

Hialinosis segmentaria y focal. Correlación clinico-histológica y factores pronósticos

L. Orofino, J. Herrero, S. Lamas, T. Saguer *, C. Quereda y J. Ortuño

Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica *. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Mediante un sistema doble ciego clínico-histológico se estudiaron 47 pacientes con hialinosis segmentaria y focal primaria (HSF), seguidos durante cuarenta y siete meses (ocho-ciento dieciséis). Había 41 adultos y seis niños (33 varones y 14 mujeres). La presentación fue proteinuria aislada en 13 casos, proteinuria-hematuria en 18 y síndrome nefrótico (SN) en 16 (13 adultos y tres niños). En siete casos (seis adultos y un niño) se observó deterioro de la función renal en el momento de la biopsia renal (BR). El 44 % de los adultos y el 17 % de los niños presentaba hipertensión arterial (HTA). La HTA fue más frecuente entre los pacientes con insuficiencia renal ($p < 0,02$) y menos en enfermos con SN, aunque no de forma significativa. El pronóstico fue peor en presencia de más de un 20 % de esclerosis glomerular segmentaria ($p < 0,01$) y de aumento de la celularidad intersticial ($p < 0,05$). Ambas alteraciones histológicas también se correlacionaron con HTA ($p < 0,05$) y con peor respuesta a la terapéutica esteroidea ($p < 0,05$). El SN, la hematuria $> 100.000/\text{min.}$, las lesiones vasculares en la BR, el aumento de la celularidad mesangial y la localización hiliar o periférica de la hialinosis no condicionaron el pronóstico de los enfermos durante el tiempo de seguimiento. La presencia de HTA en pacientes con función renal normal, en el momento de la BR, no se acompañó de peor pronóstico de forma significativa. Estos resultados son compatibles con que la HTA sea secundaria a las lesiones histológicas, que a su vez condicionan insuficiencia renal.

Palabras clave: **Hialinosis focal. Hipertensión arterial. Factores pronósticos.**

FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS. CLINICO-HISTOLOGICAL CORRELATION AND PROGNOSTIC FACTORS

SUMMARY

A double blind clinico-histological study was done in 47 patients, 41 adults and 6 children, with primary Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS). At presentation 38 % had proteinuria-hematuria, 34 % nephrotic syndrome, 28 % isolated proteinuria and 7 patients had diminished renal function. hypertension was present in 30 % of patients with normal serum creatinine and in 100 % of those with impaired renal function ($p < 0.02$). However, hypertension was less frequent in

Correspondencia: Dr. L. Orofino.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

Recibido: 31-VIII-87.
Versión definitiva: 13-XI-87.
Aceptado: 13-XI-87.

patients with nephrotic syndrome ($p < 0.02$). There was an association between glomerular sclerosis, interstitial cell proliferation and hypertension ($p < 0.05$).

On the other hand, interstitial cell proliferation and more than 20 % of segmental glomerular sclerosis were signs of bad prognosis ($p < 0.5$ and $p < 0.01$ respectively). The presence of hematuria $> 100,000$ rbc/ml., or nephrotic syndrome, the degree of vascular injury and the location (hilar or peripheral) of the glomerular sclerosis, did not influence prognosis. Hypertension of FSGS could be a result of the histologic damage, responsible for the impaired renal function.

Key words: *Focal segmental glomerulosclerosis. Hypertension. Prognostic factors.*

Introducción

La HSF primaria es una enfermedad glomerular observada en alrededor del 10 % de los niños con SN idiopático¹⁻³ y en un porcentaje similar de las glomerulonefritis crónicas primitivas biopsiadas^{3, 4}.

Esta entidad presenta una considerable heterogeneidad en sus características histológicas, manifestaciones clínicas e historia natural y en numerosos estudios se ha intentado poner de manifiesto el valor pronóstico de algunos marcadores clínicos y/o histológicos. Se han sugerido como indicadores clínicos de peor pronóstico la presencia de HTA⁵⁻⁷, de SN^{5, 6}, de hematuria⁷ y la no respuesta al tratamiento^{6, 8, 9}. Como indicadores histológicos se ha correlacionado la evolución de la enfermedad con que el diagnóstico se efectúe en la primera o una subsiguiente biopsia¹⁰, con el grado de hiperplasia mesangial^{2, 8, 11}, con el porcentaje de esclerosis global y/o segmentaria^{8, 10, 12}, con la localización hilar o periférica de las lesiones segmentarias^{13, 14} con el grado de afectación tubulointerstitial^{8, 15} y con el grado de afectación vascular¹⁶. Sin embargo, no existen datos concluyentes por la falta de homogeneidad de las diferentes muestras estudiadas en cuanto a criterios de selección y períodos de seguimiento. Por último, recientemente hemos señalado⁴ la mayor prevalencia de HTA en la HSF respecto a la población general y al resto de las glomerulonefritis crónicas primitivas, aun en presencia de función renal normal. Este hallazgo resulta una excepción respecto al resto de las glomerulonefritis, siendo desconocido su mecanismo patogénico.

El presente trabajo trata de identificar, mediante un sistema doble ciego, la existencia de correlaciones clínico-histológicas en la HSF, incluidas la respuesta al tratamiento y la evolución a medio plazo de la función renal.

Material y métodos

Definiciones

El SN fue definido como proteinuria igual o mayor

a 50 mg/kg/día, con hipoalbuminemia y edemas. El término HTA fue definido siguiendo los criterios de la OMS¹⁷, ajustando los valores para los menores de doce años y los mayores de sesenta. Consideramos alterada la función renal cuando la creatinina plasmática era igual o superior a la media + 2 DE de los valores normales de nuestro laboratorio para los diversos grupos de edad y sexo (adultos: Varones < 1,4 mg/dl. Mujeres < 1,3 mg/dl.), medida al menos en dos ocasiones y en ausencia de factores prerrenales que pudieran modificarla. Entendemos como remisión completa la desaparición o descenso de la proteinuria hasta menos de 4 mg/kg/día y remisión incompleta a la disminución significativa de la proteinuria, sin llegar a los valores considerados normales.

Pacientes

De los 47 pacientes con HSF primaria biopsiados, dos se perdieron al seguimiento. Los 45 restantes fueron seguidos durante una media de cuarenta y siete meses (ocho-ciento dieciséis) desde el momento de la BR. Se excluyeron los enfermos con evidencia de enfermedad sistémica, drogadicción intravenosa y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, HTA antigua no acompañada previamente de proteinuria y/o alteraciones en el sedimento y las anomalías anatómicas (nefropatía por reflujo, agenesia renal unilateral o nefrectomía unilateral previa). Había 41 adultos (29 varones y 12 mujeres) y seis niños (cuatro varones y dos mujeres), con una edad media de treinta y ocho años para los adultos (diecisiete-sesenta y nueve) y 10,5 años para los niños (tres-catorce). El tiempo desde la presentación clínica hasta la BR fue de cuarenta y cinco meses (uno-doscientos setenta y seis) y el seguimiento desde la BR fue de cuarenta y siete meses (ocho-ciento dieciséis). Se valoró la presencia de hematuria > 100.000 /min. en el sedimento urinario, la coexistencia de HTA y/o insuficiencia renal, tanto en el momento de la BR como durante el período de seguimiento, así como la respuesta al tratamiento esteroideo.

Tabla I. Formas de presentación y clínica asociada

| | N | Proteinuria hematuria | Síndrome nefrótico | Proteinuria aislada | Insuficiencia renal | Hipertensión arterial |
|---------------|----|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| Adultos | 41 | 16 (39 %) | 13 (32 %) | 12 (29 %) | 6 (15 %) | 18 (44 %) |
| Niños | 6 | 2 (33 %) | 3 (50 %) | 1 (17 %) | 1 (17 %) | 1 (17 %) |
| Total | 47 | 18 (38 %) | 16 (34 %) | 13 (28 %) | 7 (15 %) | 19 (40 %) |

Anatomía patológica

En todos los casos el estudio histológico se realizó mediante microscopía óptica e inmunofluorescencia, usando técnicas estándar¹⁸. Se diagnosticó HSF cuando al menos uno de los glomérulos mostraba lesiones de esclerosis segmentaria, siguiendo los criterios de Churg y cols.¹. Los parámetros histológicos evaluados por microscopía óptica fueron el grado y porcentaje relativo de esclerosis glomerular y la localización hiliar o periférica de la lesión segmentaria. El aumento de la celularidad mesangial e intersticial, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular fueron clasificadas mediante una escala de 0 a 2 según el grado de afectación. Para la alteración vascular se empleó una escala de 0 a 3, atendiendo al grado de lesión referido a 1) fibrosis de la media, 2) fibrosis de la adventicia, 3) hiperplasia de la íntima, 4) degeneración de la media y 5) reduplicación de la elástica interna.

Métodos estadísticos

Para la comparación de porcentajes se empleó el test de la X² con la corrección de Yates y el test de Fisher para las muestras pequeñas. El test de Student se utilizó para correlacionar HTA y edad y el Logrank test en la comparación de las curvas de supervivencia actuarial¹⁹.

La existencia de más del 20 % de esclerosis segmentaria y el aumento de la celularidad intersticial se acompañaron con más frecuencia de deterioro de la función renal durante el período de seguimiento (fig. 3). No existió correlación significativa entre evolución e insuficiencia renal y localización hiliar o periférica de la esclerosis, ni tampoco con el grado de atrofia tubular o el de fibrosis intersticial.

En 16 pacientes (12 adultos y cuatro niños) se ensayó tratamiento esteroideo. Quince pacientes presentaban SN y un niño fue tratado por tener proteinuria de rango nefrótico (tabla II). Hubo más fracasos terapéuticos entre los pacientes con más de un 20 % de esclerosis segmentaria (p < 0,05) y la ausencia de respuesta se correlacionó con peor pronóstico (p < 0,03).

La asociación de SN, hematuria, incremento de la celularidad mesangial y las lesiones vasculares en la biopsia renal no influyeron en el pronóstico durante el tiempo de seguimiento.

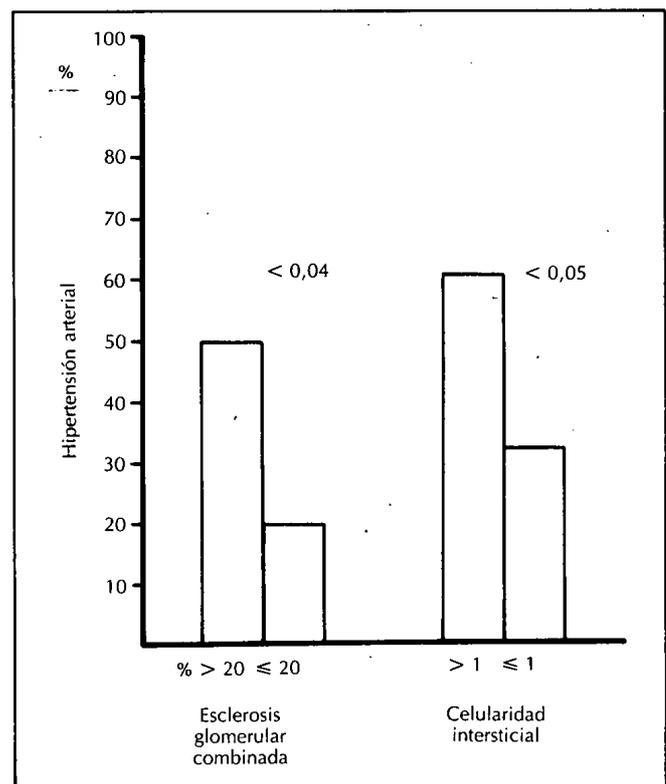


Fig. 1.—Correlación entre presencia de más de un 20 % de esclerosis glomerular combinada e hiper celularidad intersticial e HTA en el momento de la biopsia renal.

Resultados

Clínica

La presentación clínica fue diferente en adultos y niños, tal como se observa en la tabla I. Fue mayor la

Tabla II. Respuesta a esteroides

| | N.º de tratados | Remisión completa | Remisión incompleta | Fracaso |
|---------------|-----------------|-------------------|---------------------|------------|
| Adultos | 12 | 5* (42 %) | 1● (8 %) | 6 (50 %) |
| Niños | 4 | — | 1 (25 %) | 3 (75 %) |
| Global | 16 | 5 (31 %) | 2 (13 %) | 9** (56 %) |

* Corticosensible y dependiente.

● Corticodependiente.

** Cinco evolucionaron a insuficiencia renal (p < 0,03).

prevalencia de HTA entre los adultos, aunque sin tener significación estadística.

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la BR fue significativamente menor entre los pacientes con SN (uno-ciento cuarenta y dos meses con \bar{x} de veintiocho meses vs uno-doscientos setenta y seis con \bar{x} de cincuenta y siete meses para el resto de los pacientes, $p < 0,002$).

Los siete pacientes con deterioro de la función renal en el momento de la BR tenían HTA ($p < 0,002$) y solamente uno de ellos se acompañaba de SN. Asimismo, había más hipertensos entre los enfermos sin SN, pero sin alcanzar significación estadística (15/31 y 4/16, respectivamente).

La hematuria $> 100.000/\text{min.}$ no se asoció a HTA ni a deterioro de la función renal en ningún momento de la evolución.

Histología

La media de glomérulos por biopsia fue de 17, con un rango de 7-65. Se comprobó una correlación significativa entre presencia de más de 20 % de esclerosis glomerular total y combinada (total + esclerosis segmentaria) e HTA en el momento de la BR ($p < 0,04$). Asimismo, el aumento de la celularidad intersticial de tipo inflamatorio mononuclear (linfocitos y células plasmáticas en proporción variable), se asoció a HTA ($p < 0,05$) (fig. 1). La presencia de daño

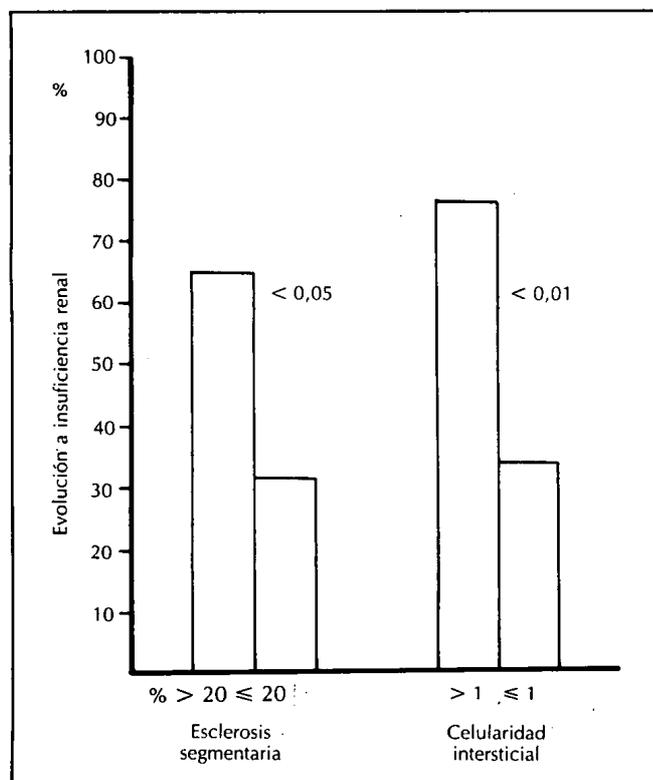


Fig. 3.—Correlación entre presencia de más de un 20 % de esclerosis segmentaria e hiper celularidad intersticial y evolución a insuficiencia renal durante el período de seguimiento.

vascular de cualquier tipo e intensidad y/o el incremento de la celularidad mesangial no se acompañaron con más frecuencia de HTA, de forma significativa (7/15 y 6/14 vs 12/22 y 13/33). Ocho adultos y un niño presentaron inmunofluorescencia negativa. El resto presentaba depósitos focales y segmentarios de IgM (25 casos), IgG (dos casos), IgG, IgM (cinco casos), C₃ (cuatro casos) e IgM C₃ (dos casos). El patrón de inmunofluorescencia no se correlacionó con ninguno de los parámetros clínicos estudiados ni con el pronóstico.

Factores pronósticos

De los 40 pacientes con función renal normal en el momento de la BR, 14 (13 adultos y un niño) desarrollaron algún grado de insuficiencia renal. De ellos, cinco eran hipertensos y otros cinco desarrollaron HTA a lo largo de la evolución. La presencia de HTA en el momento de la BR no se asoció a corto y medio plazo con peor pronóstico (fig. 2).

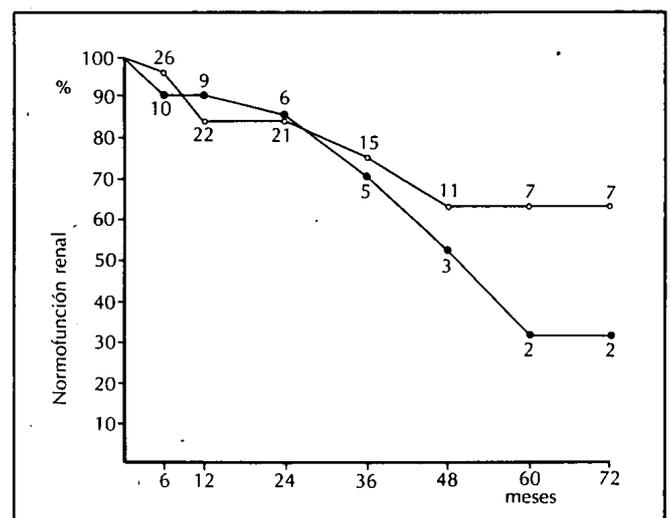


Fig. 2.—Curva de supervivencia renal actuarial en pacientes con función renal normal en el momento de la biopsia renal. ○ Pacientes sin HTA. ● Pacientes hipertensos.

Discusión

La HSF es una entidad de etiopatogenia muy discutida²⁰⁻²³, que afecta a poblaciones muy diversas, por lo que no resulta extraño encontrar dificultades para homogeneizar la muestra estudiada.

En nuestro estudio encontramos que se presenta de manera distinta en adultos y niños, siendo más frecuente la HTA y la insuficiencia renal entre los primeros y el SN entre los segundos, por lo que algunos consideran la enfermedad más grave entre los adultos⁷. Sin embargo, otros autores⁵ encuentran un peor pronóstico a largo plazo entre los pacientes

que cursan con SN. La presencia de HTA se ha correlacionado clásicamente con mal pronóstico^{7, 24}. En nuestro estudio encontramos correlación entre HTA y deterioro de la función renal en el momento de la BR, pero no encontramos más casos de insuficiencia renal a lo largo de la evolución entre los hipertensos en relación a los normotensos de forma significativa. Por otra parte, el resto de los parámetros clínicos no se correlacionaba con presencia o no de HTA ni con la evolución hacia la insuficiencia renal.

Existe una gran diversidad de criterios en cuanto a correlacionar la histología y la evolución. En el estudio histológico de nuestra serie, el aumento de la celularidad intersticial se correlacionaba con presencia de HTA y a su vez con mal pronóstico. Al igual que otros autores¹², la presencia de más del 20 % de esclerosis glomerular, tanto global como segmentaria, se correlacionaba con peor pronóstico y en nuestro caso, además, con HTA. En estudios pediátricos² se ha encontrado peor pronóstico en los niños que presentaban proliferación mesangial, que no hemos constatado en nuestro estudio. La localización hiliar o periférica de la lesión de hialinosis a la que algunos autores^{13, 14} atribuyen valor pronóstico, no se correlacionó en nuestro estudio con ninguno de los parámetros clínicos o evolutivos revisados. Finalmente hay autores¹⁰ que no encuentran factores predictivos en el estudio histológico y quien considera que el dato más importante es la respuesta al tratamiento esteroideo²⁵. En nuestra serie evolucionaron peor aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento, tal como ha sido descrito previamente^{5, 8, 9} y a su vez respondieron menos al tratamiento los pacientes con más del 20 % de esclerosis segmentaria. Sin embargo, este parámetro sólo tiene valor evolutivo para el grupo de pacientes tratados y especialmente para los que presentaban SN.

Es difícil considerar a la HTA como causa de las lesiones histológicas de la HSF, al menos en la mayoría de los casos. En primer lugar porque un 56 % de los pacientes no la presentaban, en segundo lugar porque en un número no desdeñable de enfermos aparece HTA posteriormente al diagnóstico de HSF y por último llama la atención la ausencia de correlación entre HTA y presencia de lesiones vasculares en la BR.

Cabe plantear si la HTA es una consecuencia del deterioro de la función renal, de la lesión histológica «per se» o es un factor independiente de ambos. Esta última posibilidad se descarta al observar que la prevalencia de HTA en pacientes con HSF y función renal normal es mayor que la encontrada entre la población general⁴. Por otra parte, la asociación entre aumento de la celularidad intersticial y de esclerosis glomerular y HTA y la falta de correlación significativa entre lesión vascular e HTA, sugieren que la le-

sión histológica puede ser capaz de condicionar HTA y deterioro de la función renal.

Por tanto, podríamos concluir que la HSF es un proceso que afecta tanto a niños como adultos, más frecuente en varones, y asociada con frecuencia a HTA, incluso en los casos que cursan con función renal normal. El SN resistente al tratamiento esteroideo, la presencia de más de 20 % de esclerosis glomerular y el aumento de la celularidad intersticial, se asocian a mal pronóstico. A su vez, la presencia de estas lesiones histológicas se acompaña con mayor frecuencia de HTA. El desconocimiento exacto de la patogenia de este proceso, su clínica variable y su evolución dispar sugieren que bajo el epígrafe de HSF primaria se engloba más de un proceso, cuya expresión histológica aún no hemos llegado a diferenciar, lo que a su vez dificulta el pronóstico.

Bibliografía

1. Churg J, Habib R y White RHR: Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* i:1299-1302, 1970.
2. Schoeneman MJ, Bennett B y Greifer I: The natural history of Focal Segmental Glomerulosclerosis with and without mesangial hypercellularity in children. *Clin Nephrol* 9:45-54, 1978.
3. Goldszer RC, Sweet J y Cotran RS: Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Ann Rev Med* 35:429-449, 1984.
4. Orofino L, Quereda C, Lamas S, Orte L, Gonzalo A, Mampaso F y Ortuño J: Hypertension in primary chronic glomerulonephritis: analysis of 288 biopsied patients. *Nephron* 45:22-26, 1987.
5. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C y Williams DS: The long-term prognosis of patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 10:213-218, 1978.
6. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J y Legrain M: Focal Glomerulosclerosis: Natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron* 21:75-85, 1978.
7. Newman JW, Tisher CC, McCoy RC, Gunnels JC, Krueger RP, Clapp JR y Robinson RR: Focal Glomerular Sclerosis: contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine* 55:67-87, 1976.
8. Arbus GS, Poucell S, Bacheyie GS y Baumal R: Focal Segmental Glomerulosclerosis with idiopathic nephrotic syndrome: Three types of clinical responses. *J Pediatr* 101:40-45, 1982.
9. Tejani A, Nicastri AD, Sen D, Chen CK, Phadke K, Adamson O y Butt KMH: Long-term evaluation of children with nephrotic syndrome and Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Nephron* 35:225-231, 1983.
10. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Focal Segmental Glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 27:442-449, 1985.
11. Miyata J, Tabebayashi S, Taguchi T, Naito S y Harada T: Evaluation and correlation of clinical and histological features of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Nephron* 44:115-120, 1986.
12. Ellis D, Kapur S, Antonovych T, Salcedo JR y Yunis J: Focal Glomerulosclerosis in children. Correlation of histology with prognosis. *J Pediatr* 93:762-768, 1978.
13. Ito H, Yoshikawa N, Aozai F, Hazikano H, Sakaguchi H, Akamatsu R, Matsuo T y Matsuyama S: Twenty-seven children with Focal Segmental Glomerulosclerosis: correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis. *Clin Nephrol* 22:9-14, 1984.

14. Howie AJ y Brewer DB: Peripheral Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 23:105, 1985.
15. Kohaut EC, Edwards GA, Hill LL, Rosenberg HS y Hartley MW: Focal Glomerulosclerosis: extent of involvement related to steroid resistance. *Am J Clin Pathol* 75:181-185, 1981.
16. Brown CB, Cameron JS, Turner DR, Chantler C, Ogg CS, Williams DB y Bewick M: Focal Segmental Glomerulosclerosis with rapid decline in renal function («malignant FSGS»). *Clin Nephrol* 10:51-61, 1978.
17. WHO Tech. Rep. No. 628 (WHO, Geneva, 1978).
18. Mampaso F, Gonzalo A, Teruel JL, Losada M, Gallego N, Ortuño J y Bellas C: Mesangial deposits of IgM in patients with the nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 16:230-234, 1981.
19. Peto R, Pile MC, Armitage P, Breslow ME, Cox DR, Howard SU, Mantel N, McPherson K, Peto J y Smith PG: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer* 35:1-39, 1977.
20. Kashgarian M, Hayslett JP y Siegel NJ: Lipoid Nephrosis and Focal Sclerosis. Distinct entities or spectrum of disease. *Nephron* 13:105-108, 1974.
21. Stuhlinger WD, Verroust PJ y Morel-Maroger L: Detection of circulating soluble complexes in patients with various renal diseases. *Immunology* 13:43-47, 1976.
22. Brenner BM, Meyer TN y Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis of aging renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307:652-654, 1982.
23. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983.
24. Danielsen H, Kornerup HJ, Olsen S y Posborg V: Arterial hypertension in chronic glomerulonephritis. An analysis of 310 cases. *Clin Nephrol* 19:284-287, 1983.
25. Claris-Appiani A, Galato R, Marra G, Assael BH y Seveso M: Prediction of the progression of renal failure, in adult and in pediatric patients with malignant focal glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 26:87-90, 1986.