

linas o componentes de la vía clásica y alternativa del complemento que intervienen decisivamente en la patogenia de las lesiones fundamentalmente glomerulares. La composición, intensidad y patrón de distribución de los depósitos inmunes serán evaluados para cada anticuerpo. La IF directa es la técnica más utilizada pero también es posible el método indirecto para determinados anticuerpos.

El estudio mediante ME requiere un procedimiento algo más largo y complicado: para la fijación utiliza glutaraldehído/tetraóxido de osmio y para el procesamiento resinas tipo epon o araldita. La tinción de los cortes semifinos se realiza con azul de toluidina y la de los ultrafinos con citrato de plomo y uranilo. Los hallazgos más significativos aportados por esta técnica se refieren a la proliferación o necrosis celular, los cambios estructurales en podocitos y membrana basal o la presencia y localización de diferentes tipos de depósitos.

PATRONES BÁSICOS DE LESIÓN GLOMERULAR

Ponente: ROCÍO CABRERA

Servicio de Anatomía Patológica. HH.UU. Virgen del Rocío. Sevilla.

INTRODUCCIÓN: TERMINOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se denomina glomerulopatía (GP) o glomerulonefritis (GN) a un grupo de enfermedades que se caracterizan por una pérdida de las funciones normales del glomérulo renal. Estas funciones son, básicamente, dos:

- Mantener una filtración glomerular adecuada, de forma que el organismo pueda eliminar los productos tóxicos generados en el metabolismo diario.
- Evitar que en este proceso de filtración se pierdan por la orina elementos formes y macromoléculas circulantes necesarios para el individuo.

Así pues, las GN podrían definirse como un conjunto de enfermedades caracterizadas por la presencia de elementos formes y macromoléculas en la orina, con grados variables de insuficiencia renal. Aunque el término GN conlleva la existencia de un proceso inflamatorio y el de GP no, hoy día se suelen usar indistintamente.

Las enfermedades renales glomerulares pueden clasificarse según sus manifestaciones clínicas, su etiología, inmunopatología y las alteraciones morfológicas.

Con respecto a sus manifestaciones clínicas, se han definido varios síndromes (Sd.) glomerulares clínicos, que tienen su traducción en alteraciones morfológicas. Los más usados son:

- **Sd. nefrítico agudo:** Hematuria, azoemia, edema, proteinuria variable, oliguria, edema e hipertensión arterial (HTA).
- **Sd. nefrítico:** Proteinuria masiva (>3,5 g/24 h en adultos y >40 mg/m²/h en niños), hipoalbuminemia, hiperlipemia y lipiduria.
- **Insuficiencia renal:**
 - **Aguda (IRA):** Retención de productos nitrogenados y disminución de la filtración glomerular (FG). Se desarrolla en días.
 - **Subagudas o rápidamente progresivas:** en semanas.
 - **Crónica (IRC):** Azoemia que empeora hasta la uremia en el plazo de meses, con destrucción progresiva e irreversible del parénquima renal.

• **Alteraciones del sedimento urinario:** Proteinuria subnefrótica o Hematuria asintomática, que no entran dentro de las categorías anteriores.

Otro aspecto fundamental a la hora de entender las lesiones morfológicas es la terminología utilizada en la descripción de las lesiones glomerulares:

- **Global:** Que afecta a todo el glomérulo.
- **Segmentario:** Que afecta a una parte del penacho glomerular.
- **Focal:** Que afecta sólo a unos glomérulos.
- **Difuso:** Que afecta a todos los glomérulos.
- **Lobular:** Aspecto que adopta el penacho, por proliferación endocapilar (P.e. en la glomerulonefritis membranoproliferativa o GNMP).
- **Nodular:** Áreas relativamente acelulares de la matriz mesangial (P.e. en la Nefropatía o NP diabética).
- **Esclerosis glomerular:** Obliteración del asa capilar y aumento de la matriz mesangial por una lesión cicatricial producida por proliferación del colágeno tipo IV (colágeno glomerular), entre otras sustancias componentes.
- **Fibrosis intersticial:** Cicatrización producida por colágeno tipo I.
- **Semilunas:** Proliferación de las células epiteliales parietales.
- **Hialina:** Material amorfo, homogéneo, liso, esmerilado, compuesto de material proteináceo, PAS positivo. Puede observarse en glomérulos y en vasos (P.e. en la Glomerulosclerosis segmentaria y focal o GES SGM FCL).
- **Subepitelial:** Región ubicada entre las células epiteliales viscerales y la membrana basal glomerular (MBG).
- **Subendotelial:** Región situada entre las células endoteliales y la MBG.

- **Espigas o spikes o espículas:** Son proyecciones de la MBG que se entremezclan entre los depósitos inmunes subepiteliales (P.e. se ve en la glomerulonefritis membranosa o GN M).
- **Depósito granular:** Es el moteado discontinuo en forma de gránulos que se observa en el estudio de Inmunofluorescencia directa o IFD. (P.e. se ve en la GN membranosa).
- **Depósito lineal:** Tinción lisa continua en el estudio de IFD.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

Las enfermedades glomerulares constituyen una causa muy importante de IRC en el ser humano. Los glomérulos pueden lesionarse por numerosos factores y en el curso de muchas enfermedades sistémicas.

Así, clasificamos como glomerulonefritis (GN) o glomerulopatía (GP) primaria a aquellos procesos en los que el riñón es el órgano primariamente afecto. Son:

- Enfermedad de cambios o lesiones glomerulares mínimos (LGM).
- Glomeruloesclerosis Segmentaria y Focal (GES SGM FCL).
- GN Difusas:
 - GN o GP Membranosa.
 - GN Proliferativa:
 - GN proliferativa endocapilar.
 - GN mesangiocapilar o membranoproliferativa (GNMP).
 - GN extracapilar o rápidamente progresiva (GNRP).
 - GN mesangial proliferativa:
 - . Nefropatía IgA (Enfermedad de Berger).
 - . Nefropatía por depósitos de IgM y C3.
 - . Con otros patrones de depósitos inmunes.
- GN no clasificables.

Las GN primarias han sido consideradas como idiopáticas, aunque existen algunas formas en las que se conoce con bastante precisión su etiología, como son:

- La GN proliferativa endocapilar o postinfecciosa aguda, secundaria a la infección por estreptococo beta-hemolítico, u otros gérmenes.
- La GN de patrón variable, secundarias a la presencia de tumores o infecciones de curso crónico. Las más frecuente es la GN membranosa, aunque se han descrito otros patrones.
- GN que tienen lugar en el contexto de alteraciones genéticas que condicionan defectos en la integridad de los

podocitos (como algunas formas de LGM o esclerosante focal) o de la membrana basal glomerular (como en el Sd. de Alport).

De todas formas, existen dudas sobre los mecanismos intrínsecos que condicionan el desarrollo de la enfermedad, ya que no todos los pacientes con una infección o un tumor presentan una GN. Es muy probable que los condicionantes genéticos del individuo junto a estímulos exógenos, sean los responsables de la aparición de la enfermedad glomerular.

Clasificamos como GP o Enfermedades glomerulares secundarias, a la afectación glomerular tras un proceso sistémico de varias etiologías. Así, tenemos:

- GN 2ª o asociadas a enfermedades inmunológicas:
 - Lupus eritematoso sistémico (LES).
 - Vasculitis sistémicas: granulomatosis de Wegener, Sd. Churg-Strauss, poliangeítis microscópica, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixta esencial.
 - Artritis reumatoide.
 - Sd. Sjögren.
 - Espondilitis anquilosante.
 - GN 2ª a enfermedades metabólicas y heredofamiliares:
 - Diabetes mellitus (DM).
 - Sd. Alport.
 - Enfermedad de Fabry.
 - Enfermedades de células falciformes.
 - GN 2ª a disproteinemias y paraproteinemias (Enfermedad por depósito):
 - Mieloma múltiple.
 - Macroglobulinemia de Waldenström.
 - Amiloidosis.
 - Enfermedad por depósito de cadenas ligeras.
 - Glomerulonefritis fibrilar o inmunotactoide.
 - GN 2ª o asociadas a enfermedades infecciosas:
 - Bacterianas:
 - GN de la endocarditis bacteriana.
 - GN proliferativa endocapilar difusa (aguda postinfecciosa).
 - GN 2ª a la infección de la derivación ventrículo-atrial (NF shunt).
 - GN asociada a abscesos viscerales.
 - Otras infecciones bacterianas (sífilis, lepra, salmonelosis, etc.).
 - Víricas (VIH, VHB y VHC, CMV, VEB, BK, VHZ, sarampión, etc).
 - Protozoos y helmintos (paludismo, esquistosomiasis, leishmaniasis).
- Las GN 2ª son clínica y anatomopatológicamente indistinguibles de las primarias, si bien se asocian a una sintomatología extrarrenal evidente.

ALTERACIONES HISTOLÓGICAS GLOMERULARES

Con respecto a las alteraciones morfológicas, en el estudio de una biopsia renal debemos analizar cada uno de los compartimentos histológicos de los que se compone el cilindro renal (glomérulos, intersticio, túbulos y vasos). La sistematización del estudio de las alteraciones glomerulares ha permitido clasificarlas en patrones de lesiones básicos.

Los distintos tipos de GN se caracterizan por uno o más de las cuatro reacciones tisulares fundamentales que son:

A) Hiper celularidad

Es el aumento de células en el glomérulo. Según el tipo de celularidad y su ubicación en el ovillo glomerular, calificamos la lesión glomerular de:

- **Mesangial:** Cuando las células que proliferan son las mesangiales, sin que se afecten las luces capilares. El mesangio, matriz colágena que sostiene a los capilares glomerulares, y que junto a ellos forma los distintos lóbulos del penacho glomerular, no debe de tener en condiciones normales, más de 3 células mesangiales por área mesangial. Si hay más, hablamos de "hipercelularidad". Una de las principales causas de "falsa hiper celularidad" es un corte grueso, por eso las secciones histológicas deben realizarse a un grosor de 2-3 micras como máximo.
- **Endocapilar:** La proliferación puede ser de varios tipos celulares (mesangiales, epiteliales, endocapilares, inflamatorias → polimorfonucleares, monocitos o linfocitos) y característicamente obstruyen las luces capilares. Este tipo de trastorno es típico de las enfermedades inflamatorias del glomérulo.
- **Extracapilar o semilunas:** Las células epiteliales parietales junto a células inflamatorias (principalmente monocitos) proliferan en el espacio de Bowman, entre el penacho glomerular y la cápsula del mismo nombre. Esta proliferación epitelial se produce secundariamente a una lesión inmune/inflamatoria, siendo la Fibrina la molécula que desencadena esta respuesta proliferativa, al filtrarse en el espacio urinario a través de las membranas basales rotas. Otras sustancias que se han implicado en la formación de semilunas son el factor tisular, citocinas como la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral y el interferón γ .

B) Engrosamiento de la membrana basal

Al microscopio óptico (MO), se manifiesta por diferentes grados de alteración, desde engrosamiento de las paredes capilares (más fácilmente visibles a la tinción de PAS) a reduplicación, pasando por la presencia de depósitos, que

se visualizan mejor con el estudio de inmunofluorescencia directa.

Al microscopio electrónico (ME), se puede observar de dos formas:

- Lo más frecuente es que se vea como depósito de un material amorfo electrondenso, formada por proteínas precipitadas, en su mayoría inmunocomplejos, en los lados endoteliales o epiteliales de la membrana basal o dentro de la propia membrana basal glomerular (MBG). P.e.: GN membranosa.
- Como engrosamiento de la membrana basal propiamente dicha, como ocurre en la glomeruloesclerosis diabética.

C y D) Hialinización y esclerosis

La **hialinización** corresponde al estudio de M.O. a la acumulación de material homogéneo y eosinófilo que, al M.E., revela que este material es extracelular y corresponde a sustancia amorfa, formada por proteínas plasmáticas precipitadas en las estructuras glomerulares. También es posible observar un aumento de la membrana basal o de la matriz mesangial. La hialinosis es una consecuencia de la lesión endotelial o de la pared capilar y representa, típicamente, el resultado final de diversas formas de lesión glomerular.

Todas estas alteraciones, traen como consecuencia un cambio en la arquitectura del penacho glomerular, con obliteración capilar y aumento de la matriz mesangial por una lesión cicatricial producida por proliferación del colágeno tipo IV (colágeno glomerular) entre otras sustancias, dando lugar a la **esclerosis** glomerular. Otras alteraciones posibles son depósitos de fibrina, trombosis intraglomerular o depósitos de materiales anómalos como lípidos, sustancia amiloide, etc.

Existe una gran variedad de patrones histológicos que se corresponden con un mismo síndrome clínico. P.e.:

- a) Sd. nefrótico: puede ser producido tanto por varias GN 1ª como 2ª:
 - GN 1ª:
 - GN membranosa.
 - Enfermedad de cambios mínimos.
 - GES segmentaria y focal.
 - GN membranoproliferativa.
 - NP IgA.
 - GN 2ª a enfermedades sistémicas:
 - NP diabética.
 - Amiloidosis.
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Infecciones (paludismo, sífilis, hepatitis B y C, VIH).
 - Neoplasias (carcinoma o linfoma).
- b) Sd. nefrítico y hematuria:
 - GN membranoproliferativa.

- GN proliferativa endocapilar difusa (aguda).
- NP IgA (enfermedad de Berger).

c) Hematuria aislada o con proteinuria no nefrótica:

- NP IgA.
- Sd. Alport.
- Enfermedad de la membrana fina.

Así mismo, una única enfermedad puede traducirse en distintos tipos de alteraciones morfológicas. P.e.: Lupus: pueden observarse lesiones puramente mesangiales, lesiones proliferativas endocapilares focales y difusas, cambios de GN membranosa, etc. (esta variabilidad es la que ha dado origen a la Clasificación de Nefritis Lúpica).

Un mismo tipo de lesión histológica puede ser causado por varias enfermedades. P.e.: el patrón de la GN membranoproliferativa puede verse en el lupus, en cuadros infecciosos, hepatitis, crioglobulinemia, etc.

Diferentes enfermedades pueden tener un mismo mecanismo patogénico. P.e.: la GN Extracapilar puede verse en el lupus, GN aguda, púrpura anafilactoide y NP IgA. En todas estas condiciones, el mecanismo de formación de semilunas está relacionado con ruptura de paredes capilares glomerulares con paso de proteínas al espacio de Bowman.

Todo esto nos hace concluir que para el diagnóstico renal es necesaria la integración tanto de la información clínica (incluyendo datos de laboratorio) como de la anatomopatológica con los estudios de inmunofluorescencia y de ultraestructura si es necesario. Es norma en patología que no se realice un diagnóstico final sin la información clínica relevante en cada caso.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LAS PRINCIPALES GLOMERULONEFRITIS PRIMARIAS

1. Glomerulonefritis aguda

Este grupo se caracteriza anatomopatológicamente por la presencia de alteraciones inflamatorias en los glomérulos. El prototipo es la GN proliferativa aguda postinfecciosa, dándose también en la GN con semilunas. También pueden ocurrir en enfermedades multisistémicas como el LES y la poliarteritis microscópica.

Clínicamente se expresa como un Sd. nefrítico agudo, con hematuria, azoemia, oliguria e HTA leve a moderada. Suele haber proteinuria y edemas no tan acusados como en el Sd. nefrótico.

1.1. GN proliferativa aguda postestreptocócica

A esta lesión se le conoce también como GN proliferativa endocapilar aguda.

Histopatología: Se define como una proliferación celular mesangial, endotelial y de células inflamatorias circulantes que afecta las áreas mesangiales y las luces capilares. La oclusión de luces capilares se debe en parte a las células que proliferan y en parte a edema de células endoteliales. La lesión es usualmente difusa, pero, en algunos casos es segmentaria y focal.

En ocasiones (10% de casos), se acompaña de proliferación extracapilar (semilunas) usualmente afectando pocos glomérulos. Unas pocas semilunas no implican mal pronóstico.

Cuando hay abundantes neutrófilos en el penacho se le llama *exudativa* y está casi siempre asociada a infecciones. En casos de inflamación severa podremos encontrar necrosis del penacho con cariorrexis, fibrina y ruptura de paredes capilares.

Los glomérulos son grandes y cuando pueden verse bien las paredes capilares se demuestra que no están engrosadas y la membrana basal se ve sin irregularidades, delgada, con el PAS y la metenamina plata.

En algunos casos se pueden observar depósitos redondeados, bien definidos, en la parte externa de la pared capilar, son las jorobas o gibas ("humps") que se evidencian mejor con el tricómico de Masson, de color rojo por la fucsina o con la tinción de plata o la tinción azul de toluidina.

La presencia de jorobas apunta fuertemente al diagnóstico de GN post-infecciosa, pero pueden verse en otras GN como la membranoproliferativa y la crioglobulinemia.

En algunos casos de GN post-infecciosa los glomérulos sólo muestran proliferación mesangial. Estos casos, generalmente, corresponden a un proceso tardío, en resolución, de la enfermedad.

El intersticio y los túbulos no suelen presentar alteraciones. Puede haber un poco de edema intersticial y eritrocitos y polimorfos intratubulares. En los vasos tampoco suelen evidenciarse alteraciones histológicas.

IFD: Se observan depósitos gruesos, granulares, a veces irregulares, de C3 e IgG. En muchos casos la tinción con anti-C3 es más intensa y ocasionalmente puede ser el único depósito inmune que se encuentre.

Otras inmunoglobulinas o fracciones del complemento son menos frecuentes. La mayoría de depósitos inmunes están localizados en la parte externa de la MBG (subepiteliales). Se han descrito tres patrones de inmunotinción que frecuentemente se combinan:

- 1) En **guirnalda:** depósitos gruesos, grandes, confluentes en la pared capilar. Algunos autores asocian este patrón con lesiones más severas, mayor proteinuria y peor pronóstico.

- 2) En **cielo estrellado**: depósitos pequeños, espaciados, irregularmente distribuidos en las paredes capilares, muchas veces acompañados de depósitos mesangiales. Se ve frecuentemente en fases iniciales de la enfermedad.
- 3) Patrón **mesangial**: hay pocos depósitos parietales y la mayoría son granulares en el mesangio. Este patrón está asociado con las fases tardías/resolución, de la GN.

M.E.: En el estudio ultraestructural se evidencia el cierre o disminución de luces capilares, edema celular y depósitos electrondensos, inmunes, en el lado epitelial de la membrana basal: las ya descritas jorobas. La MB conserva su estructura normal, sin alteraciones del grosor o del contorno. A veces hay depósitos mesangiales y/o subendoteliales, pero más pequeños y dispersos.

Clínica: La GN post-infecciosa está frecuentemente relacionada a infección por *Streptococcus piógenus* en faringe o piel. Sólo algunas cepas son consideradas nefritogénicas (1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57, 60). La incidencia de GN varía ampliamente, aún con infecciones por la misma cepa, por lo que se considera que hay factores predisponentes individuales, posiblemente genéticos, importantes en la patogénesis.

La lesión glomerular no está asociada a infección directa por el microorganismo, sino a la formación de complejos inmunes. No se conoce con certeza si los complejos inmunes circulan y luego se depositan en el glomérulo, o si los antígenos atraviesan la MBG y se unen a sitios específicos de la pared capilar, para luego unirse con el anticuerpo y activar el complemento.

Otros agentes infecciosos han sido asociados con GN aguda: *Streptococcus pneumoniae*, *Stafilococcus*, bacilos gram negativos, *Treponema*, micobacterias, *Plasmodium*, varios virus, etcétera. En estos casos la expresión morfológica suele ser más variable: GN Proliferativa difusa, Mesangial, Endocapilar focal, Extracapilar o Membranoproliferativa.

Hay casos de GN Endocapilar difusa sin evidencia de infección. Podrían ser casos en los que el proceso infeccioso ocurrió mucho tiempo atrás como para detectar evidencia de la respuesta inmune al microorganismo.

La GN post-estreptocócica ocurre más frecuentemente en niños, pero no hay edad en la que no pueda presentarse la enfermedad. Hay un período de latencia entre el inicio de la infección y el desarrollo de la GN, que es en promedio 1 a 2 semanas para la faringitis y 3 a 6 para las infecciones de la piel. Este período de latencia es muy importante para la diferenciación clínica de los episodios de hematuria. En la nefropatía IgA suele ocurrir, cuando está asociada a faringitis, en la primera semana del inicio de la infección (*sinfaringítica*).

El inicio de los síntomas es generalmente abrupto, con hematuria, edema periorbitario e hipertensión. En muchos casos hay oliguria.

La mayoría de niños afectados se recupera espontáneamente, con resolución completa en pocas semanas.

En adultos el pronóstico es un poco menos favorable, algunos pacientes continúan con anomalías persistentes de la función renal. Proteinuria en rango nefrótico y oliguria severa han sido factores clínicos asociados con peor pronóstico.

1.2. GN proliferativa aguda no postestreptocócica

Es similar a la anterior y ocurre esporádicamente en asociación con otras infecciones bacterianas (p.e. endocarditis estafilocócica, neumonía neumocócica y meningococemia), enfermedades virales (p.e. hepatitis B, hepatitis c, parotiditis, VIH, varicela, mononucleosis infecciosa) e infecciones parasitarias (paludismo, toxoplasmosis). En todas ellas se encuentran por inmunofluorescencia depósitos granulares y jorobas subepiteliales características de la nefritis por inmunocomplejos.

2. GN proliferativa extracapilar o GN rápidamente progresiva (GNRP) con semilunas

Esta alteración es también conocida como GN subaguda y GN maligna.

La glomerulonefritis proliferativa extracapilar o con semilunas no es una enfermedad específica, sino, una manifestación histológica de daño glomerular severo. El nombre "extracapilar" o GN con "semilunas" (en inglés "crescentic") es utilizado para designar la proliferación celular y/o fibrosa que ocupa el espacio de Bowman, surgiendo desde su cápsula. Extracapilar se refiere a que está por fuera de los capilares del penacho glomerular. No hay acuerdo universal sobre el porcentaje de glomérulos que deben tener semilunas para llamarla extracapilar, pero la recomendación actual es que haya un compromiso del 50% o más de glomérulos.

La definición de semilunas es la presencia de al menos dos capas de células que estén llenando total (circunferencial) o parcialmente (circunscrita) el espacio de Bowman.

Las semilunas están formadas por una proporción variable de células epiteliales y monocitos (macrófagos); de acuerdo a la evolución de la semiluna predominan los monocitos (fase inicial) o las células epiteliales (fases posteriores). También pueden identificarse otras células inflamatorias, principalmente linfocitos, y fibroblastos en fases tardías. En casos de GN con segmentos de necrosis del penacho y/o ruptura de la cápsula de Bowman suelen haber más monocitos, y en los casos de enfermedad por complejos inmunes hay más proporción de células epiteliales.

Las semilunas están asociadas a ruptura de paredes capilares y fibrina en el espacio urinario. Esta fibrina y otras proteínas del plasma parecen tener la capacidad de estimular las células epiteliales para que proliferen, además, los mediadores liberados por monocitos y plaquetas contribuirían a la proliferación celular y, probablemente, a la fibrosis posterior.

Las semilunas pueden evolucionar a fibrosis (semiluna fibrosa) o desaparecer (por apoptosis). La fibrosis es mediada por infiltración de fibroblastos desde el intersticio periglomerular a través de espacios en la cápsula de Bowman.

Se puede clasificar la GN Extracapilar de acuerdo a las características inmunopatológicas, aunque el uso de esta clasificación es escaso:

- **Tipo I:** Debida a anticuerpos anti-membrana basal glomerular (MBG).
- **Tipo II:** Por complejos inmunes.
- **Tipo III o pauciinmune:** Sin depósitos de inmunoglobulinas o complemento en glomérulos. Este grupo ha sido a su vez subdividido en:
 - Asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) (granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica y Sd. Churg-Strauss).
 - No asociada a ANCA (GN Extracapilar idiopática).
- **Tipo IV:** Ha sido propuesto por algunos autores, para aquellos casos en los que se documenta la coexistencia de enfermedad anti-MBG y ANCA.

La GN extracapilar corresponde a menos del 10% de todas las biopsias con diagnóstico de GN. De acuerdo a los tres tipos definidos la distribución es del 20% en la enfermedad anti-MBG; del 40% por complejos inmunes y del 40% pauciinmune.

Una GN extracapilar con clínica de GNRP se puede ver en la GN postinfecciosa, GN membranoproliferativa, NP IgA, Enfermedad de depósitos densos, etc., pero en estos casos es mejor llamarla de acuerdo a la GP 1^a, agregando el comentario "...con semilunas extensas en % de glomérulos" o "...con semilunas epiteliales o fibrosas o en distintos estadios de evolución en % de glomérulos".

2.1. GN rápidamente progresiva tipo I o enfermedad inducida por anticuerpos ANTI-MBG

2.2. GN rápidamente progresiva tipo III o glomerulonefritis extracapilar pauciinmune

El aspecto histopatológico en el tejido renal es muy similar en la enfermedad anti-MBG y en las GNRP pauciinmunes, por eso se explica conjuntamente.

Histopatología: Hay GN con lesiones necrotizantes focales o difusas y segmentarias o globales. Lo más habitual es que sean segmentarias comprometiendo un número variable de glomérulos. Las lesiones necrotizantes están invariablemente acompañadas de semilunas, aunque éstas también se ven en algunos glomérulos sin necrosis. Las semilunas se asocian a zonas de ruptura de las paredes capilares (más fáciles de evidenciar con la tinción de Metenamina-plata) y depósitos de fibrina en el espacio de Bowman. Las semilunas están formadas por células epiteliales proliferadas y monocitos, a veces con linfocitos y polimorfos.

Cuando no hay colágeno ni otros elementos de tejido fibroso se denomina *semiluna epitelial*.

Al avanzar el proceso migran fibroblastos que sintetizan colágeno que reemplaza progresivamente la semiluna (más fácil de evidenciar con tricrómico o con Metenamina-plata), cuando se mezclan componentes celulares y colágeno se denomina: *semiluna fibroepitelial*.

En estados avanzados, sin proliferación celular y sólo matriz fibrosa y fibroblastos, se denomina: *semiluna fibrosa*.

Estos tres estados nos indican el grado de actividad o cronicidad y por lo tanto, en alguna medida, dan idea de la respuesta al tratamiento.

En el penacho, además de necrosis, puede identificarse colapso capilar, incremento de la matriz mesangial y cariorrexis. Con frecuencia hay destrucción segmentaria o extensa de la cápsula de Bowman; en estos casos es usual encontrar granulomas y células multinucleadas rodeando el glomérulo, estos granulomas no indican un Wegener.

En vasos puede haber vasculitis transmural, con necrosis fibrinoide y/o infiltrado linfocítico y de polimorfos fragmentados (leucocitoclasia). Cualquiera de los vasos puede estar comprometido, siendo las lesiones arteriales las más fáciles de evidenciar.

En intersticio es usual encontrar un notable infiltrado inflamatorio mononuclear, edema y, en estados más avanzados, fibrosis.

En túbulos pueden haber lesiones agudas: necrosis tubular, degeneración del epitelio y tubulitis y lesiones crónicas (atrofia).

En la Enfermedad anti-MBG los anticuerpos pueden también reconocer antígenos en la basal tubular presentando mayor daño tubular e inflamación intersticial.

Los granulomas intersticiales no asociados a glomérulos nos indican que se trata de una G. de Wegener, pero son muy inusuales en riñón; habitualmente tienen un centro necrótico y están rodeados por histiocitos epitelioideos y células gigantes multinucleadas. Estos granulomas son más irregulares que los periglomerulares (más redondeados).

En los túbulos pueden identificarse eritrocitos o cilindros eritrocitarios, pero su ausencia no implica que el paciente no haya tenido hematuria. Hay cambios de daño epitelial tubular en hasta el 57% de biopsias: con descamación celular, pérdida del borde en cepillo, vacuolización citoplasmática y dilatación tubular; estos cambios se evidencian principalmente en pacientes con fallo renal agudo.

También pueden evidenciarse otros signos de daño crónico: atrofia tubular y fibrosis intersticial. En un 5% de casos hay franca inflamación tubulointersticial aguda.

Hay fibrosis intimal de arterias, hipertrofia de la capa media y depósitos arteriolares hialinos en una proporción variable de casos.

En el pulmón se observa extensa hemorragia alveolar, capilaritis y variable inflamación intersticial, tanto en enfermedad anti-MBG como en vasculitis sistémicas. El compromiso de otros órganos se caracteriza por la vasculitis de pequeños vasos, con la diferencia de encontrar granulomas en Wegener y marcado infiltrado de eosinófilos en Churg-Strauss.

IFD de la GNRP tipo I o inducida por Ac anti-MBG: Hay depósitos lineales, globales y difusos de IgG, usualmente acompañados de menores cantidades de C3 lineal.

Ocasionalmente hay tinción lineal para IgM o IgA en menor intensidad. Más raro aún es la presencia de anticuerpos de tipo IgA sin IgG. La IgG predominante es de subclase IgG1. Hay tinción lineal de IgG en basales tubulares en más del 50% de casos.

También hay tinción lineal en la membrana basal de capilares alveolares, pero la tinción es más irregular, de menor intensidad y de más difícil interpretación dada su irregularidad, mayores artefactos y más tinción de fondo por plasma extravasado.

IFD de la GNRP tipo III o pauciinmunes: Como su nombre indica, no suelen depositarse Inmunoglobulinas ni complemento. En algunos casos pueden identificarse algunos depósitos débiles, pero si son intensos debemos pensar en enfermedad anti-MBG (lineales), o en enfermedad por complejos inmunes (granulares). En los segmentos necrotizantes puede haber atrapamiento de IgM y C3.

M.E.: En las dos entidades (GNRP anti-MBG y GNRP pauciinmune) los hallazgos son muy similares: rupturas de la MBG y cápsula de Bowman, borramiento focal de procesos podocitarios, fibrina en espacio urinario y en el penacho, así como necrosis fibrinoide.

No debemos encontrar depósitos electrondensos indicativos de enfermedad por complejos inmunes.

En la enfermedad anti-MBG no hay este tipo de depósitos, sólo se evidencia una zona electrolúcida en el lado endotelial de la MBG correspondiente a edema.

Clínica de la GNRP tipo I o inducida por Ac anti-MBG:

La enfermedad anti-MBG es poco frecuente, afecta a personas de cualquier edad, pero es más común en pacientes de 20 a 40 años. Hay mayor frecuencia en hombres que en mujeres.

Usualmente se manifiesta como una GNRP, a menudo acompañada por hemorragia pulmonar. Aunque muchos pacientes presentan enfermedad severa pulmonar y renal, el rango es amplio y en algunos casos puede haber sólo hematuria y proteinuria sin insuficiencia renal ni alteraciones pulmonares. En ocasiones la enfermedad es precedida por un episodio catarral, aunque se desconoce si una infección viral puede ser el desencadenante del cuadro clínico. Aproximadamente una tercera parte de los casos se acompaña de hemorragia pulmonar manifestada con hemoptisis, disnea y roncus, aunque en el seguimiento este porcentaje se incrementa hasta aproximadamente el 50%. La hemorragia pulmonar puede llevar a anemia importante.

La enfermedad renal se caracteriza por fallo renal oligúrico o anúrico, hematuria macro o microscópica y otros síntomas generales inespecíficos. De acuerdo a la retención de sodio y la expansión del volumen de líquidos puede haber HTA.

El tratamiento se basa en altas dosis de esteroides, inmunosupresores y plasmaféresis.

Clínica de la GNRP tipo III o pauciinmune: Usualmente se presenta con un cuadro de GNRP. El inicio suele ser con oliguria, elevación de la creatinina, proteinuria variable, hematuria macro o microscópica e HTA. Ocasionalmente hay Sd. Nefrótico. En algunos pacientes la creatinina sérica puede estabilizarse en niveles altos, pero en otros progresa hasta IRC terminal.

La afectación extrarrenal incluye fiebre, artralgias, mialgias, púrpura, neuropatía periférica, alteraciones respiratorias y signos de vasculitis en tracto digestivo. Hay lesiones cutáneas (púrpura y/o nódulos) en cerca de la mitad de casos.

En el Sd. Churg-Strauss hay afectación extrarrenal por vasculitis en un porcentaje alto de casos.

En la granulomatosis de Wegener hay mayor compromiso del tracto respiratorio superior por lesiones granulomatosas necrotizantes o por vasculitis (80-90%). En el pulmón pueden evidenciarse nódulos (granulomas necrotizantes) y cavidades. Son frecuentes la hemorragia alveolar, la arteritis y la capilaritis (afectación pulmonar en 90%).

En la poliangiitis microscópica hay compromiso del tracto respiratorio superior en una tercera parte de casos y compromiso pulmonar en la mitad.

La presentación clínica del Wegener y de la Poliangiitis microscópica no permite hacer un diagnóstico diferencial;

sólo se hace con la demostración (o ausencia) de granulomas. En muchos casos sin estos últimos no se pueden distinguir con precisión estas dos enfermedades; sin embargo, la relevancia para el manejo no es muy grande dado que el tratamiento es similar.

Aproximadamente el 90% de pacientes responde a un tratamiento inmunosupresor agresivo (usualmente ciclofosfamida y esteroides) con tasas de remisión completa cercanas al 75%. Muchos pacientes presentan recaídas que responden de nuevo al tratamiento en un 70%. En algunos casos severos puede hacerse plasmaféresis pero hay controversia respecto a los resultados.

Indicadores pronósticos de las GNRP: La enfermedad anti-MBG tiene peor pronóstico que la GN por complejos inmune y que la pauciinmune. Alrededor del 50% de los pacientes desarrolla IRTerminal. Después de una remisión completa puede haber episodios de recidiva aún años después del inicial. La enfermedad también puede recidivar post-trasplante, pero si no hay anticuerpos anti-MBG detectables, el riesgo es pequeño.

Con respecto a la GNRP pauciinmune, no hay hallazgos histopatológicos que específicamente indiquen mejor o peor pronóstico, pero, como en todas las glomerulopatías, las lesiones crónicas se correlacionan con daño irreversible y su extensión debería cuantificarse o semicuantificarse: porcentaje de glomerulosclerosis, de semilunas fibroepiteliales y fibrosas, de necrosis, grado de fibrosis intersticial, atrofia tubular y fibrosis arterial intimal. En último término es la evolución de cada caso individual la que determina el pronóstico.

3. GN membranosa (GNM)

La glomerulonefritis membranosa (GNM) es una enfermedad caracterizada por depósitos inmunes subepiteliales y la formación de proyecciones perpendiculares de material similar a la membrana basal glomerular (MBG) en la parte externa de ésta (entre el citoplasma del podocito y la MBG): son los denominados “spikes” o espículas.

La GNM es más comúnmente una enfermedad primaria o idiopática, pero también se presenta como una enfermedad secundaria a otras condiciones, principalmente infecciones, neoplasias y LES. Aproximadamente una cuarta parte de casos son secundarios, siendo mayor el porcentaje en niños y ancianos.

Los hallazgos histopatológicos no permiten una diferenciación entre formas 1ª o 2ª, sin embargo, algunas características microscópicas y hallazgos inmunopatológicos (depósitos de complemento que indiquen activación de la vía clásica: C1q, C4) hacen sospechar formas secundarias.

La GNM es la causa más común de síndrome nefrótico en adultos caucásicos (la GES SGM FCL es la más común en afroamericanos e hispánicos).

Esta enfermedad representa el 21-35% de los casos de Sd. Nefrótico en adultos y 1,5-9% en niños. Muchas series muestran mayor frecuencia de GN Membranosa en hombres, con una relación H:M de 2:1.

Histopatología: Los cambios característicos de la GNM están en las paredes de capilares glomerulares. Se distinguen cuatro estadios:

El **estadio I** es la fase inicial de la GP, está marcada por depósitos granulares subepiteliales, en la parte externa de la MBG, entre ésta y el citoplasma de los podocitos. Inicialmente estos depósitos no generan reacción de la MBG y por lo tanto es muy poco probable que se detecten al M.O. En cortes tangenciales de la MBG, con tinción de Metenamina-plata, puede observarse, en algunos casos, un aspecto moteado o con minúsculos orificios o agujeros (“holes”) que corresponden a las depresiones vistas con M.E. de barrido, originadas por los depósitos subepiteliales.

En esta fase, podemos dar un diagnóstico erróneo de LGM si no disponemos de IFD o de M.E. Son de origen inmune y serán positivos para IgG y, en la mayoría de casos, para C3; además, son electrón-densos.

En el **estadio II** la arquitectura glomerular está conservada y las paredes capilares se ven gruesas. La celularidad no suele estar aumentada (si lo está sugiere una GNM 2ª) y las luces capilares se ven amplias. Hay formación de material con aspecto similar a la MBG (aunque de composición diferente) que se proyecta perpendicularmente a ésta dando el aspecto de puntas o púas o espículas (“spikes”) que están compuesto por colágeno tipo IV, y por laminina, proteoglicanos y vitronectina.

En algunos cortes se evidencian muy bien los espacios o agujeros (“holes”) que producen, en la parte externa de la MBG, los depósitos y el material que los rodea (los “spikes”), con el centro del agujero correspondiendo al depósito inmune. En algunos casos estos “holes” tienen una forma irregular que da un aspecto reticulado a la MBG.

En algunos casos evidenciamos proliferación celular segmentaria, por lo que debemos plantearnos la posibilidad de una GNM 2ª.

En el **estadio III**, el material que forma los “spikes” aumenta y va rodeando completamente los depósitos, se forman así nuevas capas de MBG dejando los depósitos inmersos en esta matriz, es decir, se hacen intramembranosos y con la tinción de plata pueden tomar un aspecto en “cadena” o en “rosario”. Siguen siendo positivos con la inmunotinción, aunque progresivamente se hacen menos electrondensos.

En el **estadio IV** la MBG está irregularmente engrosada, sin la presencia de depósitos electrondensos o agujeros. En esta fase se considera que los depósitos se han reabsorbido dejando ese engrosamiento irregular. En estos casos el diagnóstico se sustenta por la presencia de otras áreas con lesiones en Estadio II o III.

En muchos casos hay una apariencia mixta, con áreas presentando varios estadios. Para clasificar estos casos se requiere una buena observación para determinar el patrón dominante.

Los estadios histopatológicos son progresivos, sin embargo, aunque presentan alguna asociación con la evolución de la enfermedad, no hay una perfecta correlación entre el estadio y el pronóstico. Se informan remisiones en cualquiera de los estadios y progresión a fallo renal aún en casos diagnosticados como Estadio I y II.

Otros cambios descritos en GNM son esclerosis segmentaria, lobulación del penacho, hiper celularidad mesangial, presencia de células inflamatorias y necrosis, sin embargo, en estos casos debe sospecharse una forma secundaria.

En algunos trabajos se ha documentado coexistencia de GNM y nefropatía IgA, GNM y diabetes, y GNM y GN extracapilar. Ocasionalmente hay casos de GNM con semi lunas, en estos casos el curso es severo con mal pronóstico; en varios de estos casos se han detectado anticuerpos anti-MBG.

El intersticio, túbulos y vasos muestran cambios inespecíficos. Con frecuencia se observan gotas de reabsorción proteica o un aspecto vacuolado del citoplasma de células tubulares. La fibrosis intersticial y atrofia tubular se correlacionan con la severidad del daño crónico y son un indicador pronóstico, por lo que deberían cuantificarse o semi cuantificarse (leve-moderada-severa). Las causas del daño tubulointersticial, como en muchas GP, parecen relacionarse con la alteración de la circulación glomerular y atrofia secundaria. La proteinuria también puede jugar un papel importante en el daño tubular.

IFD: El cuadro inmunopatológico característico es el de depósitos granulares parietales de IgG acompañados, en aproximadamente el 75% de casos, de C3.

La tinción para IgG suele ser más intensa que para C3, viéndose como gránulos gruesos o como gránulos muy finos y densamente agrupados que le dan un aspecto pseudolineal. Observando detalladamente, puede evidenciarse que estos depósitos son epiteliales, es decir, están ubicados en la parte externa de la MBG.

También pueden identificarse, en una minoría de casos, otras inmunoglobulinas, especialmente IgM e IgA. Hay que señalar que si se advierten depósitos de C1q o de C4, esto

obliga a descartar una causa 2ª de GNM; igual sucede si se detectan depósitos mesangiales.

M.E.: Depósitos electrondensos subepiteliales o epimembranosos. Estos depósitos son usualmente difusos y homogéneamente distribuidos, pero pueden encontrarse, en algunos casos, con distribución irregular.

Se evidencian los "spikes" como proyecciones irregulares de la MBG entre los depósitos subepiteliales; con la progresión de la enfermedad estas proyecciones se hacen más largas y gruesas y rodean los depósitos incorporándolos en una MBG mucho más gruesa que la original.

Los depósitos son amorfos; la presencia de depósitos organizados debe alertar de una posible nefritis lúpica. Estos depósitos van perdiendo su densidad electrónica hasta perderse en los estadios más avanzados del proceso. Como en muchas otras enfermedades que cursan con Sd. Nefrótico, hay borramiento de procesos podocitarios. En algunos casos, más frecuentemente secundarios, hay depósitos densos en el mesangio.

Clínica: La presentación más frecuente es la proteinuria en rango nefrótico, con o sin los otros hallazgos del Sd. completo. Un porcentaje variable de casos se presenta como proteinuria asintomática. Hay hematuria microscópica en la mayoría de pacientes, pero la hematuria macroscópica es rara. Excepcionalmente puede presentarse como hematuria aislada.

La función renal puede estar levemente alterada al momento del diagnóstico en muchos casos, pero el fallo renal es poco usual en este momento de la evolución. En una tercera o cuarta parte de los casos se documenta HTA sistémica.

Puede presentarse a cualquier edad, con predilección por las 4ª y 5ª décadas de la vida.

El curso clínico de la GNM es muy variable, en muchos pacientes hay una evolución poco agresiva; aproximadamente un 25% de pacientes tendrá una remisión espontánea parcial o completa, aunque, hasta un 29% de ellos presentará recaídas. Alrededor de un 50% de pacientes no presentará alteración grave de la F.Re. En un pequeño número de casos habrá una pérdida rápida de la función o muerte.

Esta evolución variable hace difícil la interpretación de resultados clínicos de seguimiento y tratamiento.

El tratamiento con esteroides o con clorambucil u otros inmunosupresores ha mostrado resultados contradictorios, no existe en el momento actual un tratamiento universalmente aceptado.

Casos de GNM recurrente post-trasplante han sido informados, pero, no hay series grandes que permitan determinar una incidencia más precisa del porcentaje de recidiva post-trasplante. Dado que los receptores de trasplante renal

son susceptibles a muchas causas de GNM secundaria, debe buscarse una causa subyacente o asociada. Histológicamente no es posible diferenciar la GNM recurrente de la GNM de novo en un riñón trasplantado; para esta diferenciación es indispensable el estudio histológico en el riñón nativo (pre-trasplante).

4. Enfermedad de cambios o lesiones glomerulares mínimas o nefrosis lipoidea (LGM)

El Sd. nefrótico asociado a LGM es una enfermedad de causa desconocida, que afecta predominantemente a niños, y en la que no hay alteraciones histológicas glomerulares evidenciables con la M.O. convencional, o éstas son sutiles.

Su diagnóstico se confirma por la demostración de la fusión de los procesos podocitarios al M.E.

La IFD es típicamente negativa.

Hay formas primaria (idiopática) y secundaria de la enfermedad. Estas formas secundarias pueden ser el resultado de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, enfermedades linfoproliferativas (más frecuentemente enfermedad de Hodgkin) y reacciones alérgicas (como a picaduras de abeja).

Es difícil determinar la incidencia exacta de la enfermedad debido a que en niños con síndrome nefrótico no se suele hacer biopsia, a menos que no respondan a esteroides o que sea corticorresistente. Se calcula que 60% a 70% de los niños con Sd. nefrótico tendrán LGM. Es, por tanto, la causa más frecuente de Sd. Nefrótico en este grupo etario.

Es más frecuente en niños que en niñas: 2:1, y la edad promedio de presentación está entre los 3 y 4 años de edad; el 80% de los niños está por debajo de los 6 años.

En adultos corresponde al 10-20% de pacientes con Sd. nefrótico y en esta edad no hay la clara predominancia masculina.

La enfermedad ocurre más frecuentemente en caucásicos que en afroamericanos.

Histopatología: Por definición no hay, o son mínimos, los cambios histológicos glomerulares. Como en cualquier Sd. Nefrótico pueden evidenciarse gotas de reabsorción proteica en el citoplasma de podocitos y estas células pueden aparecer prominentes.

La celularidad es normal. En algunos casos hay hiper celularidad mesangial leve. Es muy discutido si este hallazgo se correlaciona con una menor respuesta a esteroides, algunos trabajos no han encontrado tal relación. Cuando hay hiper celularidad es más probable encontrar depósitos de IgM.

Pueden encontrarse algunos glomérulos globalmente esclerosados, como en cualquier individuo normal. La fór-

mula tradicionalmente usada para determinar el máximo permitido de GES global es: edad, dividido por 2, menos 10. Esta fórmula se aplica a adultos; en niños no debemos esperar más que un ocasional glomérulo esclerosado.

Cualquier lesión segmentaria, por sutil que sea, debe obligarnos a plantear otro diagnóstico, como GES SGM FCL.

En niños no hay alteraciones tubulo-intersticiales. Si hay focos de fibrosis y atrofia debe sospecharse otra lesión (usualmente GES SGM FCL). En adultos normales es frecuente encontrar algún pequeño foco de fibrosis intersticial y atrofia tubular, por lo tanto en ellos esta alteración no es incompatible con LGM.

Igual que en el tubulo-intersticio, en los vasos no hay lesiones.

IFD: Lo habitual es la negatividad para inmunoglobulinas y fracciones del complemento.

M.E.: Los cambios ultraestructurales diagnósticos están entre el podocito y la MBG. La arquitectura de los procesos podocitarios está perdida, no hay hendiduras o diafragmas de filtración. A este hallazgo se le llama simplificación, fusión o borramiento de los procesos podocitarios. El citoplasma de podocitos presenta prolongaciones largas y estrechas desde la superficie: es la "transformación microvellosa".

La alteración de podocitos suele ser difusa, sin embargo, hay casos en los que el hallazgo es focal. No hay una correlación constante entre el grado de lesión ultraestructural y la severidad de la proteinuria. Estos cambios revierten cuando hay respuesta al tratamiento.

Clínica: La principal manifestación es la proteinuria selectiva, usualmente en rango nefrótico, con edema periorbitario. Es inusual la hematuria y cuando se encuentra es microscópica.

Las manifestaciones clínicas en adultos son similares a las de los niños, sin embargo, hay una incidencia más alta de hipertensión, fallo renal y proteinuria no selectiva.

La respuesta a esteroides es alta: más del 90% en niños. Muchos de estos pacientes presentan recaídas que, en general, responden también al tratamiento. Las recaídas tienden a desaparecer antes de llegar a la edad adulta. Los porcentajes de pacientes con remisión completa, recaídas, dependencia de esteroides y no respuesta al tratamiento son muy variables en la literatura. Alrededor del 5% continúa presentando recaídas en la edad adulta y menos del 3% llegan a fallo renal a los 10 años del diagnóstico.

En los pacientes cortico-resistentes, a menudo, se utilizan medicamentos citotóxicos como ciclofosfamida.

En adultos la respuesta a esteroides es menor: 60-90% de casos. Además, suele haber un mayor intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento y la respuesta clínica.

En las formas secundarias el pronóstico depende de la condición subyacente. La enfermedad tiende a desaparecer al resolverse la causa asociada.

Entre los factores pronósticos adversos se han sugerido: frecuencia de recaídas, proteinuria no selectiva, alteración de la función renal e hiperplasia mesangial.

El pronóstico es relativamente bueno, usualmente responden al tratamiento con corticosteroides con desaparición de las lesiones ultraestructurales.

En adultos con Sd. Nefrótico se debe hacer biopsia; en niños, sólo si son corticorresistentes, corticodependientes o hay hallazgos que hagan sospechar una enfermedad diferente.

5. Glomerulosclerosis segmentaria y focal (GES SGM FCL)

La GES SGM FCL es una enfermedad caracterizada morfológicamente por segmentos de esclerosis en algunos glomérulos. Puede ser 1ª o 2ª y se asocia con Sd. Nefrótico, en algún momento de la evolución de la enfermedad, en la mayoría de los casos. Los glomérulos sin lesiones pueden presentar alteraciones de la celularidad mesangial y/o fusión de los procesos podocitarios.

El término esclerosis significa cicatrización y se caracteriza por acumulación de colágeno glomerular (tipo IV). Sin embargo, en la GES SGM FCL, algunas de las lesiones glomerulares segmentarias no son necesariamente esclerosis, sino depósitos de material hialino: *Hialinosis*. De aquí la denominación de *hialinosis focal y segmentaria*.

Algunos autores consideran que las lesiones hialinas son precursoras de las lesiones esclerosantes, sin embargo, parece que en muchos casos la lesión esclerosante comienza así desde el principio, sin una fase de hialinosis.

Las lesiones histológicas de la GES SGM FCL no permiten diferenciar las formas 1ª de las 2ª.

La GES SGM FCL puede presentarse a cualquier edad. Diferentes trabajos indican una predilección por el sexo masculino. Se encuentra en aproximadamente un 7 a 15% de casos de Sd. Nefrótico en niños y 10 a 20% en adultos. Hay una incidencia mayor en afroamericanos y descendientes de africanos.

Pronóstico: mayor incidencia de insuficiencia renal, muy poca respuesta a esteroides, y mayor incidencia de hematuria e HTA.

En la clasificación etiológica de la GES SGM FCL, la forma 1ª (idiopática) es aquella en la que desconocemos, aunque existan diversas hipótesis, la etiología. Las formas 2ª se han dividido en:

- **Familiares/genéticas:** Mutaciones en los genes de podocina, nefrina, alfa-actinina 4, beta integrina, etc.
- **Asociada a virus:** VIH, parvovirus B 19.

- **Inducida por drogas:** Heroína, interferón alfa, litio, etc.
- **Mediada por respuestas adaptativas estructurales-funcionales:**

a) Con masa renal reducida (agenesia, displasia renal, ablación quirúrgica, nefropatía por reflujo, nefropatía crónica del injerto, etc.).

b) Con masa renal normal (HTA, obesidad, procesos vaso-oclusivos, anemia de células falciformes, etc.).

Histopatología: La característica histológica es la esclerosis de segmentos del penacho en algunos glomérulos, con expansión del mesangio y colapso de luces capilares en estos segmentos. La lesión puede ser más pronunciada en el polo vascular o en la periferia del penacho. Al avanzar el proceso la esclerosis se torna global y es indistinguible de la esclerosis 2ª a otras enfermedades. Los segmentos de esclerosis son positivos con las tinciones de PAS y metenamina-plata (colágeno tipo IV).

Parece ser que los glomérulos yuxtamedulares son los más comprometidos por la lesión segmentaria. Los podocitos están, en muchas ocasiones, hipertróficos e hiperplásicos en la superficie del penacho que rodea la lesión esclerosante ("cap lesion" o lesión "en gorro") y con frecuencia aparecen con gotas de reabsorción proteica y lipídica. Los glomérulos sin lesiones esclerosantes pueden aparecer normales o con incremento de la celularidad mesangial y, a veces, hipertróficos (glomerulomegalia).

En algunos casos la lesión no tiene el aspecto de esclerosis (cicatrización por colágeno glomerular) sino de cúmulos homogéneos: **Hialinos**, que son cúmulos de material eosinofílico, cristalino, PAS positivo, fuschinofílicos o verdes con el tricómico, plata negativos e idénticos a la lesión vista en diabetes mellitus.

En los segmentos de esclerosis o de hialinosis, o rodeándolos, pueden haber células espumosas.

De acuerdo a la localización de la lesión en el penacho, al grado de celularidad y al aspecto de las paredes capilares, se han clasificado cinco variantes morfológicas de GES SGM FCL.

Es frecuente encontrar focos de atrofia tubular, fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio, cuyo grado de severidad se correlaciona bien, con la severidad del daño renal y con la progresión a IR Terminal. En los túbulos es frecuente encontrar, como en cualquier otra causa de síndrome nefrótico, gotas de reabsorción PAS positivas.

Con frecuencia hay algún grado de fibrosis intimal arterial y de arterioesclerosis hialina, principalmente en adultos.

IFD: Los glomérulos sin lesión y los segmentos del penacho que no presentan esclerosis o hialinosis no muestran

depósito de inmunoglobulinas o fracciones del complemento. En los segmentos de lesión se identifica, con mucha frecuencia, depósitos de IgM y de C3. Se cree que estos depósitos no representan complejos inmunes ni son patogénicos y que son el resultado de atrapamiento de proteínas plasmáticas. Ocasionalmente se identifican depósitos poco intensos de IgG en los segmentos de lesión. En el citoplasma de podocitos y de células tubulares pueden identificarse Igs. y complemento que representan reabsorción de proteínas filtradas al espacio urinario.

M.E.: Los segmentos de esclerosis muestran incremento de la matriz mesangial y de material similar al de la membrana basal. Los segmentos hialinos se ven homogéneos, electrón densos y, contrario a depósitos inmunes, tienen un borde mal definido, sin la nitidez que muestran los inmunocomplejos; además, el material hialino se encuentra en áreas de esclerosis o de colapso capilar. Los glomérulos sin lesiones segmentarias pueden presentar borramiento de procesos podocitarios en una extensión variable. Es común la transformación microvellosa del citoplasma podocitario y una apariencia laminada de la MBG. Se observan vacuolas lipídicas intracitoplasmáticas.

Variantes histológicas de la GES SGM FCL: Esta clasificación morfológica incluye casos de enfermedad 1ª y 2ª, pero excluye cualquier lesión glomerular que sea consecuencia de otra GP. Aún queda por saber si estos patrones morfológicos conllevan implicaciones significativas con respecto a la etiología, presentación o evolución clínica, patogénesis, pronóstico o tratamiento óptimo.

A) GES SGM FCL sin otra especificación (NOS): Es la forma más común. En esta variante hay lesiones esclerosantes segmentarias que pueden comprometer cualquier parte del penacho, pero, por definición, deben descartarse las otras cuatro variantes. En esta variante puede haber lesiones hialinas, hiper celularidad mesangial, hipertrofia-hiperplasia de podocitos o glomerulomegalia. Todas las otras variantes pueden evolucionar a este tipo.

B) GES SGM FCL variante perihiliar: Para diagnosticar esta variante debemos descartar la variante hiper celular y la variante colapsante. En otras palabras, si hay muchos glomérulos con lesiones perihiliares, pero al menos uno con lesión hiper celular o con lesión colapsante, no debe diagnosticarse como perihiliar, sino como estas últimas respectivamente. Si hay algún glomérulo con "Tip lesion" no excluye esta categoría.

Para hacer el diagnóstico de esta variante se requieren dos requisitos:

1. Al menos un glomérulo con hialinosis perihiliar, acompañada o no de esclerosis.

2. Más del 50% de glomérulos con lesiones segmentarias deben tener esclerosis y/o hialinosis perihiliar.

Este tipo de lesión es la que más se ha relacionado con formas secundarias asociadas a respuestas adaptativas del glomérulo, a pérdida de masa renal o a hipertensión glomerular (obesidad, fallo cardíaco congénito, oligomeganefronia, nefropatía por reflujo, etc.). También puede encontrarse esta variante en la GES SGM FCL 1ª.

C) GES SGM FCL variante celular: Para poder diagnosticar esta variante debe descartarse la variante "Tip" y la variante colapsante; en otras palabras, si hay al menos un glomérulo con "Tip lesión" o con características de colapsante, se excluye esta variante.

Se define por la presencia de al menos un glomérulo con **hipercelularidad endocapilar** que compromete al menos el 25% del penacho y ocluye las luces capilares. Puede afectarse cualquier segmento perihiliar o periférico. Las células endocapilares incluyen células endoteliales, macrófagos y células espumosas. También pueden identificarse polimorfos y linfocitos. Puede haber cariorrexis, picnosis, depósitos hialinos y apoptosis. Algunas veces puede haber fibrina, pero no debe identificarse ruptura de la MBG (en estos casos sospechar un glomerulonefritis necrotizante). Puede haber hipertrofia/hiperplasia de podocitos y sinequias a la cápsula de Bowman. En otros glomérulos pueden haber lesiones de GES SGM FCL (NOS).

D) GES SGM FCL variante "Tip" o "variante de lesión de la punta": Para diagnosticar esta lesión debemos excluir la variante colapsante.

Se define por la presencia de al menos una lesión comprometiendo el dominio tip: el 25% del penacho adyacente al origen del túbulo proximal. En esta lesión pueden evidenciarse adherencias del penacho a la cápsula de Bowman del cuello del túbulo o cerca de éste, o adherencias en la luz del túbulo; confluencia de podocitos en el sitio de lesión; segmentos hialinos; segmentos con hiper celularidad endocapilar (<50% del penacho); segmentos de esclerosis (<25% del penacho). Comúnmente se encuentran células espumosas y podocitos con hipertrofia e hiperplasia. Puede haber hiper celularidad mesangial. En otros glomérulos puede haber lesiones esclerosantes o hiper celularidad endocapilar en sitios diferentes al dominio tip, sin embargo no deben comprometer segmentos perihiliares. Esta variante ha sido asociada, en diferentes trabajos, con un mejor pronóstico (menor riesgo de IR Terminal).

E) GES SGM FCL variante colapsante: Esta categoría excluye todas las otras variantes. Se define por el compromiso de al menos un glomérulo con colapso capilar y notoria hipertrofia e hiperplasia de podocitos. Las paredes capi-

lares presentan retracción y colapso. Las lesiones pueden ser segmentarias o globales y comprometer segmentos periféricos o perihiliares.

El número de glomérulos afectados es muy variable. Este patrón ha sido asociado con GES SGM FCL 1ª asociada a VIH, toxicidad por pamidronato, parvovirus B 19, factores hemodinámicos y otras raras asociaciones.

Esta variante parece tener un curso más agresivo, con proteinuria más severa y más rápida evolución a IR Terminal. Se ha encontrado mayor predilección por pacientes afroamericanos.

Clínica: La principal manifestación es proteinuria severa, usualmente con Sd. Nefrótico completo. Aunque la proteinuria suele ser severa, hay un porcentaje de casos (alrededor del 20%) en los que la proteinuria es menor de 2,5 g/24h, muchos de estos pacientes presentarán Sd. Nefrótico más tarde en la evolución de la enfermedad. Algunos casos se presentan como proteinuria asintomática. La proteinuria tiende a ser no selectiva y en muchos casos es masiva: >10 g/24h.

La hematuria es una característica común, la mayoría de veces microscópica, pero ocasionalmente macroscópica. Con frecuencia hay hipertensión arterial y en algunos casos se detecta IR al momento del diagnóstico. No hay alteración de los niveles de complemento sérico.

Entre el 25% y el 60% de pacientes, de acuerdo a diferentes series, desarrollan IR Terminal a los 10 años del diagnóstico.

Pocos casos presentan respuesta a esteroides. En algunos casos se describe remisión sostenida y en otros hay persistencia de la proteinuria, pero sin alteración de la función renal.

6. Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)

Esta glomerulopatía es conocida también como GN mesangiocapilar.

Está caracterizada por engrosamiento de las paredes capilares acompañada de proliferación celular, predominantemente mesangial, en todos o casi todos los glomérulos. El aumento de celularidad y de matriz mesangial produce acentuación del aspecto lobular del penacho (GN lobular). El engrosamiento de las paredes capilares se debe a depósitos subendoteliales y a interposición de células mesangiales, con la formación de nuevo material similar al de la MBG en la parte interna de la pared. En algunos casos la lesión es focal y segmentaria. Existen tres tipos:

- La GNMP tipo I es la más frecuente de las tres, se caracteriza por depósitos subendoteliales, además de las otras alteraciones de la pared capilar y del mesangio.

- La GNMP tipo III se caracteriza por depósitos subepiteliales que acompañan a los subendoteliales; no está claro si este patrón de lesión glomerular es una alteración diferente de la tipo I, o es sólo una variación de la expresión morfológica.

- La GNMP tipo II o Enfermedad de Depósitos Densos (EDD) se caracteriza por depósitos lineales, electrodenso, en la lámina densa de la MBG.

La GNMP puede ser idiopática o 2ª a enfermedades sistémicas e infecciones: hepatitis C, hepatitis B, endocarditis bacteriana subaguda, sífilis, crioglobulinemia, etc. En lupus también puede encontrarse un patrón de GNMP, pero suele tener un compromiso más irregular en los glomérulos.

Histopatología de la GNMP tipo I: Hay un aumento difuso de la celularidad en el penacho, principalmente proliferación de células mesangiales, a veces asociadas a abundantes monocitos y neutrófilos. La lobulación del penacho se hace prominente y las paredes capilares se ven gruesas, con disminución de su luz.

En los capilares, su pared se ve irregular y hay formación de dobles contornos, la parte externa del cual está formada por la MB original y la interna por una nueva MB (o material similar a ella). Entre los dos contornos pueden evidenciarse, algunas veces, depósitos fucsínofilos con el tricrómico o células mesangiales interpuestas. El doble contorno puede ser circunferencial o parcial. Además de células mesangiales, también pueden encontrarse "interpuestas" células inflamatorias mononucleares o aun células endoteliales.

Al progresar la enfermedad disminuye paulatinamente la celularidad y aumenta la matriz acelular, el penacho se solidifica y se evidencian nódulos con un centro acelular.

Hay semilunas en aproximadamente un 10% de pacientes y su número es variable entre casos. Este hallazgo se ha relacionado con un peor pronóstico.

El intersticio, túbulos y vasos muestran cambios inespecíficos que correlacionan con la severidad del daño crónico. La fibrosis intersticial y atrofia tubular son buenos indicadores del daño renal y tienen buena correlación con el pronóstico, por lo cual es recomendable hacer una graduación semicuantitativa o cuantitativa de ellas.

IFD de la GNMP tipo I: hay depósitos de C3, IgG e IgM, siendo más frecuente y constante para C3. Estos depósitos son granulares en las paredes capilares. Muchas veces se ven elongados con un borde externo liso y homogéneo debido a que son subendoteliales y se moldean a la MBG. Depósitos de IgA son menos frecuentes. En muchos de los casos hay también C4 y C1q. En ocasiones se encuentra C3 predominantemente mesangial.

Microscopía electrónica de la GNMP tipo I: se evidencian depósitos electrondensos entre la MBG y las células endoteliales; además, hay depósitos mesangiales. La interposición se refiere a la localización de procesos citoplasmáticos de células mesangiales (o de monocitos) entre la MBG y el endotelio. La formación de nueva membrana basal se evidencia bajo la célula endotelial. Hay borramiento de procesos podocitarios y ocasionales depósitos pequeños electrondensos subepiteliales.

Histopatología de la GNMP tipo II o EDD: El aspecto glomerular es muy variable, en algunos casos hay hiper celularidad y lobulación, muy similar a las de la GNMP tipo I, en otros casos hay pocos cambios glomerulares, a veces hiper celularidad mesangial solamente, otras aspecto de GP M (sin "spikes") y otras de proliferación predominantemente extracapilar.

También pueden encontrarse segmentos necrotizantes, esclerosis segmentaria y polimorfos en el penacho. El hallazgo característico es el engrosamiento de la MBG, con un aspecto rígido y eosinofílico con la H&E. Este engrosamiento es debido a depósitos gruesos, positivos con el PAS, azules con el tricrómico, azul fuerte con azul de toluidina y tiñen débilmente con la tinción de plata. Los depósitos pueden ser continuos, con el aspecto de una cinta, o ser más irregulares e interrumpidos, dando el aspecto de "hilera de salchichas" ("string susages"). Los depósitos se encuentran en el centro de la MBG y pueden aparecer rodeados por líneas más oscuras con la tinción de plata, formando dobles contornos. Depósitos similares se pueden ver en la cápsula de Bowman y en las basales de túbulos, pero son más focales.

IFD tipo II o EDD: la inmunotinción característica son los depósitos de C3 distribuidos irregularmente a lo largo de la pared capilar, con un patrón liso, granular o discontinuo. Se acompaña de depósitos variables en el mesangio. En algunos casos los depósitos de C3 se ven como dos líneas, rodeando una zona central negativa (los depósitos densos). Pocas veces hay algunos depósitos de otras inmunoglobulinas, especialmente IgM.

Microscopía electrónica de la GNMP tipo II o EDD: lo característico es una capa de material muy denso ocupando la lámina densa de la MBG. Estos depósitos pueden ser lineales y extensos o ser interrumpidos e irregulares, con tramos de MBG de aspecto normal. En ocasiones este material se ve limitado a zonas paramesangiales de la pared capilar. Se observan también algunos depósitos de aspecto similar en el mesangio. Depósitos con las mismas características ultraestructurales se observan en algunos capilares tubulares y cápsula de Bowman.

Histopatología de la GNMP tipo III: Este término ha sido usado para designar dos variantes de la GNMP tipo I:

- 1) La variante tipo III de Burkholder: GN mixta membranoproliferativa y membranosa, con todas las características de la tipo I más depósitos subepiteliales difusos y globales, con "spikes" que indican un componente morfológico de GN membranosa. Las características clínicas y el curso de estos pacientes no difieren de los de la GNMP tipo I, por cual es dudoso que represente una enfermedad diferente.
- 2) La variante tipo III de Strife: GNMP similar a la tipo I, con depósitos extensos subendoteliales y subepiteliales grandes que se conectan entre sí, extendiéndose a través de la membrana basal, con disrupción de la lámina densa. Hay también formación de "spikes". Esta variante es la que más frecuentemente es aceptada como GNMP tipo III. La presentación y curso clínico no difiere mucho de aquellos de la tipo I.

Clínica: Las características clínicas de la GNMP y EDD son similares, no pueden distinguirse de acuerdo a su presentación. Ambas enfermedades afectan predominantemente a niños y adultos jóvenes, aunque pueden presentarse a cualquier edad. Una manifestación clínica común es el Sd. Nefrótico. La proteinuria es casi universalmente presente. A veces se presenta como Sd. Nefrítico con hematuria, edemas, HTA y proteinuria.

La hematuria es muy frecuente y puede ser macroscópica y recurrente. En muchos casos hay elevación del BUN y creatinina, que puede, o no, retornar a valores normales.

La GNMP ocasionalmente es asintomática y se detecta en exámenes realizados como screening.

En ambas, GNMP y EDD, la enfermedad es progresiva, con un curso variable y muy pocos casos de remisión completa. El tiempo de evolución hasta IR Terminal es muy variable. Parece haber un peor pronóstico para pacientes que tienen Sd. Nefrótico.

No hay un tratamiento efectivo; hay esquemas con inmunosupresores, sin embargo, los resultados no son consistentes.

La GNMP puede recurrir después de trasplante renal. El porcentaje de recurrencia es variable de acuerdo a diferentes autores, pero parece estar entre el 20% y 30%.

La EDD es la enfermedad glomerular que más recurre post-trasplante, prácticamente en el 100% de casos, sin embargo la recurrencia puede ser sólo como un hallazgo morfológico, sin producir daño del injerto.

7. Nefropatía IgA o enfermedad de Berger (NIGA)

Se define por depósitos difusos predominantemente de inmunoglobulina A (IgA) en el mesangio glomerular. La NIGA puede ser 1ª o 2ª a otras enfermedades, principalmente enfermedad hepato biliar de cualquier causa.

Otras enfermedades asociadas con NlgA son: enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome de Sjögren, enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas de mucosas (especialmente de pulmón), enfermedades autoinmunes como espondilitis anquilosante y dermatitis herpetiforme, enfermedades linfoproliferativas, carcinomas de colon, estómago, mama y pulmón.

La púrpura de Schönlein-Henoch, también conocida como púrpura anafilactoide y púrpura reumatoidea está caracterizada por lesiones purpúricas en la piel (principalmente extremidades inferiores y regiones glúteas), artralgias migratorias, hemorragia gastrointestinal y afectación renal. El síndrome se considera una forma de NlgA con prominente compromiso extrarrenal: vasculitis sistémica mediada por complejos inmunes ricos en IgA.

La NlgA es reconocida como la glomerulonefritis primaria más frecuente en todo el mundo y es la causa de IR Terminal en aproximadamente el 10-15% de todos los pacientes que llegan a este estado. La enfermedad es más común en el sur de Europa, Asia y entre nativos americanos. Algunos trabajos sugieren que la prevalencia de NlgA subclínica es mucho más alta de lo que parece.

La NlgA puede presentarse a cualquier edad, pero, aproximadamente el 65% de pacientes están en su 2ª ó 3ª décadas de la vida; la edad media del diagnóstico es a los 28 años; menos del 15% de pacientes están por encima de los 40 años de edad y no es muy común en menores de 10 años.

La relación H:M es de aproximadamente 2:1. Afecta a todas las razas, habiendo una incidencia más alta en nativos americanos.

La NlgA comúnmente recurre en aloinjertos, aunque raras veces es clínicamente significativa, y en riñones de donantes con depósitos de IgA estos desaparecen post-trasplante; estos datos indican algún factor extrarrenal subyacente a la nefropatía.

Histopatología: El aspecto histopatológico de la GP es muy variable, desde glomérulos con aspecto normal hasta cualquier tipo de lesión proliferativa o esclerosante, incluyendo proliferación extracapilar. Las lesiones predominantes son la proliferación mesangial (de células y matriz) y la nefritis proliferativa focal; NlgA es la primera posibilidad cuando se presenta este cuadro histológico en un paciente sin enfermedad sistémica. La GP mesangial es la presentación morfológica en más del 60% de casos; en general hay incremento de células y matriz mesangial en grados variables. La alteración tiende a ser más o menos uniforme en todos los glomérulos, pero en algunos casos hay gran variación entre ellos en una misma biopsia. La expansión mesangial es más notoria con el PAS que con la metenamina-plata

debido a las características de los depósitos mesangiales; el grado de esta expansión es difícil de determinar con precisión, es algo subjetivo y con poca reproducibilidad entre observadores, a menos que se haga por análisis morfométrico. Los depósitos inmunes no suelen verse con microscopía de luz convencional.

En algunos casos las lesiones mesangiales son focales y segmentarias. En otros hay proliferación endocapilar focal y segmentaria, con infiltración de leucocitos (aproximadamente 17% de casos) y en casi un 5% las lesiones proliferativas endocapilares son difusas. En una proporción variable de casos se identifican lesiones esclerosantes segmentarias y focales; puede haber sinequias a la cápsula de Bowman y segmentos con hipertrofia e hiperplasia de podocitos. En unos pocos casos hay segmentos de necrosis del penacho glomerular. Podemos ver semilunas en glomérulos con cualquiera de los tipos de lesión del penacho; en 5-8% de pacientes las semilunas comprometen más del 50% de glomérulos. Se encuentran depósitos subepiteliales frecuentemente asociados a las semilunas. También podemos ver otros patrones de lesión glomerular en NlgA: GN membranoproliferativa, membranosa y lesiones glomerulonefriticas mixtas. Alrededor de un 12% de casos muestran glomérulos normales o mínimamente alterados.

En los túbulos pueden identificarse eritrocitos o cilindros eritrocitarios, pero su ausencia no implica que el paciente no ha tenido hematuria. Hay cambios de daño epitelial tubular en hasta el 57% de biopsias: descamación celular, pérdida del borde en cepillo, vacuolización citoplasmática y dilatación tubular; estos cambios se evidencian principalmente en pacientes con IRA. También pueden evidenciarse otros signos de daño crónico: Atrofia tubular y fibrosis intersticial. En un 5% de casos hay franca inflamación tubulointersticial aguda. Hay fibrosis intimal de arterias, hipertrofia medial y depósitos arteriulares hialinos en una proporción variable de casos.

Ha habido varios sistemas para clasificar las lesiones microscópicas de la NlgA, sin embargo, hasta el momento no hay una clasificación universalmente aceptada; diferentes trabajos muestran correlación variable con el pronóstico.

IFD: Los depósitos mesangiales de IgA son el sello característico de la enfermedad, sin embargo, los depósitos son exclusivos de IgA en sólo un 26% de casos; se suelen acompañar de IgG (37%) o IgM (13%), y pueden estar las tres Igs en el 25% de casos. Por definición, la IgA debe ser dominante o codominante; si hay depósitos de IgG o IgM más intensos que los de IgA debemos pensar en otra glomerulopatía. Hay depósitos de C3 en la gran mayoría de casos

(95%) y ocasionalmente de fracciones relacionadas con activación de la vía clásica: C1q y C4 (12%).

Los depósitos de IgA son mesangiales granulares y difusos en casi todos los pacientes, sin embargo, ocasionalmente son segmentarios. La IgA predominante es la de subclase 1 y en términos de cadenas ligeras predomina la lambda.

En aproximadamente un 25% de casos hay grados variables de depósitos de IgA en paredes capilares.

M.E: Hay depósitos mesangiales electrondensos que se correlacionan con los depósitos inmunes. Muchos de éstos se localizan en la interfase entre el mesangio y las luces capilares, o la unión del mesangio y la MBG: en el paramesangio. Estos depósitos son de tamaño variable; algunos autores creen que los depósitos ubicados más profundos en el mesangio reflejan estadios más avanzados de lesión. Hay depósitos parietales subendoteliales en aproximadamente un 19% de casos, subepiteliales en 12% e intramembranosos en 13% de los casos. Las células mesangiales presentan incremento de mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso.

En algunos casos se detecta laminación y fragmentación de la MBG similar a los cambios vistos en Enfermedad de Alport.

Clínica: la hematuria es la manifestación clínica más consistentemente expresada en NigA. Se observa en algún momento de la evolución en más del 95% de pacientes. La microhematuria persistente ocurre en aproximadamente el 78% de casos y la macrohematuria episódica en 54%. La macrohematuria suele presentarse por unos pocos días y se detecta microhematuria entre estos episodios. En otros casos puede haber microhematuria intermitente. En algunas series la macrohematuria es más frecuente en niños, mientras otras series encuentran poca diferencia entre adultos y niños.

Otro signo frecuente es la proteinuria, usualmente <1 g/24 h, aunque un 5-10% tendrán proteinuria severa, o aún desarrollarán Sd. Nefrótico completo.

Hay HTA en un 15% de pacientes y elevación de creatinina en 10%. En 5% de casos se detecta IRC en el momento del diagnóstico.

En muchos casos en los que la NIgA se presenta como macrohematuria episódica, los cuadros se presentan asociados a faringitis; a diferencia de la GN postestreptocócica, en la NIgA los episodios de hematuria suceden con o poco después de la faringitis: *sinfaringítica*; la separación entre el inicio de la faringitis y la hematuria es de días, más que de semanas como en la GN postinfecciosa (*postfaringítica*).

Episodios de gastroenteritis, sinusitis o bronquitis están también asociados con la hematuria. A pesar de haber, al menos en algunos casos, lesiones histológicas de mayor grado en los episodios de macrohematuria, algunos traba-

jos muestran mejor pronóstico para los pacientes con esta manifestación clínica.

En pacientes con NIgA y Sd. Nefrótico se ha propuesto que hay una colisión entre NIgA y la GP de cambios mínimos (LGM). Sin embargo, aunque suele ser imposible en este contexto comprobar dicha coexistencia de enfermedades, el número de tales pacientes excede el esperado según la frecuencia de LGM. Más fácil de comprobar ha sido la colisión de NIgA y GN Membranosa, aunque es un evento inusual. El Sd. Nefrótico en el contexto de una NIgA podría ser el resultado de un proceso fisiopatológicamente diferente.

Aunque inicialmente considerada una enfermedad benigna, sabemos que la NIgA puede llevar a IR Terminal en aproximadamente el 30% de casos a los 20 años del diagnóstico.

La NIgA recurre post-trasplante en aproximadamente el 50% de casos.

No hay una terapia efectiva y bien establecida para la enfermedad. Es importante el control de condiciones subyacentes como la HTA. Los esteroides parecen de poca utilidad, aunque en pacientes en los que hay Sd. Nefrótico se informa una mayor proporción de respuesta. En algunos casos se recomienda amigdalectomía. En muchos pacientes no se da ningún tratamiento, sólo se hace vigilancia y control periódicos.

8. Sd. hereditarios: Sd. Alport y enfermedad de la membrana basal fina (hematuria benigna familiar). Enfermedad de FABRY.

8.1. Sd. Alport

Es un Sd. hereditario en el que hay anomalías del colágeno tipo IV y que se caracteriza por fallo renal progresivo, sordera neurosensorial y alteraciones oculares. Alrededor del 85% de los casos se transmiten como herencia ligada al X (Xq22) debido a la mutación en el gen COL4A5 que codifica la cadena alfa-5 del colágeno tipo 4.

El colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular (MBG) está formado, además, por las cadenas alfa-3 y alfa-4 y podemos encontrar mutaciones en los genes que las codifican (COL4A3 y COL4A5, en 2q35-37) en casos de Alport transmitido de manera autosómica (recesiva en el 14% de casos y dominante en el 1%).

Las mutaciones en COL4A3, COL4A4 o COL4A5 producen un defecto en el ensamblaje que impide la formación de colágeno tipo IV y, por lo tanto, no hay el reemplazo normal del colágeno IV fetal. Este colágeno es menos resistente contra proteasas, estrés físico y oxidantes a los que está expuesta la MBG. El colágeno IV del glomérulo normal va sufriendo proteólisis y esta degradación produce engrosa-

miento irregular, grietas y multilaminación. Este daño permite la filtración de eritrocitos y proteínas plasmáticas a través de la MBG. Presumiblemente un defecto leve produciría sólo adelgazamiento de la MBG. La incidencia del síndrome de Alport es de aproximadamente 1 en 5.000 personas.

Clínica: Los hombres son más frecuentes y más severamente afectados que las mujeres, las cuales son heterocigóticas y tienen mosaicismo del producto del gen alterado (en cada célula se inactiva, aleatoriamente, un cromosoma X).

Prácticamente en todos los hombres se desarrolla IR Terminal en algún momento de su vida; en las mujeres no suele ocurrir, ya que en la mayoría de ellas hay anomalías leves, sólo en un 10-15% no hay evidencia clínica de la enfermedad. Puede no haber historia familiar debido a nuevas mutaciones, falta de manifestaciones clínicas en las portadoras y variantes autosómicas recesivas.

En los hombres hay hematuria microscópica persistente desde los primeros años de vida, pueden acompañarse de episodios de hematuria macro luego de infecciones respiratorias. En mujeres usualmente hay hematuria microscópica intermitente. La proteinuria suele presentarse más tarde y se hace progresivamente mayor; hay proteinuria en rango nefrótico en 30-40% de pacientes adultos. La caída en la depuración de creatinina comienza a evidenciarse hacia la segunda década de la vida en hombres y se asocia a proteinuria e hipertensión. Algunos autores la han clasificado en variante juvenil: fallo renal antes de los 31 años, y variante del adulto: fallo renal a partir de los 31 años.

La sordera neurosensorial comienza a desarrollarse hacia la mitad de la segunda década de la vida; inicialmente sólo se detecta por audiometría. En mujeres no suele haber sordera y en algunas familias no se presenta. Hay defectos oculares en 15-30% e incluyen: lenticón anterior (protrusión cónica de la porción central del cristalino en la cámara anterior), cambios pigmentarios de la retina y alteraciones de la córnea.

No hay tratamiento para la enfermedad excepto el trasplante renal. La IR Terminal suele producirse entre la tercera y quinta décadas de la vida. Muchos de los pacientes carecen del antígeno contra el cual el anticuerpo de la enfermedad anti-MBG está dirigido y luego del trasplante el sistema inmune lo detecta produciéndose daño glomerular. Estos anticuerpos se detectan en el 30% de pacientes trasplantados, pero sólo ocurre glomerulonefritis en el 3-4%; es menos frecuente en pacientes que no tenían sordera.

Histopatología: Los cambios microscópicos son inespecíficos y pueden reflejar simplemente el daño crónico glomerular y túbulo-intersticial.

Hay leve aumento de la matriz y celularidad mesangial que pueden ir aumentando progresivamente. En tinciones con Metenamina-plata puede evidenciarse engrosamiento de las paredes capilares y, en algunos casos, multilaminación. La cápsula de Bowman aparece con grados variables de engrosamiento. En estadios más avanzados hay esclerosis global de glomérulos y podemos ver también esclerosis segmentaria, en ocasiones con hialinosis. En hombres jóvenes pueden verse glomérulos pequeños y con pocos capilares dando un aspecto llamado "fetal".

En túbulos podemos encontrar eritrocitos, gotas de reabsorción proteica y otros cambios inespecíficos como atrofia. En intersticio se han descrito clásicamente cúmulos de histiocitos espumosos, con frecuencia cerca de la unión corticomédular, que no son específicos de la enfermedad y pueden verse en cualquier paciente con proteinuria en rango nefrótico. En estadios avanzados hay fibrosis e inflamación crónica. En vasos no hay cambios específicos.

IFD: Usualmente es negativa. Pueden encontrarse depósitos granulares de IgM y C3 en el mesangio y paredes capilares, pero no representan un mecanismo inmunológico de lesión.

IHQ: Para determinar el tipo de herencia se usa la inmunohistoquímica para detectar cadenas del colágeno tipo IV.

M.E.: Es necesaria para el diagnóstico. El cambio característico en hombres consiste en irregularidades difusas de la MBG con variación en el espesor y variable apariencia de la lámina densa, con zonas lúcidas y electrondensas que le dan una apariencia en cesta y multilaminada; puede haber material finamente laminar en las zonas lúcidas. Hay zonas de franco engrosamiento que alternan con otras adelgazadas; se detectan defectos por discontinuidad de la MBG que hace que aparezcan casi juntas la célula endotelial y la epitelial.

En mujeres y hombres jóvenes puede haber un adelgazamiento difuso sin el aspecto multilaminado de los adultos, con cambios similares a los de la enfermedad de membranas basales delgadas. En las membranas basales tubulares y de la cápsula de Bowman puede haber cambios similares. Hay borramiento de los procesos podocitarios en algunos casos.

8.2. Enfermedad de la membrana basal fina (EMBF)

Muchos de los pacientes con esta alteración presentan hematuria, tienen antecedentes familiares de la misma enfermedad y un curso benigno, por lo que se le ha conocido también con el nombre de "**hematuria familiar benigna**", sin embargo, este nombre es poco adecuado y se presta a confusión con otras enfermedades que cursan con hematuria; además, el curso no siempre es benigno. Otros términos que ha recibido la enfermedad han sido: "hematuria esencial benigna" y "hematuria persistente benigna".

Se caracteriza por microhematuria (usualmente persistente), proteinuria leve, función renal normal, adelgazamiento difuso de la MBG y, en muchos casos, historia familiar de hematuria.

La etiología de la enfermedad es desconocida, pero en muchos casos parece haber transmisión genética autosómica recesiva. También hay casos esporádicos. Puede ser que en esta enfermedad estemos agrupando un grupo heterogéneo de condiciones con diferentes causas. La EMBF no es necesariamente una enfermedad específica, sino, una alteración estructural observada en varias enfermedades.

En muchos casos se encuentran alteraciones genéticas en el locus COL4A3/COL4A4, en algunas en el locus COL4A5 (del Alport ligado al X) y en otras no se logra identificar una alteración específica, por lo que puede ser que exista otro tipo de alteraciones en los casos de EMBF. Se han demostrado más de 20 mutaciones en estos locus, que son diferentes en cada familia.

La EMBF es, probablemente, la causa más frecuente de hematuria aislada persistente o recurrente en niños y adultos y su prevalencia varía de acuerdo a diferentes series.

Algunas familias con presentación clínica de hematuria familiar benigna pueden tener una MBG de espesor normal.

Clínica: La característica principal es hematuria microscópica que comienza en la niñez, es usualmente persistente pero puede ser intermitente; en algunos casos hay hematuria macroscópica pero no es lo usual.

No suele haber proteinuria o es mínima; proteinuria mayor de 500 mg/24 horas sugiere otro diagnóstico o peor pronóstico.

La función renal es normal en la gran mayoría de casos; sin embargo, la EMBF no es siempre una enfermedad benigna, en algunos casos, entre 5-15%, hay proteinuria importante, ocasionalmente Sd. Nefrótico, y alteraciones de la función renal; muchos de estos casos tienen asociada una glomerulosclerosis focal y segmentaria.

Histopatología: No hay alteraciones histológicas en la microscopía de luz convencional. Podemos ver eritrocitos en el espacio de Bowman y/o en túbulos. En algunos casos hay asociadas lesiones de GES SGM FCL, lo cual es un factor pronóstico adverso. En otros casos se documenta NPIgA, pero no está muy clara la relación entre las dos enfermedades, podría tratarse de una colisión de dos enfermedades más que de una relación patogénica.

IFD: Es característicamente negativa. Podemos encontrar trazas de algunas inmunoglobulinas o fracciones del complemento, pero nada específico (excepto si hay otra glomerulopatía concurrente).

M.E.: Hay adelgazamiento difuso y global de la MBG; sus contornos son lisos y no hay multilaminación. En algunos casos vemos alguna irregularidad o tramos de MBG con espesor normal. El problema mayor es que no hay un valor determinado, aceptado universalmente, para el grosor de la MBG. Este espesor varía con la edad, siendo progresivamente mayor hasta la edad adulta; es mayor en hombres y hay cambios de acuerdo con el procesamiento del tejido. Cada laboratorio debe determinar su rango de valores "normales" por edad y sexo. La medición debe hacerse desde la superficie externa de la célula endotelial hasta la superficie interna de la célula epitelial visceral, en una microfotografía con un aumento conocido. Algunos autores utilizan un límite de 300 nm y otros de 250 nm para diagnosticar EMBF en adultos. El diagnóstico debe hacerse con mucha cautela en niños, dado el menor espesor de la MBG en estos pacientes.

Si tomamos la media +/- 1,5 veces la desviación típica (SD) del espesor de la MBG en una población normal, los valores más bajos de este rango se pueden superponer con los del espesor de pacientes con EMBF y estos valores bajos se encuentran principalmente en mujeres, lo que nos indica que debemos de ser cautelosos con el diagnóstico.

8.3. Enfermedad de Fabry

También llamada "angioqueratoma corporis diffusum universale". Es una enfermedad metabólica hereditaria ligada al X causada por actividad deficiente de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A (alfa-Gal A). Esta deficiencia resulta en acumulación lisosomal progresiva de glicoesfingolípidos (GSL), derivados del recambio de las células, principalmente en riñones, hígado, pulmones y eritrocitos.

El defecto genético se ubica en Xq22.1 y ocurre en todos los tipos de células, pero el compromiso es diferente en cada órgano. Las manifestaciones clínicas dependen, en gran parte, del acumulo de GSL en el endotelio y, en menor grado, en otros tipos de células.

Hay múltiples mutaciones descritas para este trastorno, algunas más asociadas con variantes renales y otras con variantes cardíacas de la enfermedad, sin embargo, hay una amplia variedad fenotípica y las manifestaciones clínicas no pueden predecirse por el tipo de mutación.

Histopatología: Los cambios más llamativos están en glomérulos; los podocitos están grandes y vacuolados, con aspecto hipertrófico y con el citoplasma distendido por vacuolas que les dan un aspecto espumoso. Se ven vacíos en los cortes convencionales porque los GSL se pierden con el procesamiento rutinario. Si el tejido es pretratado con osmio los GSL se conservan. En material de cortes por congelación (aun fijado en formol) las inclusiones intracitoplasmáticas se

ven birrefringentes, autofluorescentes y sudanofílicas; además son positivas con el PAS. Podemos encontrar también este material en células mesangiales, tubulares y en el intersticio. En el endotelio de arterias y arteriolas hay inclusiones citoplasmáticas y, como característica importante, no suele haber compromiso de células endoteliales renales en la variante cardíaca de la enfermedad, esto ayudaría a diferenciarla de la variante renal, donde son abundantes.

IFD: Negativa o inespecífica.

M.E.: Hay material osmiofílico, laminado, similar a cuerpos de mielina; se encuentran principalmente en podocitos, epitelio de la cápsula de Bowman, epitelio tubular y endotelio, aunque pueden verse en cualquier tipo de células. Los cuerpos similares a mielina tienen una periodicidad de 4 a 10 nm.

Clínica: las principales manifestaciones en homocigóticos son angioqueratomas (en piel), hipohidrosis, crisis de dolor severo en extremidades (acroparestesias), opacidades de la córnea y del cristalino, compromiso cardíaco, manifestaciones cerebrovasculares y disfunción renal.

Las pacientes homocigóticas y las heterocigóticas (mujeres, claro está) pueden permanecer asintomáticas durante toda o gran parte de su vida, pero en algunos casos hay evidentes signos de la enfermedad y afectación severa.

Se han descrito variantes cardíaca y renal. En la primera la afectación es predominantemente del corazón, con poco o ningún compromiso renal y sistémico, a veces sólo con hipertrofia ventricular izquierda. En la variante renal, los riñones son los órganos más afectados y se cree que un porcentaje importante de pacientes con fallo renal terminal de causa desconocida (hasta un 1% del total) pueden tener esta variante de la enfermedad; en muchos nunca se diagnostica.

Las claves clínicas para el diagnóstico son, principalmente, extrarrenales: las lesiones en piel y ojos; por lo tanto, en variantes renales y cardíacas el diagnóstico puede pasar completamente desapercibido; algunos autores sugieren medir la actividad de la enzima a todos los pacientes con fallo renal crónica de etiología desconocida.

El diagnóstico se confirma midiendo la actividad de alfa-Gal A en plasma o leucocitos. En homocigóticos no suele detectarse actividad o ésta es menor del 1%; en heterocigóticas puede haber un porcentaje variable de actividad, pero casi siempre está disminuida.

9. Enfermedad por almacenamiento lisosomal: GP por fibronectina

Es una rara enfermedad genética que se transmite con carácter autosómico dominante, la alteración está identificada en 1q32.

Histopatología: Depósitos mesangiales y en espacios subendoteliales que son positivos con el PAS, dan un aspecto lobulado al penacho y no se suelen acompañar de hiper celularidad.

M.E.: los depósitos son electrondensos, no fibrilares. No son frecuentes los depósitos extraglomerulares.

Clínica: Hay proteinuria, hematuria, hipertensión y pérdida progresiva de la función renal.

10. Nefritis lúpica

Es una enfermedad multisistémica en la que hay producción de autoanticuerpos y formación de complejos inmunes. Los anticuerpos pueden estar dirigidos contra múltiples antígenos nucleares (ANAs), incluyendo ADN, ARN y proteínas nucleares; o contra antígenos citoplasmáticos y de la membrana celular. Los complejos inmunes pueden depositarse o formarse en los tejidos, activando el complemento y liberando citoquinas proinflamatorias que llevan a daño tisular. El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) requiere correlación de hallazgos clínicos y de laboratorio. No existe un único examen que permita confirmarlo y sólo con una biopsia no es posible hacer el diagnóstico. Los criterios diagnósticos revisados son 11 y deben presentarse 4 o más criterios para diagnosticar LES.

El daño renal puede ser secundario a activación del complemento y liberación local de citoquinas proinflamatorias. Algunos antígenos intrarrenales, como componentes de la matriz extracelular y glicoproteínas, pueden servir como blancos del ataque autoinmune. Los depósitos de complejos inmunes circulantes con activación local de inflamación son otro mecanismo reconocido del daño tisular. Además, anticuerpos antifosfolípido pueden promover trombosis o lesión vascular. En las lesiones de tipo GN membranosa (clase V) hay lesión citotóxica del podocito por anticuerpos y complemento.

Hay afectación renal en la gran mayoría de pacientes con LES en algún momento de su evolución: 66-90%. La presencia de depósitos subendoteliales en capilares glomerulares es crucial en la inducción de daño severo y se correlacionan con las lesiones proliferativas endocapilares, la necrosis, cariorrexis y proliferación extracapilar. La enfermedad renal es una de las causas más frecuentes de muerte en LES y es una de las alteraciones que más atención debe recibir por parte del grupo tratante.

Histopatología: Las lesiones glomerulares son altamente variables. La alteración más común es la presencia de depósitos inmunes mesangiales y/o capilares. Las otras lesiones incluyen: incremento de la matriz y/o celularidad mesangial, proliferación endocapilar, engrosamiento de paredes

capilares, necrosis del penacho, proliferación extracapilar (semilunas), cariorrexis, trombos hialinos (cúmulos micro-nodulares, intracapilares, de complejos inmunes) y esclerosis glomerular (segmentaria o global).

Algunas lesiones son sugerentes de nefritis lúpica: trombos hialinos y “asas de alambre” (engrosamiento homogéneo y “rígido” de paredes capilares por cúmulos inmunes subendoteliales), sin embargo, la única alteración considerada por muchos autores como *patognomónica* de nefritis lúpica son los *cuerpos hematoxilínicos*: son inclusiones de color lila con la tinción de hematoxilina-eosina, se ven como células homogenizadas con aspecto degenerado; probablemente representan núcleos degenerados y corresponden a las células LE descritas en la sangre de pacientes con LES; es muy inusual encontrarlos actualmente, por lo que su utilidad es muy limitada (sensibilidad cercana al 2%). La variabilidad en la presencia, combinación y extensión de estas lesiones es la que permite clasificar la nefritis lúpica desde el punto de vista histológico.

Lesiones activas y crónicas: Se han propuesto varios índices de actividad y de cronicidad en NL, sin embargo, su utilidad ha sido cuestionada debido a la falta de reproducibilidad interobservador. Más importante y reproducible es determinar con precisión el número total de glomérulos y cuantificar los que tienen lesiones activas: cuántos con semilunas (y el tipo de éstas), cuántos con necrosis del penacho, con proliferación endocapilar, con esclerosis, etcétera, y si es un compromiso global o segmentario. Además, siempre, determinar, al menos semicuantitativamente (leve, moderada, severa) las lesiones tubulointersticiales y vasculares.

En la clasificación actual las *lesiones glomerulares que definen actividad* son: 1) hiper celularidad endocapilar con o sin leucocitos y con disminución sustancial de las luces capilares; 2) cariorrexis; 3) necrosis fibrinoide; 4) ruptura de la MBG; 5) semilunas celulares o fibrocelulares; 6) depósitos subendoteliales identificables por microscopía de luz convencional (“asas de alambre”); y 7) trombos hialinos.

Las *lesiones glomerulares que definen cronicidad* son: 1) esclerosis glomerular (segmentaria o global); 2) adherencias fibrosas; y 3) semilunas fibrosas.

IFD: Hay tinción para IgG en más del 90% de casos; hay IgA e IgM en menos casos: 60-70%. Se acompañan de C3 y C1q en alrededor de un 80% de casos. C4 es algo menos común y su tinción más débil.

La presencia de las tres inmunoglobulinas con C3 y C1q es conocida como “casa llena” (“full house”) y es muy característico de la NL y muy raro en otras enfermedades. La inmunotinción varía de acuerdo con la clase de NL.

M.E.: Se evidencian depósitos electrón densos con una distribución similar a la de los depósitos inmunes detectados por IF, de acuerdo a la clase. Con esta técnica se hacen más evidentes algunos depósitos subendoteliales pequeños en clases II y V, y hay algunos depósitos subepiteliales en la mayoría de casos, pero son la característica dominante sólo en la clase V. Algunos depósitos pueden tener una organización en “huella digital” (“fingerprint”), se ven como depósitos paralelos, curvados y espaciados regularmente, con aspecto ondulado y con intersecciones; estas estructuras son similares a las descritas en crioglobulinemia y parecen corresponder a crioglobulinas.

11. Nefropatía diabética (ND)

La diabetes mellitus es una de las principales causas de insuficiencia renal terminal. La nefropatía diabética (ND) se presenta en el 25-35% de pacientes con diabetes mellitus insulino-dependientes (DMID) y en un 15-25% de no insulino-dependientes (DMNID); los cambios renales en ambos tipos de diabetes son similares morfológicamente y en cuanto a su fisiopatología. La proteinuria es el principal marcador de la ND y ésta es una de las causas más comunes de síndrome nefrótico.

Histopatología: Las lesiones más iniciales son hipertrofia glomerular, expansión mesangial leve (matriz) y engrosamiento de las paredes capilares, estos cambios son más evidentes con microscopía electrónica. Al progresar las lesiones hay aumento, también, de la celularidad mesangial; este incremento llega hasta la formación de nódulos en el penacho. Los nódulos son de tamaño variable en un mismo glomérulo y afectan de una manera heterogénea los diferentes glomérulos (glomeruloesclerosis nodular diabética). Los nódulos son conocidos como *nódulos de Kimmelstiel-Wilson*. Son esféricos, eosinofílicos, con un área central acelular y pueden estar rodeados por un anillo celular. Tiñen azul o verde con el tricrómico y son positivos con las tinciones de PAS y Metenamina-plata. Los nódulos vistos en la enfermedad por depósitos de cadenas ligeras pueden ser parecidos, pero más homogéneos en tamaño y distribución y tiñen más débilmente, o son negativos, con la tinción de plata; los nódulos de la amiloidosis no tiñen con la plata y son positivos para rojo congo. La IF también ayuda en el diagnóstico diferencial.

En ND los glomérulos presentan incremento (esclerosis) de la matriz mesangial intercapilar, con aumento progresivo del engrosamiento de paredes capilares y posterior evolución a glomeruloesclerosis global.

Otras dos lesiones glomerulares, llamadas exudativas (al igual que la hialinosis arteriolar), son la *gota capsular*

y la *hialinosis glomerular*. La primera es un depósito homogéneo, hialino, en la cápsula de Bowman, suele ser redondeado o elongado y es altamente sugerente de ND, aunque no patognomónico (puede verse muy ocasionalmente en hipertensión y otras lesiones glomerulares nodulares idiopáticas). La hialinosis glomerular resulta de la extravasación de componentes plasmáticos que se acumulan en segmentos periféricos del penacho capilar, es también llamada gorro hialino o gorro de fibrina. En muchos casos con lesiones típicas se evidencian microaneurismas producidos por mesangiólisis.

En túbulos hay cambios inespecíficos: reabsorción de gotitas proteicas, atrofia y daño tubular. Las membranas basales de túbulos atróficos son característicamente muy gruesas, usualmente más que en otras causas de atrofia tubular; este cambio es otra de las alteraciones que pueden hacer pensar en ND.

El cambio de *Armani-Ebstein* (o células de Armani-Ebstein) consiste en depósitos de glucógeno en las células epiteliales tubulares (pars recta del túbulo contorneado proximal y asa de Henle); es muy raro verlo en la actualidad; se presenta en diabéticos descompensados con glicemias superiores a 500 mg/dL y se debe a la glucosuria severa; es una alteración reversible sin manifestaciones funcionales.

En intersticio hay cambios crónicos inespecíficos.

En vasos suele haber lesiones notorias; el cambio más característico es el engrosamiento hialino intimal de arteriolas, a veces nodular. Si es muy prominente debe alertarnos sobre la posibilidad de ND sobre todo en jóvenes. Las lesiones arteriolas pueden comprometer cualquier arteriola; si evidenciamos en un glomérulo determinado hialinosis en la arteriola aferente y en la eferente es *virtualmente patognomónico* de ND. En arterias hay fibrosis intimal (arterioesclerosis), pero no se diferencia de la que se produce en otras enfermedades.

La ND es una enfermedad muy común y cualquier tipo de glomerulopatía puede superponerse a la ND. La necrosis papilar es una complicación que puede presentarse en diabéticos, principalmente en pacientes con glomeruloesclerosis nodular, alteraciones vasculares significativas y pielonefritis.

IFD: El cambio más característico es la presencia de depósitos lineales de IgG y albumina en paredes de capilares glomerulares y, en menor medida, basales tubulares y cápsula de Bowman. La tinción suele ser más débil que en enfermedad anti-MBG y no se acompañan de depósitos de complemento. Esta inmunotinción se cree que es debida a adhesión inespecífica y no a reacción inmunológica. En lesiones hialinas puede haber "atrapamiento" de IgM y C3 como

en otras lesiones focales y segmentarias. Pueden también detectarse positividad lineal para cadenas kappa y lambda.

M.E.: Se hace evidente la expansión mesangial debida primordialmente a incremento de la matriz extracelular; los nódulos se ven de similar aspecto al mesangio, algo electrodensos. La MBG se ve difusamente engrosada, este engrosamiento es progresivo y puede llegar a ser superior a los 1.000 nm. La MBG puede verse con aspecto fibrilar y puede aparecer laminada. Las membranas basales tubulares también muestran este engrosamiento.

Clínica: El hallazgo más temprano de la afectación renal es microalbuminuria que progresa gradualmente hasta proteinuria, usualmente alrededor de los 15 años del inicio de la enfermedad. La ND es más alta en afroamericanos que en caucásicos con diabetes. La HTA y el tabaco incrementan el riesgo de nefropatía en diabéticos.

La microalbuminuria (30-300 mg/24 horas) es un marcador de lesión renal inicial y se asocia con un desarrollo progresivo de mayores lesiones renales y mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. La detección de una proteinuria más importante (>500 mg/24h) indica el inicio de ND. La ND se asocia con retinopatía, siendo más frecuente ésta última en pacientes con DMID: 90%.

La progresión de las lesiones iniciales en ND depende mucho del control de la glicemia y otros factores de riesgo, de tal manera que el intervalo de tiempo entre las lesiones iniciales y el daño terminal es altamente variable. La ND puede presentarse en injertos renales como recurrencia o como de novo; la ND se desarrolla más rápidamente en el riñón trasplantado que en riñones nativos: en promedio seis años post-trasplante.

11. Amiloidosis

La amiloidosis está definida por el depósito de diferentes proteínas bioquímicamente heterogéneas que adoptan una disposición "plegada-beta" Y son resistentes a la degradación. Estas sustancias comparten características morfológicas, tintoriales y ultraestructurales similares, pero, tienen diferente estructura química. Hay tres formas bioquímicas mayores y varias menores. Aproximadamente el 95% del material que forma el amiloide consiste de fibrillas de proteínas y el 5% restante de componente P y otras glucoproteínas. Las tres principales formas bioquímicas son:

1) **Proteína AL:** formada por cadenas ligeras, principalmente de tipo lambda, o por partes de ellas. Es la amiloidosis que se asocia a proliferación monoclonal de células B o de células plasmáticas; cuando no se identifica proliferación de estas células suele llamarse amiloidosis primaria. Aunque muchos textos denominan tam-

bién “amiloidosis primaria” a aquella que se encuentra en pacientes con este tipo de neoplasias, es preferible llamar a este tipo de amiloidosis “secundaria a” (o “asociada a”) proliferación de células B o de células plasmáticas.

- 2) **Proteína AA:** Se deriva de un precursor en el suero denominado: SAA (asociado al amiloide sérico), una proteína sintetizada en el hígado y que circula unida a las lipoproteínas HDL; es un reactante de fase aguda. Es el amiloide que se deposita en las amiloidosis 2ª a inflamaciones crónicas.
- 3) **Amiloide beta:** Se encuentra en las lesiones cerebrales de la enfermedad de Alzheimer y otros pacientes mayores. En un trabajo reciente, nosotros demostramos depósitos pequeños extracerebrales en pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar (manuscrito en preparación).

Otras de las proteínas que producen depósitos de amiloide son: *Transtirretina*: en algunos tipos de enfermedad genética y en la amiloidosis sistémica senil; *Beta2 microglobulina*: (componente de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad) en amiloidosis asociada a hemodiálisis crónica. Otras proteínas producen amiloidosis localizada.

La clasificación de las amiloidosis tiende a basarse en el tipo de proteína depositada, más que en las características clínicas:

- Amiloidosis AL: primaria (sin mieloma) o asociada a mieloma u otras enfermedades linfoproliferativas;
- Amiloidosis AA (o secundaria): en inflamaciones crónicas, neoplásicas, artritis reumatoidea, fiebre mediterránea familiar, etcétera;
- Amiloidosis AF (familiar): varios tipos de amiloidosis asociadas a transtirretina mutada;
- Amiloidosis AE (endocrina): en formas localizadas, p.e. en carcinoma medular y tumores de los islotes pancreáticos;
- Amiloidosis A-Beta2 microglobulina: en hemodiálisis crónica.

Aproximadamente el 90% de casos de amiloidosis sistémica son de tipo AL y de las restantes muchas son AA.

En una tercera parte de casos de amiloidosis AL se encuentra mieloma, en los otros casos suele demostrarse discrasias de células plasmáticas; en ocasiones hay menos del 10% de células plasmáticas en médula ósea, pero éstas muestran expresión predominantemente de una cadena ligera, sugiriendo monoclonalidad.

La amiloidosis tiene una prevalencia estimada de 1 en 60.000 personas; en autopsias 0,8%. Es causa de síndrome

nefrótico en adultos en aproximadamente el 5%, siendo más rara en niños. Hay una leve predominancia masculina para la amiloidosis primaria. En series grandes de biopsias de riñón nativo en pacientes adultos en USA la amiloidosis fue el diagnóstico histológico en el 2% de casos, la mayoría de tip AL; en contraste, en países en desarrollo y en el Mediterráneo la amiloidosis renal es más comunmente de tipo AA. La edad de los pacientes refleja la condición clínica subyacente; los pacientes con amiloidosis AL son típicamente adultos y los que tienen amiloidosis asociada a fiebre mediterránea familiar son niños.

Histopatología: Los glomérulos están afectados en casi todos los casos de amiloidosis AA y en menos de la mitad de AL. El aspecto es similar en ambas enfermedades. Los depósitos pueden ser nodulares o mesangiales irregulares. En algunos casos hay depósitos predominantemente en el mesangio (usualmente en fases más tempranas) y en otros son igualmente extensos en mesangio y paredes capilares; suelen ser más prominentes cerca al polo vascular. La distribución de las lesiones puede ser irregular en el glomérulo y entre glomérulos, pero, en enfermedad avanzada, de larga evolución, suelen estar más homogéneamente distribuidas. Cuando las lesiones son amplias en el mesangio, sin formación de verdaderos nódulos y comprometiendo todo el glomérulo, adoptan un patrón llamado *mesangial difuso*. En paredes capilares pueden estar subendoteliales y/o subepiteliales. En esta última localización tienden a formar espículas perpendiculares a la MBG, dando un aspecto de GN membranosa. Se debe solicitar siempre tinción con Rojo Congo.

En lesiones avanzadas hay remplazo global del penacho, con apariencia de GES, sin embargo con glomérulos más grandes que mostrarán aún algo de positividad para el Rojo Congo; con el tiempo tienden a perderse estos depósitos dejando sólo esclerosis. No suele haber proliferación celular. En casos de poco compromiso glomerular puede ser difícil el diagnóstico y requiere alto índice de sospecha para pedir Rojo Congo y/o M.E.

Las propiedades tintoriales del amiloide son claves para el diagnóstico. Es positivo para Rojo Congo, una tinción fácil de realizar y relativamente específica; la verdadera positividad no es el color naranja intenso, sino, la birrefringencia verde manzana con luz polarizada. Además, hay dicroísmo: una propiedad física que hace que veamos el color verde en determinado momento al cruzar la luz los dos lentes que generan su polarización; esta propiedad no la tiene el colágeno, que muestra refringencia que se ve en cualquier ángulo en el que se desvíe la luz, sólo cambia su intensidad. Si se hace *pre-tratamiento con permanganato de potasio*, el tejido el amiloide AA pierde su afinidad por el Rojo Congo.

En contraste, el amiloide AL es resistente. Esto puede ayudar a detectar el tipo de amiloide.

El amiloide es eosinofílico (rosado) con H&E, débilmente PAS positivo (esto lo distingue del colágeno IV, de la matriz mesangial y de depósitos inmunes, intensamente positivos), negativo con la Metenamina-plata, es púrpura metacromático con el cristal violeta, fluoresce verde amarillento con tioflavina T. Por inmunohistoquímica puede detectarse si se trata de una amiloidosis AA (anticuerpos específicos para AA) o AL.

Los túbulos suelen mostrar cambios inespecíficos, aunque en algunos casos hay engrosamiento de sus basales por depósitos, más en túbulos distales y asa de Henle. Excepcionalmente los depósitos pueden ser predominantes en túbulos. En algunos casos hay cilindros intratubulares que pueden mostrar las propiedades tintoriales del Rojo Congo.

En intersticio suelen detectarse depósitos irregulares, focales, de amiloide, a veces formando masas en la médula.

Los vasos pueden tener depósitos de variable intensidad y extensión, pueden comprometer arterias de todos los tamaños y venas; más frecuentemente afectan arciformes y lobulillares. En algunos casos, principalmente en amiloidosis AL, los depósitos arteriales pueden ser predominantes, con escasos o nada de depósitos glomerulares.

IFD: Atrapamiento de múltiples Igs y Complemento.

M.E.: Todos los tipos de amiloide tienen una característica ultraestructural única: fibrillas no ramificadas, rígidas, con orientación aleatoria, de 8 a 12 nm de diámetro, con periodicidad de 5,5 nm. Cuando hay depósitos extensos en la MBG puede verse destrucción de ella, dobles contornos o fragmentación. Podemos encontrar borramiento de procesos podocitarios.

Clínica: Puede haber compromiso en cualquier órgano, pero los depósitos que más importancia clínica suelen tener están en riñones, corazón e hígado. Otras localizaciones frecuentes son piel, lengua, nervios periféricos, tracto gastrointestinal y bazo. En las formas AL y AA suele haber compromiso diseminado y con frecuencia afectando riñones.

En éstos suele producir proteinuria (80%) de grado variable, alrededor del 35-50% en rango nefrótico y en algunos masiva. Puede detectarse elevación de la creatinina sérica en hasta la mitad de los casos. En ocasiones hay defectos de concentración de la orina debido a depósitos de amiloide túbulo-intersticiales.

Las manifestaciones extrarrenales incluyen disfunción hepática, neuropatía periférica, fallo cardíaco congestivo, arritmias, hepato y esplenomegalia, macroglosia.

En las formas secundarias a inflamación crónica suele ser evidente la enfermedad de base: infecciones, lesiones de

piel, enfermedades del colágeno, enfermedad inflamatoria intestinal, tumores no hematolinfoides, etc.

Cuando tenemos un paciente con proteinuria en rango nefrótico y manifestaciones sistémicas debemos pensar, entre otras opciones, en amiloidosis. El compromiso cardíaco es inusual en amiloidosis AA y frecuente en AL.

El pronóstico depende en gran parte del tipo, de la extensión de la enfermedad y del daño crónico producido. En amiloidosis AL la supervivencia media está entre 9 y 20 años. La de tipo AA puede revertir completamente si desaparece la causa primaria.

En proliferaciones neoplásicas de células productoras de Igs o sus fracciones, las características fisico-químicas de la proteína monoclonal son muy importantes para el tipo de enfermedad que se produce: si hay cadenas ligeras que atraviesan la barrera de filtración glomerular se produce riñón de mieloma: **nefropatía por cilindros** ("cast nephropathy"), pero si éstas son lo suficientemente grandes para no atravesarla, o tienen propiedades químicas que se lo impiden, será más probable que se depositen en tejidos produciendo amiloidosis o enfermedad por depósitos de cadenas ligeras.

Es excepcional que se presenten en un mismo paciente enfermedad por depósitos de paraproteínas (amiloidosis o enfermedad de cadenas ligeras o pesadas) y nefropatía por cilindros.

Por ecografía o en el estudio macroscópico se ven riñones aumentados de tamaño, pálidos y con superficie lisa. La diferenciación cortico-medular está atenuada.

BIBLIOGRAFÍA

- Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5º ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, p.p. 1149-1205.
- Ferrario F, Rastaldi MP. *Histopathological atlas of renal diseases: Acute post-streptococcal glomerulonephritis*. *J Nephrol*. 2004; 17:747-8.
- Izzedine H, Camous L, Deray G. *New insight on crescentic glomerulonephritis*. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:1480-1.
- De Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noel LH, Ferrario F, Waldherr R, Hagen EC, Bruijn JA, Bajema IM. *Clinical and Histologic Determinants of Renal Outcome in ANCA-Associated Vasculitis: A Prospective Analysis of 100 Patients with Severe Renal Involvement*. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:2264-74.
- Fischer EG, Lager DJ. *Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis. A Morphologic Study of 80 Cases*. *Am J Clin Pathol*. 2006; 125:445-50.

- Chen M, Yu F, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:599-605.
- Ferrario F, Rastaldi MP. Histopathological atlas of renal diseases: membranous glomerulonephritis. *J Nephrol.* 2004;17:635-6.
- Saha TC, Singh H. Minimal change disease: a review. *South Med J.* 2006;99:1264-70.
- Hogg R, Middleton J, Vehaskari VM. Focal segmental glomerulosclerosis - epidemiology aspects in children and adults. *Pediatr Nephrol.* 2007 Feb;22(2):183-186.
- Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M, Lambris JD, Lanning L, Lutz HU, Meri S, Rose NR, Salant DJ, Sethi S, Smith RJ, Smoyer W, Tully HF, Tully SP, Walker P, Welsh M, Wurznner R, Zipfel PF. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1392-403.
- Yanagihara T, Hayakawa M, Yoshida J, Tsuchiya M, Morita T, Murakami M, Fukunaga Y. Long-term follow-up of diffuse membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:585-90.
- Kobayashi N, Nishida M, Aoyama M, Yokoi K, Yahata T, Tatsujiro T, Sakata K, Shiraishi I, Itoi T, Hamaoka K. Rapidly progressive IgA nephropathy. *Indian J Pediatr.* 2005;72:257-60.
- Soler MJ, Mir M, Rodriguez E, Orfila A, Munne A, Vazquez S, Lloveras J, Puig JM. Recurrence of IgA nephropathy and henochschonlein purpura after kidney transplantation: risk factors and graft survival. *Transplant Proc.* 2005;37:3705-9.
- Pescucci C, Mari F, Longo I, Vogiatzi P, Caselli R, Scala E, Abaterusso C, Gusmano R, Seri M, Miglietti N, Bresin E, Renieri A. Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene. *Kidney Int.* 2004;65:1598-603.
- Gregory MC. The clinical features of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol.* 2005;25:140-5.
- Frasca GM, Onetti-Muda A, Mari F, Longo I, Scala E, Pescucci C, Roccatello D, Alpa M, Coppo R, Li Volti G, Feriozzi S, Bergesio F, Schena FP, Renieri A; Italian Renal Immunopathology Group. Thin glomerular basement membrane disease: clinical significance of a morphological diagnosis—a collaborative study of the Italian Renal Immunopathology Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:545-51.
- Strujic BJ, Jeren T. Fabry disease—a diagnostic and therapeutic problem. *Ren Fail.* 2005;27:783-6.
- Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, Araki E, Itoh K, Matsushita K, Hara M, Kuwahara K, Nakano T, Yasumoto N, Nonoguchi H, Tomita K. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2005;64:281-7.
- Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:1749-1752.
- Lewis EJ, Schwartz MM. Pathology of lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14:31-8.
- Palma CL, Grunholz D, Osorio G. Características clínicas de pacientes con diagnóstico histopatológico de amiloidosis. *Rev Med Chil.* 2005;133:655-61.

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA EN LAS BIOPSIAS RENALES

Ponente: CARLOS PÉREZ-SEOANE

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario
Reina Sofía. Córdoba.*

El microscopio electrónico (ME) es una técnica auxiliar en el diagnóstico de patología, tanto tumoral como no tumoral, de todos los órganos y sistemas. Sin embargo, tras la introducción progresiva de la técnica de inmunohistoquímica en los servicios de Anatomía Patológica, aquel ha quedado completamente relegado, y de no ser por su enorme utilidad en el estudio y diagnóstico de enfermedades glomerulares es seguro que habría desaparecido de la medicina asistencial, conservándose únicamente en centros de referencia.

En cuanto al estudio del glomérulo no existen dudas de su necesidad, pero siempre ha estado en discusión el alcance de la misma. En general se estima (Amman y Haas, 2006) que no es necesario realizar estudios ultraestructurales en todas las biopsias renales, pero si conservar material de las mismas fijadas en glutaraldehído para que, si los estudios de microscopía óptica y de inmunofluorescencia no son concluyentes, pueda realizarse inclusión y diagnóstico ultraestructural. Esto es así porque la mayor parte de las enfermedades renales, incluyendo las glomerulares, se pueden diagnosticar con una buena técnica de microscopía óptica y de inmunofluorescencia. Sin embargo, existen varias entidades de las que sólo es posible hacer un diagnóstico concluyente con ME, porque se definen por sus características ultraestructurales. Entre ellas destacan las siguientes por su mayor frecuencia: la *enfermedad de Cambios Mínimos* (fusión difusa de los pies de los podocitos), la *enfermedad de Alport* (irregularidad y desdoblamientos de la lámina densa de la membrana basal glomerular), la *enfermedad de Membrana Basal Delgada* (adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular) y las *enfermedades de depósito*, en especial la Glomerulonefritis Fibrilar y la Inmunitactoide (depósitos densos estructurados rojo congo negativos). En el resto de las enfermedades glomerulares definidas histológica e inmunopatológicamente y en las que, por lo tanto, el ME no es esencial para el diagnóstico, éste aporta sin embargo una información muy precisa que confirma el diagnóstico óptico-inmunofluorescente, comportándose de esta manera como un control de calidad excepcional en nefropatología.

Esta información que confirma los diagnósticos de patología renal se basa en la gran capacidad resolutoria y de magnificación del ME. Ello permite detectar: la presencia y loca-