

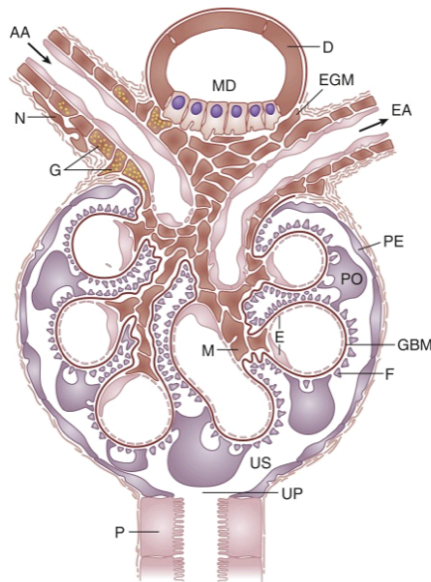
Glomerulopatías

Introducción

Conceptos Básicos de Histología Renal:

Glomérulo:

Es una estructura constituida por un ovillo de asas capilares, mesangio, espacio urinario y cápsula de Bowman.



AA: Arteriola Aferente
EA: Arteriola Eferente
M: Mesangio
PE: Célula Epitelial Parietal
PO: Podocito
US: Espacio Urinario
MD: Mácula Densa
GBM: Membrana Basal Glomerular

Ovillo Capilar Glomerular:

Corresponde a una arteria (Aferente) que se ramifica de manera dicotómica generando capilares que se anastomosan y luego confluyen nuevamente formando otra arteria de salida (Eferente). Se debe tener en consideración que a través de estos capilares se produce la filtración de moléculas de la sangre para eliminarlas hacia el espacio urinario para la formación de la orina.

Además de las asas capilares, existen otros componentes del ovillo capilar:

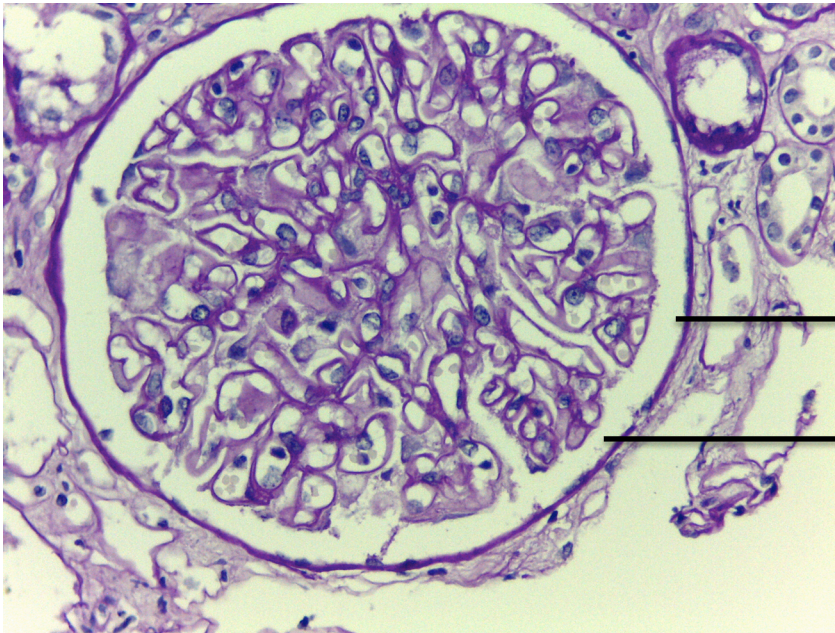
- El Mesangio, compuesto por una matriz proteica y las células mesangiales (Cuyo número no debe sobrepasar las dos células por espacio mesangial), cuya función es contribuir a mantener la arquitectura del ovillo.
- Los Podocitos o células epiteliales viscerales; que revisten externamente el ovillo.

Cápsula de Bowman:

Corresponde a la estructura que delimita cada glomérulo y está compuesta por una membrana basal y células epiteliales parietales.

Espacio de Bowman:

Corresponde a una cavidad virtual en la que se acumula el plasma filtrado, que después fluye hacia el túbulo proximal.



Cápsula de
Bowman

Espacio de
Bowman

Concepto de Barrera de Filtración Glomerular:

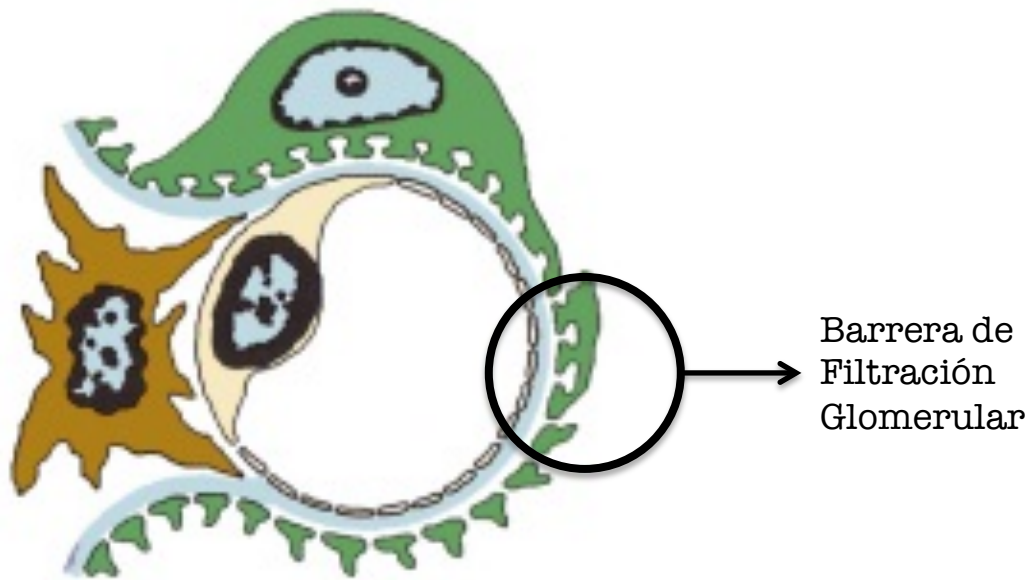
Es la zona del glomérulo donde se inicia la formación de orina, en las zonas periféricas de las paredes capilares. A grandes rasgos, corresponde a la estructura que atraviesa el ultrafiltrado y está compuesta por tres capas:

- Endotelio: Es el revestimiento interno de los capilares glomerulares. Cabe destacar que los núcleos de las células endoteliales se localizan hacia la zona mesangial, es decir, a nivel de la zona periférica de la pared capilar solo se encuentra el citoplasma fenestrado del endotelio, haciendo posible la filtración.
- Membrana basal glomerular: Está compuesta por diversas proteínas, entre otras colágeno IV, heparán sulfato y laminina. Tiene un espesor variable entre 240 y 340 nm. Es una estructura trilaminar, con una zona central oscura o lámina densa y dos zonas periféricas electronlúcidas, las láminas rara interna y externa.
- Podocitos o Epitelio Visceral: Corresponden a células epiteliales muy grandes y especializadas, que se localizan en la cara externa de la membrana basal. Presentan múltiples proyecciones digitiformes

denominadas podocitos. El espacio entre estos últimos se denomina diafragma de filtración.

La barrera es permeable a agua y solutos, pero retiene dentro de las asas capilares las partículas de mayor tamaño (Glóbulos rojos, proteínas, etc) y aquellas con carga negativa.

Normal Glomerular Capillary



Estudio de las Glomerulopatías:

Para la mejor comprensión de las enfermedades glomerulares es necesario tener en consideración algunas características que las hacen totalmente diferentes de otras patologías:

- Inespecificidad Clínica: Múltiples formas de lesión histológica pueden observarse en el contexto de un mismo Síndrome Clínico.
- Inespecificidad Morfológica: Una misma patología puede tener diversos aspectos histológicos.
- Patrones Histológicos Compartidos: Un tipo de lesión histológica puede ser causado por varias enfermedades.
- Inexistencia de lesiones patognomónicas.
- Presencia de Mecanismos Fisiopatológicos Compartidos

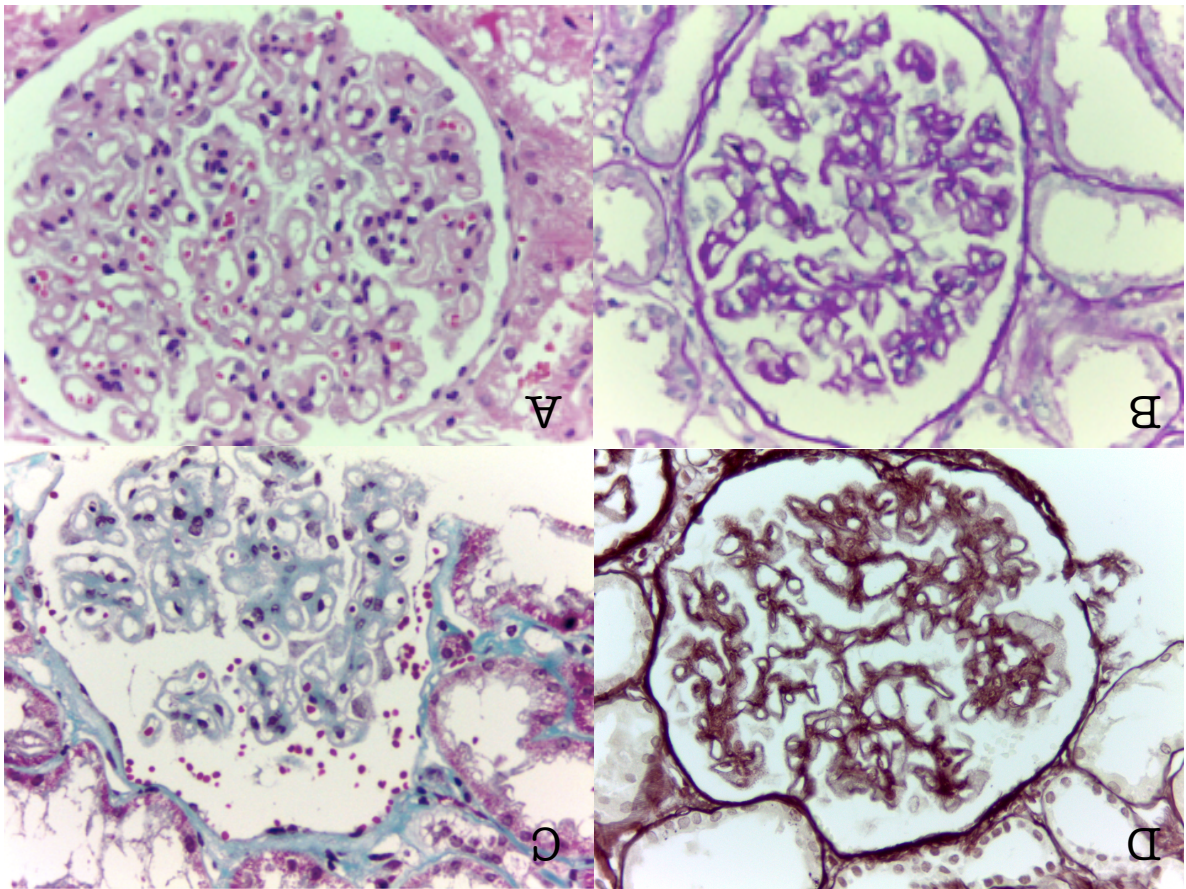
Por todo lo anterior, se debe tener en consideración que el diagnóstico de certeza de las glomerulopatías es un proceso integrado en el cual siempre se debe contar con cuatro elementos básicos:

- Microscopía Óptica
- Inmunofluorescencia
- Microscopía Electrónica
- Antecedentes Clínicos detallados, que deben incluir tanto los hallazgos relevantes de anamnesis y examen físico de como los exámenes de laboratorio, que permitan describir el cuadro clínico y explicar los fundamentos de éste.

Técnicas Histológicas:

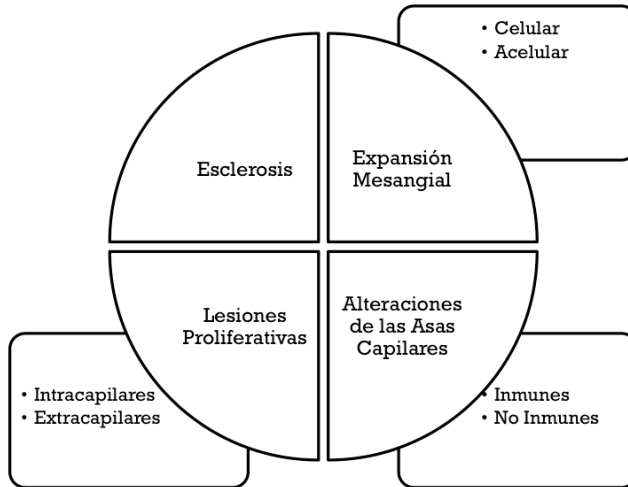
Cada muestra de tejido renal seleccionada para microscopía óptica debe incluir cuatro tinciones básicas:

- A. PAS: Revela la arquitectura glomerular
- B. Hematoxilina Eosina: Identifica los componentes celulares del glomérulo.
- C. Tricrómico: Se utiliza para discriminar fenómenos crónicos (Fibrosis, de color azul en la tinción de Masson) de otros agudos (De color rojo en la misma tinción)
- D. PAS Metenamina de Plata: Permite observar detalles de proteínas estructurales del glomérulo (Principalmente membranas basales).



Tipos de Lesiones Glomerulares:

Por motivos didácticos, se clasificarán los distintos tipos morfológicos de lesiones glomerulares según sus componentes principales y la distribución de éstos:



Además, todas estas lesiones se deben interpretar en relación tanto a la cantidad de glomérulos afectados dentro de un mismo fragmento de tejido como a la proporción de daño en cada uno de éstos, para poder cuantificar la magnitud del daño:

- **Focales:** Comprometen menos de 50% de los glomérulos totales del tejido estudiado.
- **Difusas:** Comprometen más de 50% de los glomérulos totales del tejido estudiado.

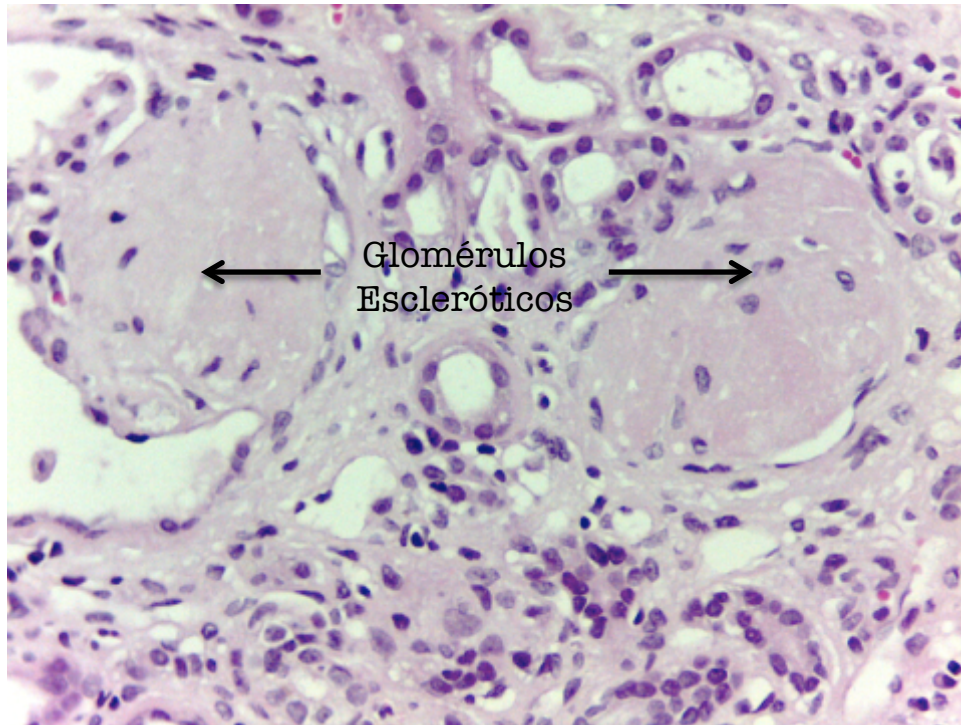
En relación a la cantidad de daño en un solo glomérulo:

- **Segmentarias:** Comprometen menos de 50% del glomérulo estudiado
- **Globales:** Comprometen más de 50% del glomérulo estudiado

Tipos Morfológicos de Lesión Glomerular:

Esclerosis:

Patrón característico de fibrosis glomerular, con presencia de fibras de colágeno, predominantemente. Corresponde al aspecto final (Cicatricial) de un glomérulo dañado por diversas causas. Se observa pérdida del componente celular y no se reconocen las estructuras propias del glomérulo.



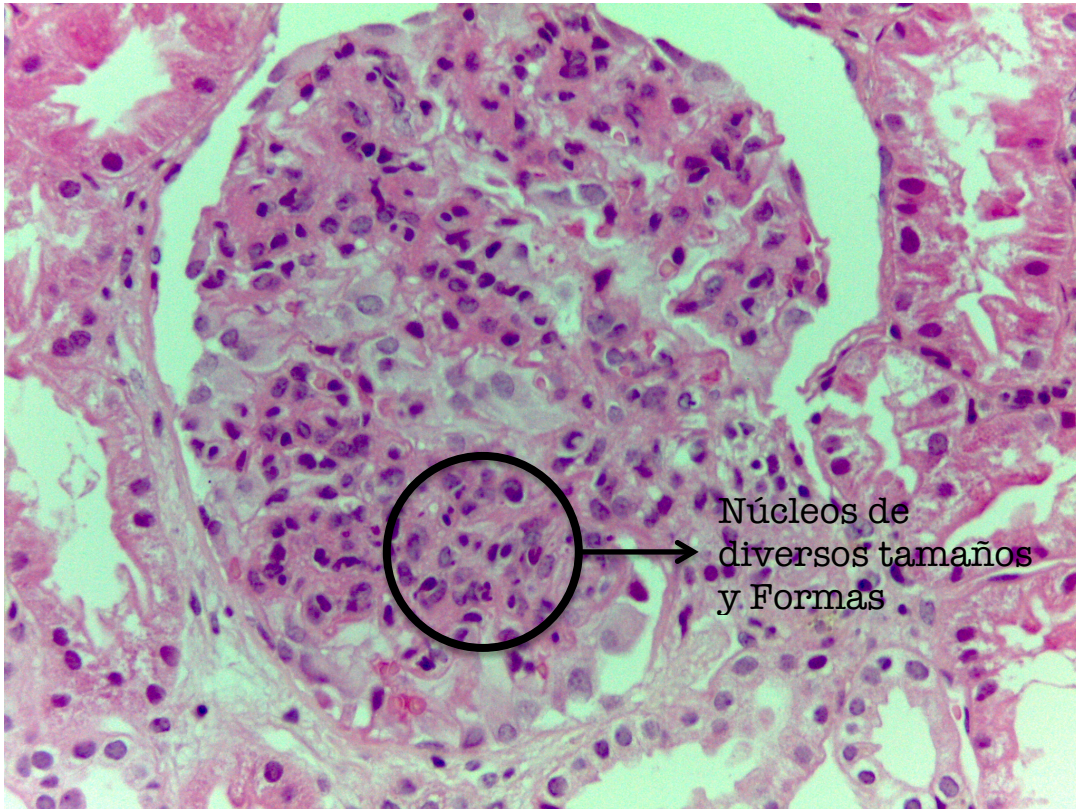
Lesiones Proliferativas:

Se consideran dentro de este grupo todas las lesiones caracterizadas por aumento del número de células en las diferentes zonas del glomérulo.

Hiper celularidad Endocapilar

Corresponde a un aumento del número de células dentro de los lúmenes de las asas capilares glomerulares, ocluyéndolas. Estas corresponden tanto a células glomerulares endoteliales y mesangiales como a elementos inflamatorios (Polimorfonucleares, linfocitos).

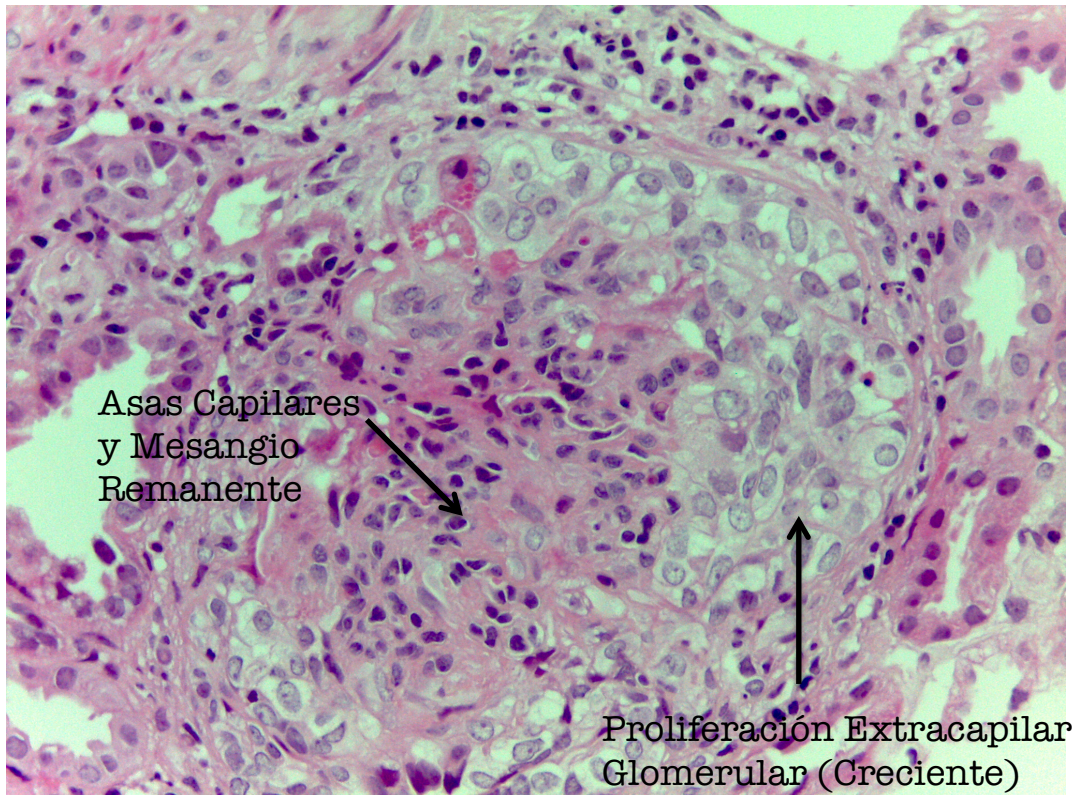
Los glomérulos con este tipo de lesión se observan grandes, sin lúmenes capilares visibles y con gran cantidad de células de diversos tipos. Este tipo de lesión tiende a coexistir con lesiones de tipo necrótico, es decir, evidencias de cariorrexis (Fragmentación nuclear) y presencia de fibrina.



Hipercelularidad Extracapilar:

La lesión característica de este patrón de daño es el creyente celular o semiluna, que corresponde al aumento de la celularidad en el espacio de Bowman. Este aumento debe cumplir con ciertas características:

- Debe haber al menos dos capas de células.
- La proliferación se asocia a destrucción de la cápsula de Bowman.
- Las asas capilares adyacentes al creyentes se observan colapsadas.



Los creyentes evolucionan a la fibrosis si su causa no recibe tratamiento. A medida que ésta progresa, se pueden observar creyentes celulares, fibrocelulares y fibrosos.

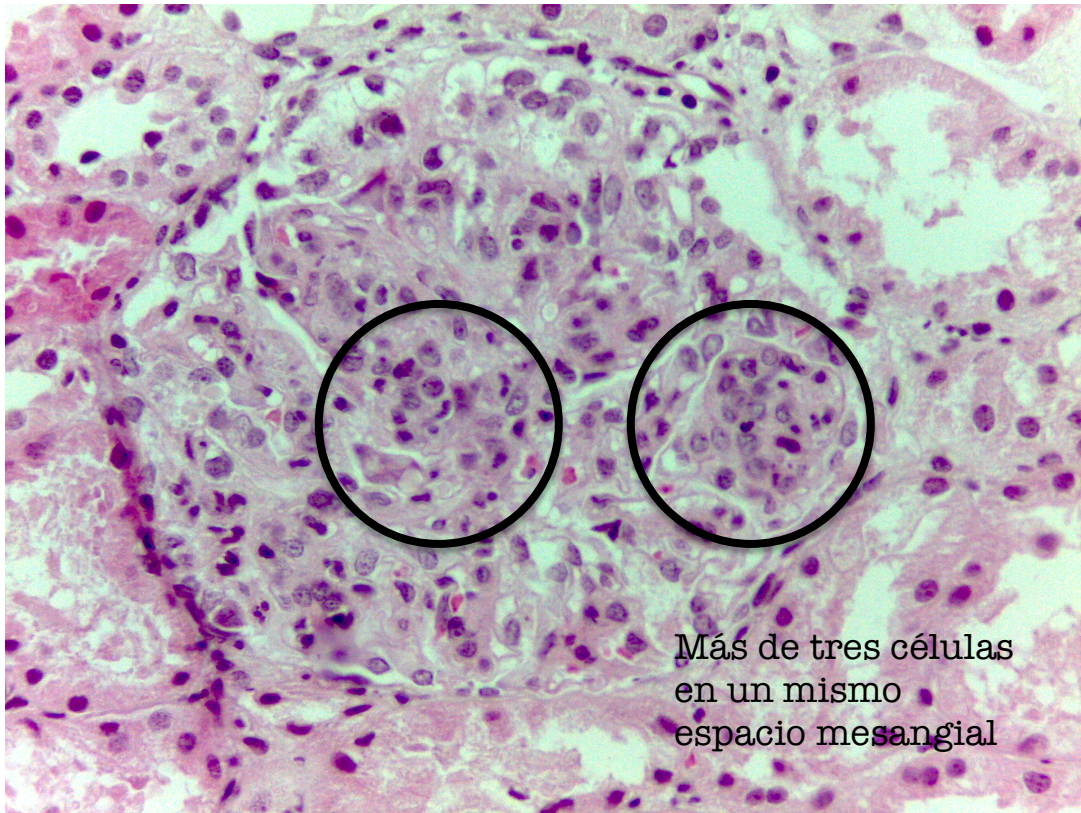
Expansión Mesangial:

Se define como el ensanchamiento del espacio mesangial. Al respecto, se debe considerar el mesangio como un compartimiento compuesto tanto por matriz proteica (Matriz mesangial), como por células (Células mesangiales). Esto es importante, ya que la expansión puede observarse a expensas de ambos componentes, tanto con elementos normales como patológicos, es decir, células y proteínas diferentes a las que se encuentran normalmente en el mesangio. Dependiendo del componente predominante se subclasifican en:

- Proliferación Celular Mesangial
- Expansión de la Matriz Mesangial

Proliferación Celular Mesangial:

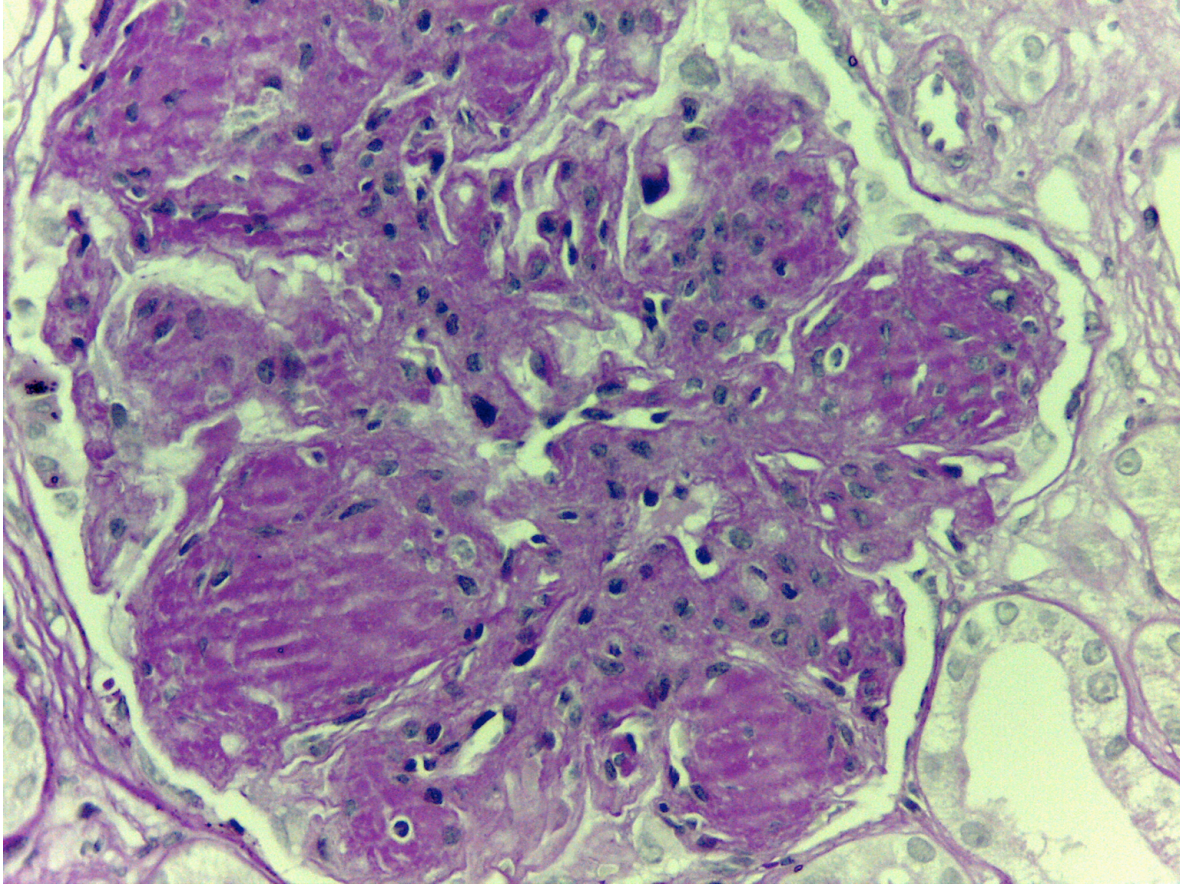
Se refiere a la presencia de tres o más células en un espacio mesangial. Estas pueden ser propias del mesangio o elementos inflamatorios (Linfocitos, Polimorfonucleares neutrófilos, etc), que puede asociarse a expansión de la matriz.



Expansión de la Matriz Mesangial:

Corresponde a expansión del mesangio a expensas de material proteináceo acelular, debido a fenómenos de:

- Producción mesangial de proteínas de la matriz extracelular.
- Depósitos patológicos de proteínas o sustancias circulantes.



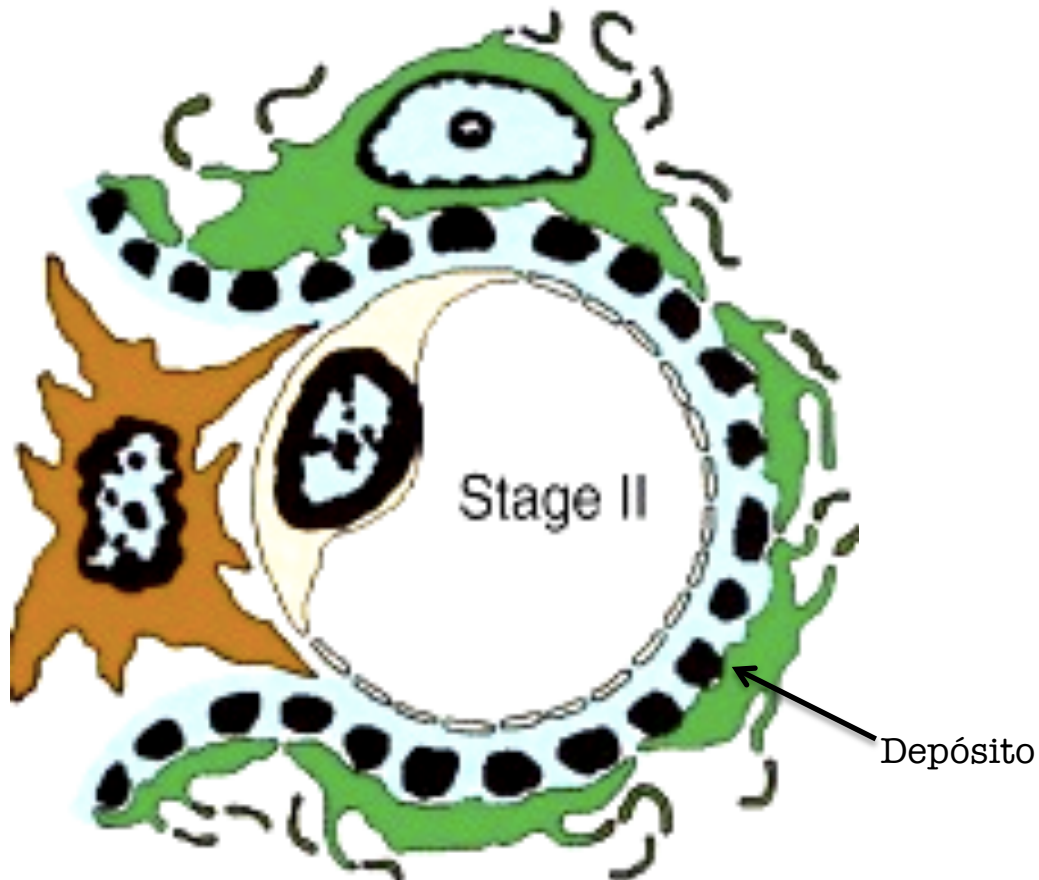
Alteraciones de las Asas Capilares:

Este grupo incluye todas aquellas lesiones que causan alteraciones estructurales de las asas capilares, que pueden ser explicadas por mecanismos inmunológicos como no inmunes.

Alteraciones Mediadas por Mecanismos Inmunológicos:

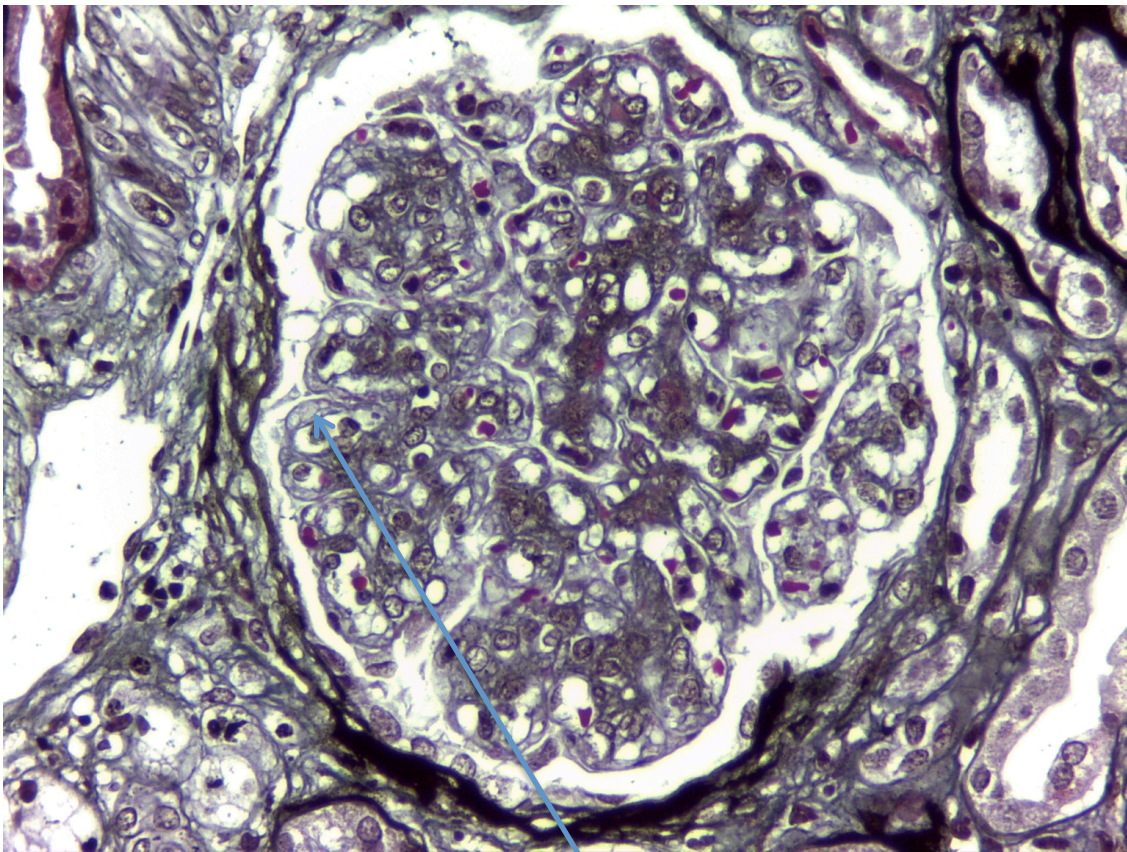
Depósitos Subepiteliales:

Presencia de depósitos de complejos inmunes en el espacio comprendido entre el podocito (Cara epitelial) y la membrana basal. Generan producción de material que trata de rodearlos generando proyecciones perpendiculares de la membrana basal, denominadas espículas. Es de interés destacar que la tinción de PAS-Metenamina de plata identifica claramente este fenómeno, ya que, como se dijo anteriormente, esta tinción marca el colágeno presente en las membranas basales, pero no tiñe los depósitos de complejos inmunes.



Depósitos Subendoteliales:

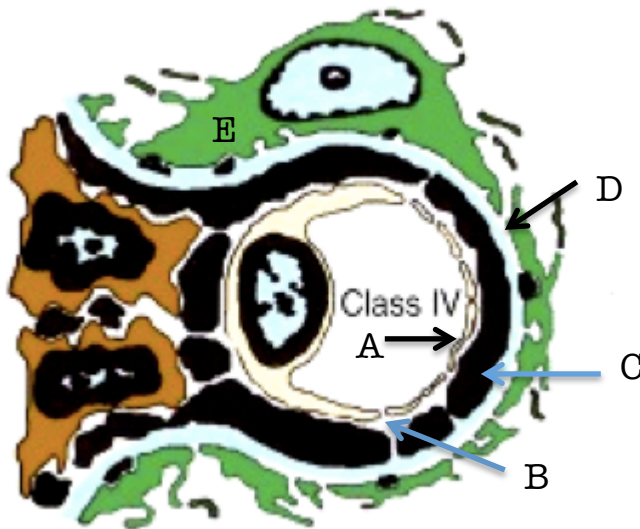
En este grupo de patologías, los depósitos se ubican entre el revestimiento endotelial y la membrana basal. Cabe destacar que estos depósitos inducen extensión o migración de células mesangiales a lo largo de las asas. Esta interposición hace que se produzca síntesis de material similar al de la membrana basal que se ubica entre la célula endotelial y el depósito o la célula mesangial interpuesta. Este fenómeno se observa en la tinción de PAS- Metenamina de plata como Doble Contorno, por las mismas razones expuestas en el punto anterior, es decir, tiñe las tanto a membrana basal original como la neoformada, sin marcar ni las células mesangiales interpuestas ni los depósitos subendoteliales.



Doble Contorno

En resumen, la nueva barrera de filtración glomerular estará constituida, desde el lumen hacia el espacio de Bowman, de la siguiente forma:

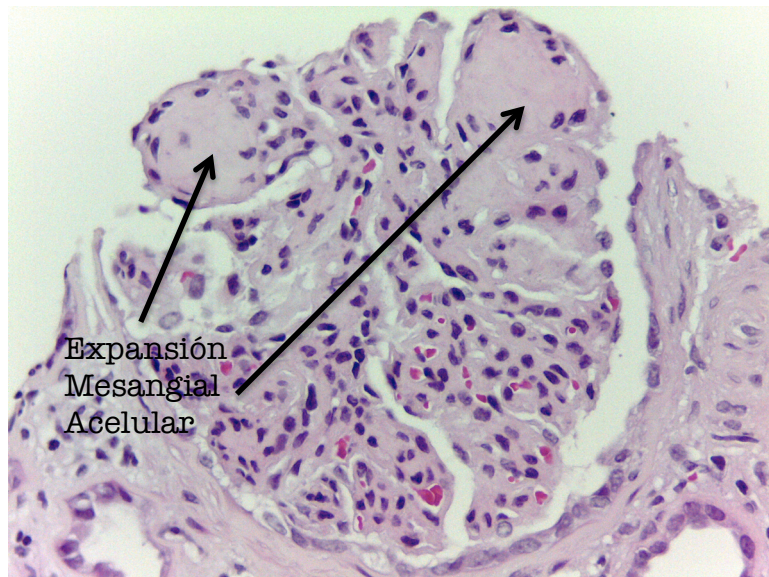
- A. Endotelio
- B. Neomembrana
- C. Depósito y/o célula mesangial interpuesta
- D. Membrana Original
- E. Podocito



Alteraciones Producidas por Mecanismos No Inmunológicos:

Presencia de Depósitos Organizados:

Corresponde a la presencia de material proteináceo acelular en la pared de los capilares glomerulares. No se localiza en ninguna zona específica del asa, compromete todos los compartimientos. Un ejemplo de este tipo de lesión es el depósito de Amiloide.



Engrosamiento Difuso de las Asas Capilares:

En este caso, las asas se observan difusamente engrosadas y plegadas. Esta forma de lesión tiene como mecanismo etiológico más frecuente el de tipo isquémico.

Ejemplos de Situaciones Clínicas que Requieren de Biopsia Renal:

- Síndrome Nefrótico en Niños:

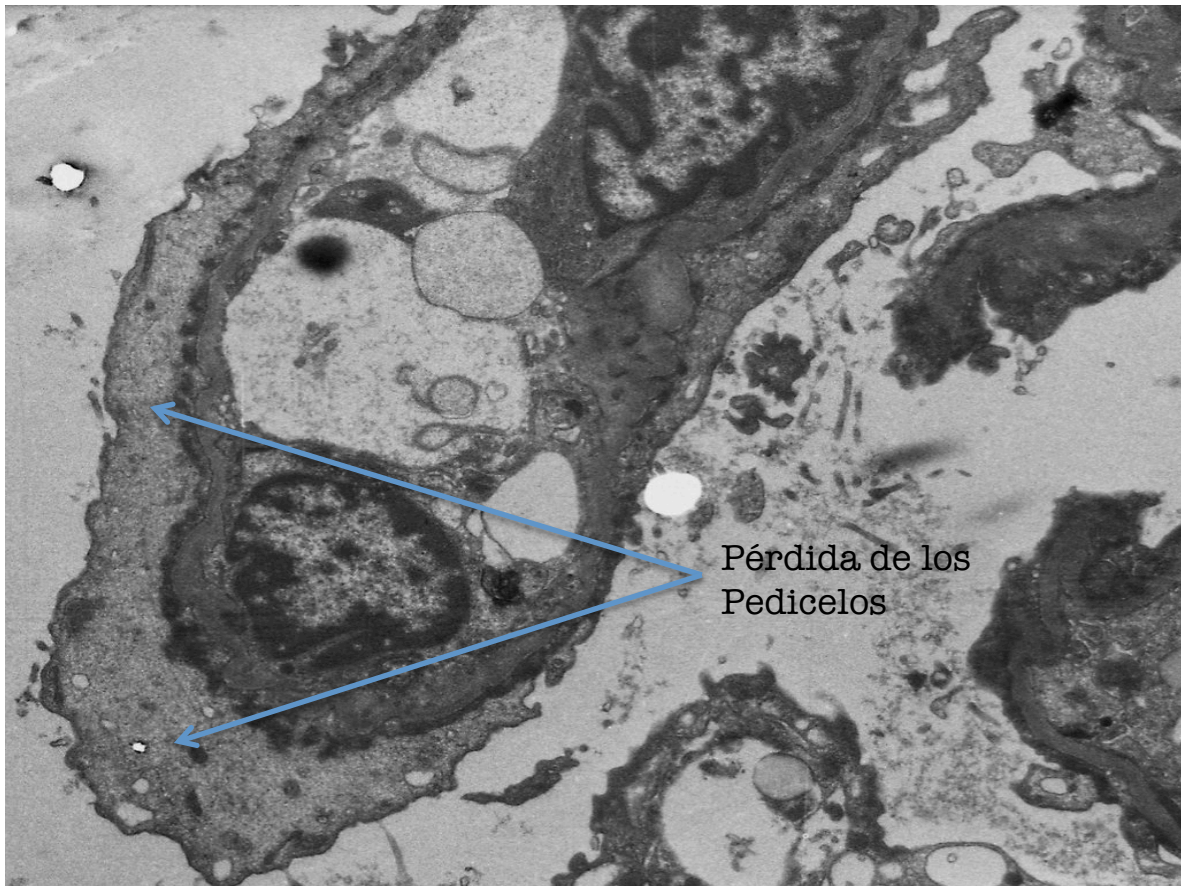
La principal causa de síndrome nefrótico en población pediátrica es la Nefropatía por Cambios Mínimos. 80% de los niños es menor de 6 años al momento del diagnóstico. El síntoma cardinal es proteinuria.

Hallazgos Morfológicos:

Microscopía Óptica e Inmunofluorescencia normales.

Microscopía Electrónica:

Exhibe fusión de los pedicelos y hallazgos relacionados con daño podocitario, es decir, degeneración microvellositaria y vacuolización citoplasmática.

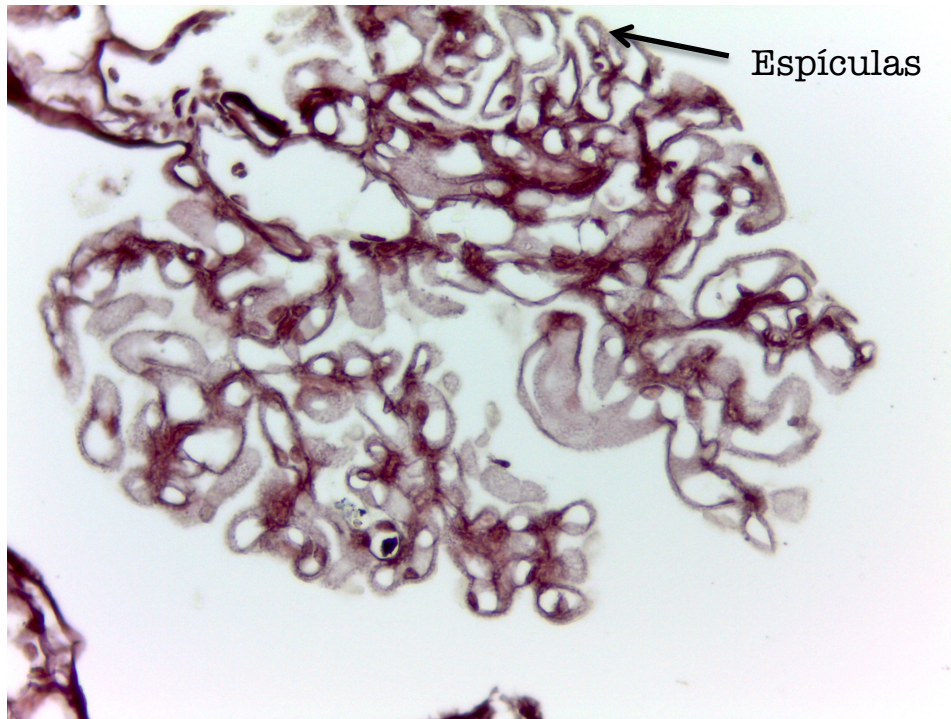


- Síndrome Nefrótico en Adultos

Hallazgos Morfológicos:

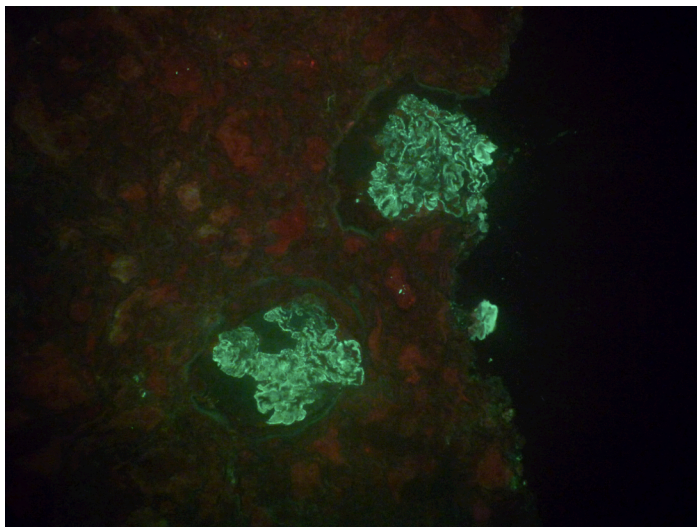
Microscopía Óptica:

Muestra lesiones características de depósitos subepiteliales, destacando engrosamiento y rigidez de éstas en la tinción de PAS y presencia de espículas en PAS Metenamina de Plata.



Inmunofluorescencia:

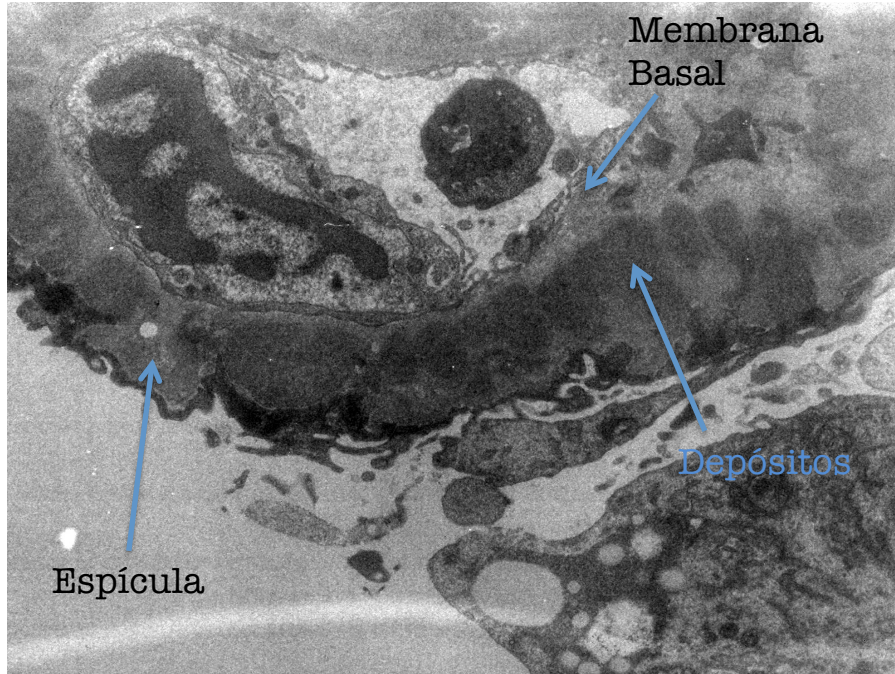
La reactividad siempre se verá en forma de gránulos finos restringidos a las asas capilares. La naturaleza de los depósitos es variable dependiendo de la etiología.



Microscopía Electrónica:

Presencia de depósitos subepiteliales, formación de espículas de membrana basal separándolos.

Asa Capilar Glomerular



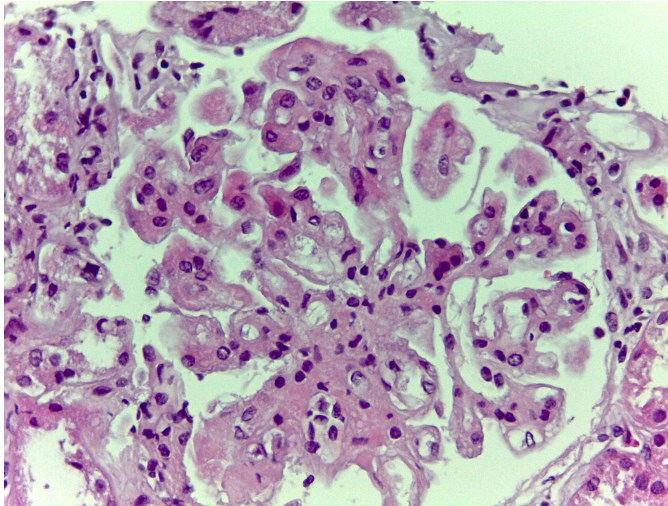
- Síndrome Nefrítico:

Es una indicación de biopsia renal de frecuencia relativa con diferencias sexuales y entre grupos etáreos. Una de las patologías que presenta esta presentación es la Nefropatía por IgA, cuyos hallazgos más relevantes se describen a continuación:

Hallazgos Morfológicos:

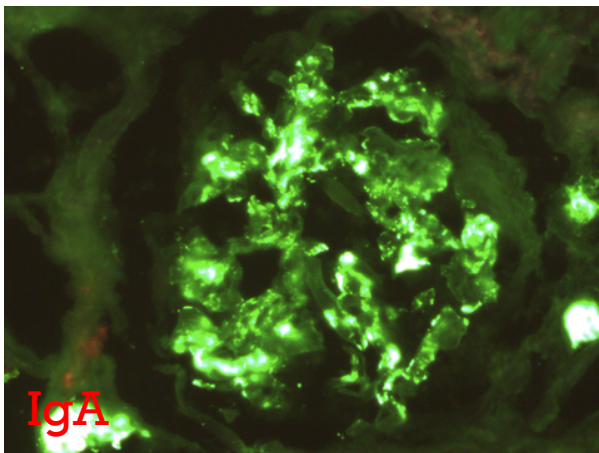
Microscopía Optica:

Muestra hipercelularidad mesangial asociada a depósitos subendoteliales y presencia de dobles contornos en PAS Metenamina de Plata.



Inmunofluorescencia:

Se verá presencia de depósitos de inmunoglobulinas y fracciones de complemento restringida al mesangio. Siempre predominará la reactividad a IgA.



Microscopía Electrónica:

Presencia de depósitos mesangiales y subendoteliales, con formación de dobles contornos.

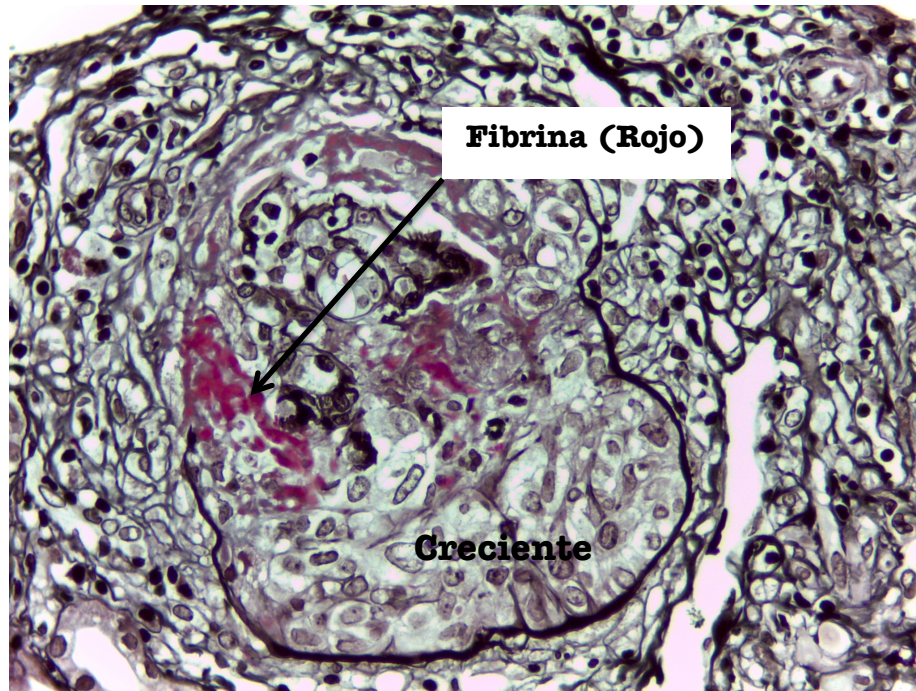
- **Falla Renal Rápidamente Progresiva:**

La lesión característica de esta presentación clínica es el creyente.

Hallazgos Morfológicos:

Microscopía Óptica:

Muestra presencia de creyentes y hallazgos relacionados con necrosis (Imágenes de cariorrexis y fibrina).



Inmunofluorescencia:

Variable según la etiología.

Microscopía Electrónica:

Variable según la etiología.

- **Etapificación de Compromiso Renal en Patologías Conocidas:**

Muchas veces se requiere efectuar biopsias en patologías previamente diagnosticadas con el fin de etapificarlas o cuando estas presentan un cambio drástico en su presentación clínica. Un ejemplo de esto es el Lupus Eritematoso Sistémico.

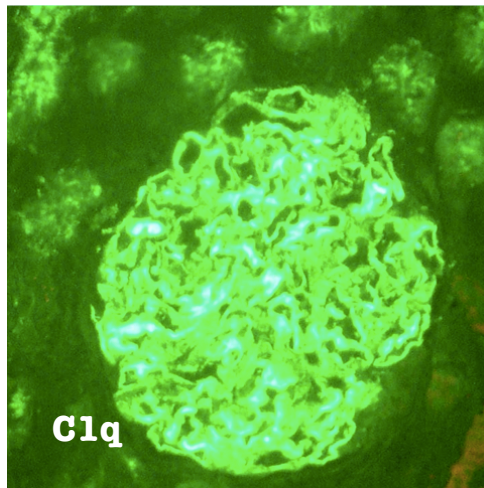
Hallazgos Morfológicos:

Microscopía Óptica:

Variable desde tejido renal ópticamente normal hasta lesiones esclerosantes o muy proliferativas.

Inmunofluorescencia:

Presencia de inmunoglobulinas y fracciones del complemento en forma de gránulos en mesangio y asas capilares. Siempre se observa presencia de fracción C1q del complemento



Microscopía Electrónica:

Variable según la etapa. Puede haber depósitos en el mesangio y en ambas caras de las membranas basales.

