

Glomerulosclerosis segmentaria y focal. Lesiones tempranas en el síndrome nefrótico primitivo

Dres. Juan Carlos Beriao¹, Carmen Gutiérrez²

Resumen

Contexto: se han descrito cinco variantes morfológicas de glomerulosclerosis segmentaria y focal. El significado clínico de los distintos tipos no ha sido totalmente aclarado y se considera de interés la presentación de series pediátricas grandes que aporten datos de la evolución.

Material y método: se realiza una revisión del material de biopsia renal del Archivo Nefrológico del Laboratorio de Patología Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell que reúne los estudios realizados entre los años 1969 y 2005. Se individualizan los casos de biopsias en pacientes con síndrome nefrótico. Se clasifican los diferentes diagnósticos realizados en estos casos. Se analiza el significado de lesiones glomerulares consideradas tempranas.

Resultados: se estudiaron 1.304 biopsias renales correspondientes a 1.264 pacientes. En 483 pacientes (38,2%) la indicación del estudio fue por síndrome nefrótico. Los hallazgos más importantes en estos casos fueron: lesión glomerular mínima (LGM) en 43%, glomerulosclerosis/hialinosis segmentaria y focal (GESF/GHSF) en 31%, proliferación mesangial difusa (PMD) en 7%, glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) en 8%. Entre los pacientes que tenían LGM y los que tenían PMD se individualizaron 47 casos con sinequias glomerulares periféricas, con prolapso del ovillo glomerular en el túbulo o con ambas alteraciones simultáneas. Se tuvo evolución clínica en 30 pacientes de este grupo; se observó 13,3% de mortalidad, 43,3% de insuficiencia renal terminal y 26,6% de casos transplantados.

Conclusiones: el presente estudio sugiere que las adherencias periféricas (o sinequias) y el prolapso glomerular son lesiones precursoras de la GESF clásica y que puede tener pronóstico ominoso.

Palabras clave: GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL
SÍNDROME NEFRÓTICO
BIOPSIA

Summary

Background: five types of focal segmental glomerulosclerosis have been described. The exact clinical features of the different types have not been thoroughly recognized. The report of large series of pediatric cases with follow up data is considered important.

Material and methods: a review of the renal biopsies from the pediatric nephrology files of the Pediatric Pathology Laboratory at the Pereira Rossell Hospital in Montevideo, Uruguay, from 1969 to 2005 was performed. The patients with nephrotic syndrome were individualized. The diagnosis made in those cases were classified and reviewed. The significance of the lesions considered as "early lesions" were analysed.

Results: a total number of 1304 renal biopsies corresponding to 1264 patients were studied. In 483 cases (38,2%) the indication for the procedure was nephrotic syndrome. The main diagnosis was: minimal glomerular change (MGC) in 43%, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in 31%, diffuse mesangial proliferation (DMP) in 7% and mesangiocapillary glomerulonephritis (MCG) in 8%. Among the patients with MGC and DMP, 47 cases showed peripheral glomerular adhesions and/or tubular prolapse. Follow up was obtained in 30 of these patients. The mortality rate was 13,3%, progressive irreversible renal failure in 43,3% and 26,6% cases of renal transplants.

Conclusions: the findings in the present study suggest that peripheral glomerular adhesions and tubular prolapses may be a precedent lesion of the classic FSGS and that they can have an ominous outcome.

Key words: GLOMERULOSCLEROSIS, FOCAL
NEPHROTIC SYNDROME
BIOPSY

1. Médico Anatomopatólogo. Ex patólogo del CHPR. Colaborador honorario del Laboratorio de Patología Pediátrica en nefropatología.

2. Profesora Agregada de Anatomía Patológica. Jefe del Laboratorio de Patología Pediátrica. Laboratorio de Patología Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo- Uruguay.

Fecha recibido: 18 de abril de 2006.

Fecha aprobado: 20 de junio de 2006.

Introducción

En series de biopsias renales pediátricas, la glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF) se observa en el 20 a 47% de los estudios realizados por síndrome nefrótico primitivo⁽¹⁾. El hallazgo de la lesión correspondió al patólogo Arnold Rich⁽²⁾ en el año 1957. La entidad fue posteriormente definida por Churg, Habib y White en 1970 a través del estudio Internacional de enfermedades Renales en el Niño (ISKDC)⁽³⁾. A partir de entonces la GESF atrajo la atención de los pediatras y nefrólogos. La publicación de Cameron⁽⁴⁾ de 1996 hace una completa reseña histórica de esta enfermedad.

En Uruguay, en el año 1969 empezaron a realizarse los primeros estudios por biopsia en nefrología pediátrica, publicándose en el año 1973 los primeros casos de GESF⁽⁵⁾. Durante estos años se han observado cambios histológicos peculiares en la periferia glomerular en algunos pacientes portadores de síndrome nefrótico primitivo (SNP), que tenían mala respuesta al tratamiento corticoideo.

El motivo de esta revisión es determinar la frecuencia relativa de las diferentes patologías glomerulares en material de biopsia en niños con síndrome nefrótico primitivo y evaluar el significado pronóstico de lesiones que son interpretables como una forma temprana de GESF.

Material y métodos

Se analizan las biopsias renales del Archivo de Nefrología del Laboratorio de Patología Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR). Este archivo nefrológico es un material docente en nefrología pediátrica y ha sido originalmente constituido con la donación de 31 años de trabajo en la especialidad por uno de los autores (JCB), al que se ha agregado material de biopsias renales pediátricas de los últimos 13 años del CHPR. Se incluye en esta revisión materiales de pacientes que provienen de la Unidad de Nefrología que comprenden pacientes del Ministerio de Salud Pública y de las 3 Cátedras de Pediatría de la Facultad de Medicina. Esta revisión también comprende a un número menor de pacientes correspondientes al resto del sistema asistencial estudiados en la práctica extrahospitalaria.

El período de estudio corresponde a los años 1969-2005.

Las muestras fueron inicialmente fijadas en Dubosq-Brasil y posteriormente en formol al 10%. Fueron seccionadas en cortes seriados de 3-4 micras con micrómetro rotatorio tipo Minot, apropiado para extraer una cinta conteniendo 6-8 secciones de cortes lo que permite el seguimiento secuencial de un glomérulo que muestre el inicio de una lesión temprana.

Las coloraciones utilizadas fueron hematoxilina y

eosina (H-E), azul alcian-PAS, tricrómico verde luz (TVL), PAS metenamina de Jones, y/o Wilder. Se analizan los cortes con microscopía óptica (MO).

A partir de 1992 se realizaron estudios de inmunofluorescencia (IF) en muestras obtenidas para cortes por congelación. Inmunomarcación con sueros Dako para IgG, IgA, IgM, C3 y C1q. Dilución 1/50.

Se registra el total de biopsias examinadas, el total de pacientes, el número de biopsias iterativas.

Se individualizan los casos de síndrome nefrótico primitivo (SNP), excluyendo de esta revisión las glomerulopatías secundarias. A los efectos de este estudio se conservan los casos de síndrome nefrótico congénito (SNC) entre los SNP.

Para catalogar las lesiones de proliferación mesangial difusa (PMD) se siguieron los criterios del grupo internacional para enfermedades renales en el niño en el recuento de las células centroaxiales^(6,7), considerando normal la presencia de hasta tres núcleos por área mesangial.

Se considera "sinequia periférica polar" a las adherencias o sinequias del ovillo glomerular a la cápsula, que puede ser a través de una unión fibrilar o de tipo celular.

Se define como prolapsos glomerular a la protrusión del ovillo más allá de una línea imaginaria que complete el trazado de la cápsula de Bowman a través de la apertura del túbulo contorneado proximal⁽⁸⁾.

Resultados

En el período comprendido entre los años 1969 y 2005 se estudiaron 1.304 biopsias renales en 1.264 pacientes. Se realizaron biopsias iterativas en 35 pacientes.

Hubo diagnóstico clínico de síndrome nefrótico primitivo (SNP) en 483 pacientes (38.2% del total de biopsias).

La lesión glomerular mínima (LGM) se observó en 209 casos (43% de los SNP).

La proliferación mesangial difusa (PMD) se observó en 34 casos (7% de los SNP).

El diagnóstico de glomerulosclerosis/hialinosis segmentaria y focal (GESF) se realizó en 148 casos (31% de los SNP). Dentro de este grupo, se observó la concomitancia de elementos de LGM con GESF en 96 casos; concomitancia de PMD con GESF en 43 casos y se realizó diagnóstico de lesión celular de GESF en nueve casos.

Dentro de las GESF se individualizaron 14 pacientes que además de la lesión de esclerosis y/o hialinosis perihiliar tienen adherencia del ovillo glomerular (sinequias periféricas) y/o prolapsos del ovillo en el túbulo contorneado proximal.

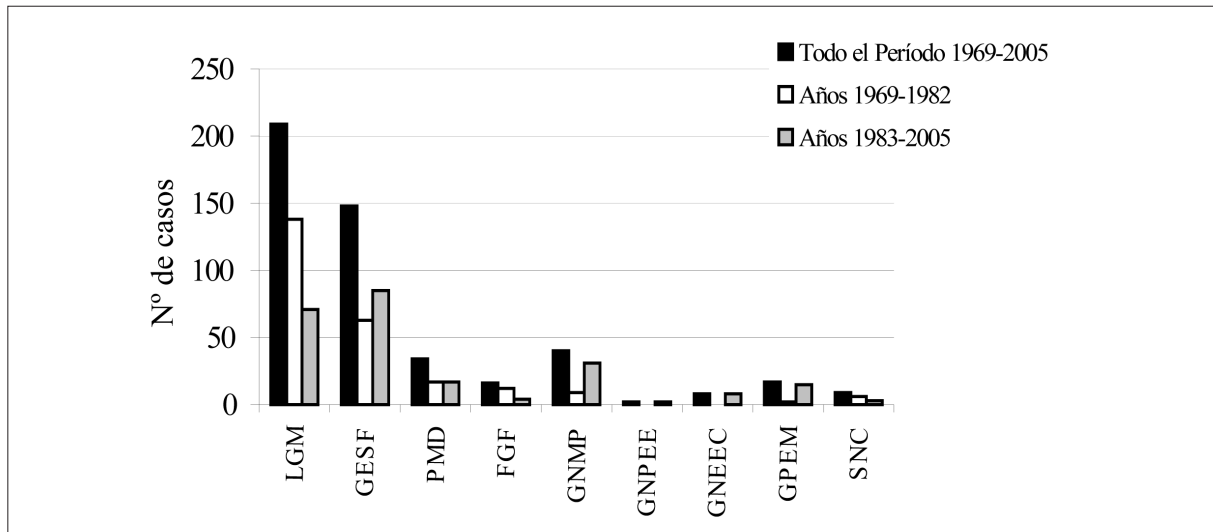


Gráfico 1. Biopsias renales pediátricas en síndrome nefrótico primitivo. 1969-2005 n=483

LGM: lesión glomerular mínima; GESF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal; PMD: proliferación mesangial difusa; FGF: fibrosis global y focal; GNPEE: glomerulonefritis proliferativa endo y extracapilar; GNEEC: glomerulonefritis exudativa endocapilar; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; GPEM: glomerulopatía extramembranosa; SNC: síndrome nefrótico congénito.

Se realizó diagnóstico de fibrosis global y focal (FGF) en 16 casos.

El número de casos de glomerulonefritis membrano proliferativa (GNMP) fue de 40 (8% de los SNP). Dentro de este grupo 37 casos correspondieron a GNMP Tipo I (mesangiocapilar) y tres casos correspondieron a formas focales GNMP Tipo I.

Se estudiaron dos casos de glomerulonefritis endocapilar exudativa y 8 casos de glomerulonefritis endocapilar.

Se observaron 17 casos de glomerulopatía membranosa (extramembranosa) (GPEM).

Se estudiaron nueve casos de síndrome nefrótico congénito, en siete el diagnóstico fue de esclerosis mesangial difusa (EMD) Tipo Francés y en dos correspondió a síndrome nefrótico finlandés.

Entre los 243 pacientes que tienen LGM (209 casos) y PMD (34 casos) se individualizaron 47 pacientes que tienen sinequias periféricas, prolapsos o ambas alteraciones a la vez. LGM y sinequias periféricas en 18 casos; LGM, sinequias periféricas y prolapsos en siete casos; PMD y sinequias periféricas en 15 casos; PMD y prolapsos en túbulo proximal en cinco casos; PMD con prolapsos tubular y sinequia periférica en dos casos. La adherencia del ovillo vascular a la cápsula de Bowman y/o a la apertura tubular adoptó morfología fina o densa, elongada o flexuosa.

De este grupo de 47 pacientes se dispone de seguimiento clínico en 30 casos. Se constataron cuatro muertes por complicaciones (13,3%) que en tres casos corres-

pondió a crisis nefrótica y en el restante a sepsis post-transplante. Se constató evolución a la insuficiencia renal terminal (IRT) en 13 pacientes (43,3%). De los casos que evolucionaron a la IRT, 8 tenían LGM con sinequia y/o prolapsos; los restantes tenían PMD de grado leve con sinequia y/o prolapsos. Los casos transplantados fueron 8 (26,6%); uno de ellos requirió un segundo transplante.

La incidencia relativa de los diferentes hallazgos morfológicos no fue uniforme en todo el período (gráficos 1 y 2). En las biopsias realizadas hasta el año 1982, que comprende los primeros 13 años de estudio y un total de 247 casos de SNP se observó que la LGM constituía el 56%; la GESF el 25%; la PMD el 7%; la GNMP el 4%; la FGF el 5%; la GPEM el 1%.

En las muestras de dos riñones de autopsias, se pudo constatar todo el espectro de la GESF: adherencias del ovillo glomerular al polo tubular, lesiones esclerosas del hilio y depósitos hialinos, aislados glomérulos con lesión celular, glomérulos con colapso, así como glomérulos globalmente esclerosados.

Discusión

La GESF es una lesión no específica, que puede ser la vía final común de daño glomerular que caracteriza a estadios avanzados de una variedad de enfermedades glomerulares o puede ser primaria en un paciente sin enfermedad sistémica ni antecedentes de enfermedad glomerular. Descrita por Rich⁽²⁾ en material de autopsia en la década del cincuenta, los artículos fundamentales sobre la definición de esta entidad en la década del setenta

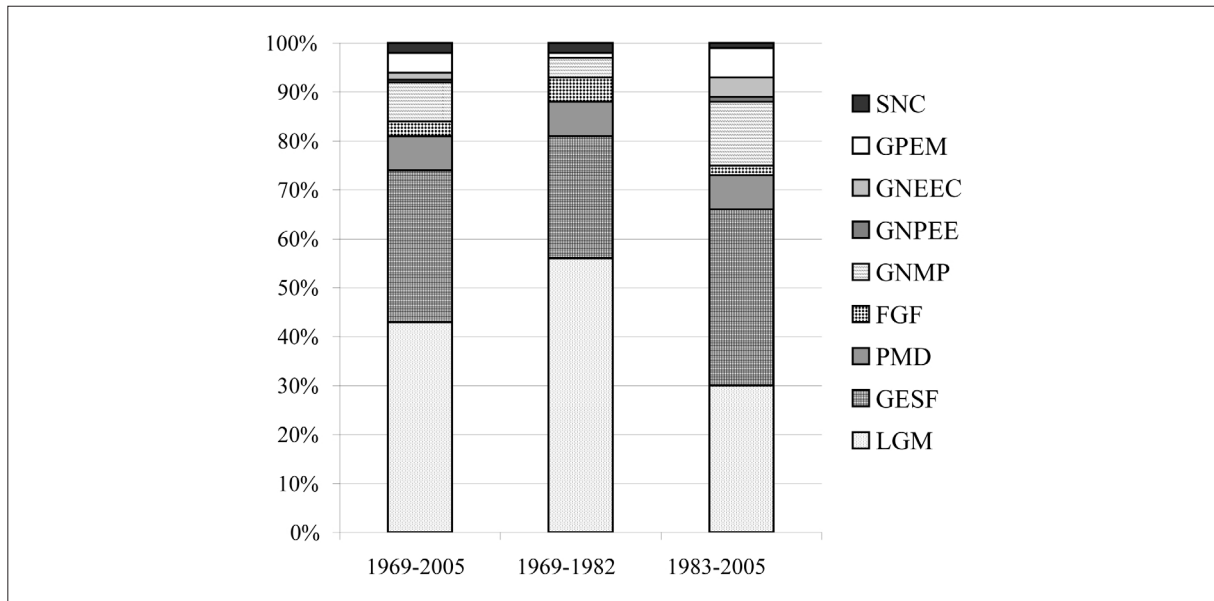


Gráfico 2. Porcentaje relativo de las diferentes patologías en cada período. n=483
 LGM: lesión glomerular mínima; GESF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal; PMD: proliferación mesangial difusa; FGF: fibrosis global y focal; GNPEE: glomerulonefritis proliferativa endo y extracapilar; GNEEC: glomerulonefritis exudativa endocapilar; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; GPEM: glomerulopatía extramembranosa; SNC: síndrome nefrótico congénito.

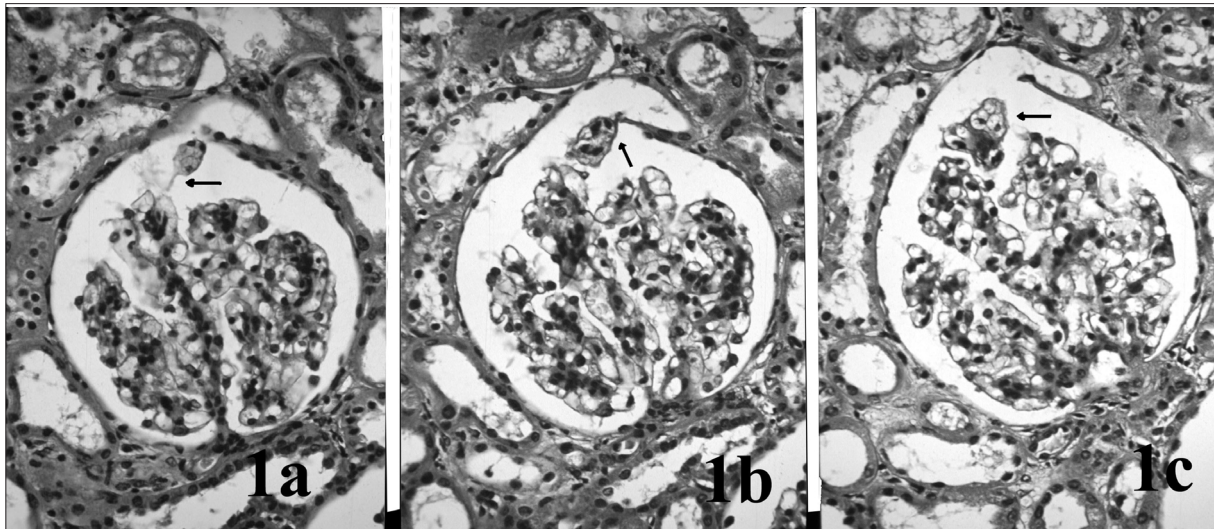


Figura 1. Caso AF. Primera biopsia renal. 1a) Cortes secuenciales de un glomérulo de la cortical cuyo ovillo vascular adhiere al túbulo proximal por células xantelásmicas. (H-E 400 x). 1b) Adherencia al túbulo proximal por intermedio de agrupamiento de células xantelásmicas. (H-E 400 x). 1c) Pequeño acúmulo de células xantelásmicas en el "dominio tip" (H-E 400 x). Este paciente progresó a la insuficiencia renal terminal. Se le realizó transplante renal.

fueron las pautas del Estudio Internacional de las Enfermedades Renales en el Niño (ISKDC)⁽³⁾, la Clasificación Analítica de las glomerulopatías propuesta por Habib^(9,10) y la OMS⁽⁶⁾, así como los informes sobre lesiones glomerulares focales⁽¹¹⁻¹³⁾ que permitieron comprender y separar las lesiones fundamentales de las le-

siones focales sobreagregadas como las adherencias y prolapsos^(9-11,14). La respuesta al tratamiento corticoideo constituyó un aporte fundamental al estudio de los síndromes nefróticos aportando coherencia clínico-histológica, evolutiva y pronóstica^(9,10,15). En el informe del ISKDC⁽⁷⁾ se describían lesiones completamente de-

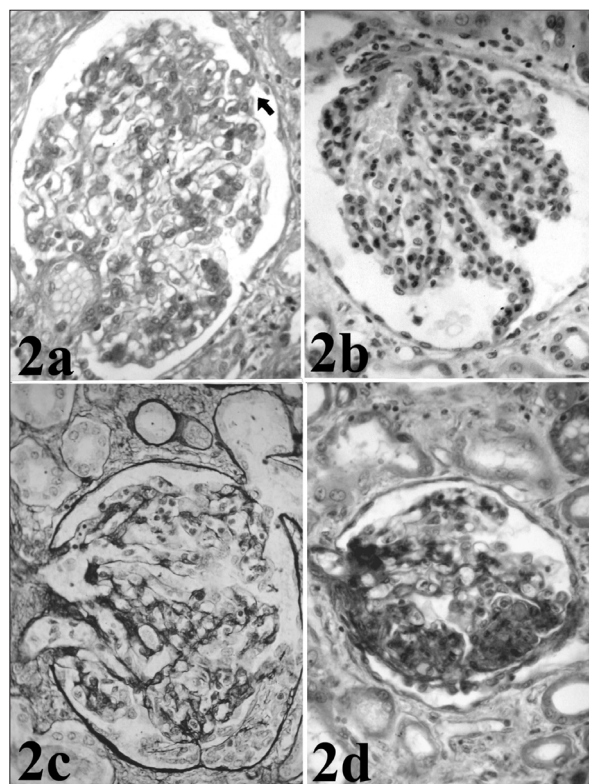


Figura 2. Caso IDR. 2a) Primera biopsia con un glomérulo que muestra proliferación mesangial difusa y gruesa adherencia a la cápsula de Bowman (TVL 400x). 2b) Foto de glomérulo del riñón de la autopsia del mismo paciente. El ovillo vascular adhiere a la cápsula de Bowman por una sinequia celular flexuosa. (H-E 400x). 2c) Glomérulo del riñón de la autopsia del mismo paciente con adherencia tubular y adherencia ecuatorial circundada por células epiteliales sin adherir a la cápsula de Bowman (H-E 400x). 2d) Otro glomérulo del mismo riñón de autopsia que presenta los caracteres morfológicos clásicos de la GESF (forma no especificada) (TVL 400x). Este paciente progresó a la insuficiencia renal. Falleció en crisis nefrótica.

sarrolladas de GESF, así como lesiones tempranas caracterizadas por afectación de uno o dos lóbulos ó parte de un lóbulos en uno o más glomérulos. Estas últimas fueron señaladas por Habib y Gubler^(9,10) quienes así describieron al depósito hialino en el polo vascular. Indicaron además que la esclerosis segmentaria asienta sobre el polo vascular pero a menudo compromete a las asas capilares periféricas^(10,12-14).

En la década del ochenta Howie y Brewer⁽¹⁶⁾ describieron una lesión segmentaria a la que denominaron “lesión glomerular tip” (GTL), ubicada en el polo tubular del glomérulo y caracterizada por adherencia de un segmento del ovillo vascular a la cápsula de Bowman me-

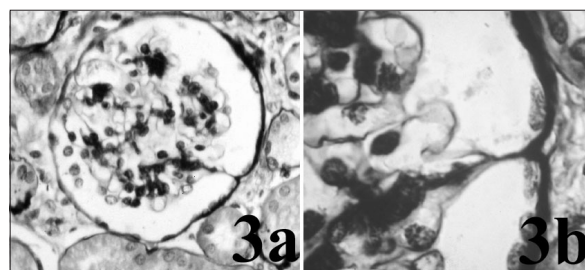


Figura 3. Caso LM. 3a) Glomérulo de la cortical renal con adherencia (sinequia) fibrosa paratubular a la cápsula de Bowman (PAS-M 400x). 3b) Enfoque a mayor aumento de la misma adherencia a la cápsula de Bowman con hipertrofia de las células parietales (PAS-M 1000x). Este paciente progresó a la insuficiencia renal terminal. Se le realizaron dos transplantes renales.

dante células xantelásmicas o lipófagos, en el punto de apertura del túbulo contorneado proximal. Estos autores le adjudicaron un buen pronóstico a la lesión⁽¹⁷⁾. Diez años más tarde los mismos autores describieron los “cambios tip”⁽¹⁸⁾ como una alteración común e inicial en muchos trastornos en modelos experimentales y en diferentes enfermedades renales humanas. Otros han sugerido que el término “polar” sería más apropiado que el de “tip” para una superficie esférica⁽⁴⁾. Es discutido el significado clínico y la relación de la lesión tip con la forma clásica de la GESF⁽¹⁹⁾. Con relación a los llamados “cambios tip”, la morfología es la de la lesión tip pero agregada a diferentes enfermedades glomerulares⁽¹⁸⁾; el pronóstico está determinado en estos casos por la patología glomerular subyacente y no por el cambio tip⁽²⁰⁾. Es importante destacar que es posible que muchas de las opiniones vertidas sobre la GESF en el adulto, no sean aplicables al niño⁽¹⁸⁾.

En la misma década se describió la “lesión celular” consistente en hiper celularidad en el segmento glomerular afectado, aumento numérico de las células del espacio de Bowman circundante y alteraciones en células epiteliales viscerales del glomérulo⁽²¹⁾. Los pacientes afectados tienen menor tiempo de evolución desde el inicio del síndrome nefrótico.

En esta misma época se reconoció a la lesión renal por HIV como una forma de GESF colapsante⁽²²⁾; luego se reconoció la existencia de lesiones similares en otras enfermedades y en formas primarias de GESF⁽²³⁾.

A partir de la clasificación de Columbia, se considera a la lesión “tip” una definida categoría dentro del amplio espectro clinicopatológico de la GESF, con un pronóstico favorable y baja incidencia de progresión a la insuficiencia renal. Aquí se la define como la presencia de una o más lesiones segmentarias en el 25% de la parte externa del ovillo glomerular próximo al origen del túbulo.

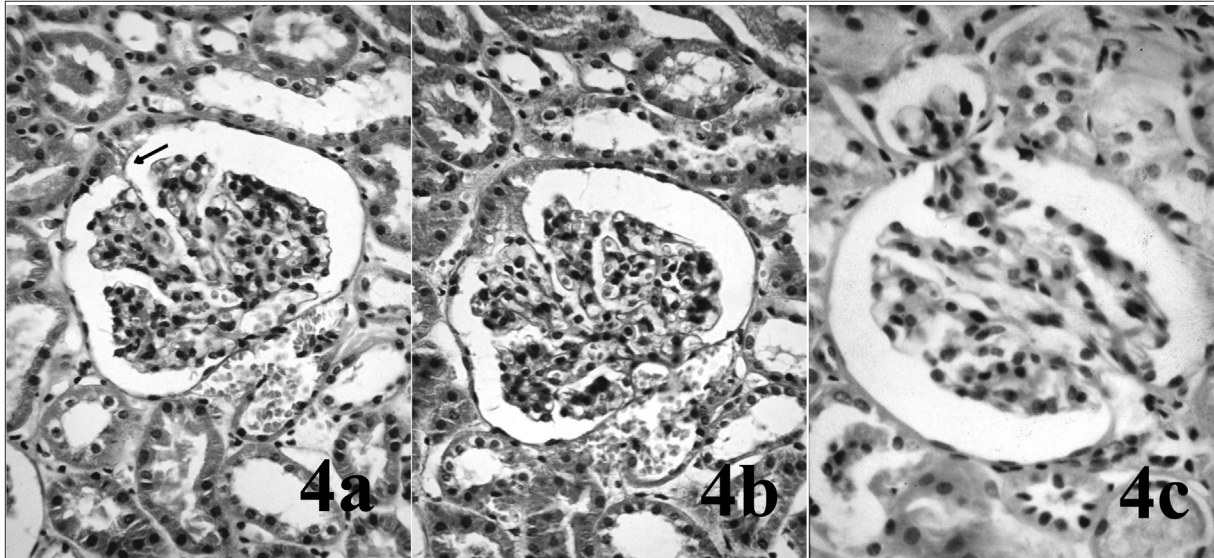


Figura 4. Caso MM. 4a) Fina adherencia del ovillo vascular a la cápsula de Bowman en localización paratubular (PAS-H 300x). 4b) Adherencia de mayor grosor (PAS-H 300x). 4c) Prolapso glomerular del mismo paciente, con leve proliferación mesangial (PAS-H 300X).

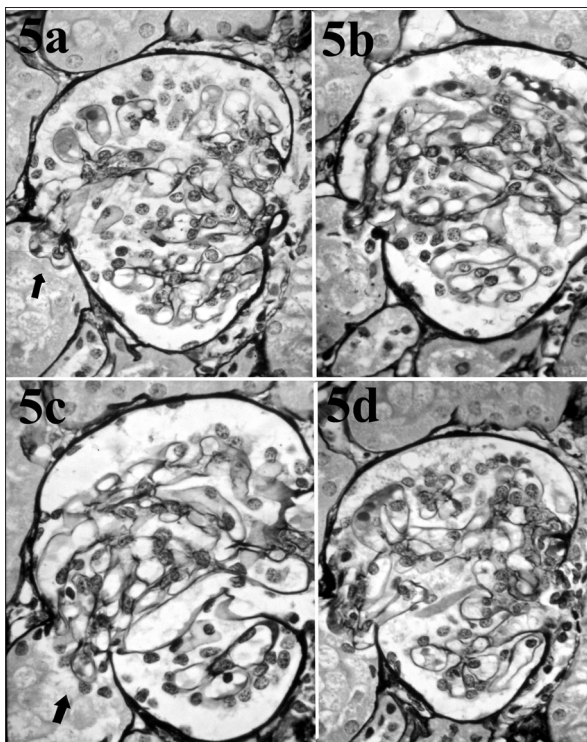


Figura 5. Caso RB. 5 a, b, c, d. Fotos histológicas del mismo glomérulo en secciones seriadas que muestran los diferentes cambios de formación del prolapso en la abertura del túbulo proximal. Es visible a su vez adherencia fibrosa en el glomérulo (5c y 5d) (H-E 400x). Este paciente progresó a la insuficiencia renal terminal. Se le realizó transplante renal.

bullo contorneado proximal en ausencia de esclerosis perihiliar o colapso glomerular⁽²⁴⁾.

Se ha sugerido que la localización hiliar de las lesiones de GESF tiene pronóstico más agresivo mientras que la localización periférica es más benigna⁽²⁵⁻²⁷⁾. Se ha discutido si corresponde a fases diferentes de una misma lesión o a procesos diferentes⁽²⁸⁾.

La tendencia actual es a considerar como únicas lesiones verdaderamente tempranas a las de origen tubular, en la unión glomerular-tubular⁽²⁹⁾. En la edad pediátrica se ven lesiones tempranas periféricas, con adherencias a la cápsula de Bowman; son menos frecuentes las llamadas formas hiliares^(30,31). En el glosario de términos de la clasificación de consenso⁽²⁴⁾ la *adherencia* es definida como la continuidad del colágeno de la matriz entre el ovillo vascular y la cápsula de Bowman.

Se le ha atribuido una función predominante al podocito en la progresión lesional de la GESF⁽³²⁻³⁵⁾. La hipertrofia y la hiperplasia de las células epiteliales viscerales son el signo inicial de la injuria glomerular^(21,36). El proceso de convertirse en GESF comienza con daño del podocito y posterior desprendimiento del mismo; la membrana basal capilar de la periferia del glomérulo queda desnuda, hay adherencia del capilar a la cápsula de Bowman, colapso de los capilares con desaparición celular, acumulación de material hialino, microtrombos y depósito de un nuevo colágeno⁽³⁷⁾. La adherencia del capilar a la cápsula de Bowman (sinequia) sería una manifestación temprana de esclerosis⁽³⁶⁾. Cuando los capilares del ovillo vascular protruyen en el túbulo contorneado proximal, forman una adherencia en el origen del túbulo.

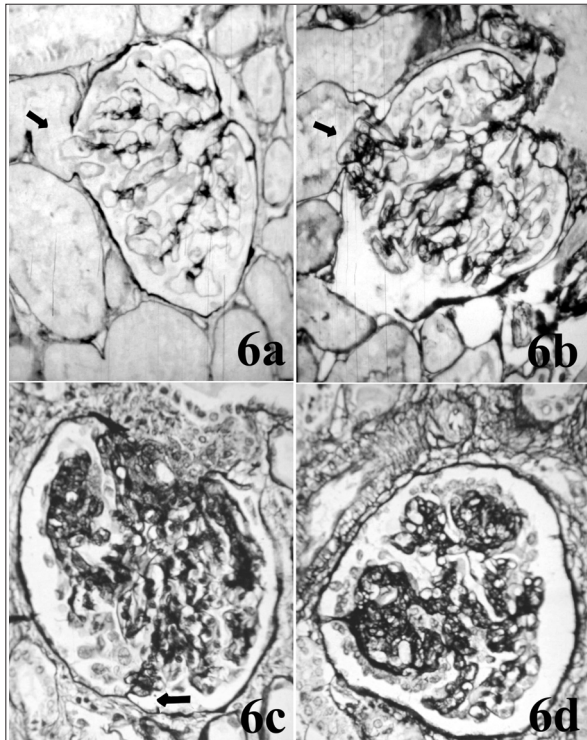


Figura 6. Caso TF. 6a) Glomérulo con LGM cuyos cortes secuenciales muestran la protrusión de un capilar en la abertura tubular y posteriormente la adherencia y prolapso con formación de la esclerosis periférica (PAS-M 300x). 6b) Glomérulo con adherencia tubular y formación de esclerosis periférica. 6c) Glomérulo del riñón de la autopsia con colapso segmentario, células epiteliales circundando una adherencia periférica a la cápsula de Bowman (PAS-M 300x). 6d) Glomérulo del riñón de la autopsia con colapso segmentario, adherencia periférica y corona epitelial. GESF clásica. Este paciente progresó a la insuficiencia renal. Falleció en crisis nefrótica.

Esta secuencia de eventos ha podido constatar en trabajos experimentales⁽³⁸⁾. Las adherencias al polo tubular están asociadas con proteinuria más que con injuria hemodinámica⁽³⁸⁾; la proteinuria precede a las lesiones de GESF⁽⁴⁰⁾, así como la hialinosis precede a la esclerosis⁽²⁷⁾. Para Howie la glomerulosclerosis periférica es una forma tardía de lesión tip y plantea que el prolapso a nivel del túbulo, incluyendo las adherencias y la acumulación de lipófagos dentro de los capilares en este sitio sería el paso previo. Plantea que el prolapso sería precursor de un tipo especial de GESF^(8,39). En su opinión^(39,41,42) la lesión glomerular tip ha sido usada con tres diferentes significados: 1) Como fue originalmente descrita. 2) Como un hallazgo común a varios desórdenes. 3) Asociada a PMD. Acepta que algunos casos de GESF

clásica tienen en su inicio una imagen de lesión tip con hiper celularidad mesangial⁽⁴²⁾. Este tema sigue siendo objeto de debate^(32,42-45).

Los cambios descritos a nivel del polo tubular probablemente sean etapas de un mismo proceso, pues cuando los capilares hacen hernia en el dilatado orificio del polo tubular, en algunos casos se asocian con adherencias en la parte proximal del túbulo contorneado proximal⁽³⁸⁾. El prolapso está asociado con contacto de las células viscerales y parietales. Posteriormente la adherencia puede hacerse permanente⁽³⁹⁾.

Recientemente se ha sugerido la posibilidad que el incremento de la GESF en pediatría se deba a un mejor reconocimiento de las variantes histológicas de la lesión⁽⁴⁶⁾. Se ha intentado un acuerdo terminológico o clasificación de consenso para los diferentes tipos de GESF, reconociéndose cinco variantes: la hiliar, la tip, la celular, la colapsante y la no especificada de otra manera^(24,47). A la luz de las últimas investigaciones⁽⁴⁴⁾ se ha considerado⁽⁴⁵⁾ que estas variantes en la evolución de las lesiones glomerulares no serían independientes. Howie y colaboradores consideran que ha habido mayor confusión con la GESF porque ha sido usada como diagnóstico clínico en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistentes⁽⁴¹⁾.

Diferentes autores han observado figuras sugestivas de transformación y progresión lesional de LGM a GESF^(11,13,48,49). En la clasificación de la GESF⁽²⁴⁾ se admite que el prolapso pueda ser precursor de la lesión glomerular "tip". Los autores de la presente serie habían observado las imágenes de prolapso glomerular en la década del 80, interpretándolas como artefacto.

En el diagnóstico de GESF en el niño es importante recordar que la característica histológica es inespecífica y puede ocurrir en una variedad de entidades. Se debe tener presente la existencia de formas *secundarias* de GESF, es decir las formas familiares⁽⁵⁰⁾, las asociadas a infección⁽²²⁾, las inducidas por drogas y las que se observan como respuesta adaptativa a la reducción de la masa renal⁽²⁴⁾. Igualmente se deberá excluir las cicatrices glomerulares factibles de observarse en otras glomerulopatías⁽²⁴⁾. Se ha insistido en la importancia de la microscopía óptica, la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica^(24,47).

En los pacientes con GESF existe una secuencia patológica con coherencia clinicohistológica e inmunofluorescencia (IF) negativa para IgA, IgG, C3, C1q. La IgM puede mostrar cambios de mayor significación pues puede mostrar retención o atrapamiento de esta inmunoglobulina (y a veces C3) en las áreas escleróticas, o depósitos débiles en áreas donde la matriz mesangial está aumentada y expandida⁽³⁶⁾. En los podocitos puede encontrarse algo de IgA, IgG y albúmina debido a reab-

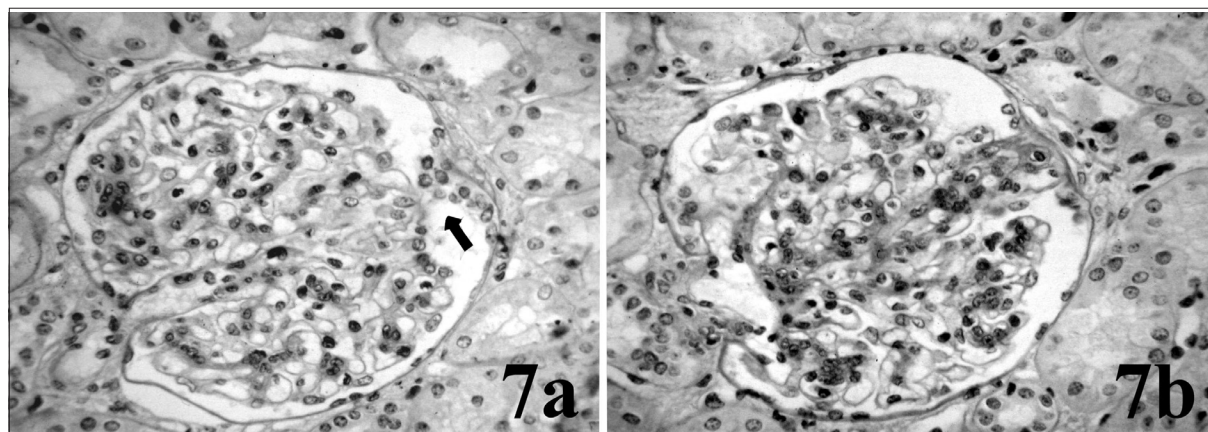


Figura 7. Caso WA. 7a) Glomérulo con PMD y aproximación del ovillo vascular a la cápsula de Bowman (flecha) que presenta hipertrofia e hiperplasia de células epiteliales (H-E 400x). 7b) Formación de la adherencia a región paratubular (H-E 400x). Este paciente progresó a la insuficiencia renal. Falleció en crisis nefrótica.

sorción proteica⁽²⁴⁾. Se deberá recordar que depósitos de importancia son *incompatibles* con el diagnóstico de esta entidad⁽²⁴⁾.

En la revisión del material de la presente serie se observó que los cambios periféricos generalmente son pequeños y con frecuencia pasan desapercibidos, algo que ya ha sido señalado por otros autores. Histológicamente se pudo confirmar que existe similitud entre la “lesión tip” y las sinequias periféricas flóculo-capsulares descritas en nuestros pacientes. Estos cambios tempranos coinciden con frecuencia con una pobre respuesta al tratamiento corticoideo, razón por la cual los autores consideran que se las debe buscar con cuidado en los casos de LGM y de PMD.

De los 47 pacientes que tenían adherencias o prolapsos en concomitancia con lesión glomerular mínima o proliferación mesangial leve se obtuvieron datos del seguimiento clínico en 30 casos. En 13 pacientes se observó evolución a la IRT lo que constituye un 43.3%. Esta evolución está indicando que estos hallazgos morfológicos no tienen un pronóstico tan “benigno” como se ha señalado en la literatura. Debemos destacar no obstante las dificultades en la interpretación de este dato ya que en nuestro medio hay múltiples equipos nefrológicos y no todos están relacionados. Otra consideración a señalar es que los pacientes con evolución favorable podrían haber discontinuado su control con el especialista.

En los riñones de autopsia de la presente serie, persisten las adherencias en el polo tubular, coexistiendo con lesiones características de la GESF clásica. En el material de biopsia se observó que las lesiones tendieron a ser tempranas, periféricas, con adherencias a la cápsula de Bowman en la unión glomerular-tubular y en menor número hiliares. Las adherencias en el polo tubular afectaron en general a una baja proporción de los glomérulos en las biopsias examinadas.

En los primeros 13 años de trabajo, la incidencia de LGM en los SNP fue de 56%, un valor muy superior al registrado en la totalidad de la muestra. En ese período se estudió el 51% del total de SNP de los 26 años que abarca esta revisión. En el primer período la incidencia de GESF fue de 25% y la de GNMP 4%, un valor inferior al registrado en segundo período. Esto puede reflejar un cambio en la indicación de biopsia renal en estos pacientes.

Los autores consideran que existe suficiente evidencia para considerar que las *adherencias* (o sinequias) del glomérulo al túbulo contorneado proximal y el *prolapso* (o protrusión) del ovillo vascular en el túbulo puedan constituir una lesión inicial de GESF/GHSF y que este concepto es importante que sea expresado en el informe original de la biopsia renal. Es aconsejable que el clínico tratante conozca la complejidad del tema para el abordaje terapéutico^(38,51).

Agradecimiento

A las Dras. Renée Habib, Marie Claire Gubler y Micheline Levy (Hôpital Enfant Malade INSERM, París, Francia), quienes revisaron las láminas histológicas durante los años 1970-77 aportando sus opiniones diagnósticas en casos de difícil interpretación.

Al Dr. Guillermo Gallo (Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez y Hospital J. Garrahan, Buenos Aires, Argentina) por su colaboración desde nuestros inicios en la nefrología, hasta la actualidad, en la revisión de láminas e interpretación clínico histológica.

Al Dr. Roberto Iotti (Laboratorio de Patología del Hospital Argerich y CEMIC de Buenos Aires, Argentina) por su ayuda y colaboración en Inmunopatología.

A los doctores José Grünberg y colaboradores y Elba

Nese y colaboradores, por la invaluable ayuda y aportes clínicos que permitieron la preparación de este manuscrito.

A la Dra. Susana Bonelli por su colaboración y aportes clínicos en el seguimiento clínico de los pacientes. A las demás colegas de la Policlínica Nefrológica del CHPR y a las técnicas del Laboratorio de Patología Pediátrica por su colaboración en la preparación de las láminas histológicas.

A la Sra. Marta Castro, técnica preparadora comprometida con el equipo desde el origen del trabajo en nefrología pediátrica.

Referencias bibliográficas

- Goulati S, Sharma AP, Sharma RK, et al.** Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 646-50.
- Rich AR.** A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipid nephrosis. *Johns Hopkins Med J* 1957; 100: 173-86.
- Churg J, Habib R, White RHR.** Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; 1: 1299-302.
- Cameron JS.** The enigma of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1996; 50: S119-31.
- Grünberg J, Beriao JC, Melamed J, Minetti MR, Bidegain S.** Glomérulo hialinosis segmentaria y focal en el síndrome nefrótico primitivo del niño. A propósito de 10 observaciones. *Arch Pediatr Urug* 1973; 44: 123-32.
- Churg J, Sobin LH.** Classification of glomerular diseases. En: *Renal disease*. Tokyo: Igaku Shoin, 1983.
- International study of kidney disease in children: Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20: 765-71.
- Howie AJ, Ferreira MA, Majundar A, Lipkin GW.** Glomerular prolapse as a precursor of one type of segmental sclerosing lesions. *J Pathol* 2000; 190: 478-83.
- Habib R, Kleinknecht C, Royer P.** Le syndrome nephrotique primitif de l'enfant. Classification et etude anatomoclinique de 406 observations. *Arch Fr Pediatr* 1971; 28: 277-319.
- Habib R.** Classification anatomique des néphropathies glomérulaires. Essai de correlations anatomocliniques, etiologiques et evolutives dans 600 cas de néphropathies glomérulaires de l'enfant. *Pediatr Fortbildk Praxis* 1970; 28: 3-47.
- Habib R, Gubler MC.** Les lesions glomérulaires focales des syndromes nephrotiques idiopathiques de l'enfant. A propos de 49 observations. *Nephron* 1971; 8: 382-41.
- Habib R.** Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1973; 4: 355-61.
- Gubler MC, Waldherr R, Levy M, Broyer M, Habib R.** Idiopathic nephrotic syndrome with segmental sclerosis and/or hyalinose: clinical course, response to therapy and long-term outcome. En: Strauss J, ed. *Pediatric Nephrology*. New York: Garland, 1983: 193-212.
- Habib R.** Néphropathies glomérulaires. Classification et concepts. En: Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M, eds. *Nephrologie pédiatrique*. Paris: Flammarion Medicine-Science, 1983: 223-9.
- Abramovitch M, Arneil G, Barnett H, Barron E, Edelman G, Gordillo G, et al.** A controlled therapeutic trial of azathioprine in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 1970; i: 959.
- Howie AJ, Brewer DB.** The glomerular tip lesion: a previously undescribed Type of segmental glomerular abnormality. *J Pathol* 1984; 142: 205-20.
- Beaman M, Howie AJ, Hardwicke J, Michael J, Adu D.** The glomerular tip lesion: a steroid responsive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1987; 27: 217-21.
- Howie AJ, Lee SJ, Sparke J.** Pathogenesis of segmental glomerular changes at the tubular origin as in the glomerular tip lesion. *J Pathol* 1995; 177: 191-99.
- D'Agati V.** The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46: 1223-41.
- Howie AJ.** Changes at the glomerular tip: A feature of membranous nephropathie and other disorders associated with proteinuria. *J Pathol* 1986; 150: 13-20.
- Schwartz MM, Lewis EJ.** Focal segmental glomerular sclerosis: the cellular lesion. *Kidney Int* 1985; 28: 968-74.
- Weiss MA, Daquioag E, Margolin EG, Pollak EV.** Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure and glomerular "collapse": A new clinicopathologic entity? *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 20-28.
- Laurinavicius A, Rennke HG.** Collapsing glomerulopathy. A new pattern of renal injury. *Semin Diag Pathol* 2002; 19: 106-15.
- D'Agati VD, Fogo A, Bruijn JA, Jennette.** Pathologic classification of segmental glomerulosclerosis: A working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 2: 368-82.
- Ito H, Yoshikawa N, Aozai F, Hazikano H, Sakaguchi H, Akamatsu R, et al.** Twenty seven children with focal segmental glomerulosclerosis: correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis. *Clin Nephrol* 1984; 22: 9-14.
- Yoshikawa N, Ito H, Akamatsu R, Matsuyama O, Nakahara C, Natsuo T.** Focal segmental glomerulosclerosis with and without nephrotic syndrome in children. *J Pediatr* 1986; 109: 65-70.
- Morita M, White RH, Coad NA, Raafat F.** The clinical significance of the glomerular location of segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1990; 33: 211-9.
- Howie AJ, Brewer DB, Ito M, Maxicano M.** Peripheral focal segmental glomerulosclerosis [carta al editor]. *Clin Nephrol* 1985; 23(2): 105.
- Howie AJ.** Segmental sclerosing glomerular lesions. *Pediatr Nephrol* 1993; 370-74.
- Fogo A, Glick AD, Horn SL, Horn RG.** Is focal segmental glomerulosclerosis really focal? Distribution of lesions in adults and children. *Kidney Int* 1995; 47: 1690-6.
- Ichikawa I, Fogo A.** Focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 374-91.
- Kris W, Sakai T, Shirato I.** The formation of adhesions to

- Bowman's capsule is associated with conspicuous cell movement. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 872.
33. **Kris W, Gretz N, Lemley KV.** Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998; 54: 687-97.
 34. **Kris W.** The role of the podocyte in the degeneration of a renal glomerulus. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1997; 27: 1-13.
 35. **Floege J, Gröne HJ.** Glomerular cells in the progression of human and experimental nephropathies. In: Grunfeld JP, Bach JF, Funck-Brentano JL, Maxwell NH. *Advances in Nephrology*. St. Louis: Mosby, 1997: 15-37.
 36. **Fogo AB, Kashgarian M.** Diagnostic atlas of renal pathology. A companion to Brenner & Rector's *The Kidney*, 7th ed. Elsevier Saunders, 2005.
 37. **Kriz W.** Progressive renal failure- inability of podocytes to replicate and the consequences for development of glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1738-42.
 38. **Gibson IW, Downie TT, More IAR, Lindop GBM.** Tuft-to-capsule adhesions and their precursors: differences between the vascular and tubular poles of the human glomerulus. *J Pathol* 1998; 184: 430-35.
 39. **Howie AJ, Pankhurst T, Sarioglu S, Turhan N, Adu D.** Evolution of nephrotic associated focal segmental glomerulosclerosis and relation to the glomerular tip lesion. *Kidney Int* 2005; 67: 987-1001.
 40. **Kleinkecht C, Gubler MC.** Nephrose. En: Royer P, Habib R, Mathieu M, Broyer M. *Nephrologie Pédiatrique*. Paris: F Medicine-Science, 1983: 274-93.
 41. **Howie AJ, Lee SJ, Green NJ, Newbold KM, Kizaki T, Korum A, et al.** Different clinicopathological types of segmental sclerosing glomerular lesions in adults. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 590-9.
 42. **Howie AJ.** Different meanings of "glomerular tip lesion". *Kidney Int* 2004; 66: 16-7.
 43. **Stokes BM, Markowitz SG, Lin J, Valeri AM, D'Agati V.** Glomerular tip lesion: A distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004; 65: 1690-702.
 44. **Dijkman H, Smeets B, Van Der Laak J, Steenbergen E, Wetzel J.** The parietal epithelial cell crucially involved in human idiopathic segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2005; 68: 1562-72.
 45. **Schwartz MM.** The blind men and the elephant. *Kidney Int* 2005; 68: 1894-95.
 46. **Chesney R.** The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004; 66: 1294-302.
 47. **D'Agati V.** Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 117-34.
 48. **Waldherr R, Gubler MC, Levy M, Broyer M, Habib R.** The significance of diffuse mesangial proliferation in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1978; 10(5): 171-79.
 49. **Hyman LR, Burkholder PM.** Focal sclerosing glomerulonephropathy with hyalinosis. *J Pediatr* 1974; 84: 217-25.
 50. **Kaplan J, Pollak MR.** Familial focal segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10(2): 183-7.
 51. **Haas M.** The glomerular tip lesion. What does it really mean? *Kidney Int* 2005; 67: 1188-89.

Correspondencia: Dra. Carmen Gutiérrez.
 Laboratorio de Patología Pediátrica. Centro
 Hospitalario Pereira Rossell. Bulevar Artigas 1550.
 Montevideo, Uruguay
 E-mail: gutierrezmc@gmail.com