



2014
9 de abril

**Ateneo General
Servicio de Nefrología
Hospital Británico de Bs. As.**

Caso Clínico

- Paciente masculino de 40 años de edad con antecedentes de:
 - ✓ Vasculitis leucocitoclástica hace 16 años
 - ✓ IRC desde el año 1998 (creatininas 1.2-1.5 mg/dL) en estudio por proteinurias moderadas (0.8-1.9 g/día) sin microhematuria
 - ✓ DLP en tratamiento con simvastatina
 - ✓ Sin antecedentes familiares de enfermedad renal

Caso Clínico

- El paciente tuvo un seguimiento irregular de su enfermedad renal crónica hasta el año 2005 que consulta a Nefrología por **proteinuria 2,0 g/día** y **creatinina de 1,37 mg/dl** (Cl Cr 98 ml/min).
- Laboratorio dentro de parámetros normales.
- Sedimento de orina **sin hematuria**.
- Ecografía renal normal.
- Examen físico sin particularidades.
- No tabaquista ni etilista.
- BMI 24.

Caso Clínico

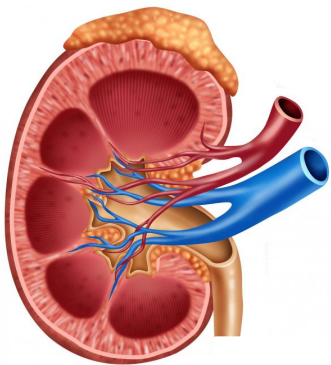
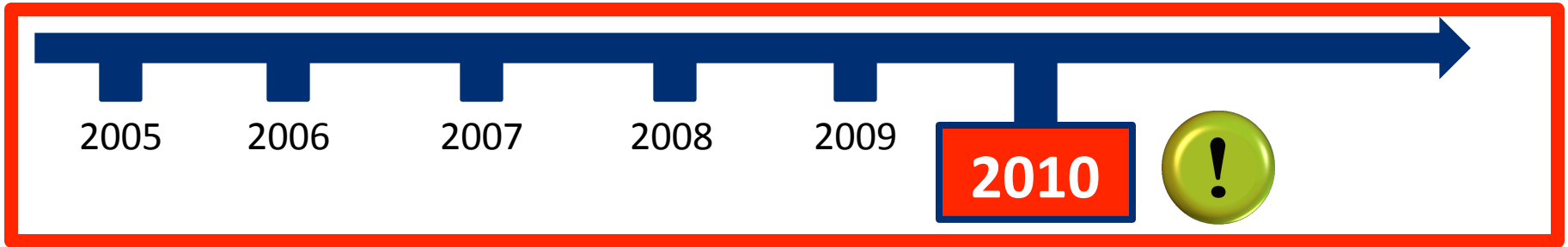
✓ Se decide realizar PBR:

Diagnóstico

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

✓ Inicia tratamiento con enalapril 10mg/día

Evolución



Caída del filtrado glomerular (44 ml/min)

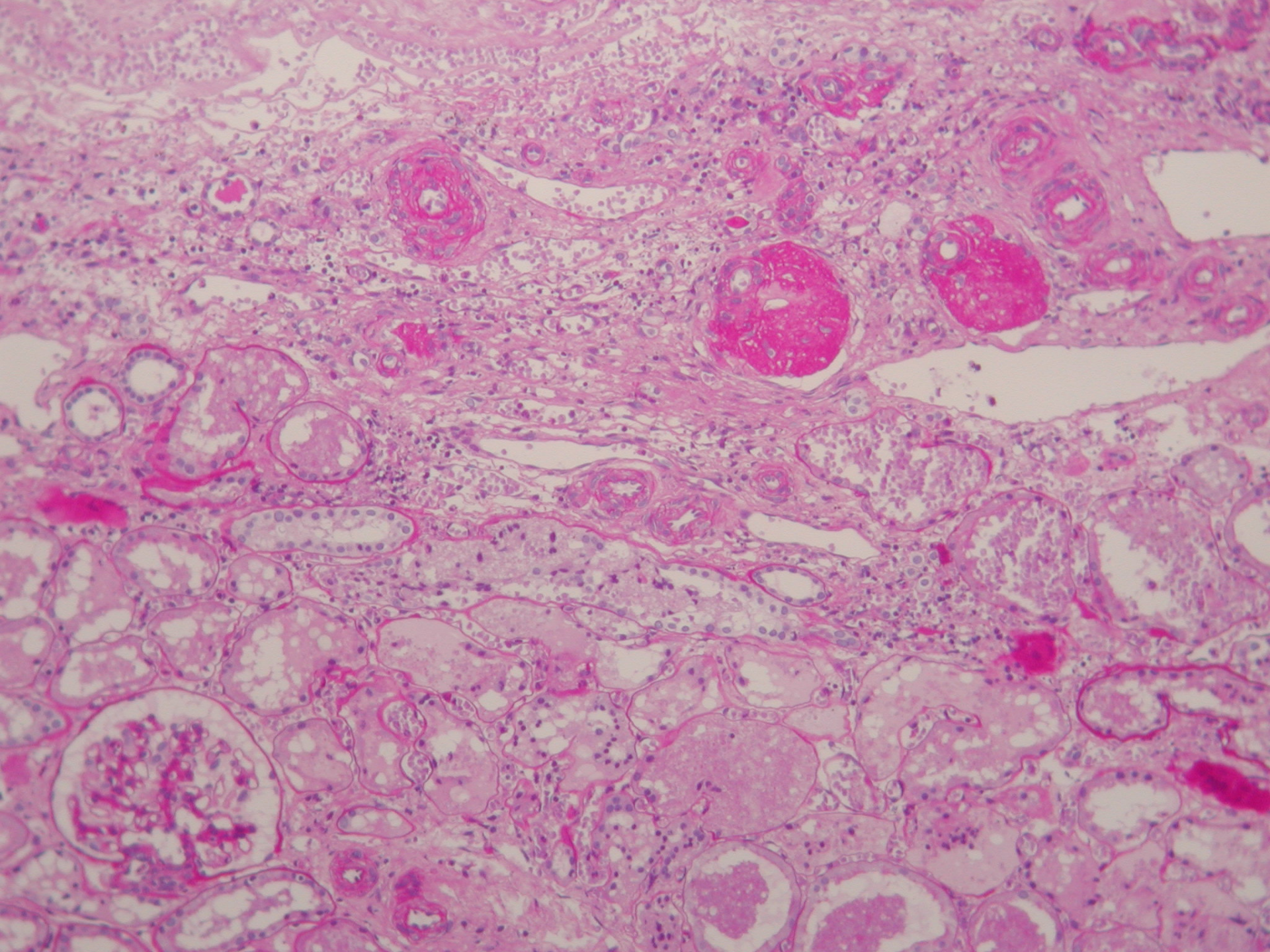


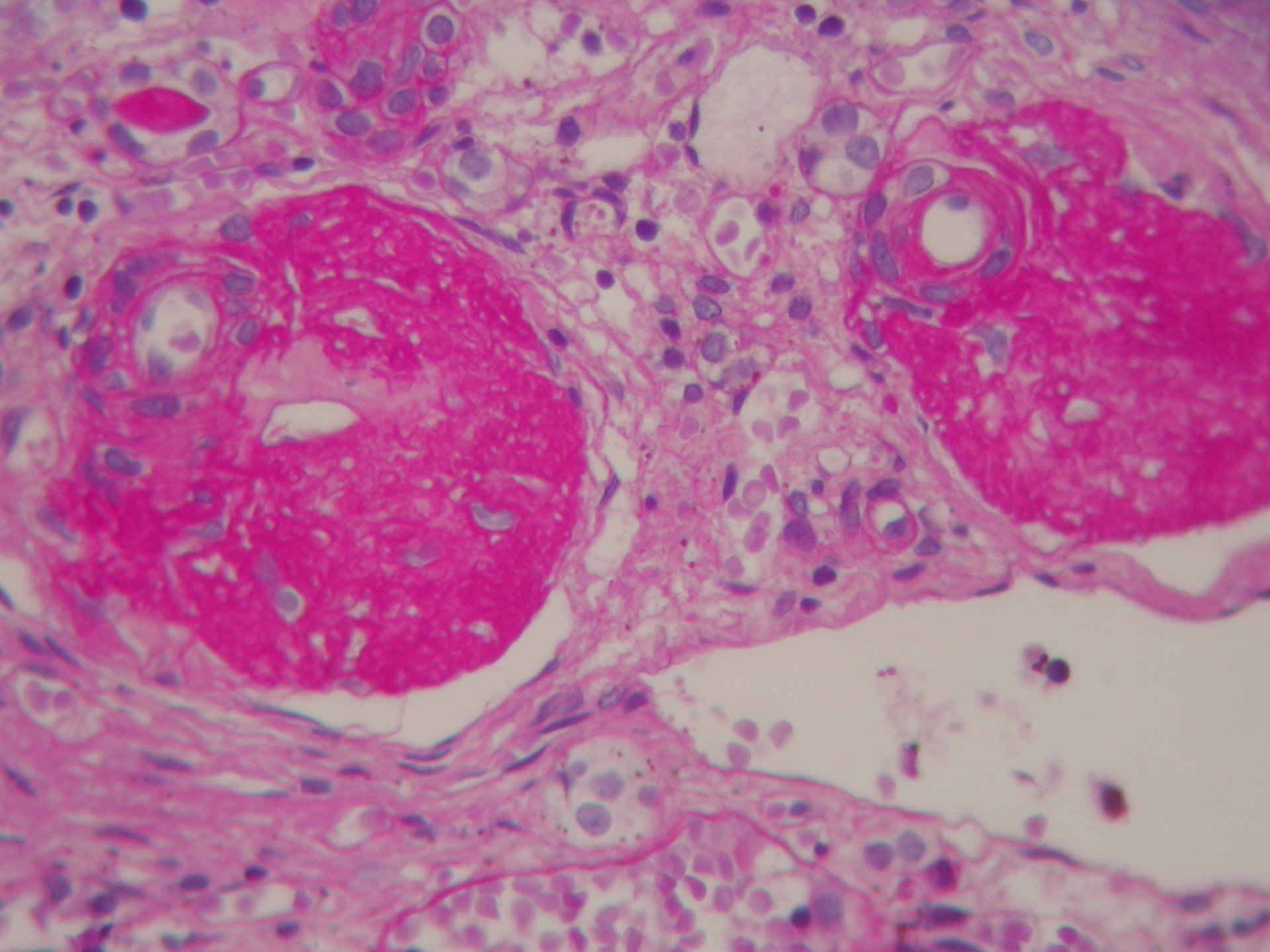
Proteinuria de 24 horas
2 a 6 gramos



Ionogramas Ur 24 Hs
adherencia dieta hiposódica
($\text{Na}_{24 \text{hs}}$: 40-60 mEq/día).

Se decide realizar segunda punción biopsia renal.





Microscopia Óptica



Glomérulos: se observan hasta 5 en los diferentes cortes, 4 están en oblea y uno con signos de esclerosis focal y segmentaria del penacho glomerular con adherencias entre la parietal y visceral de Bowman.

Túbulos: se observan focos de atrofia que compromete hasta el 25% de la superficie de la biopsia.

Intersticio: esclerosis del 20% de la biopsia

Vasos: esclerosis subintimal moderada en arteriola y arterias de poco calibre.

Diagnóstico

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria



NOTA: dados los antecedentes del paciente, los hallazgos morfológicos sugieren formas secundarias de la entidad.

Evolución

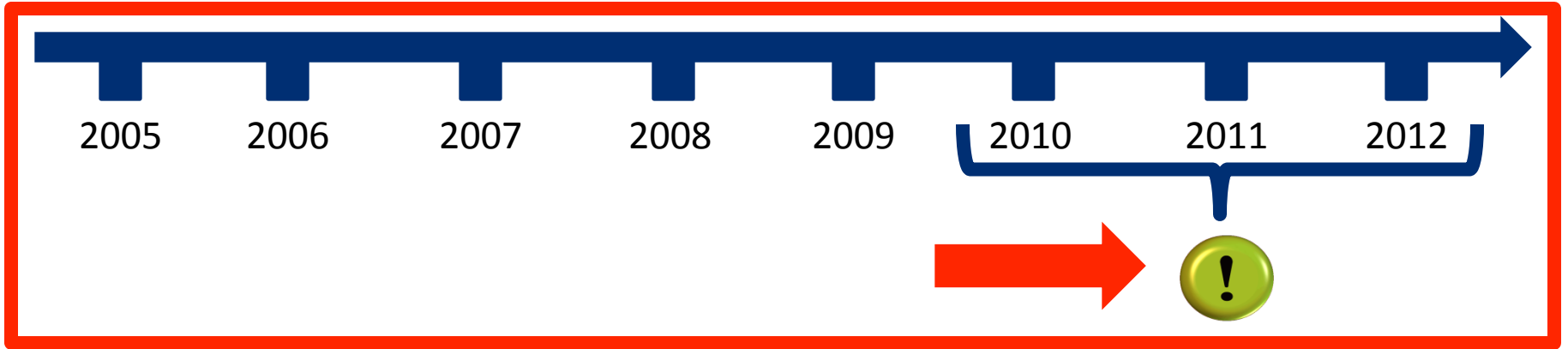


- Marcadores de hepatitis B, hepatitis C, HIV, c-ANCA, p-ANCA y FAN negativos.
- El proteinograma electroforético y los niveles de C3 y C4 fueron normales.

¿CUÁL SERÍA EL MEJOR TRATAMIENTO PARA EL PACIENTE?



Evolución



Meprednisona 40 mg día, el cual se mantiene hasta el año 2012 en dosis decrecientes hasta llegar a un mantenimiento de 4 mg/día.

Se agrega doble bloqueo glomerular con **Aliskirén 300 mg/día** y **valsartán 160 mg/día**.

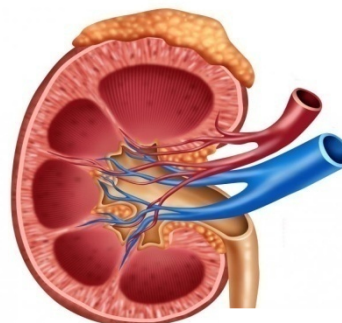
Evolución



El paciente presentó una evolución favorable



Buena tolerancia hemodinámica



Estabilización del FG: 47 a 52 ml/min
(Cr 2,1 a 2,3 mg/dL)



↓ Proteinurias de 0,9 gr/día

Enfoque clínico de las Enfermedades Glomerulares

Asintomático

Proteinuria entre 150 mg a 3 g/día
Hematuria >2 GR por cpo (usualmente con dismorfismo)

Hematuria Macroscópica

Hematuria sin coágulos, que coincide con alguna interurrencia infecciosa.
Hematuria asintomática con proteinuria entre los episodios de hematuria

Síndrome nefrótico

Proteinuria > a 3,5 g/día
Hipoalbuminemia
Edemas
Hipercolesterolemia
Lipiduria

Síndrome nefrítico

Oliguria
Hematuria con cilindros eritrocitarios dismorfismo
Proteinuria < 3 g/ día
HTA. Edema
Inicio abrupto usualmente autolimitado

GN crónicas

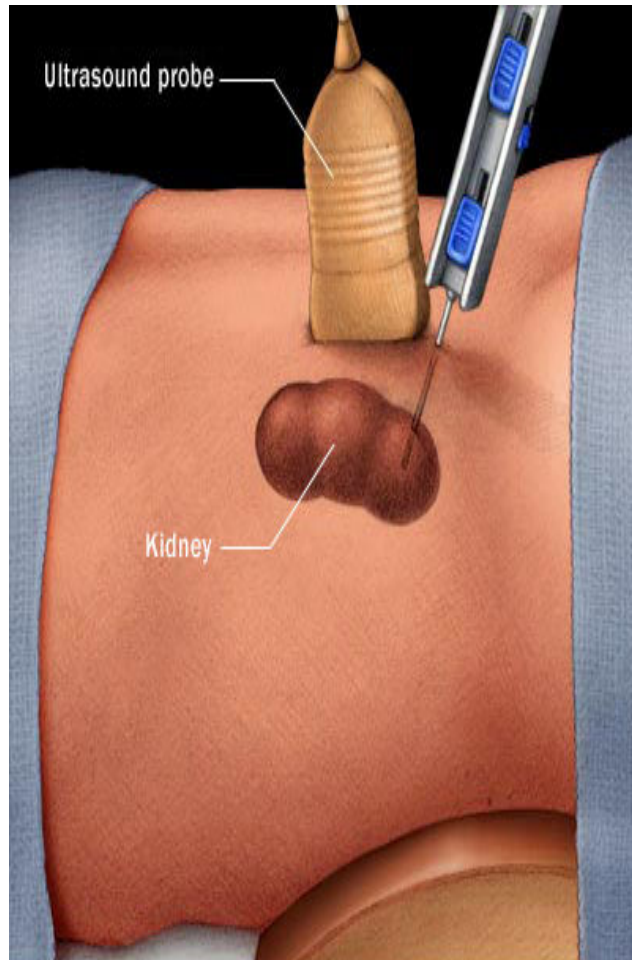
HTA
IRC
Proteinuria a menudo >3 g/día
Riñones chicos



GN rápidamente progresivas

Deterioro de la función renal en días a semanas
Hematuria. Proteinuria <3g/día
Signos sistémicos de vasculitis

Indicaciones de Biopsia renal

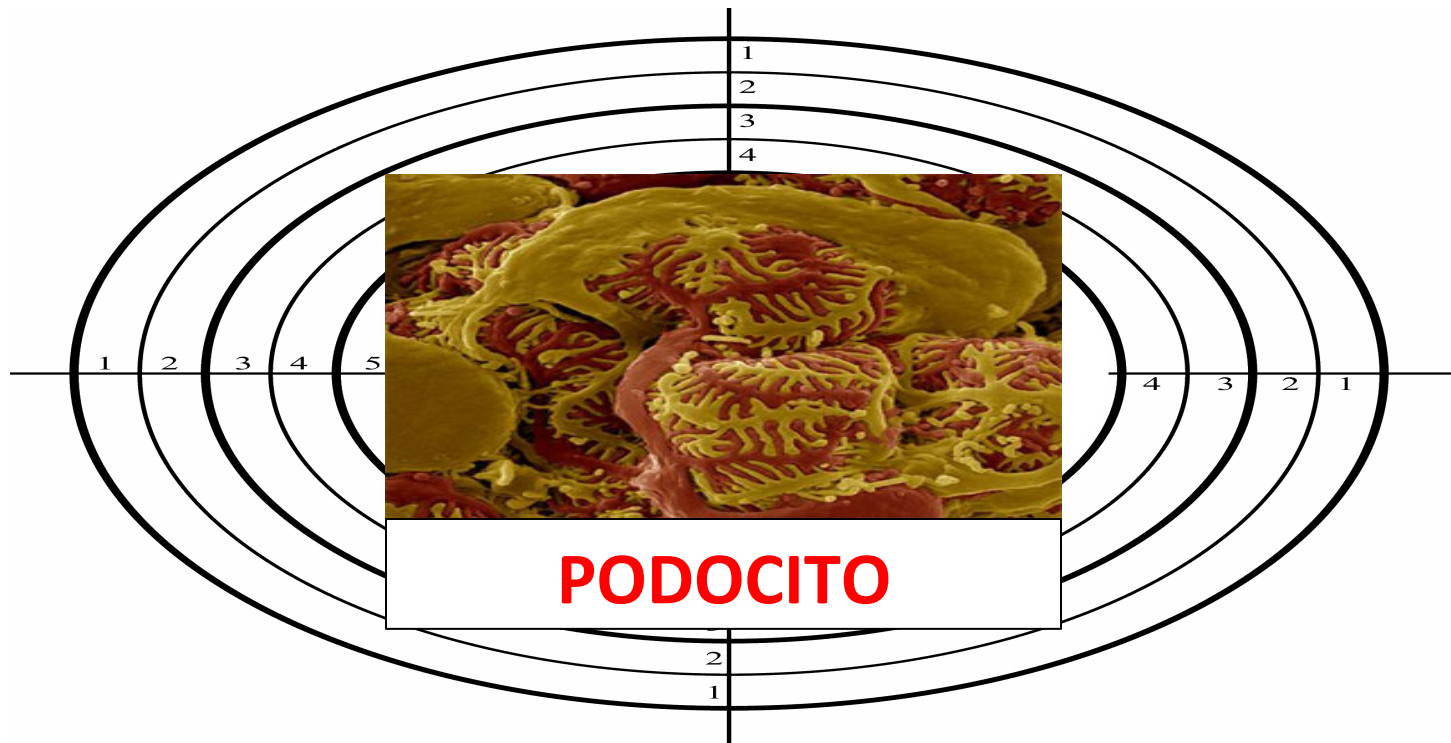


- ✓ **Síndrome nefrótico en adultos.**
- ✓ **IRA:** si el curso clínico no es el esperado
- ✓ **Proteinuria no nefrótica:** si es >1g/día
- ✓ **Hematuria aislada microscópica:** indicada en situaciones inusuales
- ✓ **IRC inexplicable**
- ✓ **Enfermedad renal familiar:** la biopsia de un miembro de la familia puede hacer el diagnóstico y minimizar los estudios al resto de la familia
- ✓ **Trasplante renal:** disfunción del injerto o de protocolo.

Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria

Representa una expresión fenotípica común de diversos síndromes clínico patológicos con diferentes etiologías.

Principal mediador patogénico, *daño directo o inherente*



GFS: Etiología

Primaria (idiopática)

Probablemente mediada por factores circulantes de permeabilidad

Secundarias

1- Familiar/Genética: Mutaciones en la nefrina, podocina, α -actina, en WT1 etc.

2- Asociadas a Virus: HIV, parvovirus B19, CMV.

3- Mediada por drogas: Heroína, sirolimus, interferón, pamidronato, litio.

4- Mediada por una respuesta adaptativa:

a) Masa renal disminuida: bajo peso al nacer, oligomeganefronia, agenesia renal unilateral, displasia renal, secuela de necrosis cortical, nefropatía por reflujo, ablación quirúrgica renal, nefropatía crónica del injerto.

b) Masa renal inicial normal: HTA, obesidad, ateroembolia, enfermedad cardíaca congénita cianótica, esteroides anabólicos.

GFS: Manifestaciones Clínicas

- ✓ **Proteinuria leve a síndrome nefrótico (50 al 70 % de los adultos)**
- ✓ **Edemas**
- ✓ **HTA en el 50% de los adultos**
- ✓ **Hematuria microscópica en el 25 al 75% de los adultos**
- ✓ **Disminución del filtrado glomerular en el 20 al 30%**
- ✓ **Complemento normal, marcadores negativos.**

GFS: Evolución y Tratamiento

- ✓ Sólo el 5 al 25% de los pacientes muestra una remisión espontánea de la proteinuria.
- ✓ Entre los 5 a los 20 años del diagnóstico: ERCT
- ✓ Tratamiento con glucocorticoides a 1mg/kg/día durante 4 a 6 meses en dosis decrecientes.
- ✓ Otros tratamientos (como ciclofosfamida, CIN o MMF) podrían ser necesarios según la evolución de cada paciente.

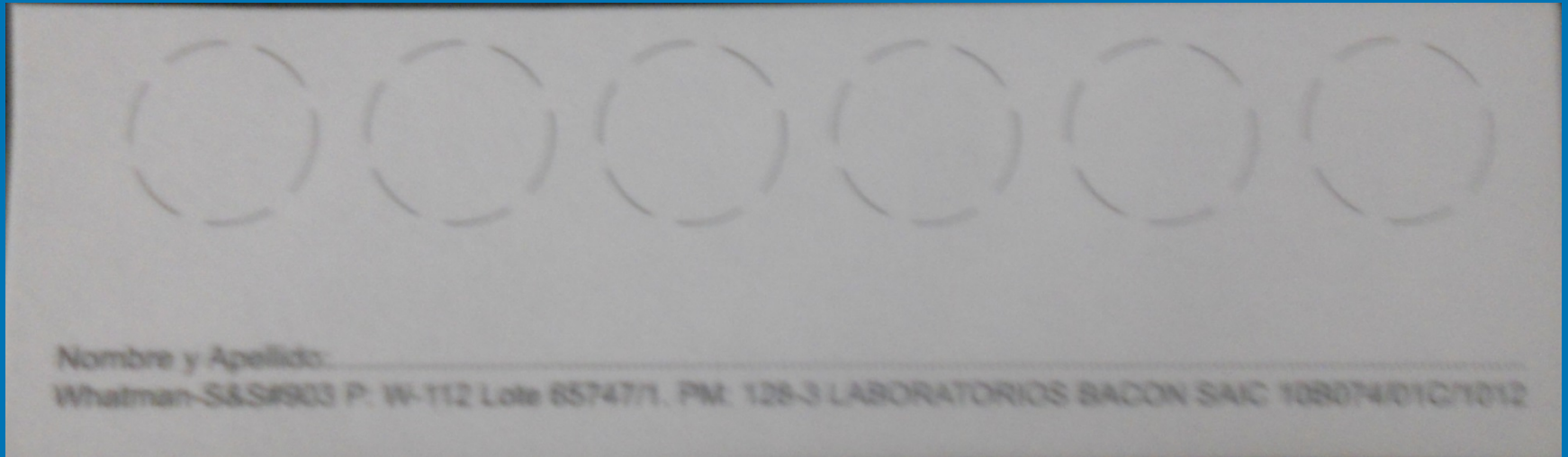
The History go on...



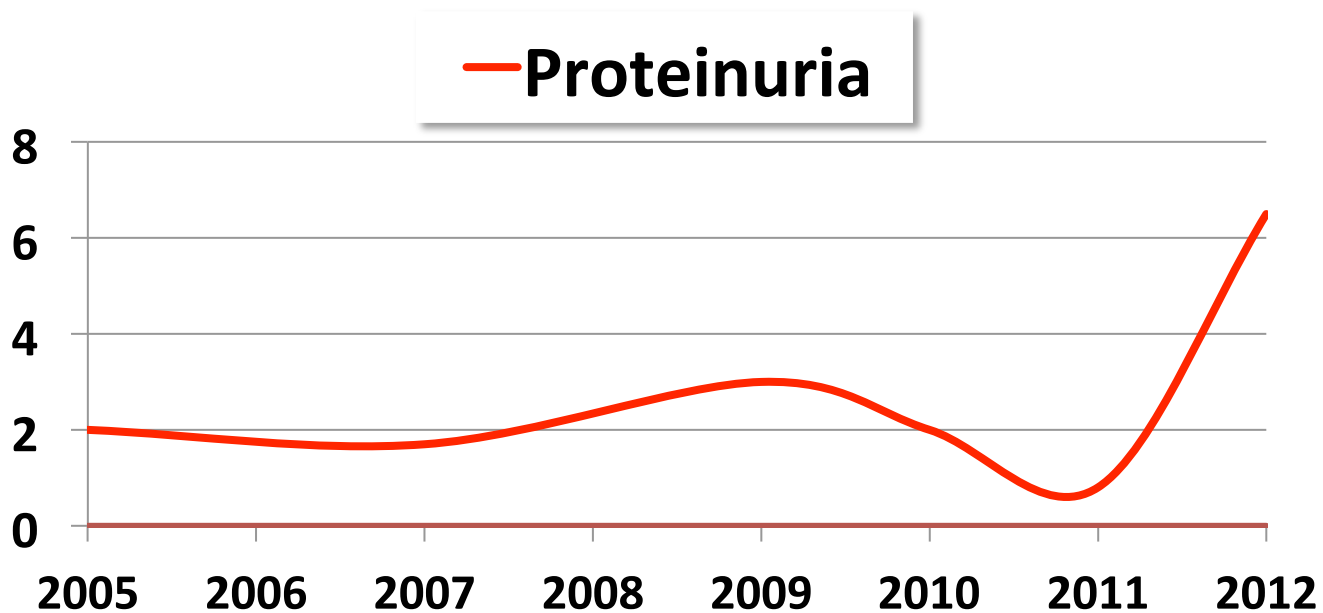
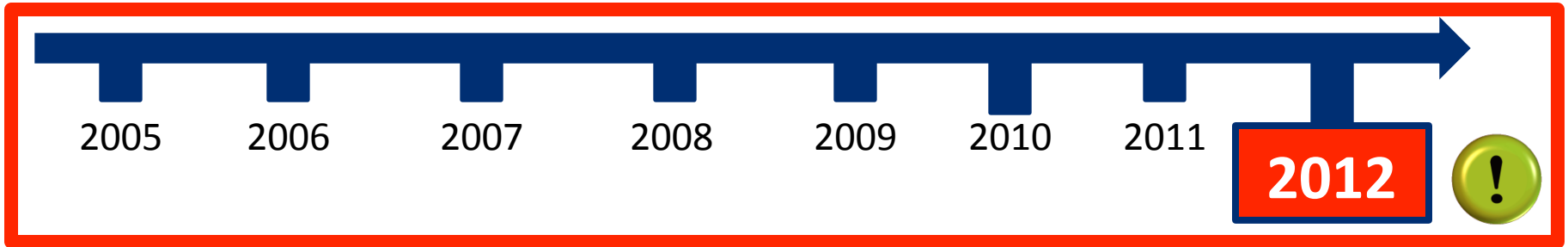
Y ahora ¿cómo seguimos?



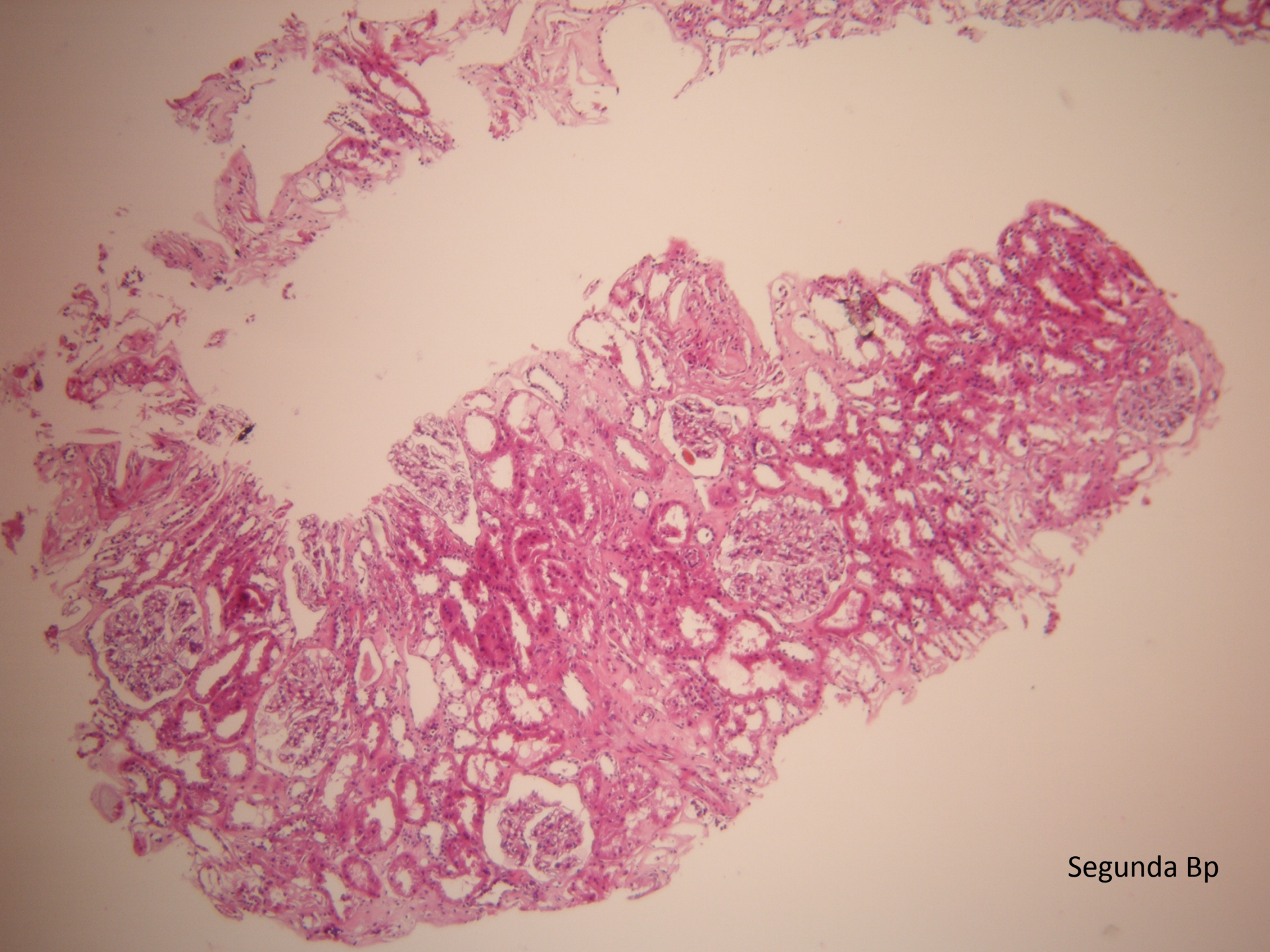
Test de detección de actividad enzimática:



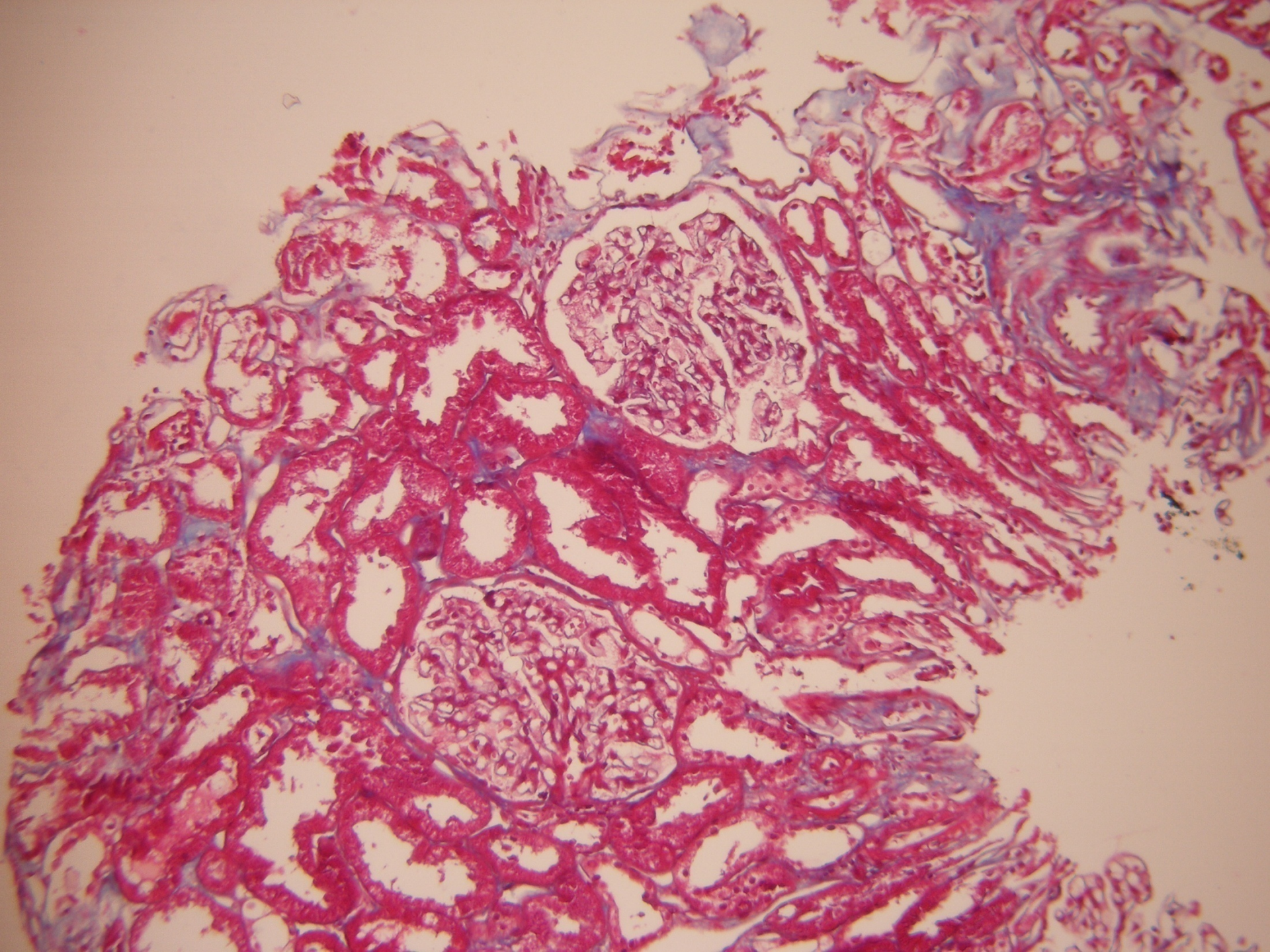
Evolución

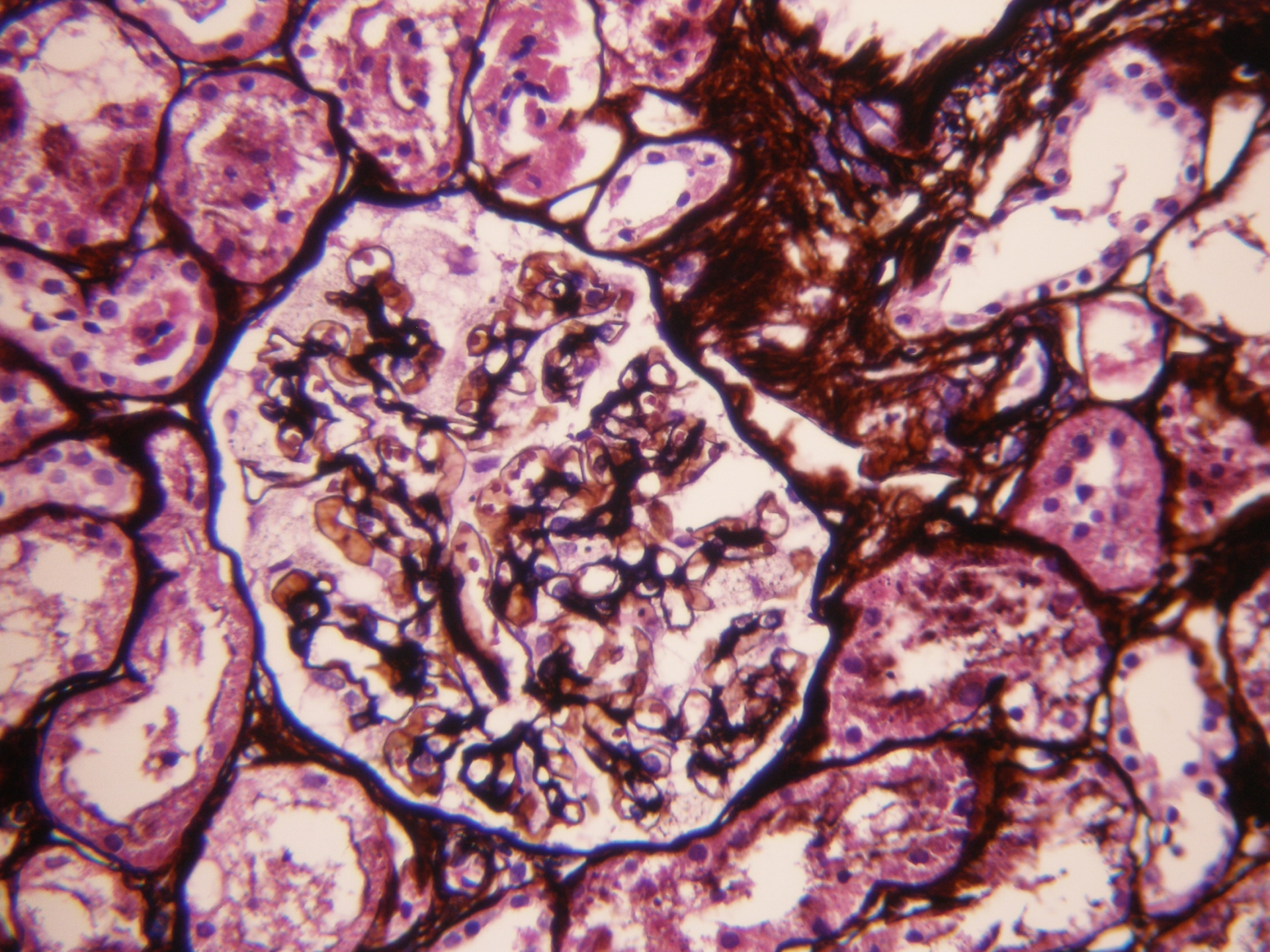


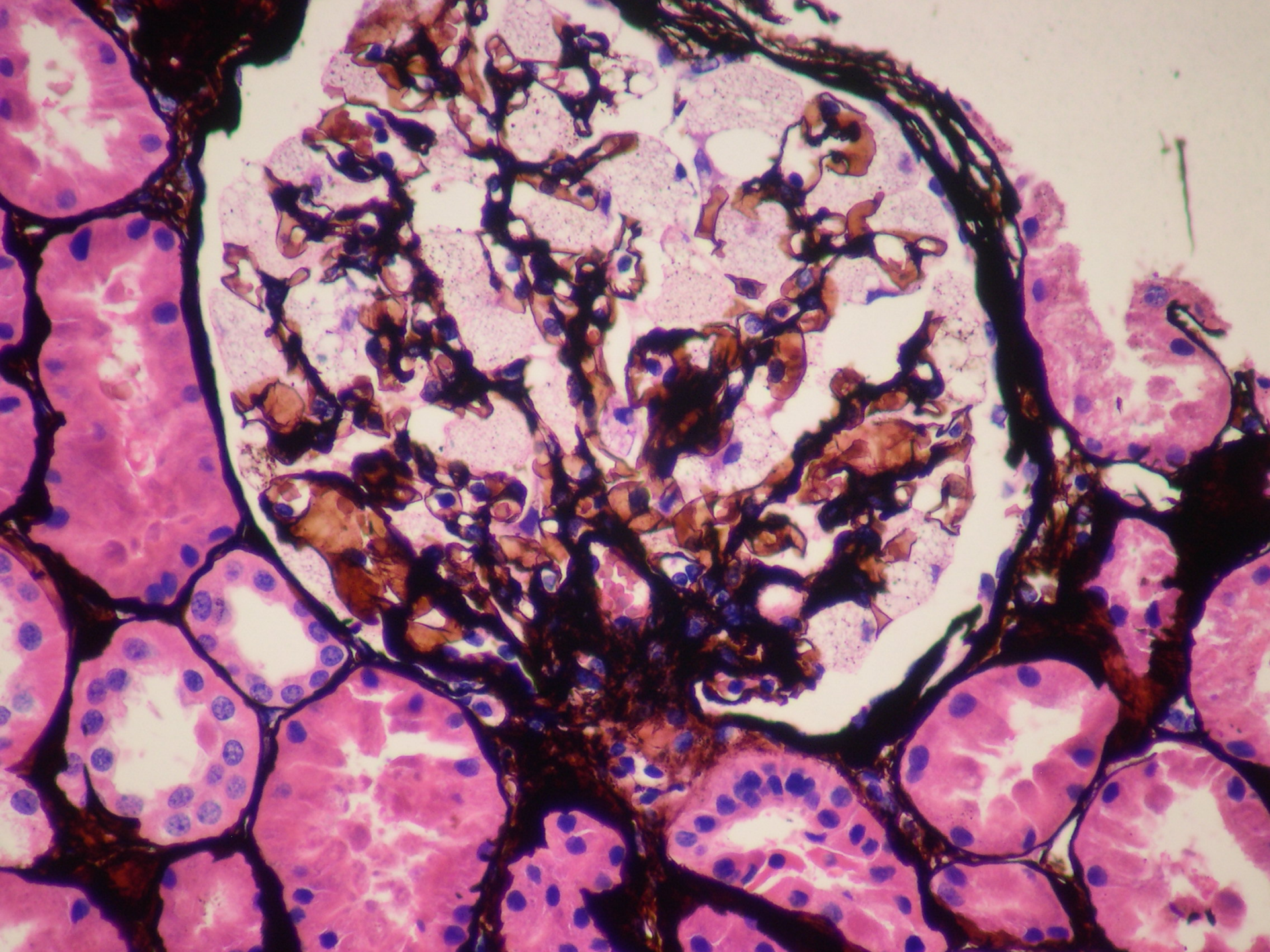
Se decide realizar tercer punción biopsia renal.

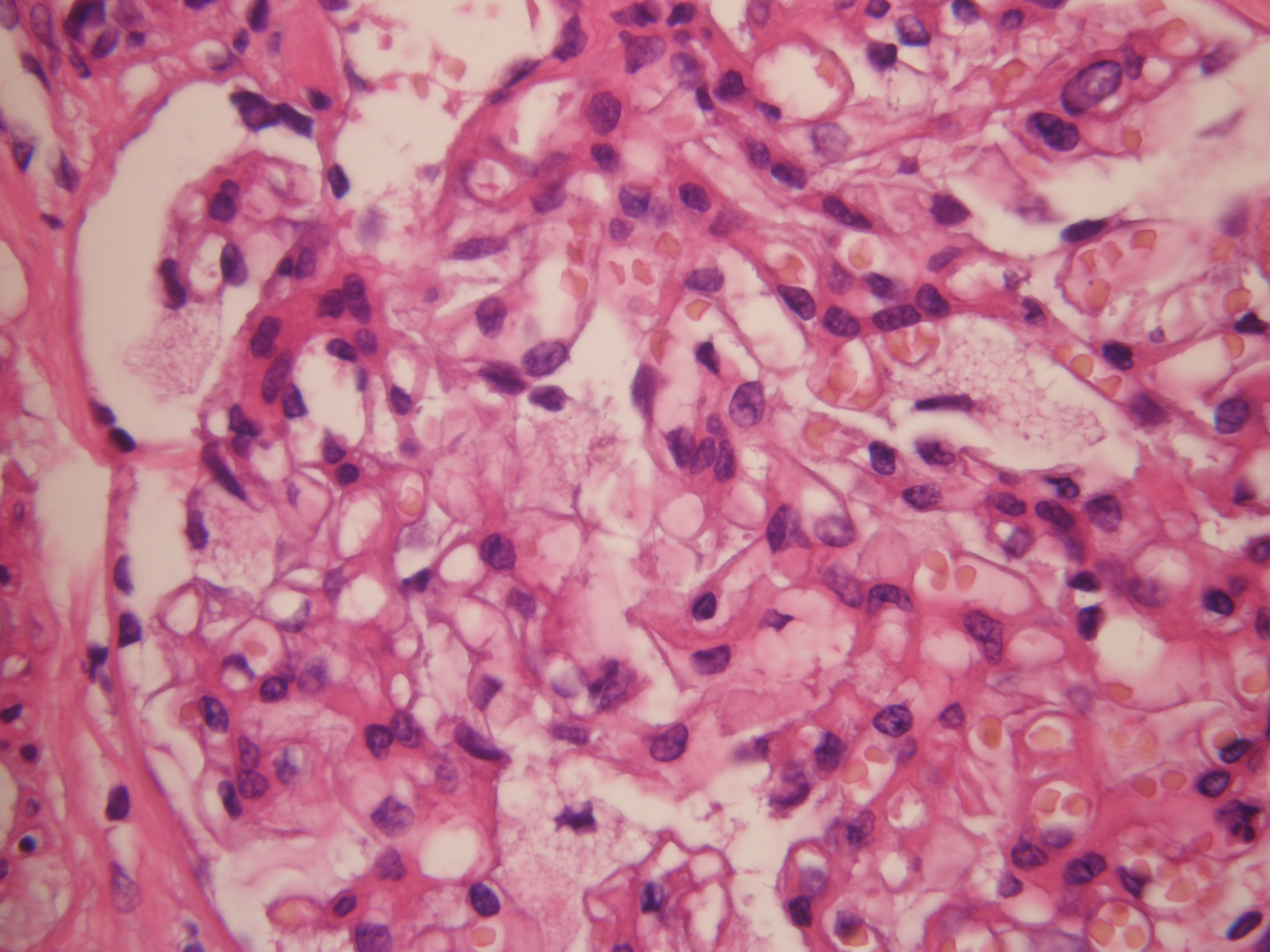


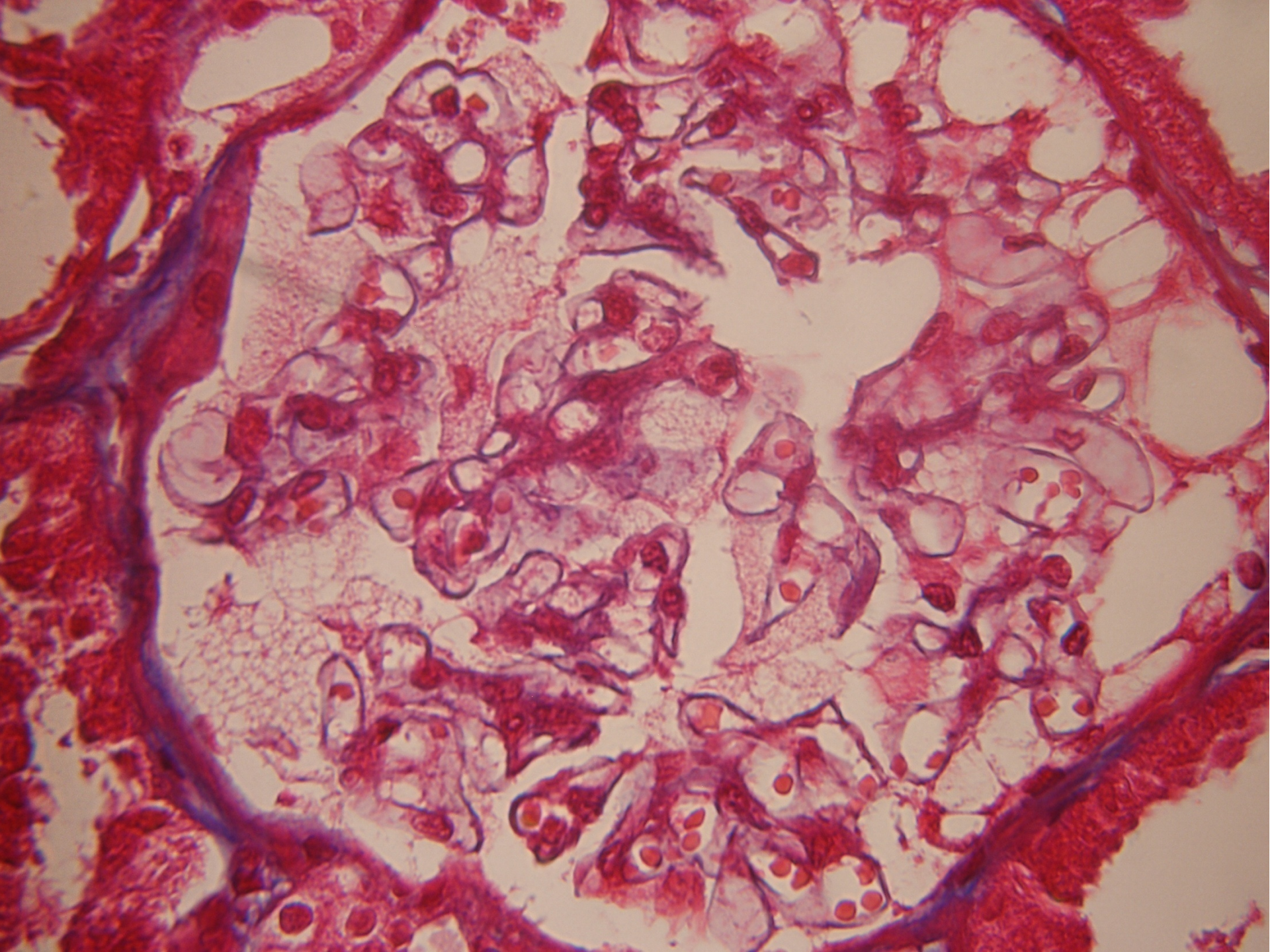
Segunda Bp

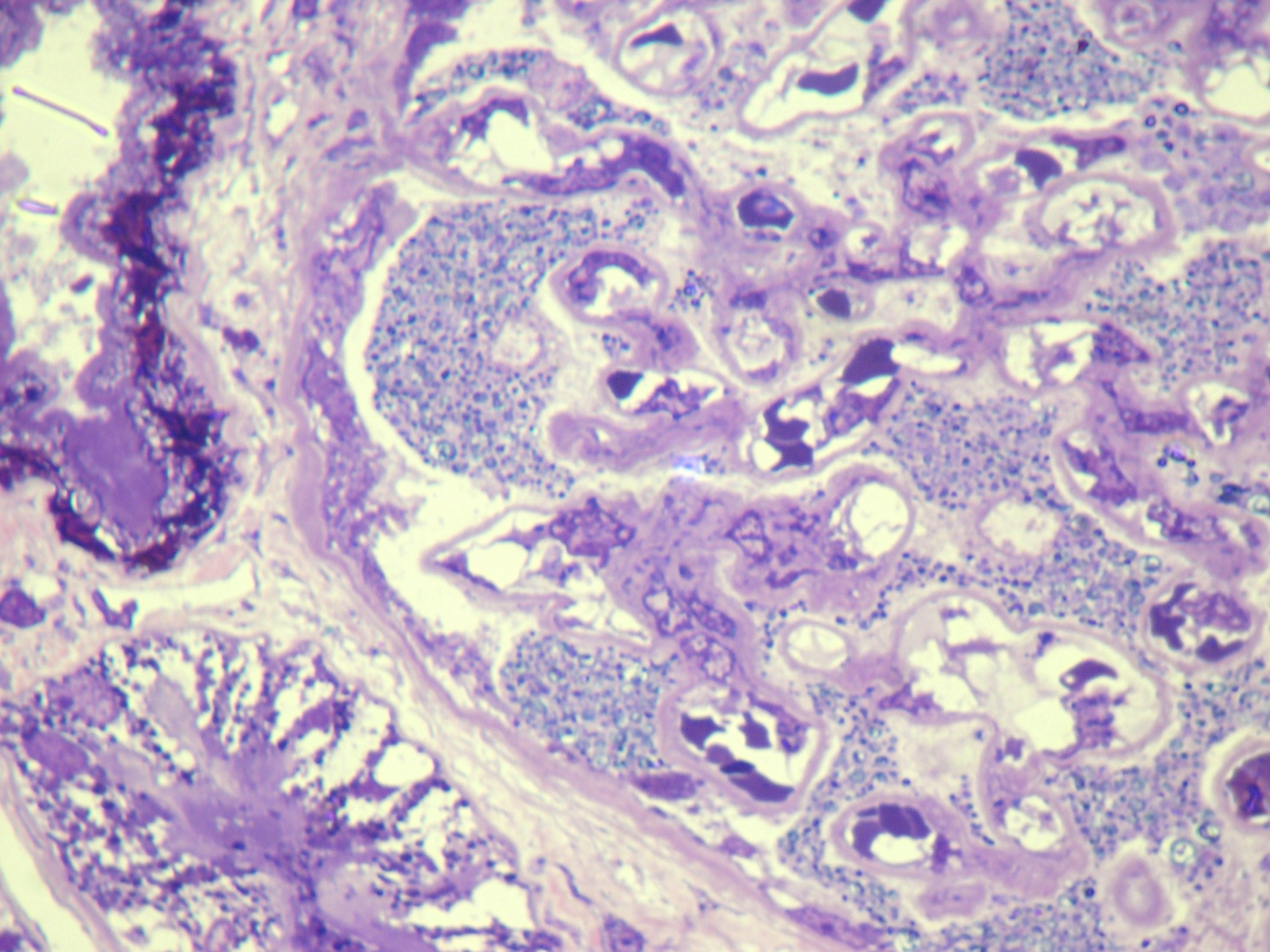


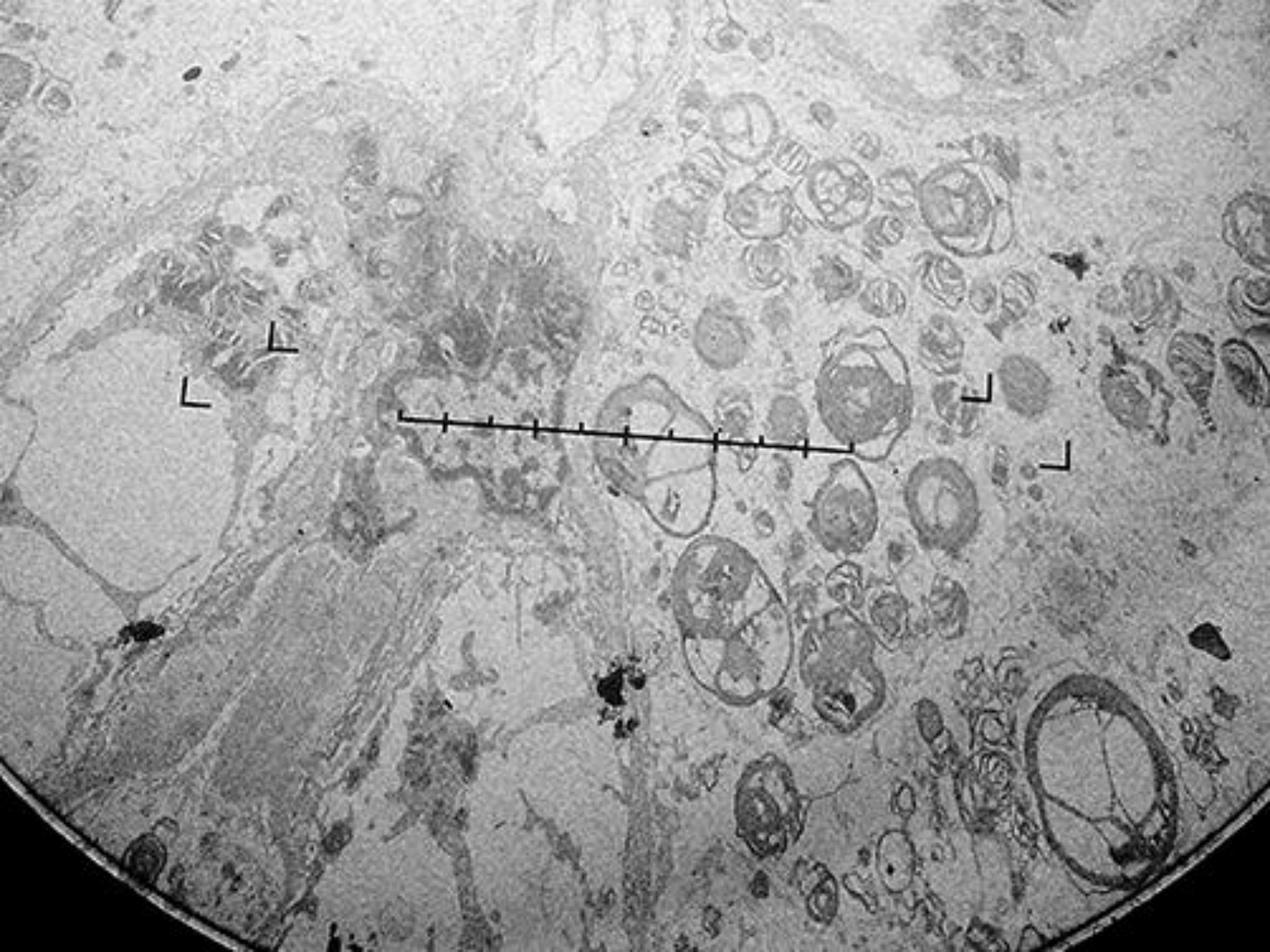












MO

Glomérulos: Hasta 11 , 2 con esclerosis focal y segmentaria del penacho glomerular .

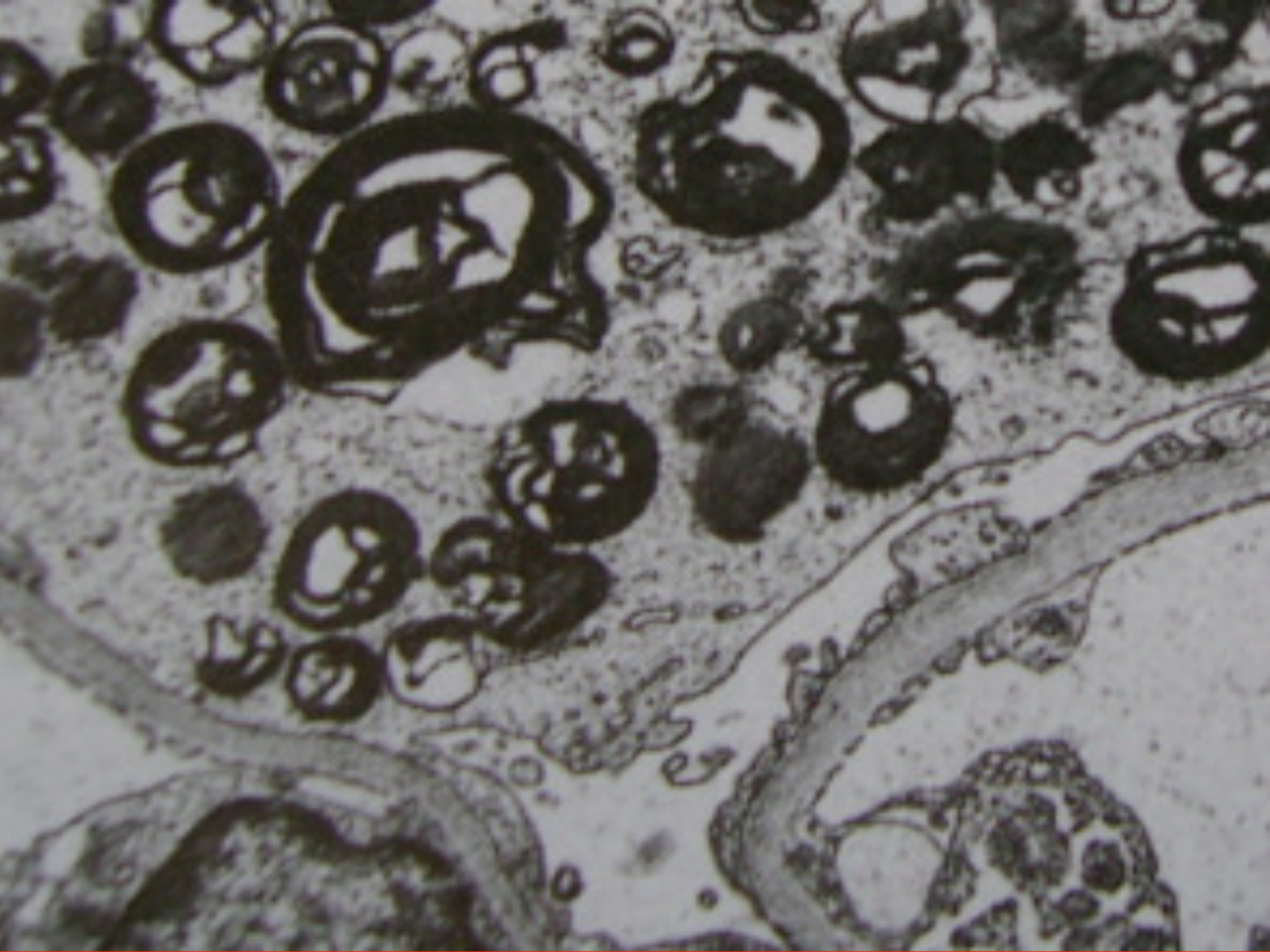
Los restantes presentan numerosas microvacuolas a nivel de los podocitos.

Túbulos: Ocasionales vacuolas. PAS negativo. Atrofia : 15%.

Intersticio: Linfocitos aislados.

Vasos: Esclerosis subintimal en arteriola.

Diagnóstico: GFS. Podocitopatía vacuolar vinculable a Enfermedad de Fabry



ME

Cortes de un micrón : 1 glomérulo que presenta hiperplasia de gránulos azulados.



Abundantes cuerpos laminados en sectores con zonas oscuras y otras claras ubicadas en el citoplasma de los podocitos.

Lámina densa con sectores engrosada y pies de los podocitos con aislada fusión pedicular. Ausencia de depósitos electrodensos.

Comentario: Podocitopatía vinculable a Enfermedad de Fabry.

Paralelamente se reciben resultados positivos de test de detección de Enfermedad de Fabry

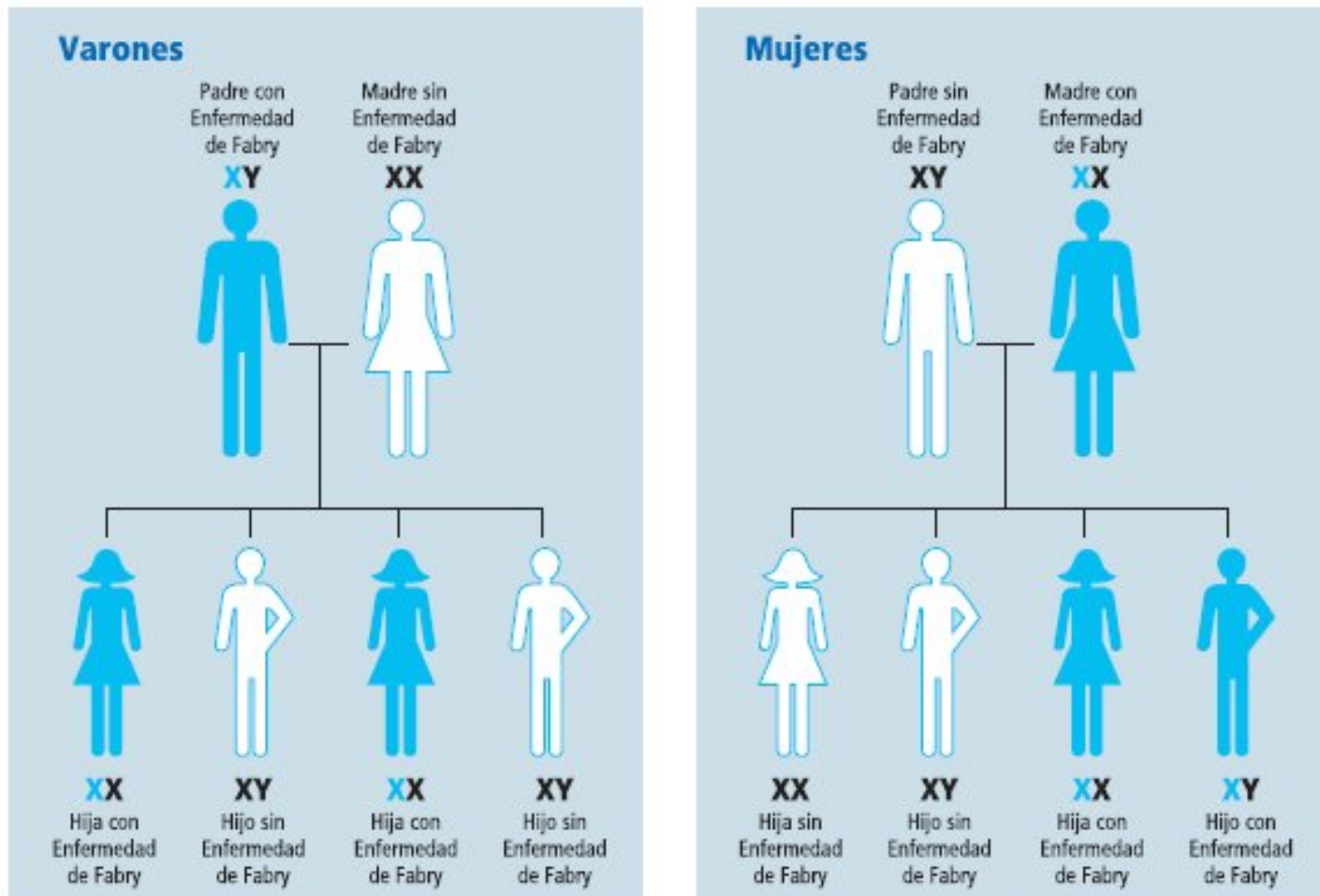
Se adecúa el esquema de tratamiento según la patología

Enfermedad de Fabry

Enfermedad recesiva vinculada al cromosoma X donde existe acumulación de glucoesfingolípidos (particularmente Globotriaosilceramida, Gb-3 o trihexósido ceramida) causada por la deficiente actividad de la enzima liposomal α -galactosidasa.

Herencia genética

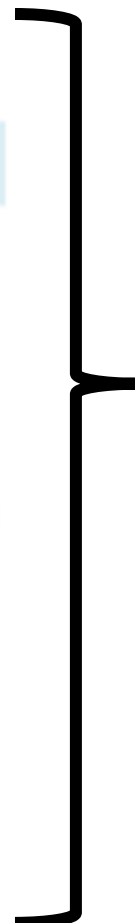
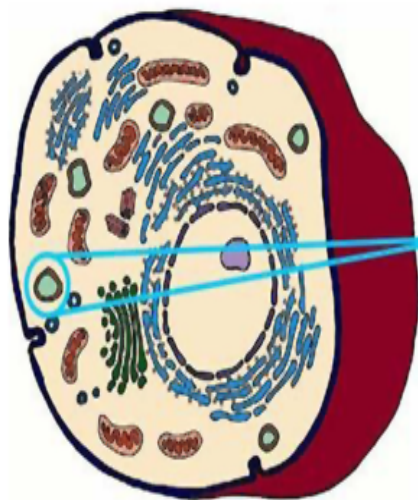
Cómo puede afectar a mis hijos la enfermedad de Fabry?



Enfermedad de Fabry

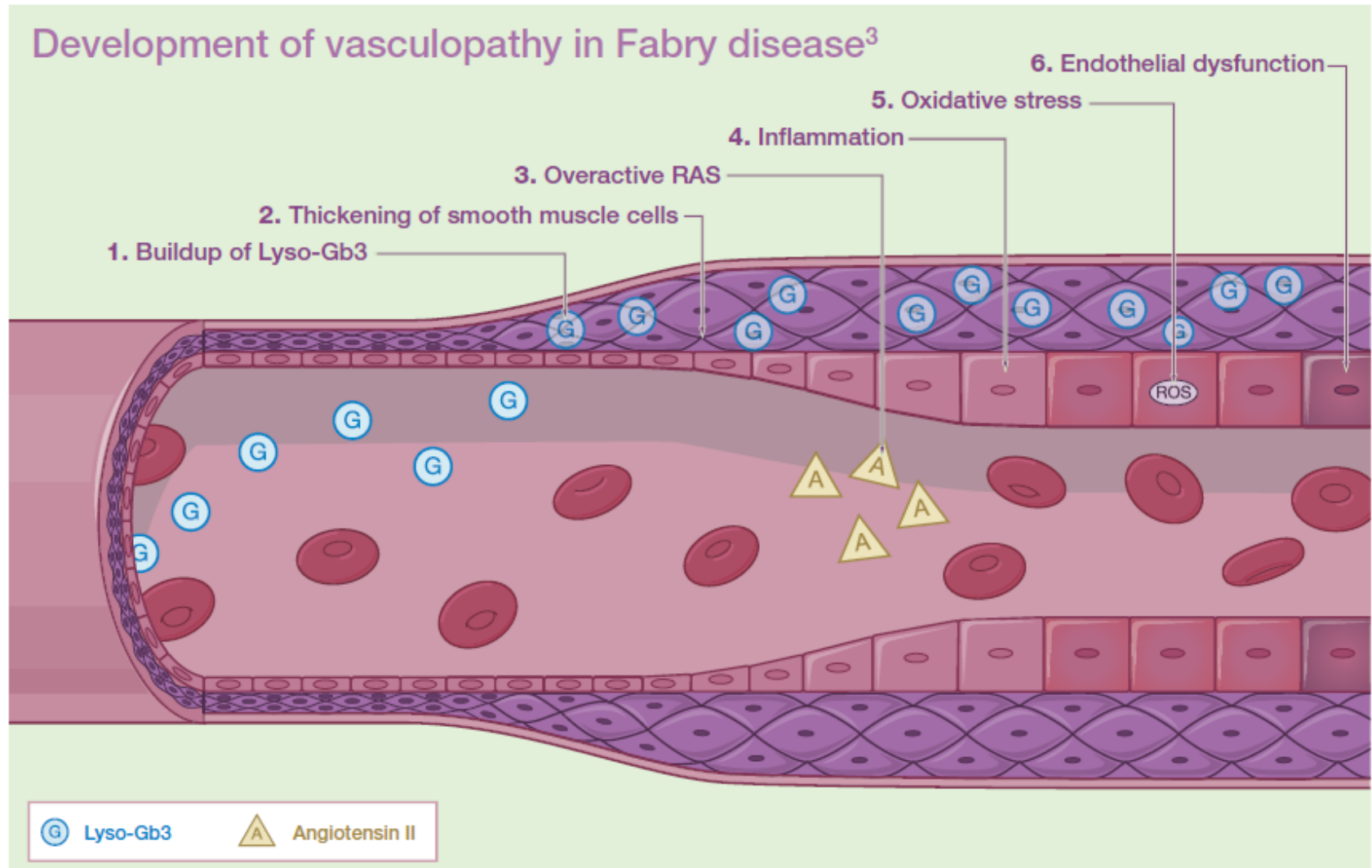


Lisosoma



- Podocito**
- Túbulo renal**
- Endotelio
- Pericitos
- Células musculares lisas
- Neuronas del SNA
- Cardiomiocitos

Enfermedad de Fabry



Enfermedad de Fabry

Los fenómenos clásicos de la enfermedad son:

Temprana

Angioqueratomas

Anhidrosis

Acroparestesias

Adultez

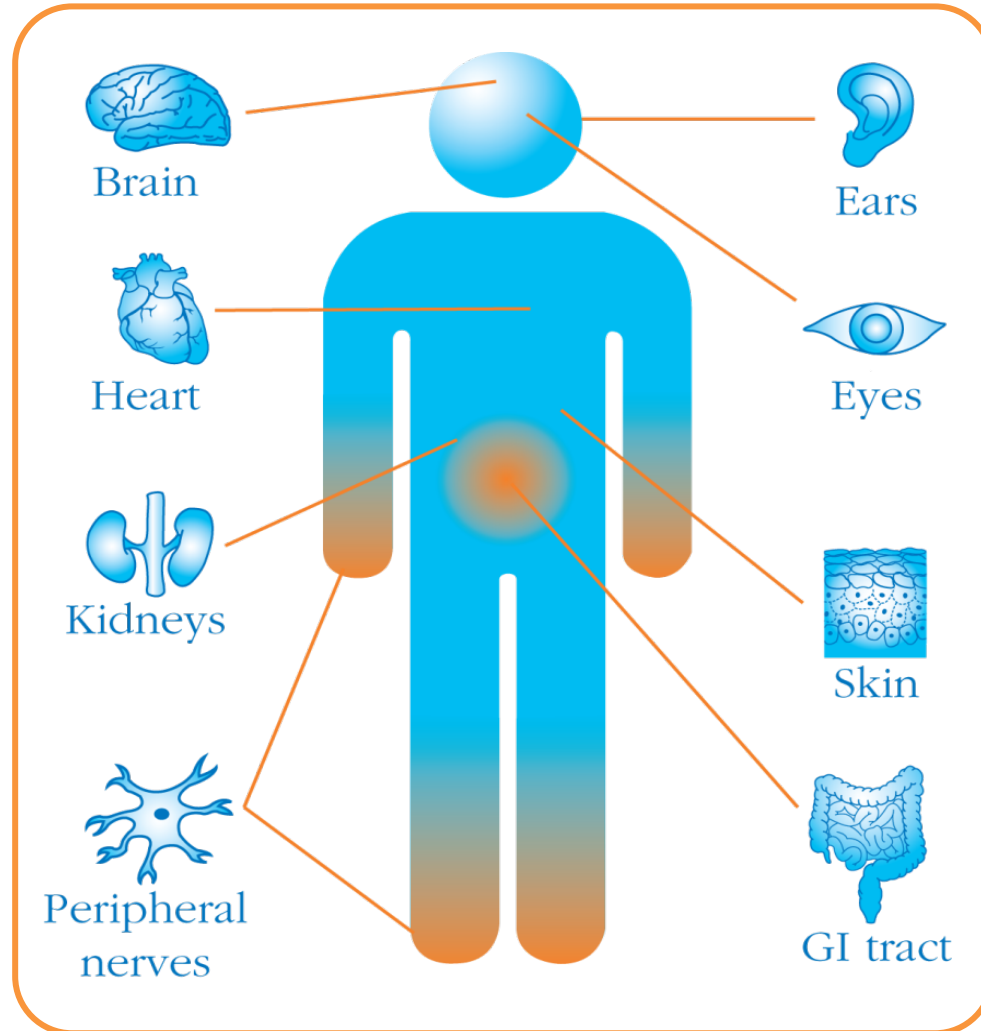
Opacidades corneales ICC IRC

Alteración en la conducción cardíaca

Stroke

AIT

Enfermedad de Fabry



This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 License (www.karger.com/OA-license), applicable to the online version of the article only. Distribution for non-commercial purposes only.

Initially Nondiagnosed Fabry's Disease when Electron Microscopy Is Lacking: The Continuing Story of Focal and Segmental Glomerulosclerosis

H. Trimarchi^a A. Karl^a M.S. Raña^a M. Forrester^a V. Pomeranz^a
F. Lombi^a A. Iotti^b

^aNephrology Service and ^bHistopathology Service, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Enfermedad de Fabry

Diagnóstico:

Sospecha clínica

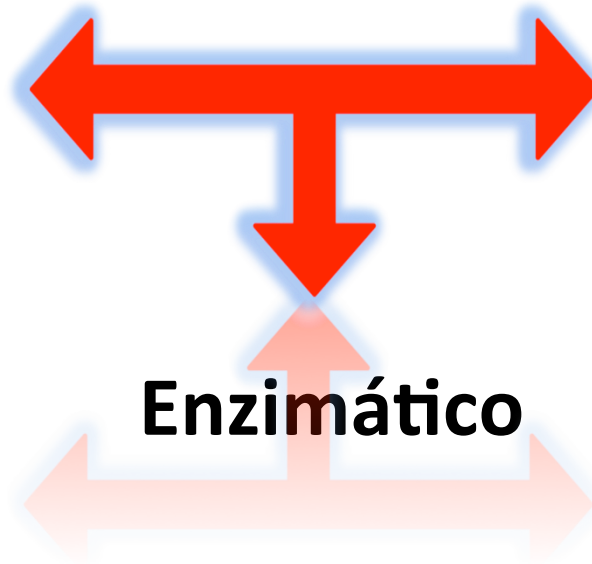
Actividad enzimática

Estudio genético

Biopsia renal

Tratamiento

Higiénico
Dietético



Bloqueo
Glomerular

Tratamiento

Agalsidasa alfa (Replagal®)	Agalsidasa beta (Fabrazyme®)
α -galactosidasa A derivada de células humanas	α -galactosidasa A recombinante humana derivada de células de Ovario de Hámster Chino (OHC)
Administrada a una dosis de 0.2 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas por infusión intravenosa durante 40 minutos	Administrada a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas por infusión intravenosa

Evolución

Inicia **amiloride** por aumento de la
proteinuria a 2,88 g/día



WJN*World Journal of
Nephrology*

Online Submissions: [http://www.wjgnet.com/esps/
wjnephrol@wjgnet.com](http://www.wjgnet.com/esps/wjnephrol@wjgnet.com)
doi:10.5527/wjn.v2.i4.103

World J Nephrol 2013 November 6; 2(4): 103-110
ISSN 2220-6124 (online)

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

REVIEW

Primary focal and segmental glomerulosclerosis and soluble factor urokinase-type plasminogen activator receptor

Hernán Trimarchi

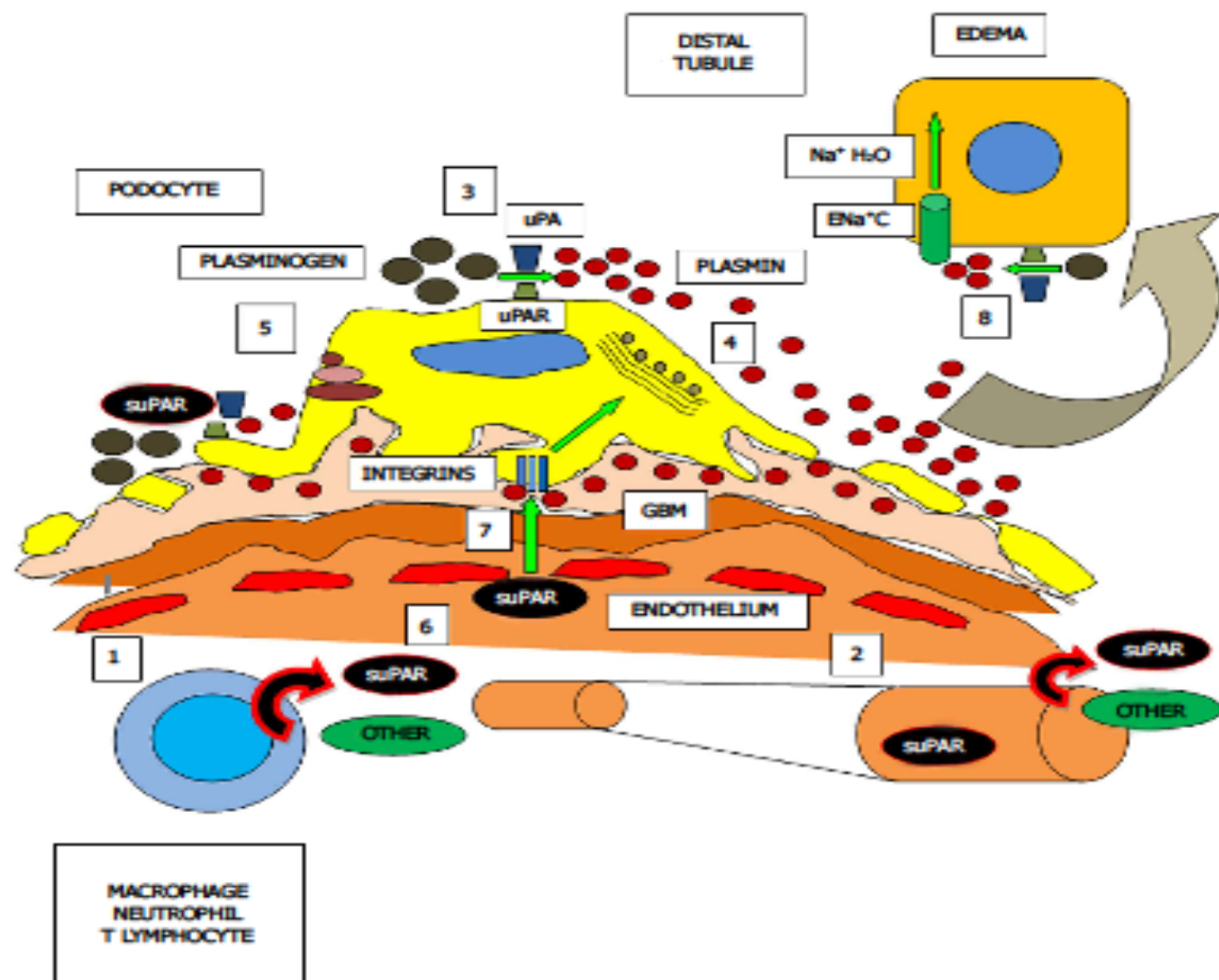
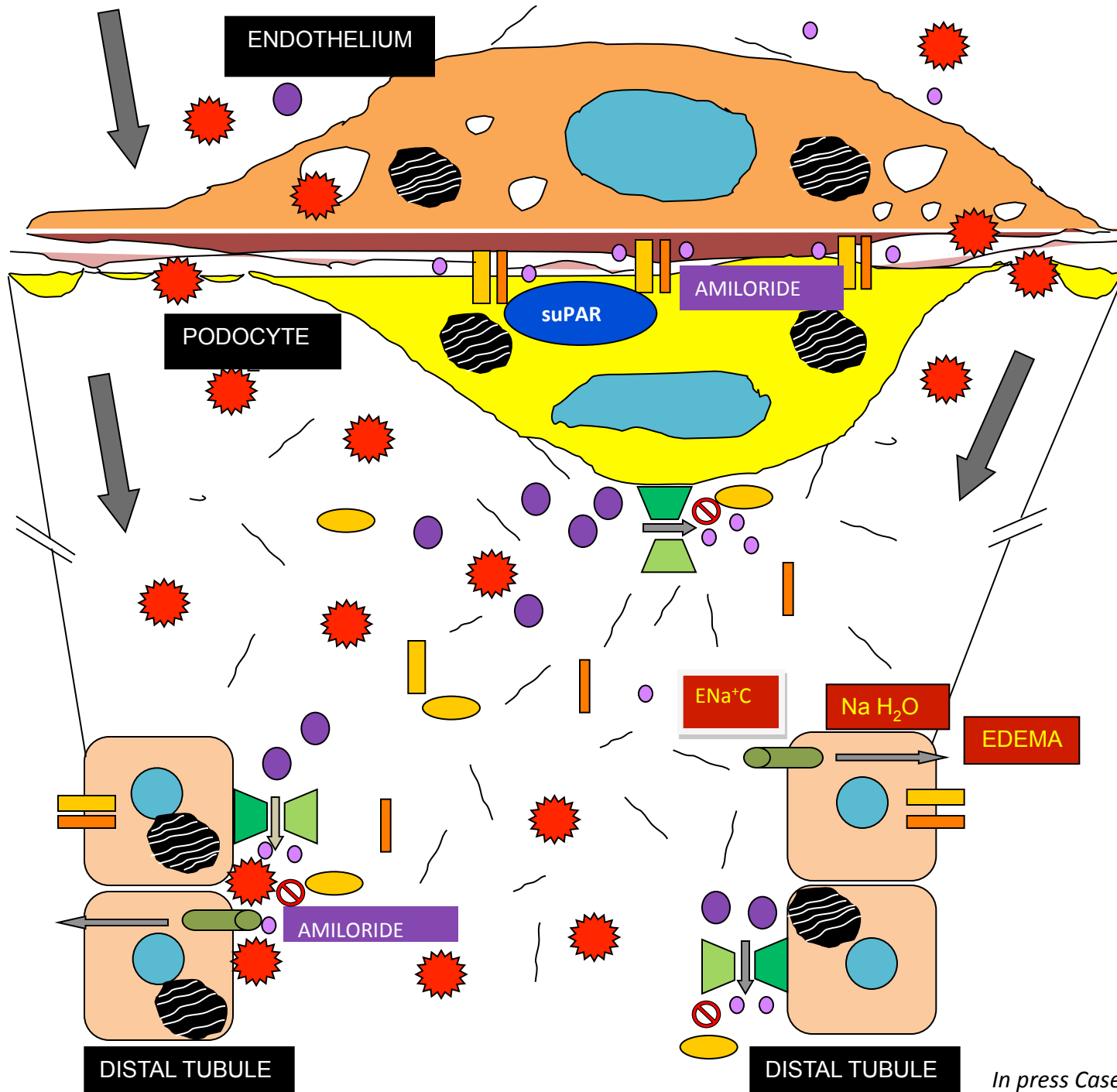
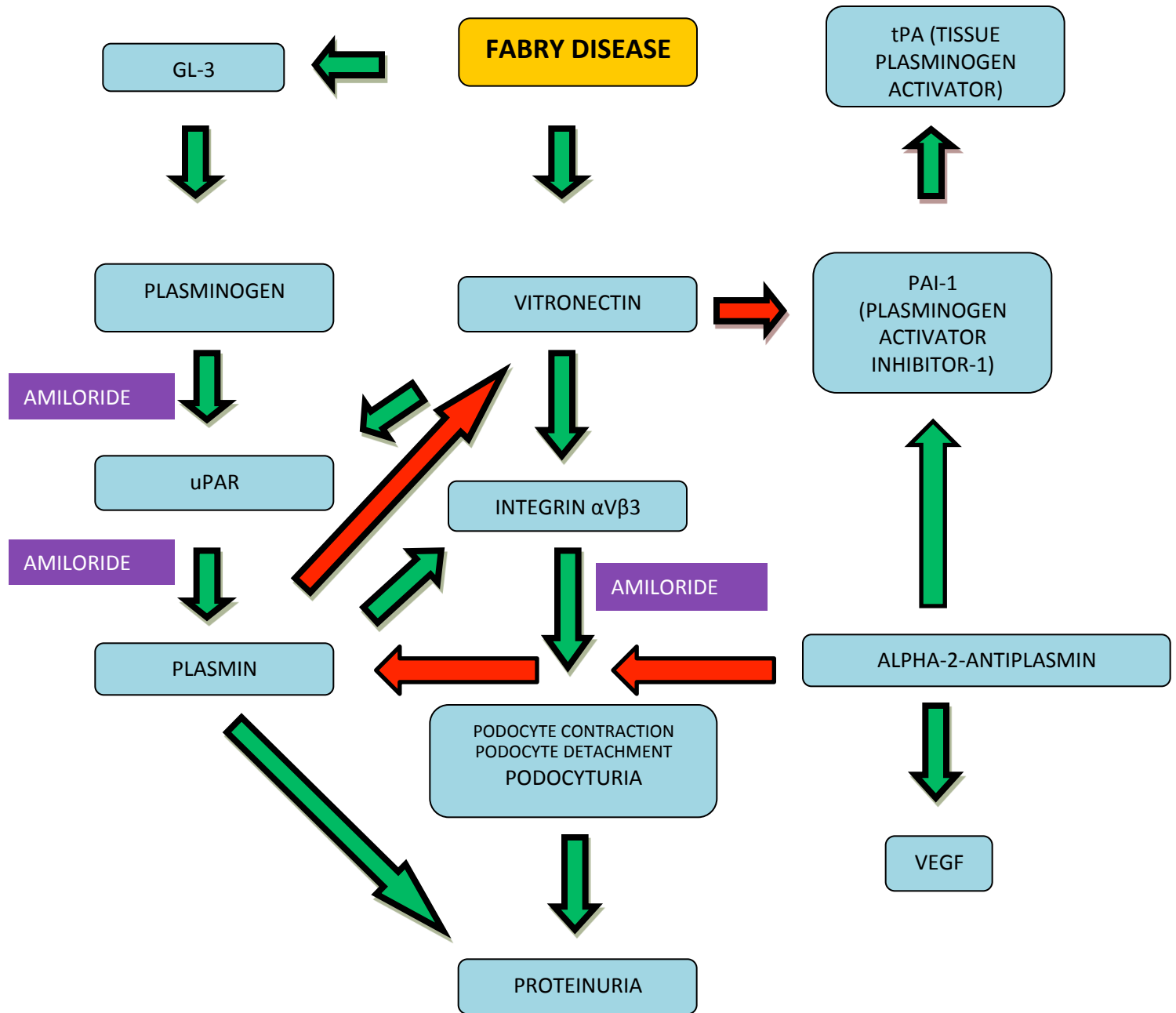


Figure 2 Potential pharmacological strategies in primary acquired focal and segmental glomerulosclerosis. Potential strategies. 1: Inhibition of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) or other permeability factors secretion onto circulation or a decrease in the pool of suPAR secreting cells (immunosuppression); 2: suPAR or other permeability factors removal from the circulation (plasmapheresis, immunoadsorption); 3: Inhibition of uPAR activation; 4: Plasmin antagonists; 5: Stabilization of podocyte and slit diaphragm proteins (immunosuppression, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers); 6: Endothelial protectors; 7: Plasmin-integrin coupling inhibitors (monoclonal antibodies, amiloride); 8: Plasmin-tubular ENa⁺C inhibitors (amiloride). GBM: Glomerular basement membrane.





Muchas Gracias