

Glomeruloesclerosis nodular idiopática

Reporte de caso en paciente mexicana

Azúa-Díaz Gerardo Gilberto*, Reza-Escalera Alma Lilián**

Resumen

La glomeruloesclerosis nodular es un patrón histológico caracterizado por nódulos de material hialino de tamaño variable, encontrados en el mesangio renal. Dentro del diagnóstico diferencial, se encuentran la nefropatía diabética; disproteinemias como la amiloidosis y enfermedad por depósito de cadenas ligeras; glomerulopatías por depósito de material fibrilar como fibronectina, colágena III o inmunotactoide; condiciones hipóxicas, como la arteritis de Takayasu, microangiopatía trombótica crónica y la estenosis de la arteria renal; así como la glomerulonefritis membranoproliferativa. Se presenta el caso de una mujer joven no fumadora, normotensa, con normopeso, sin diabetes mellitus ni dislipidemia, la cual presenta en la biopsia renal glomeruloesclerosis nodular. **LUXMÉDICA, AÑO 13, NÚMERO 37, SEPT 2017 ABR 2018 PP 47-53**

Abstract

Nodular glomerulosclerosis is a histological pattern characterized by nodules of a hyaline material of variable size, found in the renal mesangium. Within the differential diagnosis are diabetic nephropathy, dysproteinemias such as amyloidosis and light chain deposit disease; glomerulopathies due to deposition of fibrillar material such as fibronectin, collagen III or immunotactoid; hypoxic conditions, such as Takayasu's arteritis, chronic thrombotic microangiopathy, and renal artery stenosis; as well as membranoproliferative glomerulonephritis. We present the case of a young non-smoking woman, normotensive, with normal weight, without diabetes mellitus or dyslipidemia, which presented nodular glomerulosclerosis in a renal biopsy. **LUXMÉDICA, AÑO 13, NÚMERO 37, SEPT 2017 ABR 2018 PP 47-53**

Palabras clave: glomeruloesclerosis nodular idiopática, tabaquismo, hipertensión.

Keywords: Idiopathic nodular glomerulosclerosis, smoking, hypertension

Introducción

La glomeruloesclerosis nodular comprende una gran variedad de entidades. La alteración es vista con mayor frecuencia, típicamente, en la nefropatía diabética con la llamada lesión de Kimmels-tiel-Wilson, descrita en 1936.¹ Dichos nódulos se describen como "virtualmente patognomónicos" de la mencionada enfermedad endócrina, pero actualmente se han descrito casos aislados con un patrón histológico similar a la nefropatía diabética, cuya causa no es la diabetes mellitus.²

Las características histológicas de la glomeruloesclerosis nodular son el aumento en el depósito de matriz mesangial, presencia de

* Estudiante del séptimo semestre de la Licenciatura de Médico Cirujano del Centro de en la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

** Especialidad en Medicina Interna y Nefrología, Profesor e Investigador del Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Fecha de recibido: 28 de octubre 2017

Fecha de aceptación: 14 de diciembre 2017

Correspondencia: Dr Gerardo Gilberto Azúa Díaz, Departamento de Medicina Edificio 107, planta alta, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. Avenida Universidad 940 Código postal 20131, Aguascalientes, Ags, México Teléfono 01 (449) 9108436. Correo electrónico geazdi@hotmail.com

microaneurismas y hialinosis de la arteriola aferente y eferente, engrosamiento y duplicación de la membrana basal glomerular, acompañados de fibrosis intersticial y atrofia tubular.²

Dentro del diagnóstico diferencial de la glomeruloesclerosis nodular, se encuentran las disproteinemias, como la amiloidosis y enfermedad por depósito de cadenas ligeras; las glomerulopatías por depósito de material fibrilar como fibronectina, colágena III o inmunotactoide; algunas condiciones hipóxicas o de isquemia, como la arteritis de Takayasu, microangiopatía trombótica crónica y la estenosis de la arteria renal; así como la glomerulonefritis membrano-proliferativa esclerosante. Cada diagnóstico diferencial se confirma por medio de la microscopia electrónica, inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, así como tinción de Rojo Congo.³

Una vez que se excluyen todas las entidades anteriores, se diagnostica la glomeruloesclerosis nodular idiopática (ING), término introducido por Herzenberg et al en 1999,³ para hacer referencia a aquellos pacientes que presentaban glomeruloesclerosis nodular en ausencia de diabetes o algunas otras de las patologías diferenciales. Típicamente se ha asociado a hipertensión, tabaquismo, obesidad, síndrome metabólico y dislipidemia.⁴

Por sí mismo, el tabaco aumenta la tasa de excreción de proteínas, aún en pacientes no diabéticos y no hipertensos; sin embargo, la atribución de la proteinuria al tabaco, de manera aislada, aún sigue siendo tema de discusión.⁵ El mecanismo patogénico aceptado se relaciona con la síntesis y liberación de productos finales de la glicosilación avanzada (PFGA), radicales libres, estimulación de angiogénesis y alteración de la hemodinamia renal.⁶ El receptor de los PFGA se expresa característicamente en los podocitos, los cuales al unirse a él, activan vías de señalización que culminan en proliferación mesangial y síntesis de matriz. Por otro lado, la literatura menciona que la nicotina participa en el engrosamiento de la membrana glomerular al actuar de forma directa en el endotelio, favoreciendo así su vasodilatación y alterando la producción de colágena tipo IV.⁷

La relación entre el tabaquismo y la glomeruloesclerosis nodular idiopática ha sido de tal magnitud, que ciertos autores han sugerido cambiar el nombre a "glomeruloesclerosis nodular asociada al tabaquismo".⁶

Presentación del caso clínico

Paciente femenino de 23 años de edad, estudiante de ingeniería, normotensa, no fumadora, sin comorbilidad de importancia. La cual consulta por presencia de edema leve (++) de miembros inferiores, astenia y adinamia de 6 meses de evolución. Se le realiza un examen general de orina en donde se evidencia la presencia de proteínas, a la postre, se realiza un examen de proteínas totales de 24 horas, mostrando una proteinuria subnefrótica de 3.042 g/24 horas.

El laboratorio inicial revela una creatinina en suero de 1.8 mg/dl, urea de 65 mg/dl, depuración de creatinina en orina de 24 horas de 37.86 ml/min/1.72 m². En la biometría hemática se encuentra hemoglobina de 12.5 g/dl, leucocitos 10.9 miles/l, sin otro dato de importancia. Se solicitan estudios inmunológicos encontrando nivel de complemento sérico e inmunoglobulinas normales. Se descartó lupus eritematoso sistémico (LES), con presencia de ANA y anti-DNA negativos, así como ausencia de criterios clínicos del Colegio Americano de Reumatología.

Se le realiza ultrasonido renal, en el cual se reporta en ambos riñones hipotrofia moderada y ecogenicidad aumentada en relación con enfermedad renal crónica, así como riñón derecho con cuatro lesiones quísticas en tercio superior (figura 2).

Para el cuadro de debut clínico de esta paciente y el grado de daño renal mostrado (hipotrofia renal bilateral, quistes renales), se realiza biopsia renal con la dificultad técnica agregada sobre el riñón izquierdo. Se reporta (figura 1) glomérulo hialino-esclerosis nodular y segmentaria focales, así como fibrosis intersticial y atrofia tubular moderadas. En la inmunofluorescencia se descarta depósito de complemento, inmunoglobulinas y cadenas ligeras.

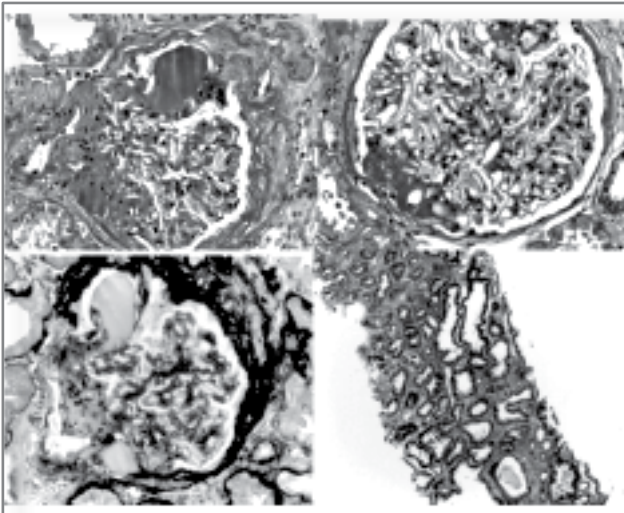


Figura 1. Biopsia renal percutánea que reporta: A. Glomérulo renal en el cual se observan nódulos de material hialino (flechas) en el mesangio renal, así como una notable esclerosis y un aumento de la matriz mesangial. Tinción H&E, 40x. B. Glomérulo renal, se observa expansión difusa mesangial, hialino-esclerosis nodular, así como arterioesclerosis hialina de las arteriolas aferentes. Tinción H&E, 40x. C. Glomérulo renal, se observa mesangiólisis. Tinción de Jones, 40x. D. Los túbulos renales muestran focalmente cilindros hialinos con atrofia del 20%. Tinción de Jones, 4x.

Se realiza diagnóstico de glomeruloesclerosis nodular histológico en noviembre del 2017, y se remarca el hecho de ser histológico ya que no se contaba con este diagnóstico dentro de las probables causas manejadas como etiología para la paciente. Por lo tanto, fue necesario continuar con el protocolo de exclusión de causas secundarias debido a la relación mostrada de esta enfermedad con DM2, enfermedad de cadenas ligeras y amiloidosis.⁸

Un diagnóstico diferencial básico es la llamada nefropatía diabética, descartándose en la paciente por presentar glucemias en ayuno normales durante 7 días, curva de tolerancia a la glucosa oral normal y nivel de hemoglobina glucosilada de 5%.⁹

Ante el cuadro de astenia de la paciente, proteinuria variable subnefrótica, y disminución de la TFG es posible pensar en amiloidosis renal, sin embargo, la tinción

rojo Congo no muestra birrefringencia de color verde manzana con luz polarizada; además de la discrepancia en el USG, ya que en esta entidad, los riñones se encuentran aumentados de tamaño.¹⁰

La enfermedad por depósito de cadenas ligeras normalmente se manifiesta con proteinuria e insuficiencia renal, y no se asocia a tinción rojo Congo en la biopsia. Su diagnóstico está basado en la detección de cadenas ligeras en plasma u orina mediante inmunofluorescencia; no obstante hasta el 30% de los pacientes pueden tener un resultado negativo en la electroforesis de las proteínas en orina y suero. En el caso de esta paciente, se encontró electroforesis en orina de 24 horas negativa a cadenas ligeras, sólo con elevación de albuminuria en forma inicial.

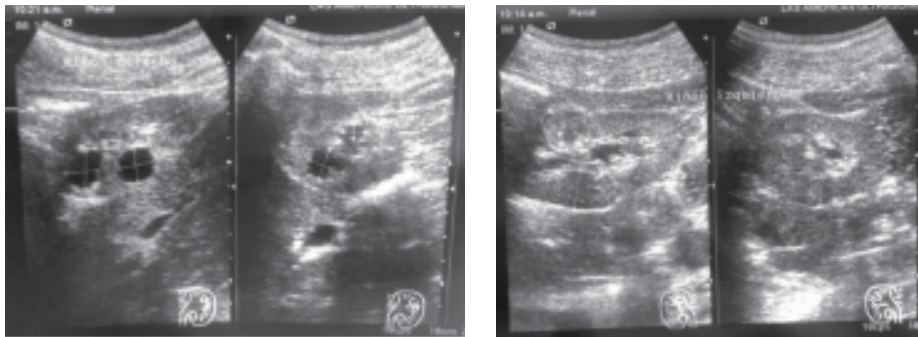


Figura 2. Ultrasonido renal reportando hipotrofia moderada y ecogenicidad aumentada en relación con enfermedad renal crónica de manera bilateral. A. Riñón derecho, con presencia de nodulaciones quísticas. B. Riñón izquierdo.

La glomerulonefritis fibrilar e inmuno-tactoide es una patología similar a la amiloidosis, pero que no comparte las características congoflicas de ésta, y casi nunca se ven afectados el intersticio, los vasos y los túbulos. En la paciente fue descartada mediante la inmunofluorescencia ante la ausencia de complemento, IgG y cadenas ligeras presentes.^{11,12}

Para poder considerar el diagnóstico de una estenosis de la arteria renal, el paciente debe presentar una hipertensión arterial sistémica resistente a tratamiento y/o presentarse antes de los 30 años, así como una insuficiencia renal progresiva. Un hallazgo frecuente es una elevación del 30% de la creatinina al administrar un IECA o ARA II.⁸

Una vez descartados los diagnósticos diferenciales anteriores, se realiza la asig-

nación de Glomeruloesclerosis Nodular Idiopática y al tratarse de una condición poco frecuente y con poca información bibliográfica en lo referente a tratamiento y pronóstico, se realiza un tratamiento individualizado, iniciando medidas de tratamiento médico con dieta normoproteica (1mg/kg/día), restricción de alimentos para una función renal establecida Estadio III-B, aplicación de enalapril 2.5 mg/ cada 48 horas, el cual se suspendió al mes de inicio por presentar tos y somnolencia diurna. La paciente se mantiene estable en lo referente a cifras de azoados durante el mes de diciembre 2017. Debuta con incremento de creatinina sérica en enero del 2017, estableciendo necesidad de inicio de prednisona a 1.5 mg/kg/día (figura

3), con estabilización y descenso de cifras de creatinina y mejora de proteinuria con respuesta completa en lo referente a disminución de proteinuria (200 mg en orina de 24 horas), reportados a los tres meses de inicio de tratamiento con prednisona.

Se analizó el caso y la respuesta inicial al uso de prednisona, lo que sugiere un fondo inflamatorio renal y se decidió mantener prednisona por cuatro meses de tratamien-

to, con disminución progresiva durante tres meses, con adecuada respuesta y sin presencia de recaídas hasta el momento manteniendo una dosis de 5 mg/día.

Las complicaciones presentadas por esta paciente han sido la presencia de infecciones de vías urinarias de repetición (tres episodios) siendo *Escherichia coli* la etiología de todas ellas.

Discusión

La glomeruloesclerosis nodular idiopática es un diagnóstico meramente de exclusión, el cual debe de identificarse de manera anticipada ya que el deterioro en la función renal es rápido y paulatino.⁸

Existen un total de 32 casos reportados en la bibliografía (Tabla 1), de los cuales 15 casos debutaron con edema y proteinuria subnefrótica, así como con una pérdida de la función renal progresiva. Sin embargo, la mayor parte ha manifestado el síndrome nefrótico (17 casos) como cuadro inicial. El 94% de los casos descritos se han asociado a hipertensión, tabaquismo, obesidad y dislipidemia. La mayor prevalencia se ha descrito en hombres ancianos caucásicos fumadores e hipertensos, posiblemente por predisposición hormonal.

Los casos descritos en pacientes jóvenes, comparten las características de sexo masculino y de raza afroamericana, y su forma de presentación sigue siendo diversa. La edad promedio de presentación varía de los 50.5 a 68 años, sin embargo, el caso más joven reportado es de una mujer afroamericana de 13 años de edad (tabla 1). La TFG promedio al momento de la biopsia en la mayoría de los pacientes es de 25 mL/min/m².

No se ha demostrado un factor único que sea determinante para el desarrollo de la entidad, pero se debe de considerar siempre el papel desempeñado por el ambiente y la genética. Este caso clínico es un claro ejemplo de que no es necesario ninguna comorbilidad para el desarrollo de la patología.

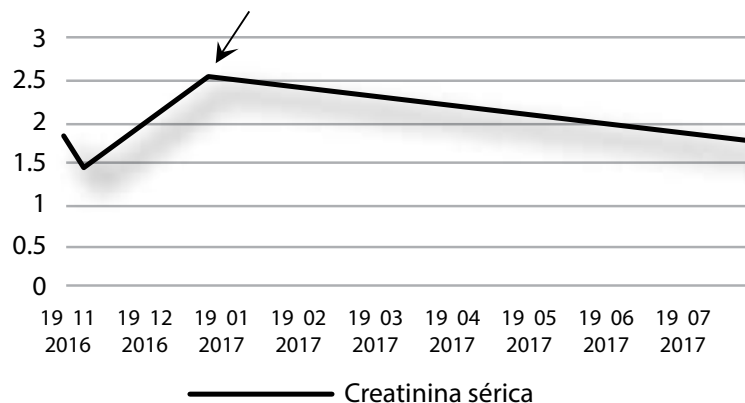


Figura 3. Gráfica que muestra la fluctuación de los niveles de creatinina sérica en la paciente. La flecha indica el inicio de la terapia con prednisona vía oral 1 mg/kg/día.

AÑO	AUTOR	CASOS	EDAD	SEXO	RAZA	HTA	FUMADOR	OBEESIDAD	ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA	SÍNDROME NEFRÓTICO	PROTEINURIA g/día	CREATININA mg/dl	
1971	Strauss et al.	1	29	M	Caucásico					x	7-10	1.4	
1975	Nash et al.	2	21	M	AA					x	3.7	1.4	
			33	M	Caucásico							1.5	1.3
1988	Mactier et al.	2	68	M	No disponible	x				x	4.7	2.9	
			46	M	No disponible	x					x	25	1.4
1989	Alpers and Biava	5	62	M	Caucásico					x	3.2	1.2	
			60	M	Caucásico	x						.2	1.5
			74	M	Filipino	x					x	4.1	3.2
			70	F	Caucásico	x					x	3.2	2.1
			13	F	AA	x				x	3.5	2.9	
1990	Macrae et al.	1	42	F	AA	x				x	4	1.2	
1990	Jensen and Larsen	1	67	M	No disponible	x					.2	1.95	
1990	Yashpal et al.	1	58	M	AA	x				x	5.7	No disponible	
1990	Innes et al.	1	52	M	No disponible	x					1.9	11	
1992	Da Silva et al.	1	66	M	AA	x				x	.7	14	
1992	Suzuki et al.	1	35	M	No disponible	x				x	4.9	1.5	
1994	Gonzalo et al.	1	70	M	Caucásico	x				x	1.4	.7	
1994	Rivera et al.	1	24	M	No disponible	x					4.9	1.5	
1997		1	70	M	No disp.	x		x		x	3.46	5	
1999	Herzenberg et al.	2	58	M	No disponible	x		x		x	9.74	2.1	
2002	Markowitz et al.	23	68	18M ;5F	17C, 6AA	22/23	21/23				4.7	2.4	
2002	Muller et al.	1	45	M	No disponible	x				x	7.54	1.16	
2005	Navan-cethan	1	66	F	Caucásico	x					.4	No disponible	
2005	Chang C.	3	72	F	Asiático	x			x		No disponible	No disponible	
2006	Sánchez J.C.	2	47	M	No disponible	x	x		x		No disponible	No disponible	
2006	Kuppachi S.	1	77	F	Caucásico	x	x				No disponible	No disponible	
2006	Kusaba T.	3	69	M	Asiático	x	x		x		No disponible	No disponible	
2007	Nasr S.H.	1	70	F	Caucásico	x	x						
2007	Sanai T.	7	57	M	Asiático	x	x	x	x		No disponible	No disponible	
2008	Li W.	15	64	F	Caucásico	x	x	x	x	x	No disponible	No disponible	
2009	Helai I.	1	49	M	Caucásico						No disponible	No disponible	
2011	Pedrosa A.F.	1	65	M	Caucásico	x	x				No disponible	No disponible	
2012	Uchida T.	1	53	F	Asiático						No disponible	No disponible	
2014	Fillippone E.J.	1	27	F	AA			x	x		No disponible	No disponible	
2015	López-Revuelta K.	2	63	M	Caucásico	x	x	x	x	x	No disponible	No disponible	

AA: Afroamericano. C: Caucásico. F: Femenino. M: Masculino. Verde: casos que debutaron en la tercera década de la vida. Rosa: casos que debutaron con proteinuria. Naranja: casos sin comorbilidad.

Conclusiones

Se han reportado cinco casos de glomeruloesclerosis nodular idiopática que comparten con el presente caso la proteinuria y la edad de presentación (tabla 1); sin embargo, ninguno de los casos registrados pertenece a México y/o Latinoamérica, debido posiblemente a la falta de reporte de la enfermedad en nuestro medio.

Como parte del protocolo, diagnóstico de un paciente con proteinuria involucra la búsqueda de glomerulonefritis primaria y secundarias. Específicamente en esta paciente joven, normotensa, no fumadora, con proteinuria subnefrótica y con un deterioro progresivo de la función renal, y sin antecedentes y hallazgos clínicos de importancia o indicativos de patología secundaria, se debe descartar de primera línea patologías primarias renales, estableciéndose como el estudio de elección la biopsia renal.

Este caso en particular, nos permite evaluar la problemática de no tener información detallada en lo que se refiere al comportamiento clínico y pronóstico para enfermedades de prevalencia baja. De los casos reportados actualmente en la literatura para glomeruloesclerosis nodular idiopática, no se lleva a cabo una descripción del manejo y seguimiento clínico, y menos del pronóstico en lo referente a la pérdida de función renal e inicio de terapia sustitutiva. Por lo cual, resulta idóneo que en estos casos sea necesario agregar información referente a medidas terapéuticas y evolución durante el seguimiento de estos pacientes para realizar comparaciones con los nuevos casos reportados.

Bibliografía

- López R, Méndez A, Guerrero-Márquez C, Stanescu R, Martínez M, Fernández E. Diabetic Nephropathy without Diabetes. *J. Clin. Med.* 2015, 4, 1403-1427.
- Müller-Höcker L, Weiss M, Thoenes GH, Grund A, Nerlich A. A case of idiopathic nodular glomerulosclerosis mimicking diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson type). *Pathol Res Pract* 2002; 198 (5): 375-379.
- Cunha C, Gomes A, Lopes D, Sousa S, Pereira, S, Campelos, S, et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis: a case report. *Port J Nephrol Hypert* 2015; 29(4): 345-350.
- Silvano L, Alves A, Reis M, Aparecida C, Morais L, Molinar M, et al. Nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic hypertensive, dyslipidemic, smoker patient: a case report. *J Bras Nefrol* 2016; 38 (4): 473-477
- Liang K, Greene E, Som L, Lewin M, Lager D, Sethi, S. Nodular Glomerulosclerosis: Renal Lesions in Chronic Smokers Mimic Chronic Thrombotic Microangiopathy and Hypertensive Lesions. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 49, No 4 (April), 2007: pp 552-559.
- Andronesi A, Ismail G, Fetecau A, Mitroi G, et al. Smoking-associated nodular glomerulosclerosis a rare renal pathology resembling diabetic nephropathy: a case report. 2016, *Journal Article* 57(3):1125-1129.
- De Rosa G, Ocariz R, Von Stecher F. Tabaquismo y glomeruloesclerosis. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2016; 36 (4): 241-5
- Cheng, S. Vijayan, A. (2012) *Manual Washington de especialidades clínicas Nefrología*, Department of Medicine, Washington University School of Medicine. Wolters Kluwer. Capítulo 18 "Enfermedades glomerulares secundarias".
- Sánchez C, Serra B, Castellano L, Górriz J, Galán A, Ferrer J. Glomerulosclerosis nodular diabética sin diabetes mellitus conocida previamente. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53 (10): 616-9
- Castillo D, Quiroz R, Callope E, et al. Amiloidosis sistémica. *Dermatol Rev Mex* 2015;59:208-218.
- Vera Mendez, F. J.; Molina Nunez, García Solano. Glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide: descripción de un caso y revisión de la literatura. *An. Med. Interna (Madrid)* [online]. 2005, vol.22, n.1
- Nieto-Ríos, John Fredy; Zuluaga, Mónica; Serna, Lina María; Aristizábal, Arbey; OcampoKohn, Catalina; Gálvez, Kenny Mauricio; Flórez, Adriana Alejandra; Zuluaga, Gustavo. Tres casos de mieloma múltiple de novo después de trasplante renal; *Biomédica*, vol. 36, núm. 4, 2016, pp. 498-503 Instituto Nacional de Salud Bogotá, Colombia.