

Glomerulopatía colapsante con insuficiencia renal terminal de rápida progresión

*Daniela Molina Maldonado, Daisy Cedillo Rossi, Alejandro Oirdobro Montilla, María Cristina Arvelo Suárez**

Resumen

La glomerulopatía colapsante (GC) constituye una variedad de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Afecta tanto a la población adulta (40%) como a la infantil (20%); presentándose con mayor frecuencia en hombres jóvenes y afrodescendientes. Clínicamente se presenta como un síndrome nefrótico, con niveles elevados de úrea y creatinina. Se presenta el caso de paciente femenino de 22 años, quien acude por presentar fiebre, edema matutino en miembros inferiores, e intolerancia oral de 9 días de evolución. Al examen físico: Hipertensión arterial y ascitis. La GC es una entidad poco diagnosticada, que progresa rápidamente a insuficiencia renal terminal a pesar de recibir cualquier tratamiento sistémico descrito hasta la actualidad, por lo que amerita mayor investigación en el ámbito terapéutico.

Palabras clave: *Síndrome nefrótico; Proteinuria; Glomerulopatía colapsante, Hipertensión arterial*

Collapsing glomerulopathy with rapid progression to terminal renal failure

Daniela Molina Maldonado, Daisy Cedillo Rossi, Alejandro Oirdobro Montilla, María Cristina Arvelo Suárez

Abstract

Collapsing glomerulopathy (GC) is a variety of focal segmental glomerulosclerosis. It affects both adult population (40%) and children (20%); it occurs most often in young people, male and of African descent. Clinically it is presented as a nephrotic syndrome, with high levels of urea and creatinine serum. There is insufficient evidence regarding the treatment of this entity, so that steroids and immunosuppressants are used at high doses. We present the case of a 22-year old female, who presented fever, edema in the lower limbs and oral intolerance of 9 days of evolution. Physical examination showed: high blood pressure and ascitis. This nephropathy is an underdiagnosed entity rapidly progressing to kidney failure despite receiving any systemic treatment described until now, so it merits further research in the therapeutic field.

Keywords: *Nephrotic Syndrome, Proteinuria, Collapsing Glomerulopathy, Hypertension.*

Introducción

La GC constituye una entidad clínica reciente y poco estudiada, con una incidencia estimada en 7 por millón y una prevalencia de 4% en los Estados Unidos, es considerada como la glomerulopatía primaria que desarrolla con mayor frecuencia enfermedad renal terminal.¹ Predomina en individuos jóvenes y de sexo masculino.² Se ha demostrado

* Hospital Universitario de Caracas, Venezuela
Email: arvelo.mc@gmail.com

GLOMERULOPATÍA COLAPSANTE CON INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL DE RÁPIDA PROGRESIÓN

que aproximadamente el 50% de los pacientes afectados son afroamericanos.³

Es necesario sospechar esta entidad cuando hay proteinuria masiva,² asociada a hematuria e hipertensión arterial,⁴ y elevación de creatinina sérica, que indican la progresión a insuficiencia renal terminal, desarrollándola en un aproximado de 15 meses, con respecto a las otras variedades de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), donde se desarrolla en 38 meses.²

Otra de las características más resaltantes de la GC es su poca respuesta a la terapia inmunosupresora, siendo los corticoesteroides la primera elección, con una tasa de remisión completa en 12% y una tasa de remisión parcial en 15,2%.¹ Por otra parte el tratamiento combinado con glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina ha de demostrado una tasa de éxito del 50% en los pacientes.^{5,6}

Presentación del caso

Paciente femenino de 22 años de edad, quien inicia enfermedad actual en diciembre de 2015 cuando presenta temperatura de 39°C y escalofríos, seguida de diaforesis de cuatro días de evolución, con mejoría del cuadro clínico. Diez días después presenta edema matutino de miembros inferiores bilateral, blando, frío que deja fovea, concomitantemente náuseas y vómitos por lo cual acude a centro público de salud donde realizan ultrasonido abdominal y evidencian líquido libre en cavidad, indicando tratamiento sintomático; al no evidenciar mejoría clínica acude al Hospital Universitario de Caracas.

Al examen físico: Peso: 55 Kg, Talla: 1.48 m, FC: 72, FR: 16, PA: 142/90mmHg, Saturación de O₂: 99% aire ambiente, T: 37,2°C. Regulares condiciones generales, fototipo V; cabeza: edema palpebral, bilateral. Cardiopulmonar: Normal. Abdomen: globoso a expensas de líquido ascítico, circunferencia abdominal: 85 cm, deprimible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, sin visceromegalias. Extremidades: eutróficas, móviles, con edema bilateral grado III, que deja fovea, pulsos periféricos palpables, llenado.

Estudios paraclínicos: VSG 100, Úrea 52 mg/dl, Creatinina 2.52 mg/dl, proteínas séricas 4,3 mg/dl, albúmina 1,5mg/dl, globulina 2,8 mg/dl. Uroanálisis: proteinurias 3+, glucosuria 2+, hemátíes 8-12 p/c; normales 80%, leucocitos 20-25 p/c, bacterias abundantes, esterasa leucocitaria negativa. capilar <3 segundos.

Eco renal: aumento difuso de la ecogenicidad en ambos riñones, sin evidencia de L.O.E, litiasis, ni dilatación de vías excretoras, adecuada relación córtico-medular concluyendo el estudio como enfermedad parenquimatosa difusa.

Diagnóstico: insuficiencia renal + síndrome nefrótico con componente nefrítico. Tratamiento: furosemida 40mg vía endovenosa dos veces al día; mejoría clínica.

Posterior al ingreso, se solicita determinación de Anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos Anti DNA, ANCA, Crioglobulinas, que reportan negativos; depuración de creatinina y proteínas en 24horas, 55mg/día y 11,2 gr/día/m² respectivamente, HIV y VDRL negativo y no reactivo, se evidencian valores de C3 (94); hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Biopsia renal:

- 29 glomérulos en total, con penachos hipertróficos o parcialmente retraídos, luces capilares obliteradas en diferentes segmentos de algunos penachos, la casi totalidad de glomérulos mostraba lesión segmentaria en uno o varios segmentos, algunos con colapso capilar y compactación, en otros, aumento de la matriz extracelular que provoca obliteración de las luces capilares. En la periferia de los segmentos lesionados, se observó proliferación importante de podocitos, que en algunas áreas mostraba aspecto de "semilunas". El intersticio presentaba edema y fibrosis difusa importante, cortical y medular; con aumento del espacio intertubular, atrofia multifocal, infiltrado inflamatorio y linfoplasmocitario en áreas de atrofia tubular.

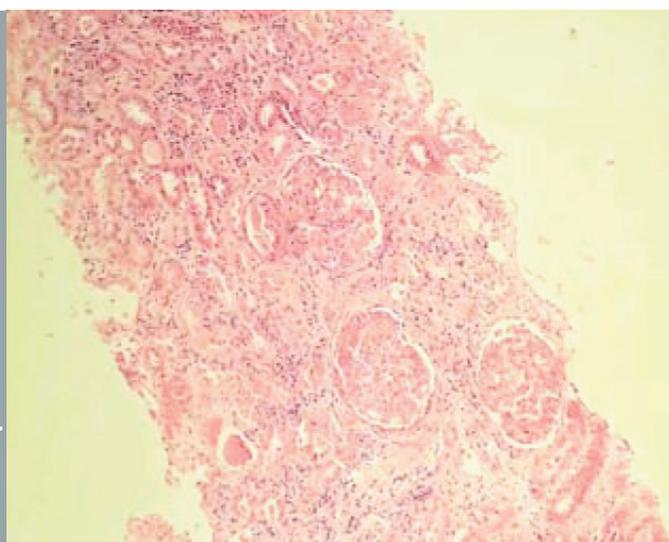
- En la inmunofluorescencia directa se evidenció positividad para complemento e inmunoglobulinas a lo largo de todo el tejido renal.

Tabla 1. Evolución de exámenes de laboratorio durante hospitalización

| Hematología | 18/01/2016 | 20/01/2016 | 22/01/2016 | 25/01/2016 | 28/01/2016 | 01/02/2016 | 04/02/2016 | 10/02/2016 |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| GB (10 ³ /uL) | 6.2 | 6.2 | - | - | - | 7 | - | - |
| GR(10 ⁶ /uL) | 4.11 | 4.02 | - | - | - | 4.15 | - | - |
| Hemoglobina(g/dl) | 12 | 11.8 | - | - | - | 12.2 | - | - |
| Hematocrito (%) | 36.9 | 35.4 | - | - | - | 36.6 | - | - |
| Plaquetas(fl) | 315 | 302 | - | - | - | 281 | - | - |
| Química | 18/01/2016 | 20/01/2016 | 22/01/2016 | 25/01/2016 | 28/01/2016 | 01/02/2016 | 04/02/2016 | 10/02/2016 |
| Glicemia (mg/dl) | 98 | 99 | - | 76 | 78 | 88 | 85 | 83 |
| Urea (mg/dl) | 52 | 64 | 61 | 71 | 61 | 52 | 59 | 30 |
| Creatinina(mg/dl) | 2.62 | 2.62 | 2.34 | 2.4 | 2.29 | 2.1 | 1.83 | 1.17 |
| A.Úrico (g/dl) | - | 5.6 | 5.4 | - | 5.6 | 4.4 | 5.1 | 3.6 |
| BT(g/dl) | 0.18 | 0.15 | - | 1.5 | - | - | 0.40 | - |
| BD(g/dl) | 0.03 | 0.03 | - | 0.3 | - | - | 0.10 | - |
| BI(g/dl) | 0.15 | 0.12 | - | 1.2 | - | - | 0.30 | - |
| ALT(g/dl) | 17 | 16 | - | 6 | - | - | 14 | - |
| AST(g/dl) | 16 | 9 | - | 16 | - | - | 16 | - |
| P.Totales (g/dl) | 4.3 | 4.3 | - | 4.7 | 4.4 | 4.3 | 4.3 | 4.5 |
| Albúmina(g/dl) | 1.5 | 1.5 | - | 1.6 | 1.6 | 1.5 | 1.7 | 1.92 |
| Globulina(g/dl) | 2.8 | 2.8 | - | 3.1 | 2.8 | 2.8 | 2.6 | 2.6 |
| Indice A/G(g/dl) | 0.54 | 0.54 | - | 0.52 | 0.57 | 0.54 | 0.65 | 0.73 |
| ALP(g/dl) | 52 | 47 | - | 33 | - | - | 44 | - |

Se concluye: Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria, Variedad Colapsante en la mayoría de los glomérulos evaluables.

Figura 1. Tinción hematoxilina – eosina aumento 10x
Cilindro de tejido renal donde se aprecia hipertróficos o parcialmente retraídos, casi totalidad de los glomérulos evaluables. Se evidencia intersticio con fibrosis difusa peritubular cortical y medular con ensanchamiento del espacio intertubular y atrofia multifocal de túbulos e infiltrado inflamatorio linfoplas mociario acompañando áreas de fibrosis.



GLOMERULOPATÍA COLAPSANTE CON INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL DE RÁPIDA PROGRESIÓN

Figura 2.

A – B) Tinción hematoxilina – eosina aumento 40x
Los glomérulos evaluables casi en su totalidad mostraron lesión segmentaria en uno o varios segmentos, se aprecia colapso capilar y compactación.

C - D) Coloración especial de ácido periódico de schiff (pas) aumento 40x
Se delimita claramente la membrana basal de los capilares glomerulares

E - F) Coloración especial de tricrómico de gomori aumento 40x,

Con la que se evidencia incremento escleroso de la matriz extracelular con obliteración de luces capilares

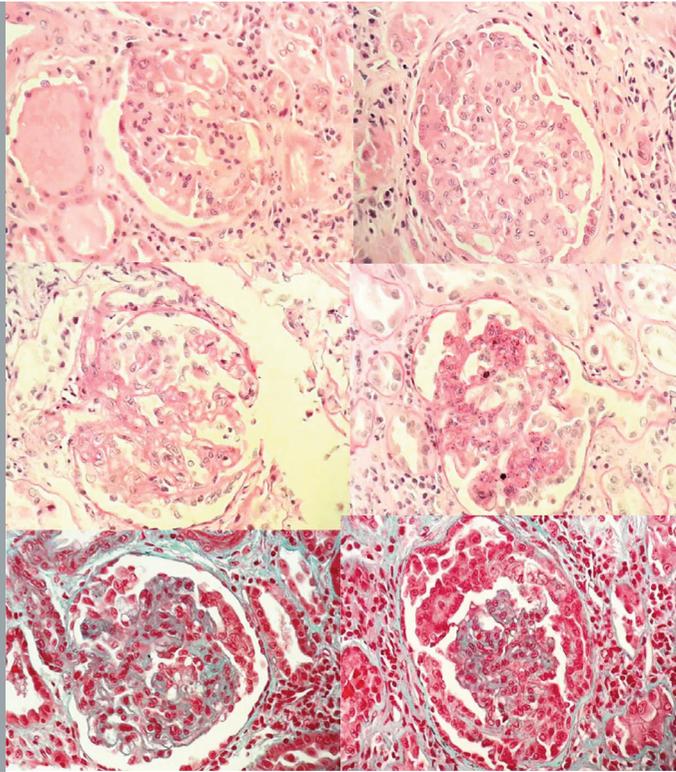
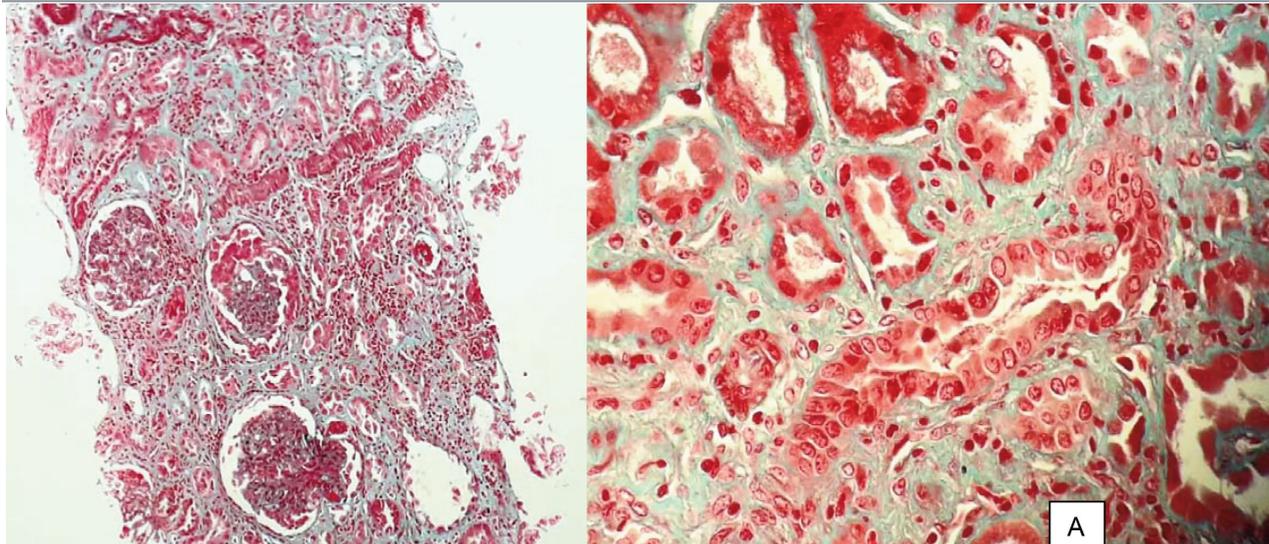


Figura 3. Coloración especial de tricrómico aumento 10x (a) 40x (b)

En el intersticio se evidencia edema y fibrosis difusa peritubular cortical y medular, la cual es resaltada por la coloración especial de tricrómico. Se observan cambios reactivos epiteliales de variable intensidad en los túbulos, que oscilan entre desarreglo nuclear con pleomorfismo y pérdida focal de núcleos. Las luces se muestran ocasionalmente dilatadas con maetrial hialino en su interior, entremezclado con inflamatorias y fragmentos de células epiteliales. Arterias y arteriolas no mostraron cambios significativos.



Se decide iniciar pulsos de Metilprednisolona y posteriormente prednisona 50 mg vía oral orden día, Espironolactona 50 mg orden día, Enalapril 10 mg orden día y Atorvastatina 40mg vía oral orden día; evidenciándose disminución de los niveles de azoados en sangre sin llegar a la normalidad.

Debido a la evolución satisfactoria de la paciente, se egresa con prednisona 50 mg y ciclosporina 200 mg orden día, con control de depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 horas; se evidenció un valor 52mg/dl y 3,11 mg/día/m² respectivamente.

Durante su seguimiento ambulatorio, 3 meses posterior a su egreso, permanece clínicamente estable. Sin embargo, durante su siguiente evaluación (3 meses después) presenta criterios de terapia de sustitución renal de emergencia.

Discusión

Actualmente la variedad colapsante forma parte de la clasificación patológica de la glomerulosclerosis focal y segmentaria.

En la GEFS se produce una típica podocitopenia, mientras que la GC se caracteriza por la proliferación podocitaria, anteriormente mencionada; en esta entidad la afectación podocitaria implica la poca diferenciación fenotípica, que se expresa como la pérdida de marcadores en los podocitos maduros, y se reexpresan marcadores de proliferación o de diferenciación en los podocitos inmaduros.⁷

La etiología puede ser : primaria o idiopática, genética y secundarias o reactiva; en el primer caso se le atribuye a la permeabilidad en el glomérulo que pueden inducir ciertos factores plasmáticos, como receptor de uroquinasa soluble, cardiotrofina-1 y ciertas interleucinas como la interleucina-6; estas han demostrado aumentar la permeabilidad a la albúmina y producir podocitopenia, en casos de GEFS.⁵ Cuando esta patología es producida secundaria a un virus, se debe a daño por contacto directo o por liberación de citocinas pro-inflamatorias que interactúan con los receptores de podocitos; entre los virus más frecuentemente relacionados destacan: VIH, Citomegalovirus (CMV), Parvovirus B19,

Virus de Epstein Bar (VEB), Hepatitis C (VHC) y Virus del simio 40; según una revisión de literatura de PUBMED realizada en el 2013, acerca de la relación entre virus y la GC, concluyeron que los únicos con fuerte evidencia capaces de desencadenar esta patología son el VIH-1 y el CMV, sin encontrar relación con respecto a los demás virus.⁹ Se puede asociar a otras patologías inmunológicas como la enfermedad de Still, síndrome de lupus-like, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, arteritis de células gigantes, también asociado al uso de drogas como el pamidronato, ácido valproico e Interferón (gamma, alfa y beta), que producen daño directo sobre el podocito, debido a que este último posee receptores para dichos elementos.¹⁰

Debido a que el síndrome nefrótico en edad adulta se debe principalmente a enfermedades autoinmunes, se solicitaron estudios inmunológicos y virales que resultaron negativos y se descartó el consumo de fármacos por lo que se considera como posible causa de GC primaria o idiopática; es así como el diagnóstico de la GC se hace con la sospecha clínica, por lo que luego se realiza biopsia renal, que arrojó datos que concuerdan con los cambios histopatológicos de la biopsia renal en presencia de GC.

Asimismo la característica primordial es la indiferenciación podocitaria, dado por la pérdida de: Sinaptopodina, WT1, CALLA, GLEPP1, Podocin, p27, p57 y se expresan marcadores de proliferación como: PAX2, Nestin, CK, Ki67, CD68, Desmin, Citoqueratina, herramienta actualmente útil para el diagnóstico.¹¹

Lo recomendable es realizar una biopsia renal y posteriormente iniciar terapia con corticoesteroides. Aquellas formas de GC que se producen debido a una etiología genética suelen responder mejor a los inhibidores de la calcineurina.⁵

El esquema de tratamiento se basa en el uso de glucocorticoide a dosis de 1mg/kg/m² diario o 2mg/kg/m² interdiario, la respuesta a este esquema puede durar hasta dieciséis (16) semanas, por lo que posterior a este período se disminuye progresivamente

GLOMERULOPATÍA COLAPSANTE CON INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL DE RÁPIDA PROGRESIÓN

de tres (3) a seis (6) meses, en caso de desarrollo de resistencia se puede administrar Tacrolimus o Ciclosporina a dosis de 3 a 5 mg/Kg/día durante cuatro (4) a seis (6) meses, con menor tasa de remisión si se prolonga por doce (12) meses.⁵

Otra opción terapéutica relativamente nueva es el uso del Rituximab, que según un estudio realizado con inyecciones semanales calculadas a 375 mg/m²; logró disminución de la proteinuria y azoados en sangre, manteniendo el paciente asintomático.¹³

En este caso la paciente fue egresada con Prednisona 50mg orden día y Ciclosporina 200 mg orden día, evidenciándose disminución de proteinuria en 24horas y creatinina, sin llegar a límites normales. El pronóstico de esta patología suele estar asociado a una rápida progresión a falla renal con pobre respuesta al tratamiento.¹⁴ Asimismo la unidad de nefrología del University Medical Center de Chicago realizó diversos estudios donde concluyen que proteinuria >14g/día y poca respuesta a los esteroides tiene peor pronóstico; independientemente de la variedad histológica de GEFS.⁶

Agradecimientos:

Annie Planchart, especialista en nefropatología
Marthelena Acosta, especialista en patología ósea y de tejidos blandos.

Referencias

1. Albaqumi M, Barisoni, L. Current views on collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*, 2008; 19: 1276-81.
2. Rosa G. Glomerulopatía colapsante. *Revista Argentina de Nefrología*, 2010; 8: 112- 15.
3. Said J, Letelier L, González A, Escobillana C, Pisano R. Glomerulopatía colapsante. *Rev. méd. Chile*, 2012; 140: 1342-46.
4. Serna L, Nieto J, Arias L, Milena S. Variante colapsante de la glomerulosclerosis focal y segmentaria en niños. *IATREIA*, 2013; 26: 481-86.
5. D'Agati V, Kaskel F, Falk R. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2398-411.
6. Meyrier A. Mechanisms of Disease: focal segmentalglomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2005; 1: 44-54.
7. Redondo M, Ortega R, Moyano C, López M, Espinosa M, Romera A, González A, Pérez C, López F, Aljama P. Markers of podocyte dedifferentiation in a patient with collapsing glomerulonephritis. *Nefrología*, 2010, 30: 360-66.
8. Ávila, M. Glomerulopatía colapsante: Una nueva entidad asociada a síndrome nefrótico e insuficiencia renal terminal. *Rev Invest Clin*, 1999; 51: 367-73.
9. Chandra P, Kopp J. Viruses and collapsing glomerulopathy: A brief critical review. *Clin Kidney J*, 2013; 6:1-5.
10. Sirit L. Caso clínico: Glomerulopatía colapsante. *Revista Nefrología Venezolana* 2009; 11: 72-77.
11. Albaqumi M, Soos T. Collapsing Glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006; 17: 2854-63.
12. Agrawal V, Vinod P, Krishnani N, Sharma R. A case of collapsing glomerulopathy associated with febrile illness. *Indian J Pathol Microbiol*, 2008; 51: 509-11.
13. Ramachandran R, Rajakumar V, Duseja R, Sakhuja V, Jha V. Successful treatment of adult-onset collapsing focal segmental glomerulosclerosis with rituximab. *Clin Kidney J*, 2013; 6:500-02.
14. Ferreira A, Carvalho D, Carvalho F, Galvão M, Nolasco F. Collapsing glomerulopathy in Portugal: A review. *Nephrol Dial Transplant*, 2011; 26: 2209-15.