

# **GLOMERULONEFRITIS SECUNDARIAS NO DIABETICA**

Dr. MICHEL SERRI

Dr. RODRIGO TAGLE

Las enfermedades glomerulares afectan a millones de personas en el mundo y son una importante causa de enfermedad renal terminal. Diferentes procesos pueden iniciar este daño, siendo el daño renal mediado por el sistema inmune uno de los más importante. La principal causa de glomerulopatía secundaria es la Diabetes Mellitus. El Lupus Eritematoso Sistémico es la principal causa de glomerulopatía secundaria no diabética. En la siguiente revisión analizaremos la glomerulopatía secundaria a lupus, disproteinemia y amiloidosis; para terminar con la nefropatía por VIH.

## **GLOMERULOPATIA POR LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

El Lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune con depósito de complejos inmunes e infiltración de células inflamatorias en distintos tejidos del organismo. El espectro del involucramiento sistémico es reflejado en parte por la multiplicidad de los criterios standard de diagnóstico y clasificación de LES establecidos en 1982. Para el diagnóstico de LES se requiere convencionalmente que estén presentes por lo menos cuatro criterios. El criterio renal es la presencia de proteinuria  $>$  de 500 mg/día y/o cilindros celulares (hemáticos o leucocitarios).

Los auto anticuerpos son importantes en el diagnóstico de LES. En pacientes con enfermedad activa, particularmente si hay nefritis, es común un incremento de los títulos de IgG anti-DNA de doble cadena. Actualmente se ha detectado que la elevación de títulos de anticuerpo anti C1q se correlaciona mejor con la actividad renal (sensibilidad 87% y especificidad de 92%). Sin embargo no todos los pacientes con estos patrones serológicos tienen enfermedad activa ni necesariamente predice la exacerbación de la enfermedad.

El compromiso renal en el LES es variado. Por un lado hay pacientes que no muestran ninguna evidencia de nefritis a lo largo de su enfermedad, mientras que otros desarrollan un cuadro fulminante con rápida pérdida de la función renal; aunque la mayoría se encuentra entre estos dos extremos.

El compromiso renal varía de acuerdo con los criterios usados para definirlos. Con una definición clínica que incluya proteinuria, sedimento de orina o función renal anormal; la presencia del compromiso renal está presente entre 50-75 %. Con el uso de la microscopía óptica aumenta el diagnóstico de enfermedad renal a un 85-90%, y con microscopía electrónica e inmunofluorescencia el 100% de los pacientes presentan compromiso renal independiente de la presencia o ausencia de evidencia clínica de la enfermedad. Por lo tanto la nefropatía lúpica es una de las más comunes y graves complicaciones del LES.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó los distintos tipos de compromiso glomerular que se pueden encontrar en la nefritis lúpica (NL); con prevalencia y característica clínico-patológicas para cada una de ellas.

La biopsia renal es aún usada para definir el tipo de enfermedad, su pronóstico y formular el plan de tratamiento. Sin embargo sus indicaciones aún son controversiales. Para algunos

expertos un paciente con insuficiencia renal aguda, serología activa y sedimento de orina activo; casi siempre tiene una nefritis proliferativa difusa y no sería necesaria la confirmación histológica. Sin embargo, manifestaciones clínicas menos claras y floridas requieren de biopsia para el diagnóstico específico, ya que cada glomerulopatía tiene una terapia distinta. Además la biopsia nos permite obtener índices de actividad y cronicidad que sirven como indicadores de pronóstico de cada tipo de enfermedad.

TABLA 1 Criterios de LES.

Erupción malar
Erupción discoide
Fotosensibilidad
Úlceras orales
Artritis no erosivas en 2 o más articulaciones periféricas
Serositis: pleuritis
Pericarditis
Alteraciones renales: proteinuria > 500 mg/día
Cilindros celulares (glóbulos rojos y/o granulosa)
Trastornos hematológicos: anemia hemolítica
Leucopenia < 4000/mm <sup>3</sup>
Linfopenia < 1500/mm <sup>3</sup>
Trombocitopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>
Trastornos neurológicos: convulsiones
Psicosis
Trastornos inmunológicos: Ac antiDNA
Ac antifosfolípidos y/o VDRL falso (+)
Anti Sm (+)
AAN positivo

Tan et al. Arthritis Rheum 1982, modificados 1997

TABLA 2. Clasificación de OMS para Nefropatía lúpica.

	CLASE	FRECUENCIA %
I	Normal:	0.2-6
	A: sin depósitos	
	B: depósitos en ME, IF	
II	Mesangio proliferativa:	6-25
	A: Ensanchamiento membrana, hiper celularidad leve	
	B: Hiper celularidad moderada.	
III	Focal segmentaria:	12-35
	A: lesiones activas necrotizantes.	
	B: lesiones activas y crónicas.	
	C: lesiones esclerosantes	
IV	Difusa proliferativa:	27-59
	A: Sin lesiones segmentarias.	
	B: Con lesiones necrotizantes.	
	C: con lesiones activas y esclerosantes.	
	D: Con lesiones esclerosantes.	
V	Membranosa:	9-15
	A: Pura.	
	B: Asociada a lesiones tipo II	
VI	Esclerosantes.	0-15

## PATOGENESIS

La nefritis lúpica resulta de la interacción de auto anticuerpos, células inflamatorias y citoquinas. Durante el curso de la NL un gran número de mediadores inmunológicos se producen: algunos de los ellos son patogénicos en la enfermedad, otros son resultado de ella y algunos son producidos para disminuir la respuesta inmune.

La NL es una enfermedad mediada por complejos inmunes (CI), que tienen expresión clínica, histológica y pronóstico diferente; con sobreposición de lesiones histológicas y transformación de una forma a otra entre un 15-50%. Esta variabilidad se debe a respuestas no específicas de los CI. Sin embargo, la presencia de estructuras tubuloreticulares en las células endoteliales glomerulares es un hallazgo patológico específico de LES. Estas inclusiones están compuestas por ribonucleoproteínas y membranas, cuyas síntesis es estimulada por IFN alfa.

Los CI están compuestos por DNA-antiDNA, al que se incluyen nucleosomas, cromatinas, C1q, laminina y ribosomas. No todos los anticuerpos antiDNA son nefritogénicos. Se ha sugerido que algunas subclases de IgG pueden ser determinante de la reacción inflamatoria por el depósito de CI. Las IgG1 y 3 fijan más complemento que IgG2 y 4 por lo que la respuesta inflamatoria de las dos primeras es más importante.

El patrón de injuria depende del sitio de formación del CI. Estudios experimentales sugieren que la enfermedad mesangial o proliferativa resulta del depósito de CI formados en la circulación, mientras que la nefropatía membranosa sería inducida por CI que se forman de la unión de Ac circulantes con antígenos previamente depositados en el espacio subendotelial.

Una vez depositados los CI en el mesangio y en el espacio subepitelial, estos tienen acceso al espacio vascular a través de la membrana basal. Los CI se unen a complemento activando la respuesta inflamatoria a través de neutrófilos y células mononucleares. Además se activan otros tipos de respuestas inflamatorias:

- Sobrerregulación y activación de moléculas de adhesión del endotelio, resultando en el reclutamiento de leucocitos proinflamatorios e injuria autoinmune.
- Macrófagos y células T activadas que producen mediadores inflamatorios: TNF alfa, IL6, TNF beta, IF gama, etc. que aumenta la respuesta inflamatoria.

TABLA 3. Indices de actividad y cronicidad histológica.

ACTIVIDAD	CRONICIDAD
Necrosis fibrinoide	Esclerosis
Cariorexis	Media luna fibrosa
Media luna celular	Fibrosis intersticial
Trombo hialino	Atrofia tubular
Infiltración leucocitaria	
Infiltración mononuclear	

## TIPOS DE ENFERMEDAD GLOMERULAR.

### **Glomerulonefritis Mesangial**

La nefritis mesangial lúpica (tipo II) ocurre en 6-25% de casos y representa la forma más leve de compromiso glomerular. Aquellos con enfermedad mínima (tipo II A) tienen depósitos mesangiales sin anomalías a la microscopia óptica, ni alteraciones urinarias; mientras que los pacientes con tipo IIB tienen proliferación mesangial leve a la MO con

depósitos electrónicos densos en el mesangio, pero no en la pared glomerular. Estos cambios histológicos están acompañados por hematuria microscópica y/o proteinuria; hipertensión es infrecuente, el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal son infrecuentes. Se puede observar una leve disminución del complemento y un pequeño incremento en los títulos de anti-DNA. El pronóstico renal es excelente y terapia no específica es indicada a menos que el paciente progrese a enfermedad renal más avanzada.

### **Glomerulonefritis focal y segmentaria**

La nefritis lúpica focal proliferativa (tipo III) ocurre en 12-35% de casos, representa un compromiso más avanzado que la lesión mesangial. La mayoría de pacientes tienen hematuria y proteinuria, algunos presentan síndrome nefrótico, hipertensión y elevación de creatinina. El examen histológico revela áreas de proliferación segmentaria y necrosis ocasional. Por definición, menos del 50% de glomérulos están afectados a la microscopia de luz, aunque en la inmunofluorescencia (para IgG y C3) se revela un compromiso más uniforme. La microscopia electrónica muestra depósitos inmunes en el espacio subendotelial, capilares glomerulares y en mesangio. La diferenciación entre lesión focal y difusa a veces es difícil, debido al número pequeño de glomérulos que son obtenidos por la biopsia renal percutánea, lo que dificulta la determinación exacta del porcentaje de glomérulos comprometidos, se ha estimado que son necesarios casi 100 glomérulos para confirmar realmente la presencia de una enfermedad focal.

El pronóstico renal es variable, cuando menos del 25% de glomérulos están afectas al MO y la mayoría solo muestra áreas segmentarias de proliferación, la disfunción renal progresiva es infrecuente (al menos en los primeros 5 años). La muerte directamente atribuida a la enfermedad renal dentro de los 5 años del diagnóstico ocurre en menos de 5 %, la terapia inmunosupresora no es requerida, aunque muchos pacientes reciben corticosteroides por enfermedad extrarrenal. En contraste, una enfermedad focal más diseminada o severa (40 a 50 % de glomérulos afectados con áreas de necrosis o formación de crecientes, depósitos inmunes subendoteliales, proteinuria en rango nefrótico, y/o hipertensión, tiene un pronóstico a largo plazo similar a la enfermedad difusa. La incidencia de muerte renal o enfermedad renal avanzada a 5 años en este último caso es tan alta como 15 a 25 %

### **Glomerulonefritis difusa proliferativa**

La nefritis lúpica difusa proliferativa lúpica (tipo IV) es la más común y severa forma de nefritis lúpica. Casi todos los pacientes presentan hematuria, proteinuria (síndrome nefrótico), hipertensión e insuficiencia renal; en el laboratorio se observa hipocomplementemia y niveles elevados de anti-DNA, especialmente durante la enfermedad activa.

Los cambios histológicos son similares, pero más extensos que en la GN focal, las lesiones proliferativas, necrotizantes y la formación de crecientes pueden estar presentes, afectando a más del 50% de glomérulos al MO. La marcada deposición de inmunoglobulinas y complemento en estos casos resulta en un engrosamiento de la pared capilar glomerular y un patrón al MO similar a la GN membranoproliferativa primaria.

El valor pronóstico de los índices de actividad y cronicidad histológicos son un tema controversial, aunque algunos investigadores han propuesto que niveles elevados de actividad están asociados con enfermedad renal progresiva y que es menos probable que respondan a tratamiento, otros han notado que los índices de actividad y cronicidad son a menudo similares en pacientes estables y en los que progresan a enfermedad renal crónica.

La utilidad limitada de estos índices es en parte debido a la naturaleza subjetiva de su determinación.

Debido al alto riesgo de progresión a la falla renal la terapia inmunosupresora esta indicada; sin embargo después que la inflamación se ha resuelto ocurre una cicatrización progresiva, en estos casos la declinación de la función renal esta asociada con un sedimento urinario sin alteraciones y en la biopsia renal se encuentra una marcada cicatrización con poca o ninguna inflamación.

Diez a 30 % de pacientes con nefritis tipo IV progresan a IRC Terminal, la progresión esta asociada generalmente a una resolución (completa o parcial) de las manifestaciones de actividad lúpica extrarenal y serológica. Los factores clínicos asociados al riesgo de progresión incluyen: elevación de creatinina al momento de la biopsia, proteinuria de rango nefrótico, hematocrito debajo de 26% y raza negra. La severidad de la enfermedad tubulo intersticial y la formación de crecientes también correlacionan con el pronóstico a largo plazo, como ocurre en otras enfermedades glomerulares crónicas.

### **Glomerulonefritis Membranosa**

La nefritis lúpica membranosa (tipo V), se observa en 10 a 20 %. El paciente se presenta con síndrome nefrótico. Puede observarse hematuria microscópica e hipertensión, la creatinina esta normal o levemente incrementada. Los hallazgos histológicos revelan engrosamiento de la membrana basal en forma difusa al MO y múltiples depósitos subendoteliales al ME. La GN membranosa lúpica puede presentarse sin manifestaciones clínicas o serológicas de LES (complemento y anticuerpos anti-DNA normales), simulando una enfermedad primaria, sin embargo hay hallazgos en la microscopia electrónica y en la inmunofluorescencia que sugieren LES subyacente como: a) Estructuras tubuloreticulares en las células endoteliales a la ME. b) depósitos subendoteliales o mesangiales similares a los encontrados en la GN proliferativa lúpica. c) Depósitos inmunes a lo largo de la membrana basal tubular y en vasos pequeños.

Hechos clínicos asociados a pobre respuesta: raza negra, hipertensión arterial, creatinina elevada y proteinuria severa.

La terapia óptima es incierta, los pacientes asintomáticos a menudo no son tratados, aquellos con enfermedad moderada pueden recibir prednisona, mientras que aquellos con elevación de creatinina o marcado síndrome nefrótico son tratados con el mismo régimen de las GN difusas. Estos pacientes responden bien, con una sobrevida renal tan alta como 93% a 10 años.

Un estudio ha comparado prednisona sola versus ciclofosfamida o ciclosporina a un año, los grupos tratados con inmunosupresores tuvieron mayor tasa de remisiones (46 vs 13%) y menor persistencia de síndrome nefrótico (19 vs 60%).

### **Patrón Esclerosante**

Corresponde al patrón tipo VI, representa cicatrización de injuria inflamatoria previa, y no un daño glomerular primario y es un hallazgo poco frecuente.

Los pacientes con GN esclerosante usualmente muestran una disfunción renal progresiva asociada a un sedimento de orina sin mayores alteraciones. La identificación de esta lesión por la biopsia renal es importante desde que la terapia inmunosupresora es poco probable que resulte beneficiosa. Por lo que se sugiere tratamiento para disminuir la progresión de la enfermedad renal crónica.

## TRATAMIENTO

La elección terapéutica depende del tipo de nefritis lúpica. Los medicamentos que pueden ser usados en la nefritis lúpica son: corticoides, Citotóxicos (ciclofosfamida, azatioprina), otras alternativas incluyen ciclosporina, Gammaglobulina, Plasmaferesis, etc.

En la GN difusa diversos estudios han probado la ventaja de los inmunosupresores, especialmente ciclofosfamida, sobre los corticoides en la preservación de la enfermedad renal (Steimbag et al, 1991). Posteriormente se demostró que un tratamiento prolongado con ciclofosfamida (6 vs 30 meses), tenía menor probabilidad de exacerbación de la enfermedad (Boumpas et al 1992). De modo que la terapia estándar sugerida es un bolo mensual de ciclofosfamida 1 gr /M<sup>2</sup> de superficie corporal por 6 meses, pasando luego a bolos trimestrales, 6 dosis adicionales, junto con corticoides en dosis bajas.

En los pacientes que no responden a ciclofosfamida, Gourley et al compararon Metilprednisolona, ciclofosfamida y la asociación de estas drogas, encontrando un mayor porcentaje de remisión con la asociación respecto a metilprednisolona sola, sin diferencia entre la asociación y ciclofosfamida sola, sin embargo el porcentaje de efectos secundarios fue importante tanto en el grupo con ciclofosfamida como con la asociación.

## OTROS TRATAMIENTOS

### **Micofenolato mofetil**

Chau et al. Compararon, pacientes con nefritis lúpica severa, micofenolato v/s ciclofosfamida, con un seguimiento a seis meses demostrando una respuesta similar con ambos tratamientos, con disminución de la proteinuria (70 vs 47%) y mejoría de la función renal (39/13% vs 34/13%). Dooley et al (1995) demostró una reducción de proteinuria y del nivel de creatinina, en pacientes resistentes a ciclofosfamida, usando micofenolato (0.5 a 2 gr/ día) y prednisona durante un año de tratamiento.

### **Ciclosporina**

Estudios en GN membranosa han mostrado resultados favorables.

### **Plasmaferesis**

No existen evidencias del beneficio de la plasmaferesis en pacientes con nefritis lúpica.

### **Inmunoglobulina endovenosa**

Existen datos limitados que inmunoglobulina administrada mensualmente por vía EV es una alternativa a la terapia citotóxica.

### **Trasplante de células madres con dosis altas de quimioterapia**

En un estudio de fase I, se administro dosis altas de inmunosupresores seguido de trasplante de células madres autólogas, a 7 pacientes con glomerulonefritis difusa proliferativa activa, encefalitis, mielitis o vasculitis. En un seguimiento de 25 meses, todos los pacientes estaban libres de Lupus activo y la función renal, cardiaca, pulmonar y marcadores serológicos habían mejorado a pesar de tener inmunosupresion y recibir dosis bajas de corticoides.

## SOBREVIDA DE PACIENTES

La tasa de sobrevida se ha incrementado en las últimas décadas siendo actualmente 90%. La mejoría en la sobrevida se debe probablemente a muchos factores: mayor conocimiento de la enfermedad, pruebas diagnósticas más sensitivas, diagnóstico temprano, terapias más estandarizadas y tratamiento adecuado de las complicaciones.

La mayor causa de muerte en los primeros años de la enfermedad es la actividad (SNC, renal, cardiovascular), mientras que la mortalidad tardía es producida por la enfermedad o el tratamiento de las complicaciones (incluyendo infección y enfermedad coronaria). Las infecciones están asociadas a la terapia inmunosupresora, los pacientes de mayor riesgo son los tratados con corticoides y ciclofosfamida. La enfermedad coronaria de aparición prematura está siendo reconocida como causa de mortalidad tardía, esto ha sido atribuido a aterosclerosis acelerada asociada al uso de corticoides.

## PRONOSTICO

El LES tiene un curso clínico diverso, variando de una enfermedad relativamente benigna a una rápidamente progresiva con falla fulminante de órganos y muerte. Se han establecido factores que indican un mal pronóstico desde el punto de vista de daño renal:

Creatinina elevada al inicio del diagnóstico.

Proteinuria mayor de 3gr/día.

Raza negra.

Estado socio económico bajo.

Enfermedad Renal (especialmente glomerulonefritis difusa proliferativa)

Hipertensión

Sexo masculino

Hematocrito < 26%

Índice histológico: actividad > 7, de cronicidad > 3

Fibrosis intersticial y crecientes celulares.

Reactivación de enfermedad renal "nephritic flares".

## DISPROTEINEMIA Y AMILOIDOSIS

Las inmunoglobulinas no solo dañan el tejido renal a través de la formación de complejos inmunes, también lo hacen a través de su depósito y precipitación en distintos niveles de la estructura renal. La proliferación clonal de células plasmáticas produce una excesiva cantidad de inmunoglobulinas monoclonales o algunas de sus fracciones.

Las cadenas livianas son filtradas por el glomérulo y reabsorbidas en el túbulo proximal, donde a través de un proceso de endocitosis son hidrolizadas por las células tubulares y reincorporadas a la circulación como aminoácidos. La reabsorción es saturable y cuando es sobrepasado se produce la aparición de las cadenas en la orina como proteínas de Bence Jones. La concentración normal de cadenas livianas en la orina es de 2.5 ug/ml.

Una variedad de componentes del riñón pueden ser dañados por el depósito de cadenas livianas: glomerulopatías, lesiones tubulares y lesiones vasculares. El tipo de lesión renal inducida por las cadenas depende de las propiedades de ellas.

### NEFROPATÍA POR CILINDROS.

La nefropatía por cilindros es una lesión renal tubulointersticial no inflamatoria. Se caracteriza por la presencia de cilindros proteináceos intraluminales múltiples en la porción distal del nefrón. Los cilindros son usualmente acelulares, homogéneos y eosinofílicos, con múltiples fracturas. La microscopía electrónica y la inmunofluorescencia confirman que contienen cadenas livianas y glicoproteínas de Tamm-Horsfall. La persistencia de cilindros produce inflamación por células gigantes y atrofia tubular, típico del “RIÑÓN del MIELOMA”.

#### **Patogénesis.**

Los mecanismos fundamentales en la afectación renal son dos: la formación intratubular de cilindros y la toxicidad tubular directa.

Los cilindros ocurren por que las cadenas livianas se agregan a glicoproteínas de Tamm-Horsfall, sintetizadas exclusivamente por células del asa delgada ascendente de Henle. Esta congregación proteica obstruye los lúmenes de los tubulos renales por precipitación de complejos proteicos. Las concentraciones de NaCl y calcio facilitan esta agregación. Los diuréticos de asa aceleraría la obstrucción (estudios en ratas)

#### **Manifestaciones clínicas.**

El diagnóstico es usualmente evidente cuando el dolor óseo crónico, fracturas patológicas e hipercalcemia son complicadas por proteinuria y falla renal. La nefropatía por cilindros puede ser establecida cuando hay proteinuria particularmente acompañada por hipoalbuminemia o albuminuria. La hipertensión es poco común. El diagnóstico se confirma con inmunoglobulinas monoclonales o cadenas livianas en suero y orina; asociado a cilindros intraluminales típicos en la biopsia renal. Es menos común encontrar cadenas livianas en sangre u orina.



### **Tratamiento y pronóstico.**

El objetivo del tratamiento es la disminución de las cadenas livianas circulantes y prevenir su agregación con las glicoproteínas de Tamm-Horsfall. Una vez realizado el diagnóstico de mieloma múltiple se debe iniciar el tratamiento con agentes alquilantes y esteroides. Tratamientos intermitentes con melfalán y prednisona disminuyen los niveles circulantes de cadenas livianas, estabilizando o mejorando la función renal en dos tercios de los pacientes. Terapias más agresivas con vincristina, adriamicina más dexametasona (VAD) también son ocupados, con mejores resultados que el melfalán; principalmente en pacientes con falla renal.

La prevención de la agregación proteica se realiza con establecimiento de una buena hidratación, normalización de electrolitos y evitar el uso de furosemida, medios de contraste y AINES. La alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio para mantener un pH >7 urinario.

La hipercalcemia puede ocurrir en el 25% de los pacientes con mieloma múltiple. La hipercalcemia favorece la nefrotoxicidad por las cadenas livianas. Con una infusión de suero fisiológico se puede manejar la hipercalcemia. El uso de diuréticos de asa debe ser evitado. Glucocorticoides (prednisona 60 mg/día), bifosfonatos, pamidronato y etidronato también pueden ser ocupados en pacientes con hipercalcemia moderada (calcio sérico > 13 mg/dl) que no responden a las medidas anteriores.

El pronóstico en pacientes con diálisis depende del tipo de enfermedad, y los pacientes suelen presentar una supervivencia que puede ser variable, en general no muy superior a 2 años. Existe poca experiencia respecto al trasplante renal. La elevada incidencia de infecciones lo hace desaconsejable, dependiendo del pronóstico inicial según el tipo de mieloma.

### **AMILOIDOSIS RENAL.**

La amiloidosis se define por el depósito extracelular de proteínas de características fibrilar beta plegadas e insolubles. Estas proteínas comparten la propiedad de unirse a la proteína sérica P (SAP), que se deposita en los tejidos con una notable estabilidad. El depósito se tiñe con rojo Congo y tioflavina T, y adopta una disposición característica fibrilar al microscopio electrónico. Desde el punto de vista bioquímico la sustancia amiloide está formada por las proteínas específicas de amiloide y componentes comunes. De los diferentes tipos de amiloidosis solo evaluaremos la Amiloidosis primaria (AL) y secundaria (AA).

#### **Etiopatogenia.**

*Amiloidosis primaria:* el depósito en los tejidos es secundario a fragmentos de cadenas livianas monoclonales. El depósito en estos casos está formado por la porción terminal NH-2 de la región variable de la cadena ligera, lambda en un 80%; pero con sustitución de algunos aminoácidos.

*Amiloidosis secundaria:* es consecuencia de una gran variedad de procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, procesos infecciosos como la tuberculosis, osteomielitis, infecciones subcutáneas crónicas como en heroinómanos; enfermedades neoplásicas; etc. La inflamación crónica conduce a un aumento de síntesis por el hígado de las proteínas amiloide sérica A (SAA) que es degradada por los macrófagos circulantes en un fragmento que se deposita en los tejidos.

### **Anatomía patológica.**

El depósito amiloideo se localiza de forma característica en los glomérulos, como una sustancia amorfa, hialina, inicialmente localizada en el mesangio y en las asas capilares glomerulares; también se observan en las pequeñas arterias y arteriolas y en las membranas basales de los túmulos. La inmunofluorescencia es en general negativa o débilmente positiva para las cadenas ligeras kappa o lambda en la amiloidosis primaria. Con tinciones específicas la sustancia amiloide presenta una gran afinidad por el rojo Congo y birrefringencia verde amanzana mediante la utilización de la luz polarizada. Esta característica colorimétrica se pierde mediante la utilización del permanganato potasio, lo que permite distinguir las amiloidosis secundarias de las primarias; y de las asociadas a mieloma. Las técnicas de inmunohistoquímica actuales pueden identificar el tipo de amiloide. El examen con microscopio electrónico demuestra, de forma característica, que el material amiloide presenta una estructura fibrilar no ramificada extracelular en haces.

### **Manifestaciones clínicas.**

La proteinuria y la insuficiencia renal son las manifestaciones principales de la amiloidosis renal. La proteinuria va desde rangos no nefróticos asintomático a síndrome nefrótico. Más del 90% de los pacientes con AL tienen cadenas livianas monoclonales circulantes en orina o sangre, y la insuficiencia renal está presente en el 58 a 70% al momento del diagnóstico. La hematuria microscópica es poco común. La biopsia renal u otro órgano afectado con estudio inmunohistoquímico es importante para establecer el diagnóstico. Usando la cintigrafía con componente P-I<sup>123</sup>, el cual se une al amiloide, puede mostrar el grado de infiltración de los distintos órganos.

### **Tratamiento y pronóstico.**

Un reciente estudio randomizado comparó la terapia con colchicina v/s colchicina más melfalán y prednisona en dosis semejantes a las usadas en el mieloma múltiple. En el curso de un año con melfalán y prednisona intermitente con colchicina incrementó la supervivencia de 6.7 a 12.2 meses. En pacientes con síndrome nefróticos Tagouri et al obtuvieron una concentración de creatinina normal y ninguna evidencia ecocardiográfica de amiloidosis cardíaca con el uso de melfalán y prednisona durante 11.7 meses de tratamiento con supervivencia de 78% a 5 años. 11 pacientes tuvieron resolución completa del síndrome nefrótico y en otros 6 hubo un 50% en la reducción en la excreción de proteínas. Sin embargo el uso de melfalán en dosis acumulada > a 600 aumenta el riesgo de desarrollar mielodisplasia o leucemia.

## **ENFERMEDAD RENAL ASOCIADA A INFECCION POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

El riñón es afectado tanto estructural como funcionalmente por la infección del virus de inmunodeficiencia humana (HIV), independiente del estado de la enfermedad. Sin embargo, es común que las alteraciones renales se presenten en estados más avanzados, etapa SIDA.

EL HIV no solo puede afectar al riñón a través de la infección directa del tejido, si no también por infecciones oportunistas en la etapa SIDA: Tuberculosis, citomegalovirus (CMV), virus hepatitis (VHB y VHC); glomerulonefritis por complejos inmunes, alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-base, e insuficiencia renal aguda por nefrotoxicidad por medicamentos o necrosis tubular renal por sepsis. Tabla 1

Desde la década pasada ha comenzado a aumentar el número de pacientes HIV con enfermedad renal terminal (ERT) llegando en 1999 a ser un tercio de las causas de ERT en hombres negros entre 20-64 años, en USA. El pronóstico de los pacientes HIV y con ERT es pobre, con un a mortalidad cercana al 50% en el primer año de iniciada la diálisis, sin terapia antiretroviral y 30% con la triterapia. Como la población con HIV crece debido a nuevos casos y a la mejor sobrevida, aumenta también el numero de pacientes que presentan complicaciones relacionadas a la infección y entre ellas las causa renales. Debido al efecto benéfico de la terapia antiretroviral en la sobrevida de los pacientes con enfermedad renal, se proyecta un incremento exponencial en el número de pacientes con HIV que tendrán una progresión a ERT.

### **ANATOMIA PATOLOGICA.**

La enfermedad renal producida directamente por la infección de HIV en el tejido renal se denomina Nefropatía asociada a HIV (HIVAN).

La HIVAN se caracteriza por un compromiso glomerular, tubulointerstial y ultraestructural. El glomérulo presenta cambios difusos en las células epiteliales con colapso importante del ovillo glomerular. Lo más característico en las biopsias renales es la glomerulopatía esclerosante focal y segmentaria, además de glomérulos atróficos.

El compromiso tubulointerstial se caracteriza por túbulos dilatados con cilindros oclusivos hialinos e importante infiltración linfocitaria del intersticio. El compromiso de la ultraestructura se expresa con cambios en el retículo endoplásmico de células glomerulares y endoteliales, junto con alteraciones tubuloreticulares.

### **PATOGÉNESIS.**

La patogénesis de HIVAN aún no está muy clara, pero la mayoría de las evidencias apuntan hacia un daño producido directamente por el virus en el tejido renal. Algunos estudios han detectado el HIV, o productos genómicos de éste, en podocitos glomerulares y células epiteliales tubulares, en pacientes con HIVAN; sin embargo el mecanismo por el cual se llega a la glomeruloesclerosis aún es desconocido.

Lo más probable es que el daño se produce tanto por la expresión de proteínas provenientes del genoma viral en las células renales que activan mediadores inflamatorios, asociado con el daño producido por otros agentes infecciosos presentes en el SIDA.

Tabla 3. Alteraciones renales en pacientes HIV.

Nefropatía asociada a HIV (HIVAN)
GEFS
Fibrosis intersticial
Dilatación tubular
Cambios ultraestructurales
Infecciones oportunistas (SIDA)
CMV
VHB-VHC
Criptococosis
Mycobacterias
Hongos
Histoplasmosis
Neoplasias
Sarcoma de Kaposi
Linfomas
Glomerulonefritis por complejos inmunes
Nefropatía por IgA
Nefropatía membranosa
GN post-infecciosa
Enfermedad de Cambios Mínimos
Amiloidosis AA
Insuficiencia renal aguda
Toxicidad por drogas
NTA
Rhabdomiolisis
PTT
Uropatía obstructiva
Alteraciones hidroelectrolíticas
Hiponatremia
Hipernatremia
Hipokalemia
Hiperkalemia
Desordenes ácido-base
Alcalosis-acidosis respiratoria
Acidosis metabólica
Hipocalcemia
Hipercalcemia
Hiperfosfatemia
Diabetes insípida nefrogénica

### PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Usualmente el HIVAN se presenta como proteinuria en rango nefrótico y pérdida progresiva de la función renal, progresando en un intervalo de aproximadamente 12 meses a una enfermedad renal terminal. La hipertensión arterial no es común. El sedimento de orina muestra proteinuria importante y abundante cilindros especialmente hialinos, hematuria y leucocituria es variable. La ecografía renal muestra riñones ecogénicos y grandes.

Numerosos estudios han tratado de determinar factores de riesgo para HIVAN entre los que se nombran: raza negra, hombres, usuario de drogas endovenosas y CD4 disminuidos; en contraste con los hombres blancos y homosexuales, quienes presentarían más nefropatía por IgA. Sin embargo la mayoría de estos estudios son realizados con poblaciones pequeñas o poco representativas.

### PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Son contradictorios los estudios que describen la historia natural de la enfermedad. Casos series publicados cuando recién fue descrita la HIVAN demostraron un casi universal

requerimiento de diálisis dentro del primer año de diagnóstico. El intervalo entre el diagnóstico de enfermedad y progresión a ERT se ha establecido en un promedio de 12 meses, pero es altamente dependiente del grado de disfunción basal de la enfermedad renal. Sin embargo varios estudios han demostrado que el nivel de CD4 presentes al momento de realizar el diagnóstico de HIVAN está asociado con la progresión a ERT, siendo mal pronóstico nivel  $CD4 < 200$ . De esto se puede interpretar que la nefropatía es una manifestación tardía de la infección por HIV y que pacientes con CD4 más bajos manifiestan una enfermedad renal más agresiva y que podrían requerir de biopsia renal para el manejo clínico de su enfermedad.

#### TRATAMIENTO.

**Terapia Antiretroviral:** Consistente con los estudios que demuestran una enfermedad más agresiva en pacientes con CD4 bajos, el deterioro de la función renal también es rápido en pacientes sin TAR.

Varios estudios han sugerido un efecto beneficioso en la progresión de la enfermedad renal en pacientes usuarios de TAR con inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos (zidovudina, por ejemplo) o inhibidores de proteasa; solos o asociados a inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA). Sin embargo no se puede de ellos determinar si este beneficio es relacionado con el uso del medicamento específico en la terapia o a la supresión efectiva de la replicación viral.

**Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina:** estudios observacionales sugieren un beneficio terapéutico con el uso de IECA en pacientes con HIVAN. Un estudio de cohorte prospectivo de Burns evaluó el efecto del IECA fosinopril en la progresión de HIVAN. Este estudio comparó el curso clínico de 12 pacientes con HIVAN usuarios de IECA con 8 pacientes que rechazaron su uso. Los niveles de creatinina plasmática en los pacientes con IECA permanecieron estables por 12-24 semanas de seguimiento, mientras que en los pacientes sin IECA los niveles aumentaron de 1.4 a 6.4 mg/dl. Sin embargo este trabajo no controló el beneficio en pacientes que estaban tomando TAR, por lo que no está claro si la TAR contribuyó al beneficio de los IECA, hipótesis sugerida en los trabajos de Kimmel.

**Prednisona:** finalmente, estudios observacionales han demostrado una asociación entre una mejoría en la sobrevida renal en pacientes con HIVAN y el uso de prednisona. Se ha demostrado que la prednisona mejora la función renal o por lo menos retrasa el deterioro de ésta. Sin embargo se requiere de tratamientos repetidos que aumentan el riesgo de infecciones oportunistas.

En resumen, la presencia de proteinuria en un paciente HIV nos indica enfermedad glomerular por lo cual, son importante estudios de función renal en los primeros controles médicos especialmente en pacientes con factores de riesgo como raza negra o usuario de drogas endovenosas. En caso de proteinuria en el sedimento de orina se debe solicitar su cuantificación en 24 horas y un estudio serológico de infecciones con CMV, VHB, VHC, ya que éstas están asociada con enfermedad renal secundaria. La biopsia renal es frecuentemente requerida para guiar la terapia, principalmente cuando hay un deterioro progresivo de la función renal.

## BIBLIOGRAFIA.

### GLOMERULOPATIAS POR LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

- Primer on Kidney Diseases. 1998. Capitulo 28. 208-215.
- Up To Date 10.1, 2002.
- Tan EM, Cohen AS. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
- Oates J, Gilkeson G. Mediators of injury in lupus nephritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2002, 14: 498-503.
- Steimberg AD, Steimberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 945-950.
- Boumpas DT. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in lupus erythematosus membranous glomerulonephritis, *Lancet* 1992; 340: 741-745.
- Gescuk B, Davis J. Novel therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* 2002, 14: 515-521.
- Chan T et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2001, 344:1156-1162.
- Traynor A et al. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase 1 study. *Lancet* 2000, 356: 701-707.

### DISPROTEINEMIA Y AMILOIDOSIS

- Primer on Kidney Diseases. 1998. Capitulo 30.
- Up To Date 10.1, 2002.
- Falk R. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997, 337:898-907

### ENFERMEDAD RENAL ASOCIADA A VIH.

- Primer on Kidney Diseases. 1998. Capitulo 33. 237-243.
- Up To Date 10.1, 2002.
- Wilston J et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344: 1979-1984
- Szczech L. Renal disease associated with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, clinical course, and management. *Clin Inf Dis* 2001, 33: 115-119