

ENFERMEDADES PRIMARIAS DEL RIÑÓN E IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA RENAL

Alejandro Lucas, Kevin Soch, Werner De Leon, Alejandro Joachim, Vicente Sánchez Polo

INTRODUCCIÓN

Las glomerulopatías constituyen un grupo de enfermedades primarias del riñón, que de no ser identificadas y tratadas adecuadamente, conllevan a enfermedad renal crónica (ERC). En reportes de otros países representa el 20% de causa de enfermedad renal estadio 5, precedidas por diabetes e hipertensión, sin embargo en pacientes jóvenes estas son la principal causa.^{1,2}

No existen signos clínicos específicos para diagnosticar cada una de las diferentes glomerulopatías, estas pueden presentarse como: síndrome nefrótico, nefrítico, proteinuria asintomática, hematuria asintomática y deterioro rápido de función renal como en las glomerulopatías rápidamente progresivas. Las glomerulopatías primarias son: la enfermedad de cambios mínimos, nefropatía membranosa, glomerulosclerosis focal y segmentaria primaria, glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía por IgA. La biopsia renal es indispensable para diagnosticar este tipo de patologías, podemos definir el patrón morfológico y es de gran utilidad para descartar glomerulopatías secundarias como: nefropatía lúpica, vasculitis, infecciosas y anomalías congénitas.^{1,2}

UTILIDAD DE LA BIOPSIA RENAL

El primer reporte del uso de la Biopsia Renal en el diagnóstico de enfermedad renal primaria fue en 19513. Actualmente es un procedimiento de amplio uso con mínimas complicaciones, ya que se realiza guiada por ultrasonido y en tiempo real y con agujas semiautomáticas de calibre pequeño.

Las indicaciones para realizar una biopsia renal son las siguientes:

- Síndrome Nefrótico (proteinuria superior a 3,5 g/24 horas/1,73 m² SCT, Albúmina sérica < 3 g/dl, edema e hiperlipidemia mixta)
- Síndrome Nefrítico (hematuria, oliguria, proteinuria, edema, deterioro de la función renal en grado variable e hipertensión arterial)
- Hematuria de origen presuntivo renal (ausencia de infección e investigación de patología urológica descartada) usualmente asociada con otros factores como una PROTEINURIA significativa, hipertensión, y presencia de marcadores séricos (ANCA y dsDNA)^{2,10}.
- Proteinuria significativa (4 gramos/día)^{2,7}
- Falla renal inexplicada (riñón nativo o trasplantado)²
- Afección renal en una enfermedad sistémica (por ejemplo: enfermedades autoinmunes)²

- Disfunción del trasplante renal

Las contraindicaciones son: trastornos de la coagulación, infección en el sitio de punción o vías urinarias e inestabilidad hemodinámica del paciente¹⁰. El embarazo no es una contraindicación para la realización de la biopsia renal percutánea.¹¹

Técnica y calidad de la muestra

El procedimiento estándar utilizado en la actualidad es la Biopsia de Tejido renal guiado por Ultrasonido en tiempo real que indica el punto específico de la punción percutánea^{5,6}. La cantidad de tejido es necesaria para una evaluación adecuada de la cantidad de daño agudo o crónico presente⁷.

Una adecuada biopsia renal incluye al menos 10 glomérulos, sin embargo, de acuerdo a la enfermedad subyacente que se sospecha el número puede variar, por ejemplo; se necesitan más de 20 para diagnosticar una enfermedad glomerular focal mientras que en una glomerulopatía membranosa es suficiente un solo glomérulo^{8,9}.

Un componente importante del examen de la biopsia renal es la evaluación de "actividad", nos referimos a las lesiones agudas y potencialmente sensibles a la terapia específica, y

“ cronicidad”, en los que no son reversibles o tratables⁷.

Síndrome Nefrótico en el Adulto

El síndrome nefrótico es una entidad clínica común en la práctica clínica en Nefrología, es caracterizado por la presencia de edema, proteinuria, hipoalbuminemia y a menudo hiperlipidemia. Pueden existir causas primarias (idiopáticas) o por una variedad de causas secundarias. En el paciente adulto, la Nefropatía Diabética es la causa entidad clínica más común de causa secundaria; mientras que la glomerulopatía membranosa y la glomerulosclerosis focal y segmentaria, son las causas más frecuentes de origen primario^{12,27}.

Fisiopatología: aún no está completamente clara; sin embargo, se plantea que la proteinuria caracteriza la mayoría de las formas de lesión glomerular y causa o contribuye a causar todas las complicaciones del Síndrome Nefrótico. Cuando ésta es masiva ocasiona inflamación tubulointersticial renal^{12,27}.

La causa de la hipoalbuminemia nefrótica podría ser el resultado de alguna combinación de pérdida urinaria, descenso o insuficiente incremento de la síntesis de albúmina hepática, aumento del catabolismo de la albúmina o alteración de la distribución de la misma. La hipoalbuminemia causa o exacerba anomalías en el volumen y composición sanguíneos, formación de edema y desequilibrio de la función renal, incremento de la agregación plaquetaria e hiperlipidemia^{12,27}.

El edema nefrótico se relaciona directamente con la hipoalbuminemia ya que baja la presión coloidal osmótica sanguínea de manera que favorece el movimiento del agua desde el espacio intersticial vascular^{12,27}.

Todavía se está investigando acerca de la patogénesis exacta de la dislipidemia en el síndrome nefrótico.

Las 3 presentaciones primarias más comunes de síndrome nefrótico son: glomerulopatía membranosa, glomerulosclerosis focal y segmentaria y enfermedad de cambios mínimos^{12,27}. Mientras que las causas secundarias más comunes de síndrome nefrótico son: Diabetes mellitus, Hepatitis B y C, Lupus Eritematoso Sistémico, uso de AINES, Amiloidosis, HIV,

Mieloma Múltiple y Preeclampsia^{12,27}.

Síndrome nefrítico en el Adulto.

El Síndrome nefrítico agudo (SNA) es una de las formas de expresión clínica de diversos patrones histológicos de daño glomerular, en respuesta a variadas agresiones renales, que se caracteriza por la aparición en pocos días de: Hematuria, Proteinuria, Edema, Hipertensión Arterial y reducción de la tasa de filtración glomerular^{12,27}.

La base fisiopatológica de este síndrome es el proceso inflamatorio agudo y difuso de todos los glomérulos, una glomerulitis, que determina:^{12,27}

- a) Hematuria y proteinuria secundarias al aumento de la permeabilidad del capilar glomerular y rupturas de la membrana basal por la glomerulitis.
- b) Reducción de la superficie filtrante con caída de la VFG, que determina oliguria y balance positivo de sodio responsable de la aparición de edema e hipertensión.

Las causas del Síndrome Nefrítico son agresiones glomerulares por diversos mecanismos inmunológicos, por ejemplo, complejos antígeno anticuerpo en la Glomerulonefritis aguda post infecciosa, anticuerpos anti membrana basal en el síndrome de Goodpasture o citoquinas en vasculitis renales. Todos estos mecanismos de agresión tienen en común la aparición de diversos patrones de inflamación de todos los glomérulos.^{12,27}

la etiología del Síndrome nefrítico se divide en 3 grandes categorías¹².

Post Infecciosa: glomerulonefritis post estreptocócica y no estreptocócica (Endocarditis, Sepsis, neumonía neumocócica, meningococcemia, mononucleosis infecciosa)

Glomerulopatías Primitivas: Glomerulopatía IgA (Enfermedad de Berger, Púrpura de Schonlein- Henoch) y Glomerulonefritis Membranoproliferativa.

Nefropatía IgA

Es la enfermedad glomerular más común en los países desarrollados. Por lo general es una glomerulonefritis oligosintomática.

Se considera como una enfermedad inmune mediada por la deposición de IgA en el mesangio glomerular seguida por el inicio de la glomerulonefritis mesangioproliferativa que caracteriza a esta enfermedad.¹³

Los resultados de un estudio de asociación del genoma mostraron una predisposición genética pronunciada a la nefropatía IgA, con una alta prevalencia en el sureste de Asia, prevalencia intermedia en los EE.UU. y Europa y una baja prevalencia en África.

Dado que muchos pacientes tienen una enfermedad de curso benigno o remiten espontáneamente, la identificación de los que van a progresar a insuficiencia renal es crucial, además, la glomerulonefritis rápidamente progresiva en la nefropatía por IgA debe distinguirse de la lesión renal aguda inducida por macrohematuria por obstrucción.

Existen tres factores importantes que se consideran importantes a considerar: Proteinuria superior a 1 g/día, presencia de hipertensión y los cambios histológicos en la muestra de biopsia ya que predicen el riesgo de muerte o la necesidad de diálisis a 20 años.¹⁴

En cuanto al diagnóstico histológico, la clasificación de Oxford-MEST de la nefropatía IgA comprende cuatro parámetros histológicos asociados con un curso progresivo: hiper celularidad mesangial glomerular; hiper celularidad endocapilar; esclerosis glomerular; y atrofia tubular y fibrosis intersticial renal que afecta a más del 25% de la sección.

En cuanto a tratamiento, los resultados de un reciente estudio retrospectivo sugieren que los corticosteroides podrían ser beneficiosos para los pacientes con un FG inferior a 50 ml / min, sobre todo si la proteinuria es superior a 3 g / día ya que preservan la función renal y mejoran la proteinuria. También debe considerarse el bloqueo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona con IECA o ARA para el mejor control de proteinuria.¹⁵

Los inmunosupresores no se recomienda en pacientes con nefropatía IgA de alto riesgo, salvo para aquellos pacientes que se presentan con un cuadro de glomerulonefritis rápidamente progresiva que se caracteriza por el deterioro severo de la función renal y presencia de semi-lunas en la histología.¹⁶

Glomerulonefritis Membranosa

Afecta principalmente a los adultos de mediana edad y de edad y puede ser secundaria a infec-

ciones (por ejemplo, la hepatitis B y C), cáncer, enfermedades inmunes (lupus eritematoso sistémico), o algunos medicamentos (por ejemplo, oro y penicilamina).¹⁷

La enfermedad a menudo se manifiesta como síndrome nefrótico con o sin pérdida de la TFG. Los resultados de un estudio de referencia en 2009 mostraron que el 70-80% de los casos de glomerulonefritis membranosa primaria en personas de raza blanca presentan respuestas autoinmunes contra el gen PLA2R de tipo M, que se puede detectar en los podocitos glomerulares y en depósitos inmunes subepiteliales. Posteriormente, los resultados de un estudio de asociación del genoma mostró que los polimorfismos particulares del gen PLA2R combinado con polimorfismos HLA-DQA1 aumentaron el riesgo de glomerulonefritis membranosa primaria de hasta 79 veces.¹⁸

En particular, los pacientes que son negativos para PLA2R poseen una alta probabilidad de remisión espontánea.

En un meta-análisis de 2014, los tumores malignos más comunes asociados con glomerulonefritis membranosa eran carcinomas de pulmón (22 [26%] de 85 casos), seguido de los carcinomas de próstata (13 casos [15%]), neoplasias hematológicas (12 casos [14%]), y tumores colorrectales (nueve casos [11%]).¹⁹

La remisión espontánea ocurre hasta en un tercio de los pacientes, después de una media de 14 meses, incluso si la presentación inicial incluye proteinuria masiva. Este hallazgo apoya la política de evaluar el patrón de la proteinuria a los 6 meses antes de considerar la inmunosupresión a menos que halla una rápida pérdida de la TFG o si se producen complicaciones que amenazan la vida del paciente.²⁰

Enfermedad de Cambios Mínimos y Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria.

Enfermedad de cambios mínimos es la causa más común de síndrome nefrótico infantil, pero también se manifiesta en adultos. Las formas secundarias se producen en enfermedades tales como la atopia o malignidad, particularmente en los linfomas. Enfermedad con cambios mínimos en ocasiones se acompaña de depósitos de IgA glomerulares y esta situación no se debe confundir con la nefropatía por IgA.²²

La enfermedad de cambios mínimos y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria representan

diferentes manifestaciones de una enfermedad sin embargo están relacionadas y la primera puede estar asociada al desarrollo a largo plazo de la glomeruloesclerosis.

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es un término confuso ya que se utiliza por los patólogos para describir un patrón de esclerosis a nivel glomerular, que puede resultar de casi cualquier lesión que afecte a los riñones, y clínicamente para denotar una familia de enfermedades glomerulares.²³

Fundamental para la patogénesis es el daño a los podocitos, lo que resulta en su pérdida progresiva. Un segundo evento central es la activación de las células epiteliales parietales de la cápsula de Bowman, que luego migran sobre el glomerulo para reemplazar o desplazar los podocitos. Una vez en el glomerulo, las células parietales, a diferencia de los podocitos, son incapaces de producir suficiente factor de crecimiento endotelial vascular, y esto provoca problemas endoteliales, con el colapso y la cicatrización de los capilares afectados. El hallazgo de marcadores de activación de las células parietales puede ayudar a distinguir glomeruloesclerosis focal y segmentaria de la enfermedad de cambios mínimos.²⁴

La Enfermedad de cambios mínimos se supone es el resultado de factores de permeabilidad de la circulación y dentro de las causas de la glomeruloesclerosis focal se encuentran mutaciones de las proteínas de la arquitectura o de permeabilidad de los podocitos, dentro de los que se incluyen la angiotensinógeno 4 y el receptor soluble del activador del plasminógeno uroquinasa (sPAR), cardiotrofina y otros.²⁴

De las causas secundarias, o adaptativas relacionados con la hiperfiltración y posterior desarrollo de esclerosis glomerular se encuentran; obesidad y situaciones de masa renal reducida (por ejemplo, parto prematuro o la extirpación quirúrgica de la masa renal significativa). Finalmente, glomeruloesclerosis focal y segmentaria también puede deberse a los efectos tóxicos de las drogas (por ejemplo, esteroides anabólicos) o infecciones virales (por ejemplo, VIH), induciendo una variante colapsante de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria.²⁵

El tratamiento de la enfermedad de cambios mínimos y la glomeruloesclerosis focal y segmen-

taria se basa en corticosteroides. Este es difícil en pacientes resistentes a esteroides o con recaídas frecuentes.

En un Ensayo Clínico Aleatorizado, ciclosporina se comparó con una combinación de pulsos de esteroides además de micofenolato mofetil en 138 pacientes con, glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria resistente a los esteroides. Todos los puntos finales, en particular, la remisión, no fue diferente entre los dos enfoques. En otro Ensayo Aleatorizado, 6 bolos mensuales de ciclofosfamida se comparó con tacrolimus en adultos en la enfermedad de cambio mínimo dependiente de esteroides. Ambos tratamientos inducen remisión completa en más de 75% de los pacientes sin grandes diferencias entre los grupos de tratamiento. Por último, los resultados de una revisión Cochrane de la inmunosupresión en adultos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria mostraron que la ciclosporina combinado con bajas dosis de prednisolona puede inducir al menos a remisión parcial del síndrome nefrótico, pero los beneficios a largo plazo de la preservación de la TFG no están bien establecidos. La revisión desaconseja el uso generalizado de agentes alquilantes en estos pacientes.²⁶

Registro de Biopsias Renales del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Registros de países desarrollados (Europa y Asia) muestran a la nefropatía por IgA como la de mayor prevalencia, sin embargo reportes de países latinoamericanos (Brasil, Uruguay y Perú) y en USA, indican como la más prevalente a glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

El objetivo de tener un registro de biopsias renales es poder determinar nuestra epidemiología, comportamiento durante el tiempo y compararla con otros países, de esta manera poder prestar la prevención y tratamiento adecuado.

El registro de biopsias renales inició en Mayo del 2009, teniendo en cuenta que somos el único centro de referencia de hospitales departamentales y clínicas periféricas, podemos determinar que nuestro registro incluye la totalidad de casos de afiliados y jubilados del seguro social guatemalteco.

Del 2009 a Julio del 2016 se han realizado 532 biopsias renales, correspondiendo 275 (51.6%) biopsias de injerto renal y 262 (49.4%) de riñones nativos, en estas últimas se reportan 101 (38.5) casos con glomerulopatías primarias y 161 (61.5%) de patologías secundarias. La distribución se presenta en la figura 1. La glomerulopatía membranosa fue la más frecuente con 32 casos (31.6%), seguida por Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria 21 casos (20.7%), otras en orden de frecuencia son: enfermedad de células epiteliales n=16 (15.8%), Enfermedad cambios mínimos n= 13 (12.8%), Membranoproliferativa n=12 (11.8) Nefropatía por IgA n=5 (4.9%) y n=2 de Glomerulopatía por C3 (2.4%), figura 1.

Las patologías secundarias reportadas en las biopsias restantes se detallan en la tabla 2. Como se reporta en otro registros la nefropatía lupica es la principal causa de glomerulopatía secundaria en nuestro registro.

Figura 1

Glomerulopatías primarias Mayo 2009 – Julio 2010. IGSS

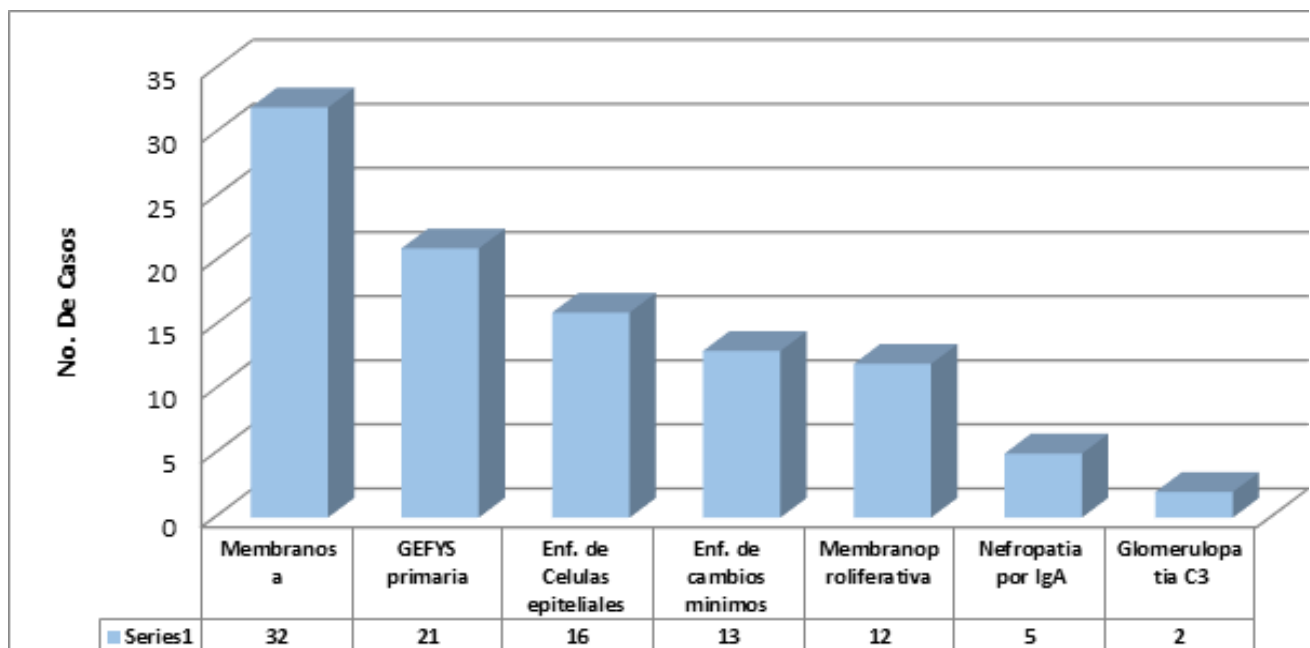


Tabla 2

Patologías Secundarias en riñones nativos Mayo 2009 – Julio 2010. IGSS

Diagnostico Patológico	N	%
Nefropatia Lupica	58	36
Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria secundaria	30	18.6
Proliferacion Endo y Extracapilar	18	11.1
Nefritis Intersticial	13	8
Nefropatia Diabetica	10	6.5
Necrosis Tubular Aguda	10	6.5
Vasculitis	5	3.1
Amiloidosis	3	1.9
Ateriopatía	3	1.9
otros	10	6.5
Total	161	100

Con estos datos podemos concluir que las Glomerulopatías primarias tienen una incidencia de 31% en las biopsias de riñones nativos y que la Membranosa y Focal y Segmentaria primaria son las más frecuentes, La nefropatía lúpica es la más frecuente en las patologías secundarias. Con este registro se tiene planeado poder implementar una clínica de Glomerulopatías primarias y secundarias para poder llevar un mejor control y seguimiento de estas patologías y de esta manera poder al igual que en la clínica de salud renal, implementar medidas para evitar la progresión y desarrollar estudios clínicos que demuestren nuestra experiencia en el tratamiento de estas patologías.

BIBLIOGRAFÍA.

1. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 414–30.
2. N Dhaun et al.: Renal biopsy in clinical CKD, *Kidney International* (2014), 1–10
3. Iversen P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med* 1951; 11: 324–330.
4. Edebohls GM. The Surgical Treatment of Bright's Disease. New York, NY Frank F. Lisecki; 1904.
5. Birnholz JC, Kasinath BS, Corwin HL. An improved technique for ultrasound guided percutaneous renal biopsy. *Kidney Int* 1985; 27: 80–82.
6. Riehl J, Maigatter S, Kierdorf H et al. Percutaneous renal

biopsy: comparison of manual and automated puncture techniques with native and transplanted kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1568–1574

7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis volume 2 |issue 2|June 2012, *Kidney International Supplements* (2012)

8. Fogo AB. Approach to renal biopsy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 826–836.

9. Gerth J, Busch M, Illner N et al. Are tissue samples from two different anatomical areas of the kidney necessary for adequate diagnosis? *Clin Nephrol* 2010; 74: 258–265.

10. nefroPLUS 2009 -Vol. 2-N.º 1 /TEMAS MONOGRÁFICOS/ BIOPSIA RENAL.

11. Packham D, Fairley KF. Renal biopsy: indications and complications in pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 935–939.

12. CHARLES KODNER, MD, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky American Family Physician Volume 80, Number 10 □ November 15, 2009

13. Gutiérrez E, Zamora I, Ballarin JA, et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1753–60.

14. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 752–61.

15. Eitner F, Ackermann D, Hilgers RD, Floege J. Supportive versus immunosuppressive therapy of progressive IgA nephropathy (STOP) IgAN trial: rationale and study protocol. *J Nephrol* 2008; 21: 284–89.

16. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 2225–36.

17. Du Y, Li J, He F, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e104936.
18. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JF. Association of anti-PLA(2)R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1386–92.
19. Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 697–704.
20. Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, du Buf-Verrijken PW, Wetzels JF. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 129–36.
21. Van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JF. Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 150–58.
22. Hakrrouch S, Cebulla A, Schaldecker T, Behr D, Mundel P, Weins A. Extensive podocyte loss triggers a rapid parietal epithelial cell response. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 927–38.
23. Smeets B, Stucker F, Wetzels J, et al. Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular tuft distinguishes early focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Am J Pathol* 2014; 184: 3239–48.
24. Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17: 952–60.
25. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011; 80: 868–78.
26. Deegens JK, Wetzels JF. Immunosuppressive treatment of focal segmental glomerulosclerosis: lessons from a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2011; 80: 798–801.
27. Brenner and Rector's *The Kidney*, 2-Volume Set, 10th Edition Caps. 31 and 32.