágena 4 a 3

COL4A4: colágena 4 a 4

COL4A5: colágena 4 a 5

EMD: enfermedad de membrana delgada

HFB: hematuria familiar benigna

SA: síndrome de Alport

SALX: síndrome ligado al sexo

IgA: inmunoglobulina A

SX: síndrome

PAS: acido periódico de shif.

Índice de tablas

Tabla 1.....25

Tabla 2.....26

Tabla 3.....27

Tabla 4.....28

Tabla 5.....29

Índice de figuras

| | |
|----------------------|-----------|
| Figura 1..... | 16 |
| Figura 2..... | 17 |
| Figura 3..... | 18 |
| Figura 4..... | 19 |
| Figura 5..... | 20 |
| Figura 6..... | 21 |

Índice

| | |
|--|-----------|
| Resumen..... | 8 |
| Introducción..... | 9 |
| Antecedentes..... | 9 |
| Membrana basal glomerular..... | 9 |
| Componentes intrínsecos..... | 10 |
| Alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular..... | 11 |
| Espectro clínico..... | 12 |
| Fenotipo leve: hematuria familiar benigna..... | 12 |
| Fenotipo intermedio..... | 12 |
| Fenotipo severo: Síndrome de Alport..... | 13 |
| Patogénesis..... | 13 |
| Histopatología (Síndrome de Alport)..... | 14 |
| Microscopia óptica..... | 14 |
| Inmunofluorescencia..... | 15 |
| Microscopía electrónica..... | 15 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 22 |
| JUSTIFICACION..... | 22 |
| Hipótesis..... | 23 |
| Objetivos..... | 23 |
| Material y métodos..... | 24 |
| Variables..... | 24 |
| Consideraciones..... | 24 |

| | |
|--------------------------|-----------|
| Resultados..... | 25 |
| Discusión..... | 31 |
| Conclusiones..... | 31 |
| Referencias..... | 33 |

Resumen

Algunos reportes confirman que las alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular se ha encontrado asociada a otras enfermedades glomerulares tales como Enfermedad de cambios mínimos, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, nefropatía por IgA y glomeruloesclerosis focal y segmentaria, ya que presentan el mismo riesgo que la población general de otras glomerulopatías. La asociación de dos lesiones glomerulares, se considera es la causa de que algunos pacientes desarrollen daño renal a edades más tempranas.

En este estudio se trató de buscar que tanto se han asociado algunas glomerulopatías a las alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular, ya que en la literatura mundial hay escasa información acerca de esta asociación y en México no existen trabajos realizados al respecto, por lo que se obtuvieron casos de membranas basales delgadas y síndrome de Alport que ya estaban corroborados por microscopia electrónica y se buscaron otras glomerulopatías asociadas con estos.

En la muestra estudiada se pudo observar que efectivamente hay nefropatías asociadas y en este caso las más comúnmente encontradas fueron glomeruloesclerosis focal y segmentaria en su mayor parte y nefropatía por igA lo que coincide con la literatura estudiada. Comprobando que estas glomerulopatías se asocian a las alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular podemos decir que estas dos glomerulopatías pueden estar ocasionando el daño renal al que progresan estos pacientes.

1.1 Introducción

La nefropatía secundaria a alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular (membranas delgadas) se encuentra entre las causas comunes de hematuria aislada en los pacientes pediátricos y adultos. Es una alteración genética, caracterizada por adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular y su diagnóstico se realiza mediante microscopia electrónica de especímenes tomados a través de una biopsia renal.

El cuadro clínico se presenta con hematuria, proteinuria leve y función renal normal por lo que cursan con un cuadro clínico usualmente benigno. Sin embargo hay algunos pacientes que progresan a insuficiencia renal.

La causa del daño renal en estos casos es desconocida y se cree que puede estar ocasionada por GEFyS y Nefropatía por IgA secundaria o bien por Nefropatía por IgA o síndrome de Alport mal diagnosticados.

A través de este trabajo se busca conocer la asociación entre estas glomerulopatías y AEMBG y determinar factores asociados a esta patología para poder dar información confiable y acertada de su comportamiento en nuestro medio y poder dar recomendaciones acerca de su diagnóstico y tratamiento.

1.2 Membrana basal glomerular

La MBG es una estructura trilaminar al igual que la membrana basal del alveolo pulmonar, está determinada por su localización entre dos capas continuas de células: una endotelial y otra epitelial, las cuales contribuyen en la vida intrauterina a su formación sintetizando la célula endotelial los componentes de la lámina rara interna y parte de la lámina densa, mientras que la célula epitelial aporta los elementos de la lámina rara externa y de la porción adyacente de la lámina densa; de la fusión de estos componentes resulta la estructura de trilaminar propia de la vida posnatal.

Alteraciones en este proceso conducen a la formación de membranas irregulares con defectos electro lúcidos en la lámina densa, propios de la enfermedad de Alport. La síntesis de los elementos de la membrana posnatal se atribuyen principalmente a las células epiteliales, su recambio ocurre cada 30 a 100 días y sus productos de degradación son removidos por las células mesangiales; en consecuencia, diferentes alteraciones de estas células producirán defectos de la membrana responsables de algunos cambios morfológicos observados en ciertas glomerulopatías.

En cortes de parafina tradicionales de 3 a 10 micras solo es posible identificarla utilizando coloraciones de PAS o PAS-metenamina de plata (Jones).

Componentes intrínsecos

- Colágeno tipo IV: esta proteína es el mayor componente de la membrana basal, a diferencia de otros tipos de colágeno no forma fibras y está constituido por monómeros con peso molecular de 550.000 a 600.000 daltons y está conformado por tres poli péptidos denominados cadenas alfa 3, alfa 4 y alfa 5, cada una con un peso molecular de 160.000 a 180.000daltons que ensamblados forman una triple hélice con aspecto de bastón de 400 nm de longitud con un dominio globular para constituir una trama que da lugar al andamiaje estructural básico de la membrana, sustrato fundamental de su función de barrera mecánica al cual se unen otros componentes proteínicos y proteoglicanos. 12
- Laminina: glicoproteína de 1.000.000 daltons de peso molecular, con forma de cruz, constituida por tres brazos cortos de 200.000 daltons de PM y 77 nm de longitud y un brazo largo de 400.000 daltons de PM y 37nm de longitud, unidos entre sí por puentes disulfuro. Se localiza principalmente en las láminas raras uniéndose a las de colágeno tipo IV en sitios aun no definidos. Sus funciones conocidas son facilitar la adhesión celular a la membrana basal y unirse a otras sustancias como el nidógeno, la entactina, los proteoglicanos, y la heparina. 12
- Nidógeno: es la glicoproteína más recientemente identificada, tiene un peso molecular de 150.000 Da; se une a moléculas de colágeno tipo IV y laminina por lo cual se cree que contribuye a estabilizar la estructura de la membrana. 12
- Entactina: glicoproteína sulfatada de 150.000 Da, localizada principalmente en las láminas raras asociadas a moléculas de laminina; debido a su localización se cree que actúa como proteína de anclaje facilitando la adhesión celular. 12
- Proteoglicanos: sustancias constituidas por una porción proteica unida covalentemente a glucosaminoglucanos, los cuales están formados a su vez por cadenas de disacáridos aminados repetitivos. En la MB predomina

el heparán sulfato, responsable del carácter polianiónico de la membrana y en consecuencia de su función de barrera eléctrica. 12

- Proteína ligadora de calcio: la presencia de calcio en la membrana es indispensable para garantizar su estabilidad molecular impidiendo la polimerización de la laminina. Recientemente se ha descubierto la presencia de una proteína ligadora de calcio denominada BM—40 en la membrana, cuya función es mantener este ion en su estructura. 12
- Auto antígeno de Goodpasture: es un poli péptido monomérico contra el cual reaccionan auto anticuerpos de pacientes con síndrome de Goodpasteure; está localizado en el dominio globular del colágeno tipo IV, que enmascara su presencia en individuos normales. Su presencia se demuestra mediante anticuerpos monoclonales, en membranas basales de asas capilares, cápsula de Bowman, y túbulos. 12

1.3 Alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular

La membrana basal delgada es la base morfológica del trastorno denominado “hematuria benigna familiar”, este término se ha utilizado para distinguir a estas familias de las afectadas por Síndrome de Allport ya que las personas afectadas tienen mejor pronóstico.1

Basado en aproximaciones directas e indirectas la prevalencia estimada de hematuria debida a HFB alcanza el 1% de la población 5, 6. Esta prevalencia implica que la enfermedad es una de las entidades más frecuentes que afecta al riñón después de las infecciones, la litiasis y la hipertensión.

Se ha demostrado que los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5 están implicados en distintas manifestaciones renales. Mutaciones en estos genes del colágeno IV afectan la estructura de la membrana basal glomerular (MBG) dando lugar a una nefropatía cuyos síntomas oscilan desde la hematuria aislada hasta la insuficiencia renal.

Estas alteraciones renales han sido consideradas históricamente como distintas entidades: *síndrome de Alport autosómico dominante*, *hematuria familiar benigna* y *portadores del síndrome de Alport autosómico recesivo*. Pero el conocimiento molecular de estas enfermedades ha hecho que podamos agruparlas bajo el epígrafe de «nefropatía del colágeno IV». Este hecho tiene importantes implicaciones en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la enfermedad.

Espectro clínico

- ***Fenotipo leve: hematuria familiar benigna***

Se han utilizado diversos términos para definir la entidad clínica consistente en micro hematuria persistente, mínima proteinuria, función renal normal, MBG adelgazada de forma uniforme e historia familiar con un patrón de herencia autosómico dominante: enfermedad de la membrana basal delgada, hematuria esencial benigna y hematuria familiar benigna.

El término enfermedad de la membrana basal delgada refleja una ultra estructura anormal pero común a muchas otras enfermedades renales. Por otra parte la presencia de hematuria en esta entidad no es persistente. Así el término que mejor refleja esta enfermedad es hematuria familiar benigna (HFB).⁴

La enfermedad de la membrana delgada (EMD) es probablemente la causa más común de hematuria aislada persistente y recurrente en niños y adultos y su prevalencia oscila de 1% al 14% dependiendo de la población estudiada ³.

Aproximadamente 2/3 de los pacientes con EMD padecen una forma autosómica dominante de la enfermedad denominada HFB. Al menos en el 40% de estas familias la enfermedad cosegrega con el locus *COL4A3/COL4A4* ^{3, 4}.

Basado en aproximaciones directas e indirectas la prevalencia estimada de hematuria debida a HFB alcanza el 1% de la población ^{5, 6}.

- ***Fenotipo intermedio***

El término benigno no siempre es apropiado para la HFB, ya que el 50% de adultos con esta enfermedad tiene algún grado de proteinuria así como el 6% de niños. Además, el 16% de adultos desarrollan proteinuria superior a 500 mg/d y el 17% tienen hipertensión. También se han publicado algunos casos de progresión a insuficiencia renal crónica terminal en edad adulta ^{6, 7}.

Estas complicaciones de la enfermedad son muy parecidas a las del SA. Además el aspecto de la MBG de los niños con SA es indistinguible del de la HFB, mostrando solamente adelgazamiento difuso de la misma. De hecho Hudson y

cols., en una revisión reciente del SA y el Sd. De Goodpasture consideran la HFB como una variante del SA 8.

- **Fenotipo severo: Síndrome de Alport**

La asociación de nefritis hereditaria y sordera fue definida por Alport como síndrome en 1927 9. Las anomalías clínicas y anatomopatológicas comprenden: hematuria persistente, proteinuria e insuficiencia renal progresiva, historia familiar de la enfermedad, hipoacusia, anomalías oculares, adelgazamiento y laminación de la MBG.

En algunos casos se asocia a tumores de músculo liso de esófago y genitales femeninos (leiomiomatosis). Se debe tener en cuenta que la hipoacusia o las anomalías oculares no están siempre presentes, lo cual complica el diagnóstico. Las mutaciones en el gen *COL4A5* son responsables del SA ligado al sexo (SALX) que da lugar al 85% de los casos de SA 9. Un 15% de los casos tienen un patrón de herencia autosómico, de los cuales un 14% son recesivos ARAS y un 1% dominante ambos causados por mutaciones en los genes *COL4A3* y *COL4A4* 7

1.3.1 Patogénesis

Las membranas basales están ensambladas a través de una red de colágeno IV junto a laminina, nidogen y proteoglicanos sulfatados. Los genes del colágeno IV van del *COL4A1* al *COL4A6* y codifican para 6 cadenas a que se expresan en diferentes membranas en diferentes estadios del desarrollo embrionario. 11

Estas cadenas forman unas moléculas de tres hélices llamadas protómeros que consisten en $\alpha 1, \alpha 1, \alpha 2(\text{IV}); \alpha 3, \alpha 4, \alpha 5(\text{IV}); \alpha 5, \alpha 5, \alpha 6(\text{IV})$ 10.

El primer grupo se encuentra solo en el embrión y es gradualmente reemplazado por los dos otros protómeros.

Este cambio de moléculas es crítico en el desarrollo renal. Las mutaciones en los genes *COL4A3*, *COL4A4* o *COL4A5* producen un defecto postraducciona l en el ensamblaje del protómero que impide la correcta estructura del colágeno IV. 11

La MBG está expuesta a proteasas y agentes oxidantes y no posee la protección adecuada. De esta manera, a lo largo del tiempo, los pacientes con un colágeno IV defectuoso son más proclives a padecer una proteólisis de la MBG, la cual se engruesa y lamina hasta deteriorarse de tal manera que además de sangre permite el paso de proteínas 11.

Presumiblemente un leve defecto en el colágeno IV solo dará lugar a un adelgazamiento de la MBG. Considerando las similitudes entre la HFB y el SA, parece razonable asumir que estas entidades son en realidad extremos fenotípicos de un mismo defecto molecular.¹¹

Lemmink y cols., fueron los primeros en apuntar esta hipótesis demostrando ligamiento con el locus 2q35-37 (*COL4A3/COL4A4*) en una familia con HFB y SA21. Se han descrito algunas mutaciones en los genes *COL4A3* y *COL4A4* en familias con SAAR, así mismo algunas de estas mutaciones han sido halladas en familias con HFB2, ¹¹

La diferente evolución de la enfermedad causada por mutaciones en estos genes puede ser explicada por las distintas consecuencias en la traducción proteica así como por la intervención de otras proteínas estructurales presentes en el podocito o en el diafragma como la nefrina, la podocina y la alfa-actinina, las cuales pueden interactuar con el colágeno IV y afectar la integridad de la MBG ¹¹.

El análisis mutacional no está disponible para realizar el diagnóstico rutinario de la nefropatía del colágeno IV. Debido al gran tamaño de estos genes y a la presencia de gran número de polimorfismos, las técnicas utilizadas habitualmente son poco Útiles. ¹⁰

1.3.1 Histopatología

Síndrome de Alport

Microscopia óptica: no muestra alteraciones destacables en las fases iniciales en varones con enfermedad ligada al cromosoma X ni en mujeres portadoras (**Fig.1**).

En estadios posteriores se encuentra una glomeruloesclerosis secundaria inespecífica con fibrosis intersticial y presencia de prominentes células espumosas en varones con enfermedad ligada al cromosoma X y en personas de ambos sexos con la variante autosómica de la enfermedad y se reconocen en numerosos estados de proteinuria.

Inmunofluorescencia: puede mostrar exclusivamente un atrapamiento inespecífico de IgM. La IF para las moléculas de colágeno de tipo IV en la biopsia de piel o riñón resulta útil para el diagnóstico.

El colágeno de tipo IV se organiza en heterodímeros compuestos por diversas combinaciones de cadenas de colágeno de tipo alfa. A nivel renal, la MBG está constituida por heterodímeros 3, 4, 5, mientras que la capsula de Bowman y el túbulo distal contienen heterodímeros 1, 1, 2 y 5, 5, 6. Un patrón de tinción en apariencia positivo de la piel o el riñón no descarta de forma definitiva el diagnóstico.

Microscopía electrónica: la lesión diagnóstica corresponde a áreas irregulares de engrosamiento y adelgazamiento de las membranas basales glomerulares con escisión y aspecto multilaminado irregular de la lámina densa, con mezcla de fibrillas finas dentro de áreas irregulares engrosadas y translúcidas de la lámina densa, y con pequeños brotes de fibrillas que se disponen en ángulo recto respecto de la MBG y dan lugar al aspecto en enrejado. **(Figs. 2, 3).**

Entre estas láminas se reconoce un material moteado granular. En fases tempranas de la enfermedad por ejemplo en niños y mujeres portadoras, la membrana basal puede mostrar exclusivamente adelgazamiento, sin áreas de engrosamiento.

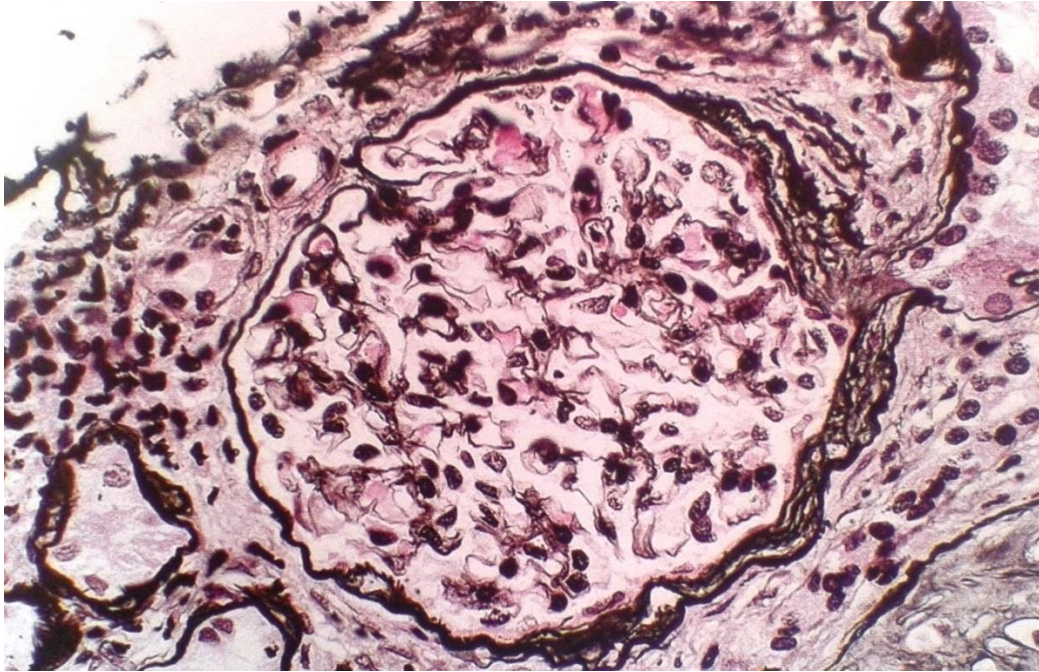


FIGURA 1. SÍNDROME DE ALPORT. LAS IRREGULARIDADES DE LA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR DETECTADAS EN EL SÍNDROME DE ALPORT NO SE RECONOCEN AL MICROSCOPIO ÓPTICO. EN LAS FASES INICIALES DE LA EVOLUCIÓN LOS GLOMERULOS PUEDEN NO TENER ALTERACIONES. EN ESTE CASO SE OBSERVA UNA FIBROSIS PERIGLOMERULAR PRECOZ. (TINCIÓN DE PLATA DE JONES, 200X)

Fuente: Fogo, Agnes B., Kashgarian Michael. Diagnostic atlas of renal pathology. Estados Unidos. Ed. Elsevier Saunders. 2005

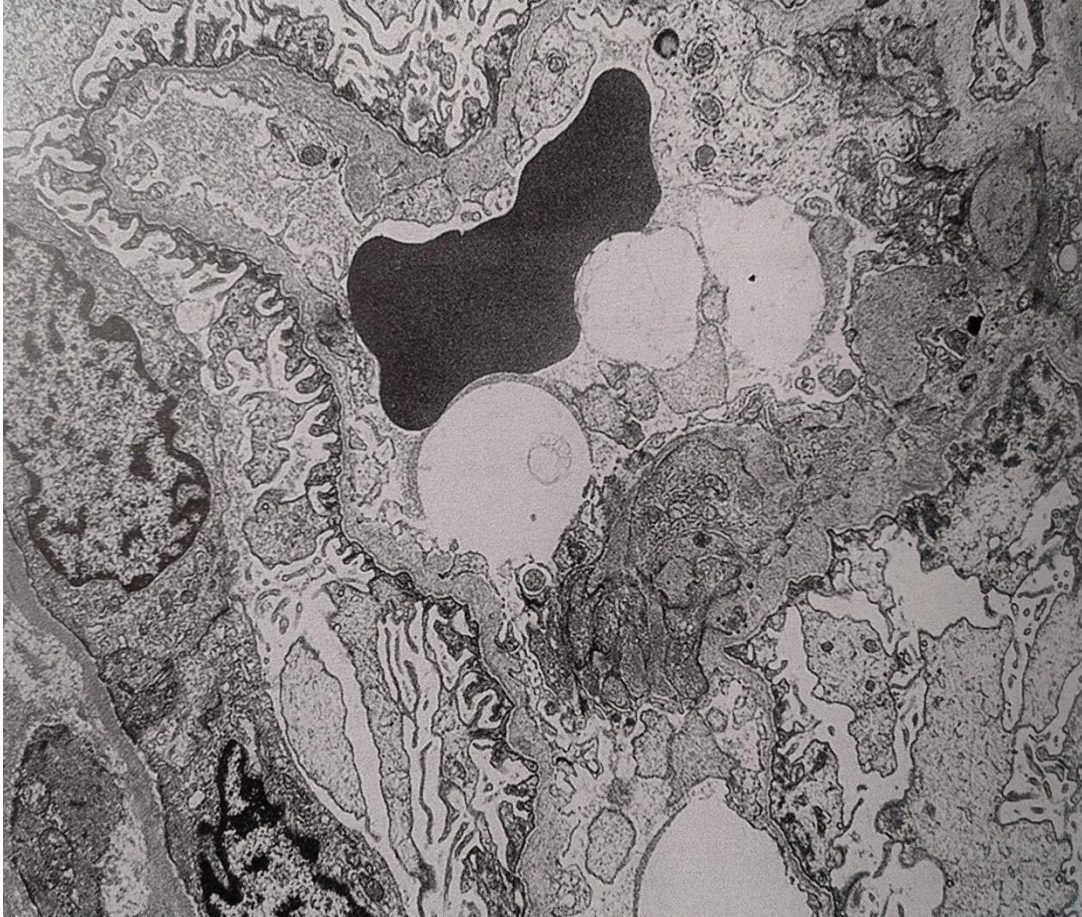


FIGURA 2. SINDROME DE ALPORT. EL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE SÍNDROME DE ALPORT SE REALIZA CON MIROSCOPIO ELECTRÓNICO. EN LAS PRIMERAS FASES EVOLUTIVAS SE RECONOCE SOLO UN ADELGAZAMIENTO DE LA MBG CON SEGMENTOS DE ENGROSAMIENTO IRREGULAR POR UN ASPECTO LAXO MOTEADO Y “TRENZADO” DE LA MBG. SOLO SE OBSERVA BORRAMIENTO MÍNIMO DE LOS PEDICELOS SUPRAADYACENTES (MET, X3.000)

Fuente: Fogo, Agnes B., Kashgarian Michael. Diagnostic atlas of renal pathology. Estados Unidos. Ed. Elsevier Saunders. 2005

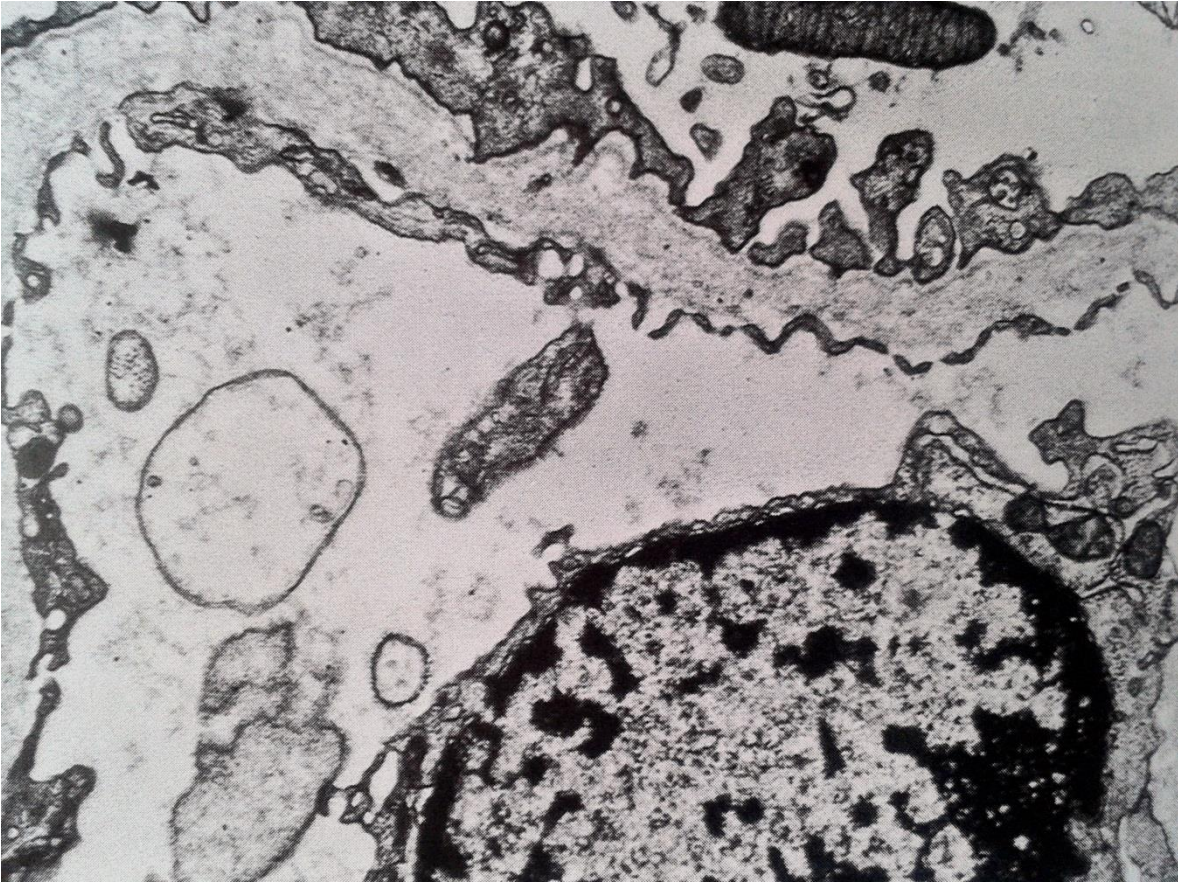


FIGURA 3. SINDROME DE ALPORT. SE ILUSTRA ASPECTO IRREGULAR MOTEADO DE LA LESIÓN TRENZADA. NO EXISTEN DEPOSITOS INMUNES Y LOS PEDICELOS SUPRAADYACENTES ESTAN BORRADOS SÓLO DE FORMA PARCIAL. EL ASPECTO LAMINADO ES MUY CARACTERÍSTICO, PERO TAMBIEN PUEDEN VERSE PEQUEÑAS REGIONES QUE CURSAN CON CICATRIZ. (MET, X9.750)

Fuente: Fogo, Agnes B., Kashgarian Michael. Diagnostic atlas of renal pathology. Estados Unidos. Ed. Elsevier Saunders. 2005

Membrana basal delgada

Microscopia óptica: no muestra alteraciones específicas. (fig. 4)

Inmunofluorescencia: la inmunofluorescencia convencional es negativa.

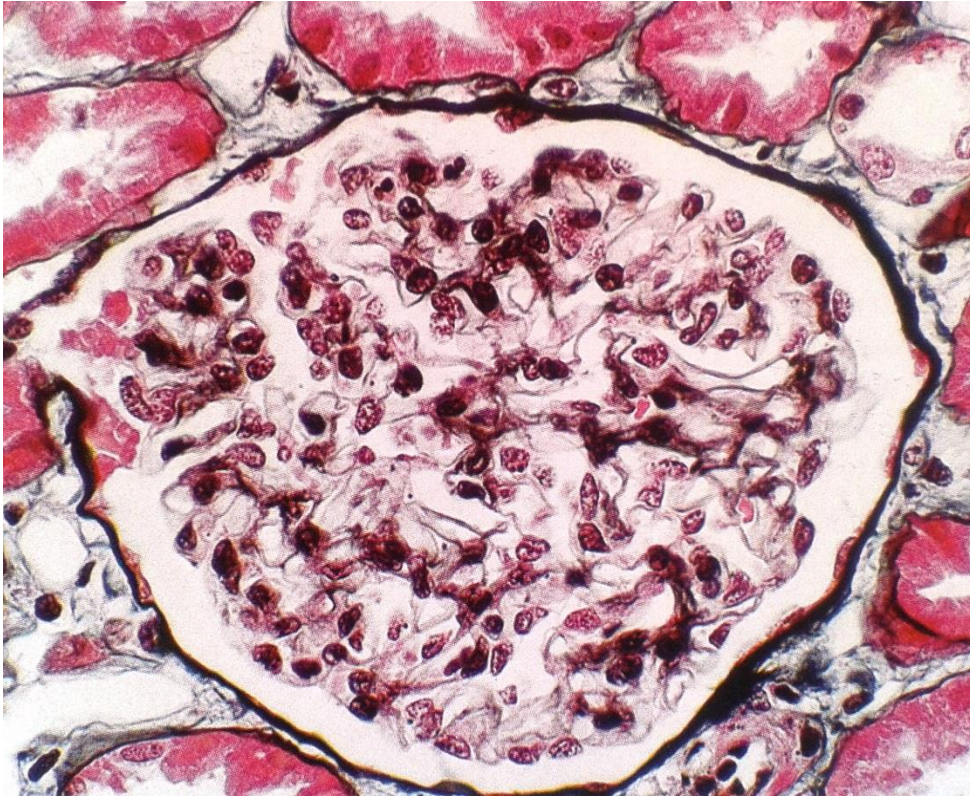


FIGURA 4. LESIÓN DE LA MEMBRANA BASAL DELGADA. NO ES POSIBLE DETECTAR UNA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR DELGADA AL MICROSCOPIO ÓPTICO. (TINCIÓN DE PLATA DE JONES, X200)

Fuente: Fogo, Agnes B., Kashgarian Michael. Diagnostic atlas of renal pathology. Estados Unidos. Ed. Elsevier Saunders. 2005

Microscopía electrónica: el diagnóstico de MBD se basa en la medida morfo métrica de la misma con ME, que indica un marcado adelgazamiento de la lámina densa de las MBG (figs. 5, 6).

El diagnóstico de adelgazamiento se realiza en comparación con controles de la misma edad, porque la membrana basal glomerular suele engrosarse con la edad en condiciones normales.

El espesor normal de adultos de una serie fue de 373+-42nm en los varones frente a 326+-45nm en las mujeres. Muchas series ha empleado como punto de grosor de la MBG <250nm. En niños se ha encontrado un grosor de MBG normal de 110nm al año de edad y 222+- 14nm a los 7 años.

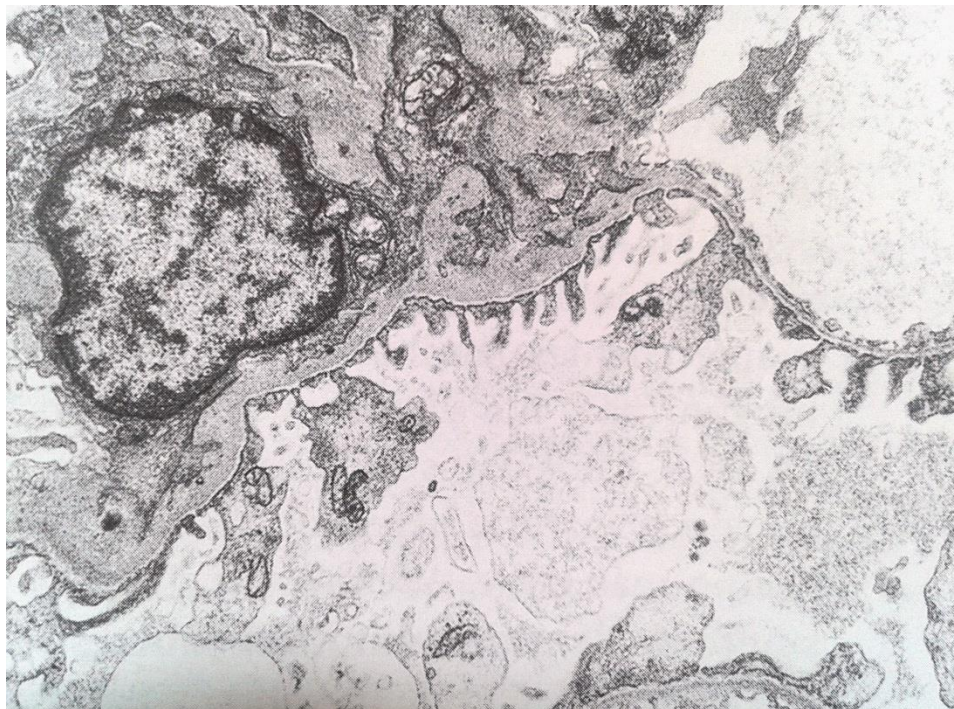


FIGURA 5. LESIÓN DE LA MEMBRANA BASAL DELGADA. CUANDO LA MEMBRANA BASAL DELGADA SE ASCIA A HEMATURIA FAMILIAR BENIGNA PUEDEN APARECER ÁREAS MUY SEGMENTARIAS DE ADELGAZAMIENTO DE FORMA INESPECÍFICA. (MET, X9.750)

Fuente: Fogo, Agnes B., Kashgarian Michael. Diagnostic atlas of renal pathology. Estados Unidos. Ed. Elsevier Saunders. 2005

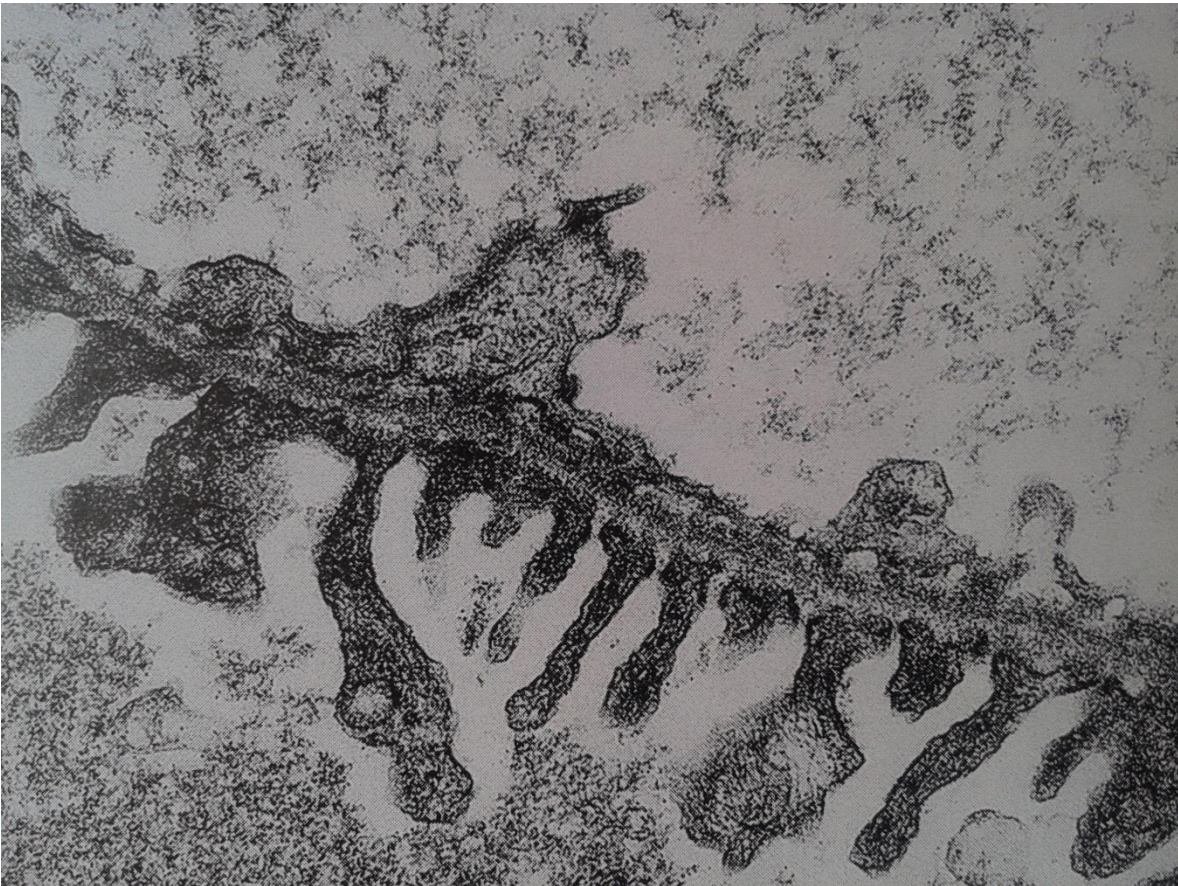


FIGURA 6. LESIÓN DE LA MEMBRANA BASAL DELGADA. EL DIAGNÓSTICO DE MEMBRANA BASAL DELGADA SE REALIZA DE FORMA ESPECÍFICA MIDIENDO LAS IMÁGENES DE MICROSCOPIO ELECTRÓNICO Y COMPARANDOLAS CON LAS NORMALES PARA LA EDAD (MET, X20.250)

Fuente: Fogo, Agnes B., Kashgarian Michael. Diagnostic atlas of renal pathology. Estados Unidos. Ed. Elsevier Saunders. 2005

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La enfermedad de membranas basales glomerulares delgadas es una anomalía glomerular encontrada en más del 7% de los pacientes con alteraciones renales. Algunos reportes confirman que la EMBD se ha encontrado asociada a otras enfermedades glomerulares tales como Enfermedad de cambios mínimos, Nefropatía diabética, Nefropatía membranosa, Nefropatía por IgA y Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, ya que los pacientes que nacen con una alteración de la MB del tipo EMBD presentan el mismo riesgo que la población general de otras glomerulopatías. La asociación de dos lesiones glomerulares, se considera es la causa de que algunos pacientes con EMBD desarrollen daño renal a edades más tempranas.

Diversos factores genéticos están bien establecidos como causa de esta entidad sin embargo no se sabe certeramente si la EMBGD contribuye al desarrollo de estas glomerulopatías o si la presencia de dos o más glomerulopatías solo son coincidencias.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ⊙ ¿Existe una asociación entre las glomerulopatías y las alteraciones de la membrana basal glomerular?

JUSTIFICACION

Se ha observado deterioro de la función renal en pacientes con alteraciones de la membrana basal glomerular y no se sabe con certeza si algunas glomerulopatías asociadas influyen en este daño o por si solas las alteraciones de la membrana basal lo condicionan.

Se realiza el presente estudio para conocer si en realidad las alteraciones estructurales de la membrana están asociadas a ciertas glomerulopatías como nefropatía por IgA y glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

HIPOTESIS

- ⊙ En los casos diagnosticados como alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular hay deterioro de la función renal a largo plazo que puede condicionar insuficiencia renal, entonces estas alteraciones estructurales están asociadas a otras glomerulopatías.

OBJETIVO GENERAL

- ⊙ Conocer la asociación que puede haber entre ciertas glomerulopatías y las alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ⊙ Conocer la asociación que hay entre glomerulopatías y AEMBG específicamente:
 - > Nefropatía por IgA
 - > Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
- ⊙ Conocer la frecuencia y la incidencia de las glomerulopatías
- ⊙ Estadísticamente cual es la glomerulopatía mayormente asociada a AEMBG

MATERIAL Y MÉTODOS:

- Se trata de un estudio transversal, observacional, descriptivo.
- La muestra consistió en 38 casos de biopsias de pacientes atendidos y biopsiados en el Hospital General de México y el Instituto de Cardiología. Se revisaron los resultados e historia clínica de cada uno de ellos y se seleccionaron todos aquellos pacientes con diagnóstico de “Alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular” que incluyen Membranas basales delgadas y Sx de Alport.
- Los casos incluidos se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios:
 - Aquellos que contaran con el diagnóstico de alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular. (MBD y Sx de Alport)
- Se eliminaron los casos que:
 - No estén corroborados con estudio de microscopía electrónica. La muestra final fue de 30 casos.

Las variables dependientes son:

- Glomerulopatía por IgA
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria variedad hiliar
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria variedad perihiliar

Las variables independientes son:

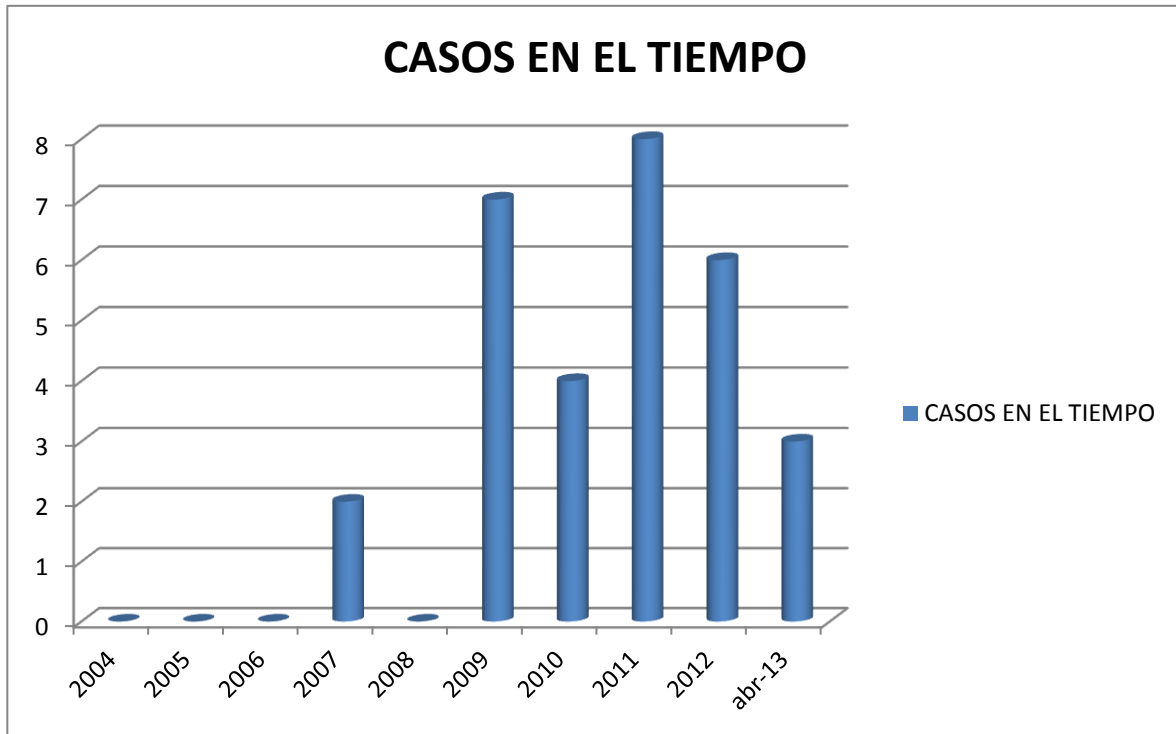
- Membranas basales delgadas
- Sx de Alport

Consideraciones éticas:

La realización de este estudio no implicó algún procedimiento extra a la biopsia renal. Todas las biopsias realizadas cuentan con consentimiento previo de los familiares.

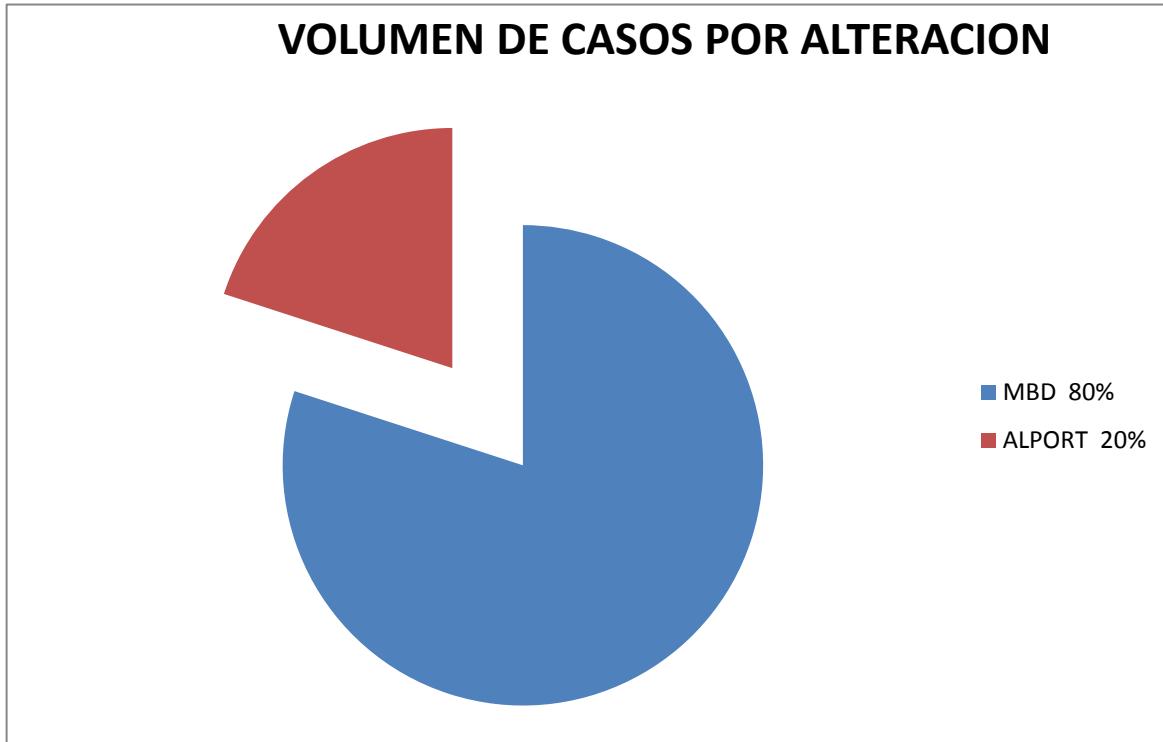
RESULTADOS

Tabla 1



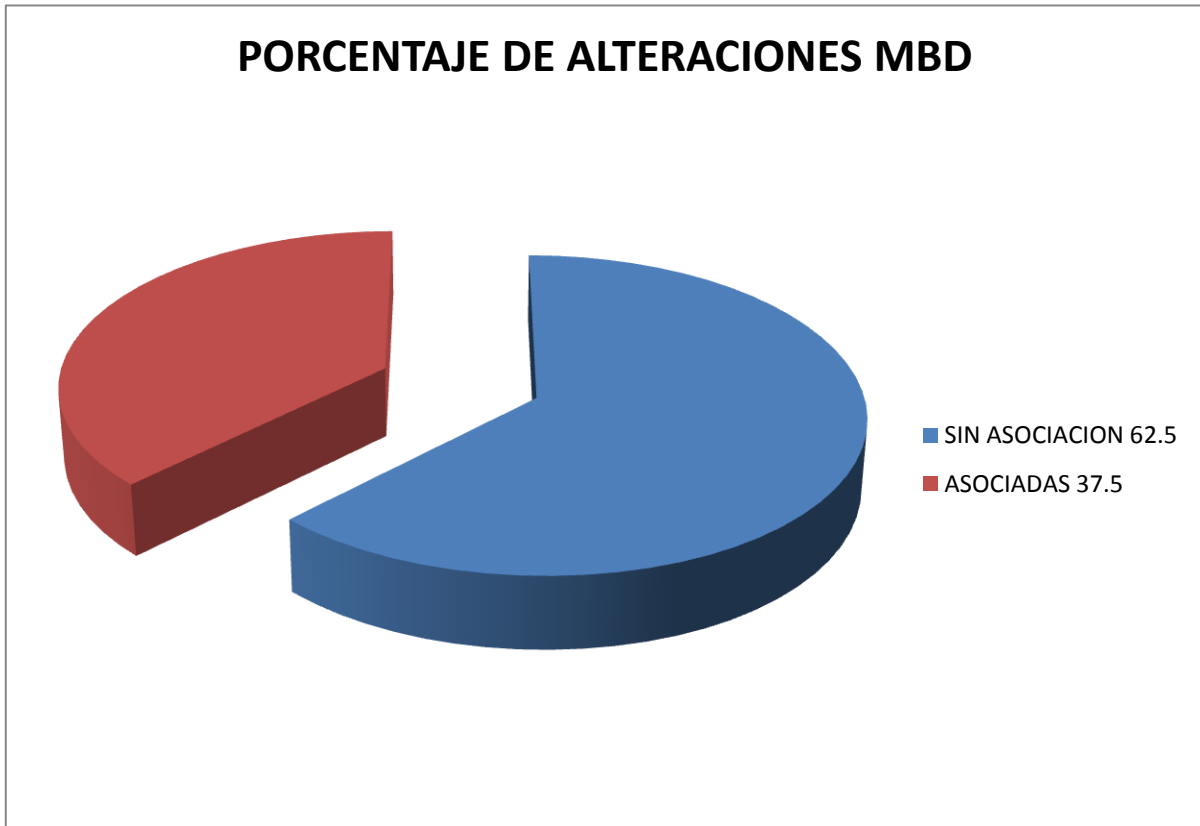
En esta grafica observamos que a partir del año 2007 la frecuencia de los casos con alteraciones estructurales de la membrana basal ha ido en aumento aunque no de manera constante, antes de esta fecha no es que no se presentaran estas alteraciones si no que el diagnostico quedaba inconcluso al no realizarse microscopia electrónica, un dato interesante es que para el primer cuatrimestre de 2013 ya tenemos 3 casos de Sx de Alport.

Tabla 2



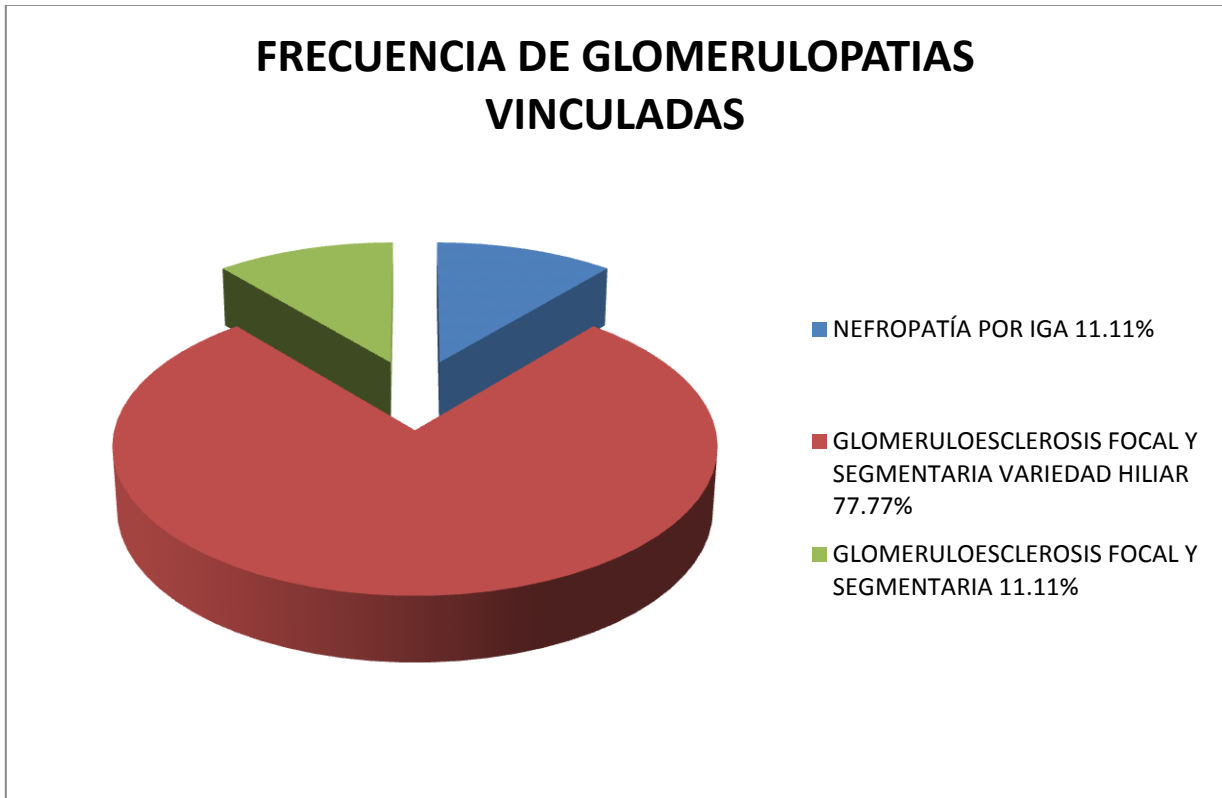
Del 100% de la muestra estudiada que incluye casos de Hospital general de México y Hospital de Cardiología tenemos que las Alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular son principalmente Membranas basales delgadas ya que un 80% de los casos presentan este diagnóstico mientras que solo el 20% de los casos restantes son de Sx de Alport.

Tabla 3



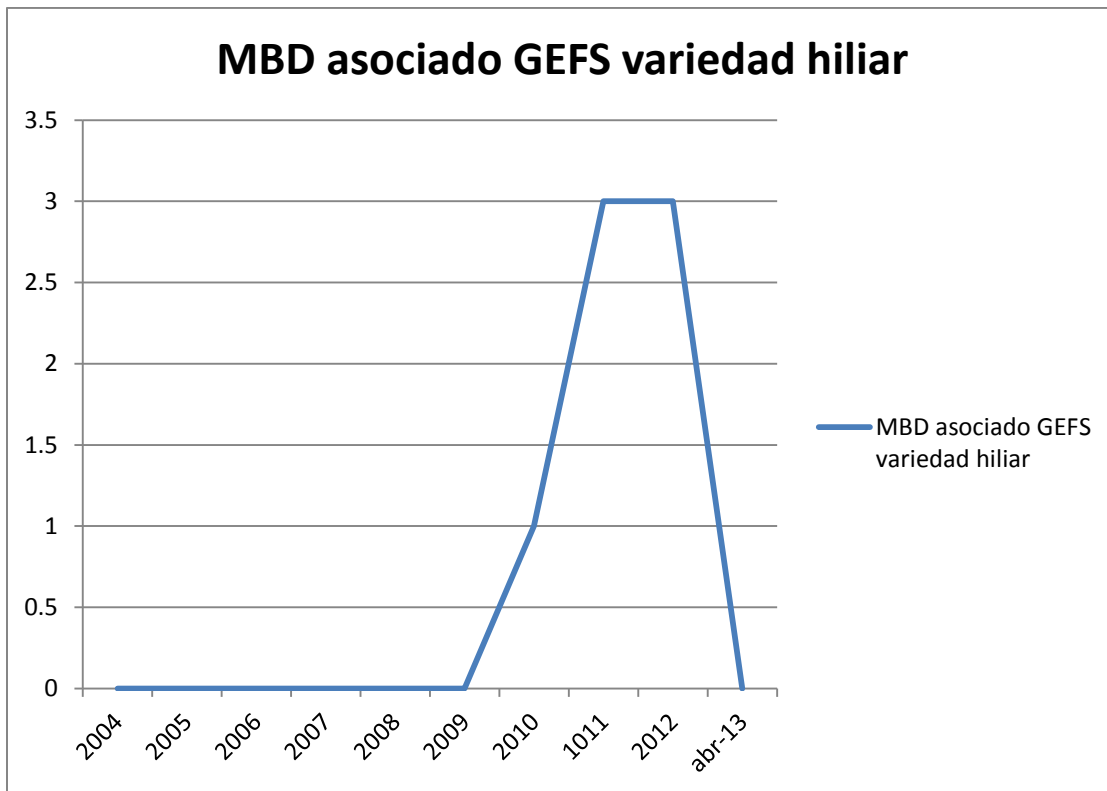
Del 100% de los casos de Membranas basales delgadas estudiados es importante destacar que la gran mayoría no están asociados, es decir, solo un 37.5 % de los casos presentan otras glomerulopatias asociadas.

Tabla 4



Estudiando la muestra que presenta GMP asociadas se encuentra el interesante dato de que solo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria variedad hiliar presenta un alto número de frecuencia, por lo tanto sería importante estudiar por que se esta generando esta asociación ya que un 77.77 de los casos asociados están presentando glomeroluesclerosis focal y segmentaria de la variedad hiliar.

Tabla 5



Estudiando los casos y la asociación a través del tiempo nos damos cuenta de que desde el 2009 va en aumento la aparición de estos casos donde se presenta como asociativa la variedad hiliar y se mantiene constante su aparición durante un lapso de tiempo, hasta 2012, el veredicto para 2013 es parcial ya que solo se cuentan con datos obtenidos hasta el primer cuatrimestre, pero probablemente se conserve la tendencia que se venía manteniendo.

Para los casos de Alport es importante mencionar que solo se tiene dentro de esta muestra un caso asociado por lo que no se realiza un análisis más profundo de esta variable, solo con el importante dato de el gran número de casos detectados en el presente año 2013.

DISCUSIÓN

Dado los resultados obtenidos en este estudio es interesante preguntarse si en realidad estas AEMBG han ido aumentando o siempre ha existido la misma frecuencia y ahora son más evidentes gracias a que el estudio de microscopia electrónica permite corroborar el diagnóstico.

En realidad hay pocos trabajos que hablan de estas alteraciones y todavía menos que hablan de esta asociación, sin embargo ya que en este estudio se confirmó que si hay asociación entre dichas patologías sería interesante ampliarlo incluyendo la clínica de cada uno de los pacientes y buscar en grupos que presenten y no presenten la asociación, cuales desarrollan insuficiencia renal y en qué tiempo, el conocimiento obtenido de este estudio permitiría seleccionar a estos pacientes tempranamente implementando nuevos protocolos de tratamiento para alargar el tiempo en que desarrollen una insuficiencia renal terminal y mejorar su calidad de vida.

CONCLUSIONES

Por lo anterior podemos concluir lo siguiente:

- ✚ El uso del microscopio electrónico ha sido de gran ayuda para diagnosticar este tipo de entidades, ya que hace algunos años no se podía llegar a un diagnóstico definitivo. Esto permite adquirir más conocimientos sobre las mismas.
- ✚ Dentro de las alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular que incluyen membranas basales delgadas y Sx de Alport la más comúnmente encontrada en nuestro campo de estudio fue por mucho membranas basales delgadas.
- ✚ Del 100% de los casos de MBD estudiados es importante destacar que la gran mayoría no están asociados, es decir, solo un 37.5 % de los casos presentan otras glomerulopatías asociadas.
- ✚ Estudiando la muestra que presenta GMP asociadas se encuentra el interesante dato de que solo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria variedad hiliar presenta un alto número de frecuencia, por lo tanto sería importante estudiar por que se está generando esta asociación ya que un 77.77 de los casos asociados están presentando glomeruloesclerosis focal y segmentaria de la variedad hiliar
- ✚ Estudiando los casos y la asociación a través del tiempo nos damos cuenta de que desde el 2009 va en aumento la aparición de estos casos donde se presenta como asociativa la variedad hiliar y se mantiene constate su aparición durante un lapso de tiempo, hasta 2012, el veredicto para 2013 es parcial ya que solo se cuentan con datos obtenidos hasta el primer cuatrimestre, pero probablemente se conserve la tendencia que se venía manteniendo.
- ✚ Para los casos de Alport es importante mencionar que solo se tiene dentro de esta muestra un caso asociado por lo que no se realiza una análisis más afondo de esta variable, solo con el importante dato de el gran número de casos detectados en el presente año 2013.

- ✚ Con lo anterior concluimos que efectivamente se corrobora nuestra hipótesis ya que si existe esta asociación de AEMBG en este caso membranas basales delgadas con otras glomerulopatías, sería interesante ampliar el número de muestra de pacientes con Sx de Alport y buscar nuevamente esta asociación.

Referencias.

1. Fogo, Agnes B., Kashgarian Michael. Diagnostic atlas of renal pathology. Estados Unidos. Ed. Elsevier Saunders. 2005
2. Savige J, Rana K, Tonna S, Buzzza M, Dagher H, Wang YY: Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 64: 1169-1178, 2003.
3. Buzzza M, Dagher H, Wang YY, Wilson D, Babon JJ, Cotton RG, Savige J: Mutations in the COL4A4 gene in thin basement membrane disease. *Kidney Int* 63: 447-453, 2003.
4. Badenas C, Praga M, Tazón B, Heidet L, Arrondel C, Armengol A, Andrés A, Morales E, Camacho JA, Lens X, Dávila S, Mila M, Antignac C, Darnell A, Torra R: Mutations in the COL4A4 and COL4A3 Genes Cause Familial Benign Hematuria. *J Am Soc Nephrol* 13: 1248-1254, 2002.
5. Tiebosch AT, Frederik PM, Breda Vriesman PJ, Mooy JM, Van Rie H, Van de Wiel TW, Wolters J, Zeppenfeldt E: Thin-basement- membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 320: 14-18, 1989.
6. Dische FE, Weston MJ, Parsons V: Abnormally thin glomerular basement membranes associated with hematuria, proteinuria or renal failure in adults. *Am J Nephrol* 5: 103-109, 1985
7. Nieuwhof CM, De Heer F, de Leeuw P, Breda Vriesman PJ: Thin GBM nephropathy: premature glomerular obsolescence is associated with hypertension and late onset renal failure. *Kidney Int* 51: 1596-1601, 1997.
8. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG: Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 348: 2543-2556, 2003.
9. Alport A: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J* 504-506, 1927.
10. Boutaud A, Borza DB, Bondar O, Gunwar S, Netzer KO, Singh N, Ninomiya Y, Sado Y, Noelken ME, Hudson BG: Type IV collagen of the glomerular basement membrane. Evidence that the chain specificity of network assembly is encoded by the non-collagenous NC1 domains. *J Biol Chem* 275: 30716-30724, 2000.
11. R. Torra, B. Tazón, E. Ars y J. Ballarín. La Nefropatía del colágeno IV ($\alpha 3 - \alpha 4$), *Nefrología* 29-32, 2005