



## **PAPEL del ME en la Biopsia Renal**

Dr. Eduardo Vazquez Martul  
Servicio A.Patológica

Aspiration biopsy of the kidney

P Iversen... - The American Journal of  
Medicine, 1951 - Elsevier

Lab Invest. 1957 Mar-Apr;6(2):191-204.

**Electron microscopic investigations of the renal glomeruli.**

A. Bergstrand

Cell and Tissue Research

Volume 48, Number 1, 51-73,

**Anatomy of the glomerulus as observed in biopsy material from young  
and healthy  
human subjects**

A. Bergstrand and H. Bucht

*Elektron microscopic investigation of other parts of the same biopsy material shows considerable modifications of the usual structure of the capillary epithelial cells. The mitochondria are enlarged ....*

# M.E. En La biopsia renal



- ¿Por qué?
- ¿Cuándo?
- ¿Quién?

*Técnica costosa*

- *Apredizaje*
- *Equipamiento*
- *Procesamiento*





>661 mil ESRD en 2.010 en USA con costo de > 28 mil millones \$  
>2 millones en 2.030 cuyo costo será de >105 mil millones \$  
➤30 MIL en España con incremento anual de 5.000  
➤**Saturación de listas de espera para trasplante a nivel mundial**



- Prevalencia de IRC en aumento: > 10% de población
- Crp >1.3mg/dl como factor predictivo mas potente de ECV
- La Enf. Renal es un factor de riesgo independiente de muerte,ECV y hospitalización
- La media de dias de hospital/paciente renal cr. /año es 14 días



**BAJO EL LEMA 'PROTEGE TUS RIÑONES,  
SALVA TU CORAZÓN'**

[Nefrólogos y cardiólogos se unen contra la enfermedad renal crónica](#)

Objetivo prioritario de la OMS

Prevención y acción global  
de la Enfermedades crónicas

**Entre un 20%- 50% de pacientes en IRC se desconoce causa de enfermedad renal por ausencia o estudio incompleto de la biopsia**

**En España solo un 20 % de biopsias tienen estudio completo con ME**

*U.S. Renal DataSystem 2001 Annual Data report  
Atlas End-Stage renal Disease in US. Bethesda  
Obrador G., et al Seminars in Nephrology, 2002,22  
Registro Español de Glomerulonefritis.*

# Abordaje de la Biopsia renal

- Proteinuria aislada
- Hematuria microscópica aislada
- Hematuria macroscópica
- S.nefrótico
- S. nefrítico agudo
- IRA
- S. glomerulonefritis rápidamente progresiva
- IR Crónica
- LES
- S. Pulmón Riñón
- Enferm hepática y riñón
- Text Inmunológicos

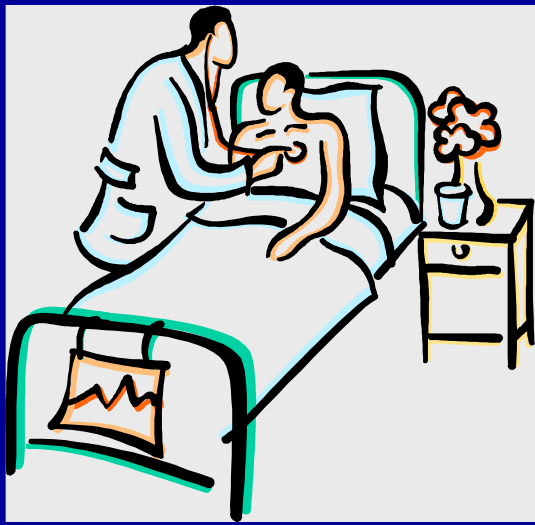
## **Histopatología**

Patrones básicos  
Lesiones cualificantes

## **Inmunofluorescencia**

ME

Buena técnica de procesado

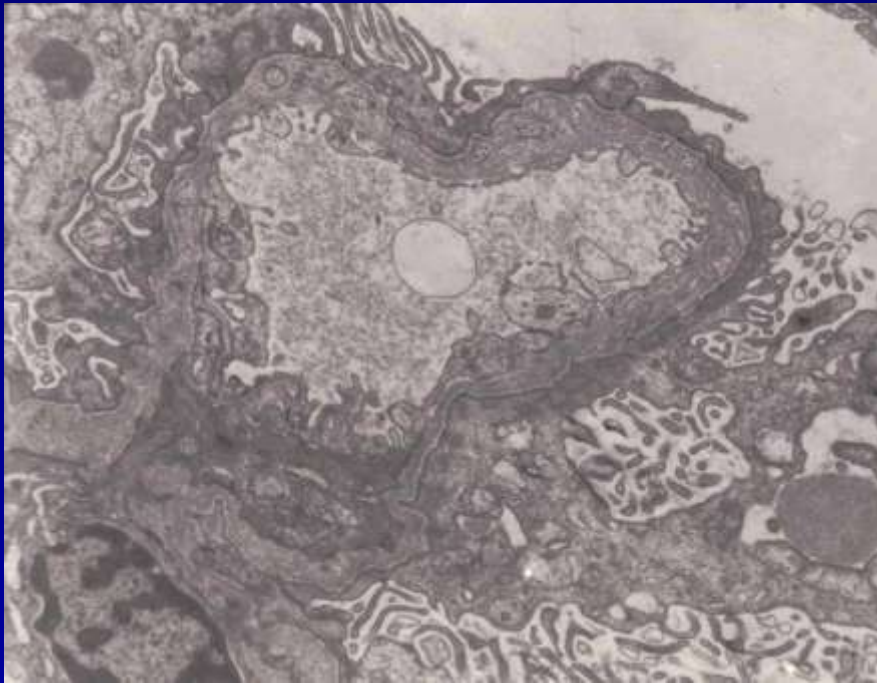
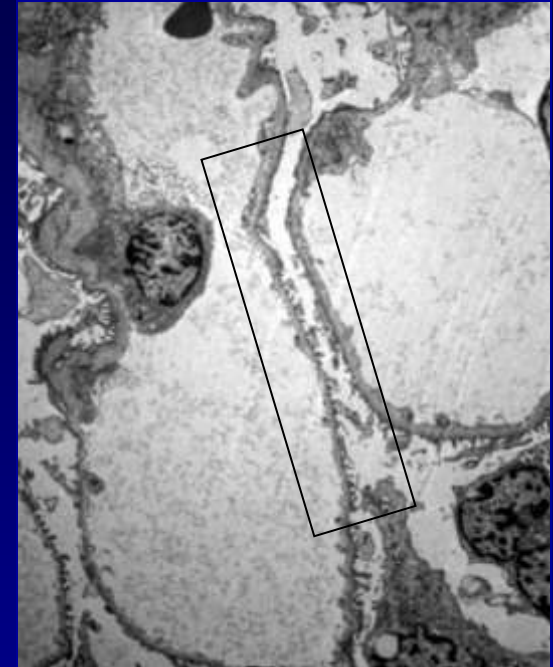
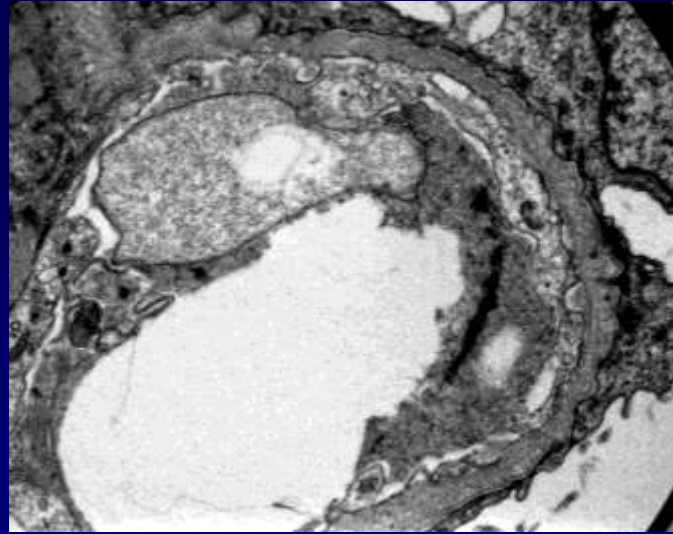


# Utilidad del ME en la Hematuria

# Alport. Ultraestructura



Arthur Cecil Alport



## HEREDITARY FAMILIAL CONGENITAL HAEMORRHAGIC NEPHRITIS.

BY

A. CECIL ALPORT, M.D.ED., M.R.C.P.LOND.,  
MEDICAL UNIT, ST. MARY'S HOSPITAL, PADDINGTON.

*British Medical Journal* 1927  
Page 6



# Síndrome de Alport

Alteración Bioquímica-ultraestructural de la MB

Principal signo

Heterogenicidad genética  
Formas unidas a cr X  
Formas autosómicas dominantes  
Formas autosómicas recesivas  
Nuevas mutaciones (> de 200)

HEMATURIA+ SORDERA

OTRAS MANIFESTACIONES  
Oculares, dermatológicas,  
Músculo liso, plaquetas, LPN

Evolución a IRC  
Proteinuria  
HTA

# Síndrome de Alport

*Ultrastructural and immunohistochemical findings in Alport's syndrome: a study of 108 patients from 97 Italian families with particular emphasis on COL4A5 gene mutation correlations.*

• [Mazzucco G](#), J Am Soc Nephrol. 1998 Jun;9(6):1023-31

La severidad de la mutación se relaciona con la intensidad del daño ultraestructural

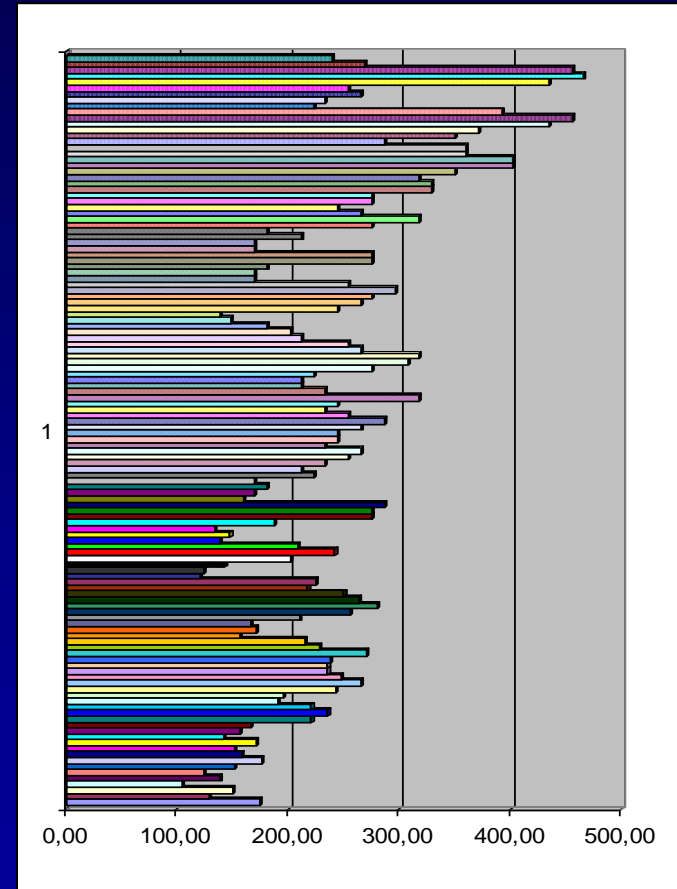
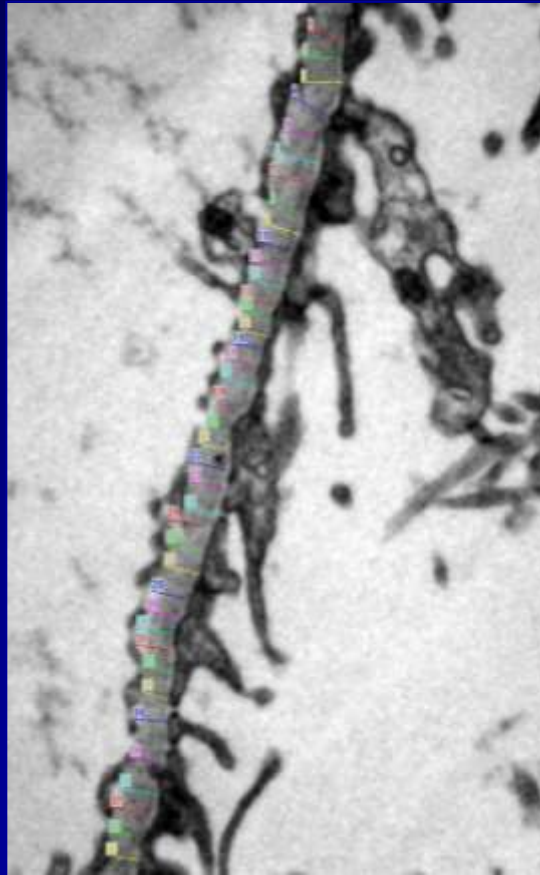
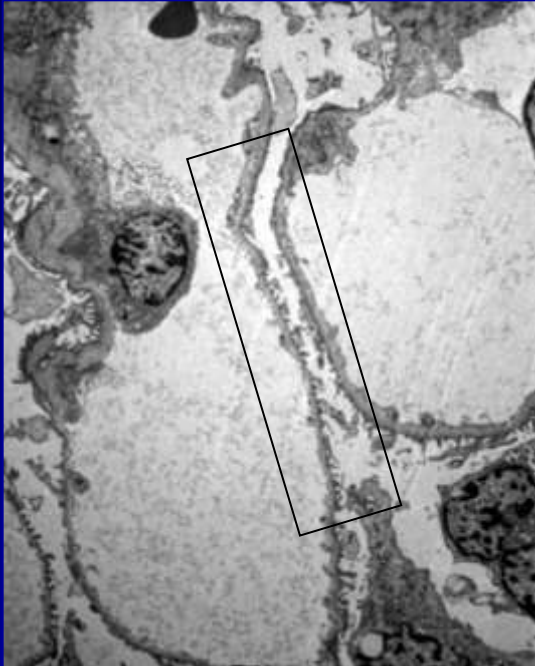
Las alteraciones ultraestructurales eran consistentes con Alport en 66 casos

Dudosas en 20 casos

No significativas en 22 casos

La combinación de estudios IHQ que demuestran expresión del colágeno, junto con el ME han posibilitado el diagnóstico en el 92% de los casos

# *S. Hematúrico* *S Membranas Finas*



# EMBF

## Grosor de MBG: valores medios

Valores medios en varones adultos  $360 \pm 35$  nm

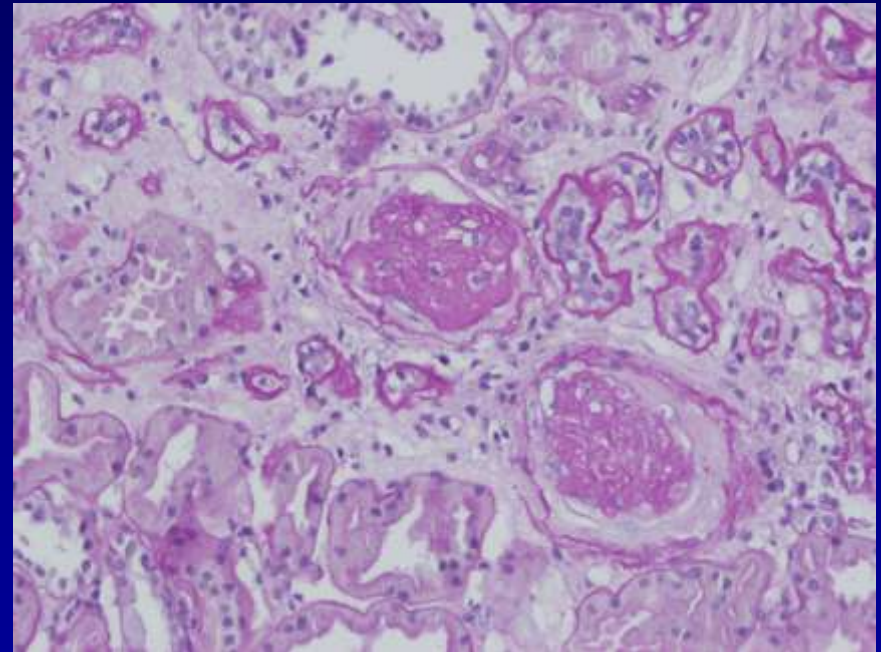
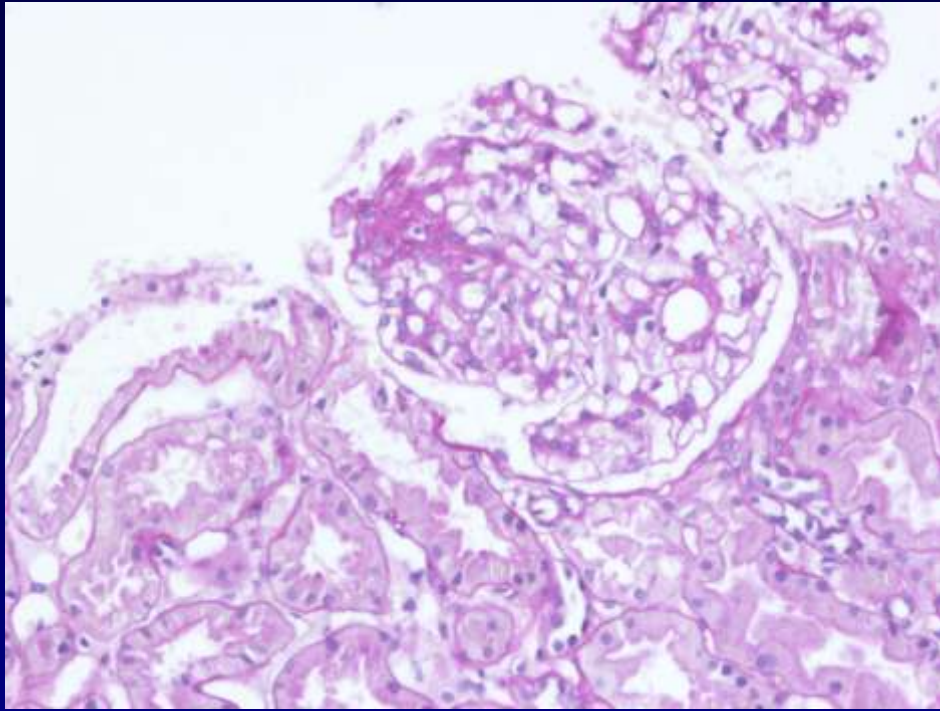
Valores medios para sexo femenino  $325 \pm 42$  nm

**MBF es definida cuando su grosor medio es de  $< 200$ nm**

## Caso problema: resumen clínico

Varón 39 años. No diabético

- Antecedentes familiares de **sordera**. No familiares en IRC ni Tr R.
- Motivo de estudio : **microhematuria**. **No proteinuria**
- Estudio sistémico : ANAS;ANCAS;ANTI-DNA: negativos
- Analisis de orina : citología negativa, BK negativo, urocultivo negativo
- No patología urológica
- Deterioro de FR con Crs de 1,4mg/dl
- Estudio de imagen: normalidad
- Angio-RMN. normal



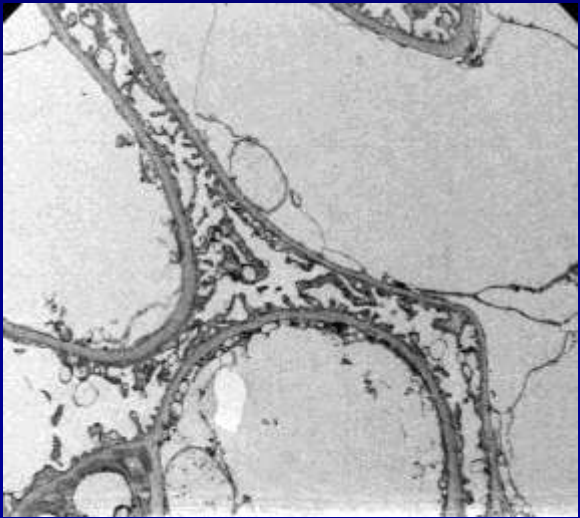
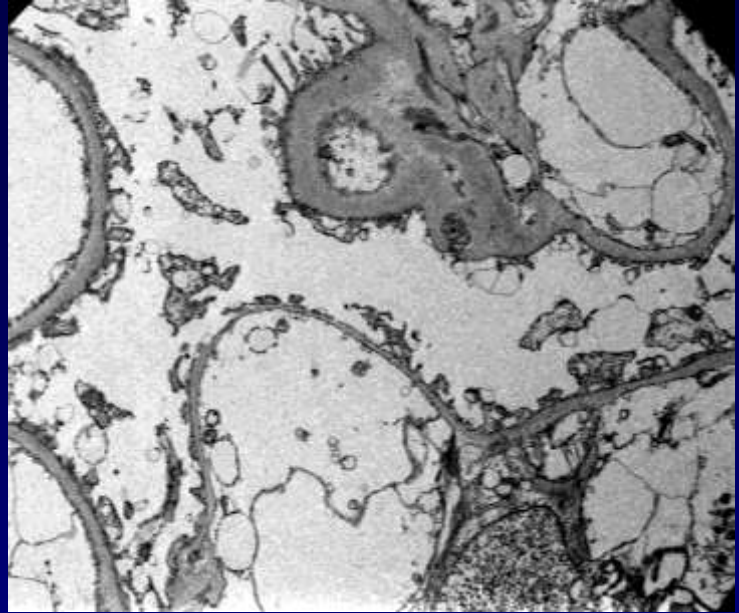
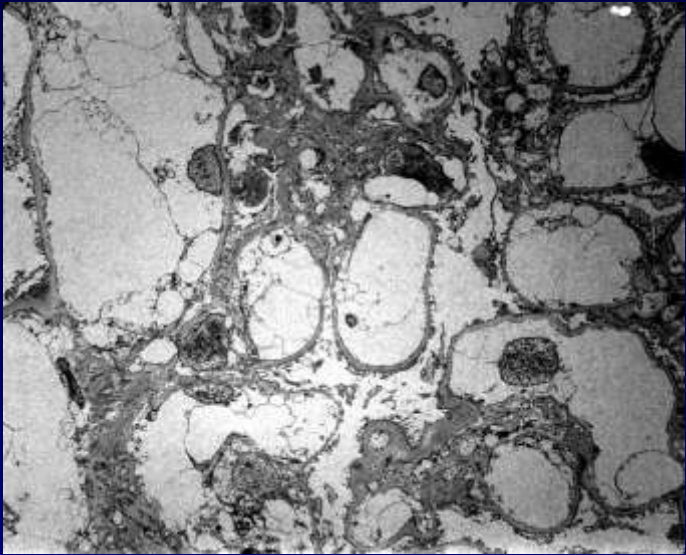
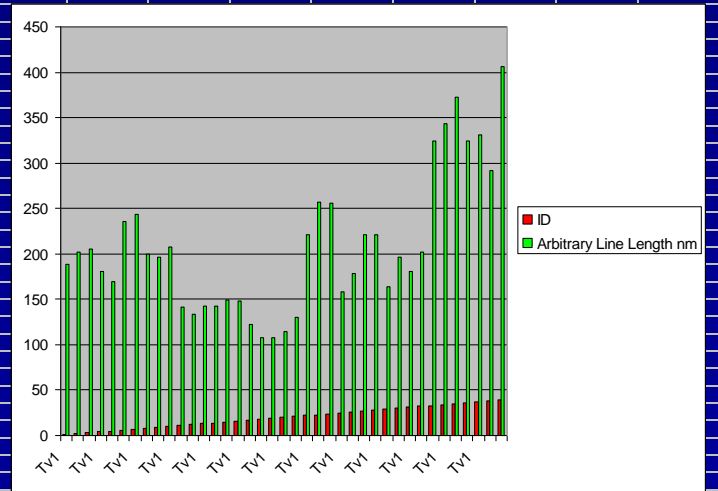
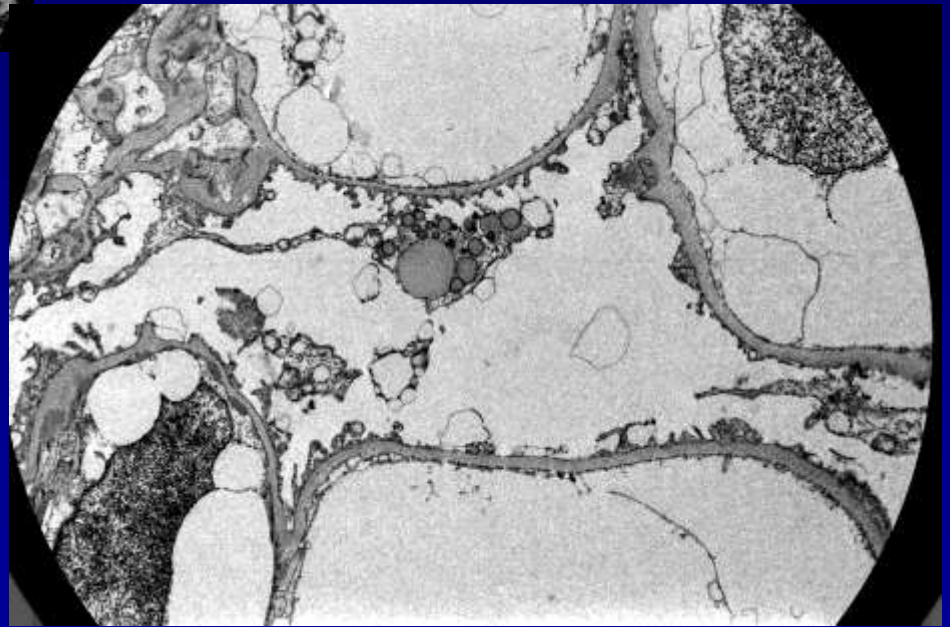
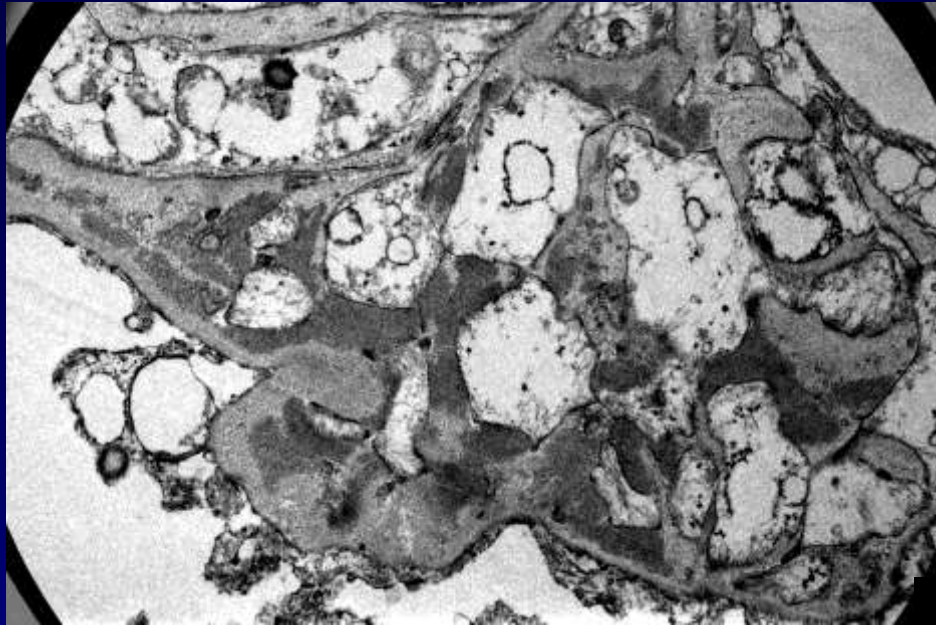


Image Name	ID	Arbitrary Line Length nm
Tv1	1	188.12
Tv1	2	202.12
Tv1	3	205.83
Tv1	4	180.35
Tv1	5	169.57
Tv1	6	235.15
Tv1	7	243.01
Tv1	8	159.21
Tv1	9	156.91
Tv1	10	206.11
Tv1	11	141.05
Tv1	12	133.51
Tv1	13	142.92
Tv1	14	142.92
Tv1	15	148.72
Tv1	16	148.28
Tv1	17	122.85
Tv1	18	107.61
Tv1	19	107.61
Tv1	20	114.07
Tv1	21	130.05
Tv1	22	221.47
Tv1	23	257.94
Tv1	24	258.33
Tv1	25	168.46
Tv1	26	178.54
Tv1	27	221.47
Tv1	28	221.47
Tv1	29	163.32
Tv1	30	196.25
Tv1	31	180.35
Tv1	32	201.00
Tv1	33	324.41
Tv1	34	343.11
Tv1	35	372.94
Tv1	36	324.23
Tv1	37	331.58
Tv1	38	291.46
Tv1	39	406.16







## Nefritis hematóricas y ME

Revisión de 322 biopsias de pacientes (niños)  
con hematuria macro/microscópica  
(  $\geq$  6m.)

317 con ME / 315 con ME +IF.

➤ IgA	78 casos
➤ S.Alport	86
➤ EMBF	50
➤ vasculopatía	28
➤ otras	32

*Renal biopsy diagnosis in children presenting with haematuria.  
Piqueras AI, White RH Pediatr Nephrol. 1998 Jun;12(5):386-91*

# Familial metabolic disease

- Lipid disorders: Familial Lecithin-Cholesterol Acyl Transferase deficiency  
Lipoprotein Glomerulopathy  
Type III hyperlipoproteinemia
- Lysosomal storage disease : Fabry's Disease  
Nephrosialidosis : Sialidosis  
Galactosialidosis  
Free Sialic Acid Storage
- Carbohydrate Disorders: Glycogen Storage Disease
- Organic acid Disorders: Methylmalonic Acidemia
- Peroxisomal Disorders: Zellweger's Syndrome  
Adult Refsum's disease  
Primary Hyperoxaluria
- Purine metabolism and handling disorders: uric acid and the kidney
- Membrane Transport Disorders: Inherited Fanconi S, Cystinosis, mitochondrial disorders  
Dent's disease, Lowe's S. Fanconi-Bickel's s.

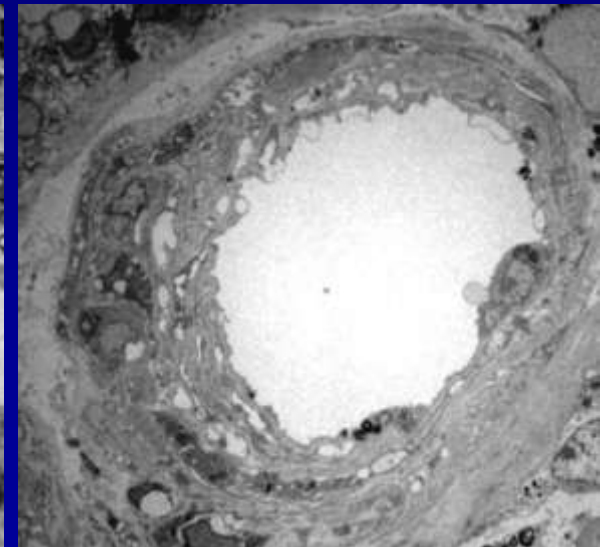
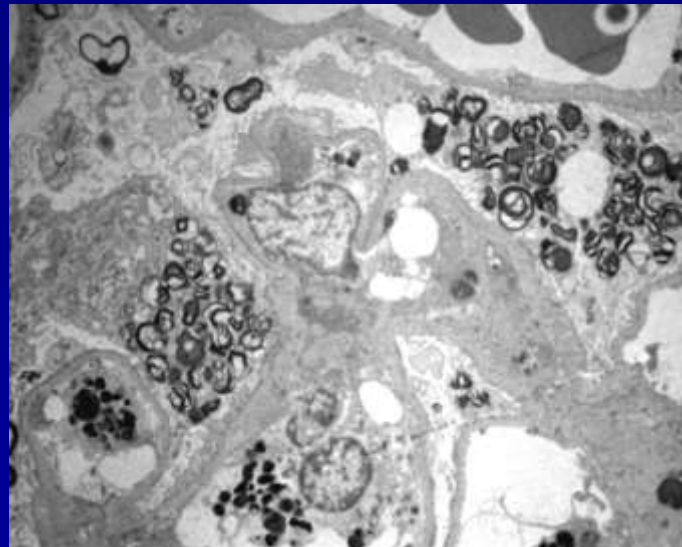
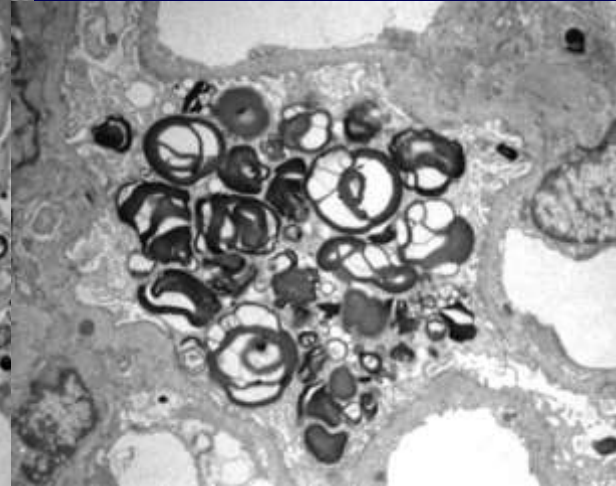
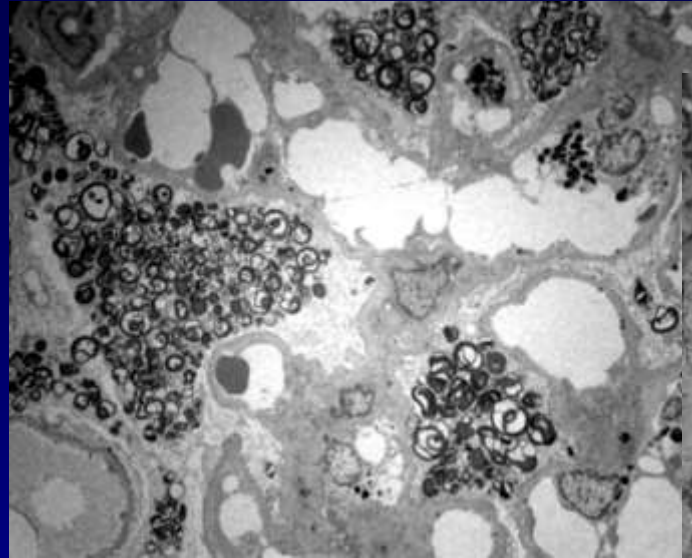
# Biopsia renal. Utilidad del ME

## Enf. Fabry

- Cuerpos mieloides en:
  - Podocitos
  - c. mesangio
  - c. endotelio
  - c. tubular



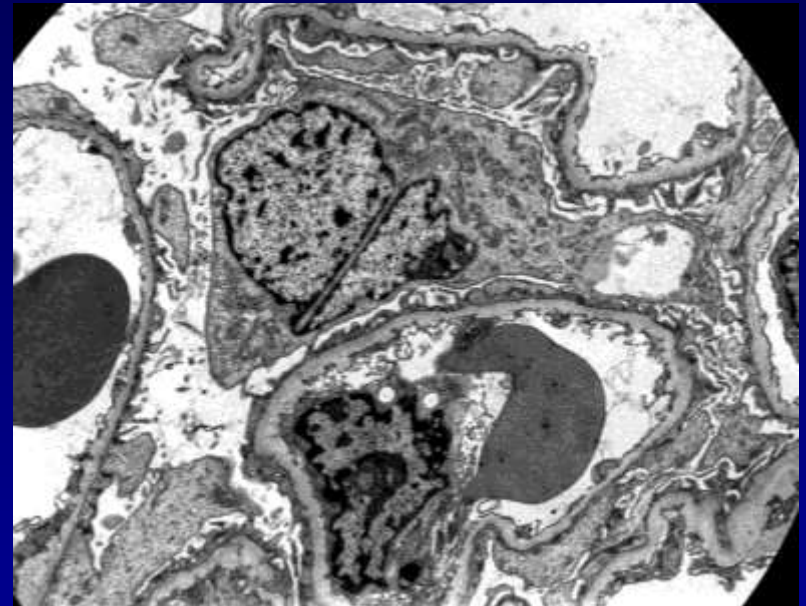
**Reducción/ausencia de  
alfa-galactosidasa A**



# Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

## Patología primaria epitelio/podocito

- Hiperplasia
- Fusión continua



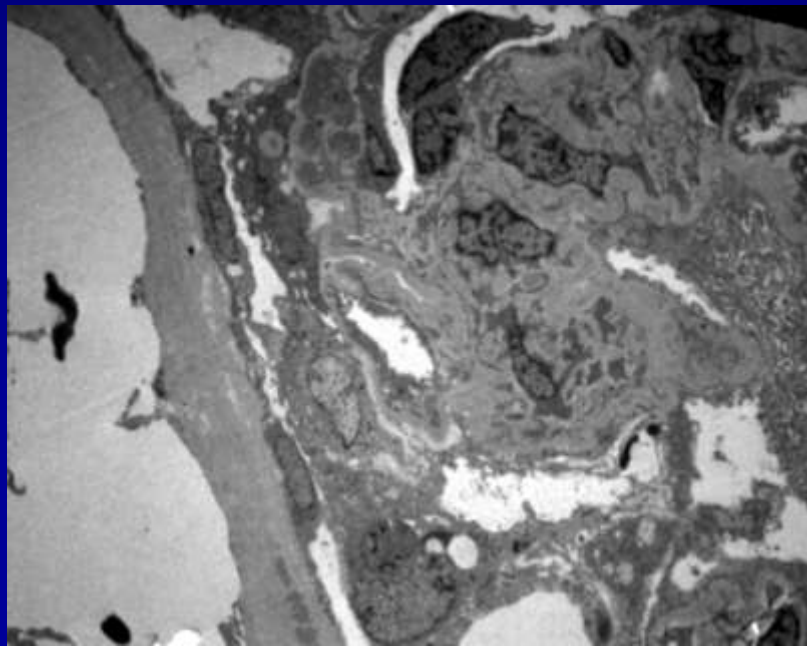
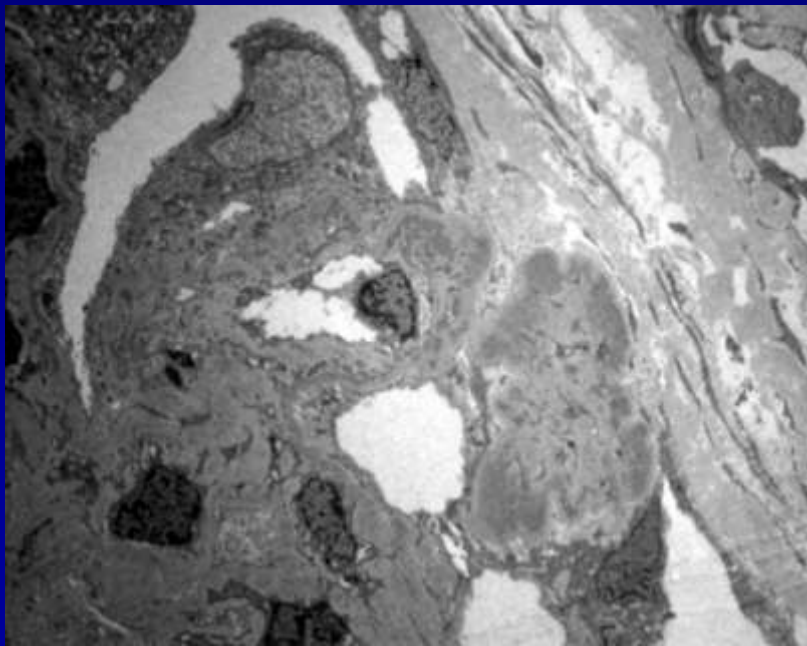
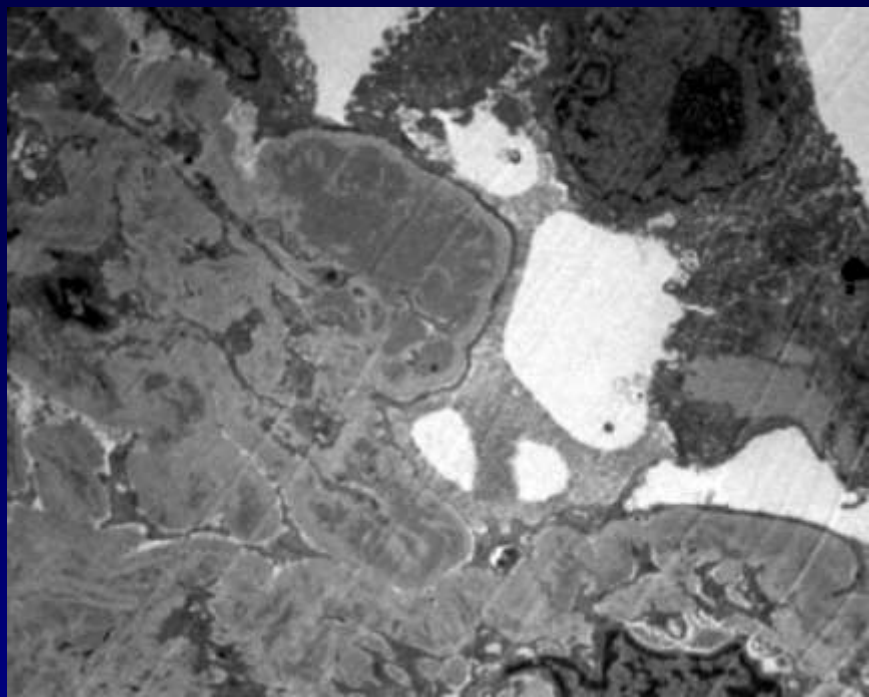
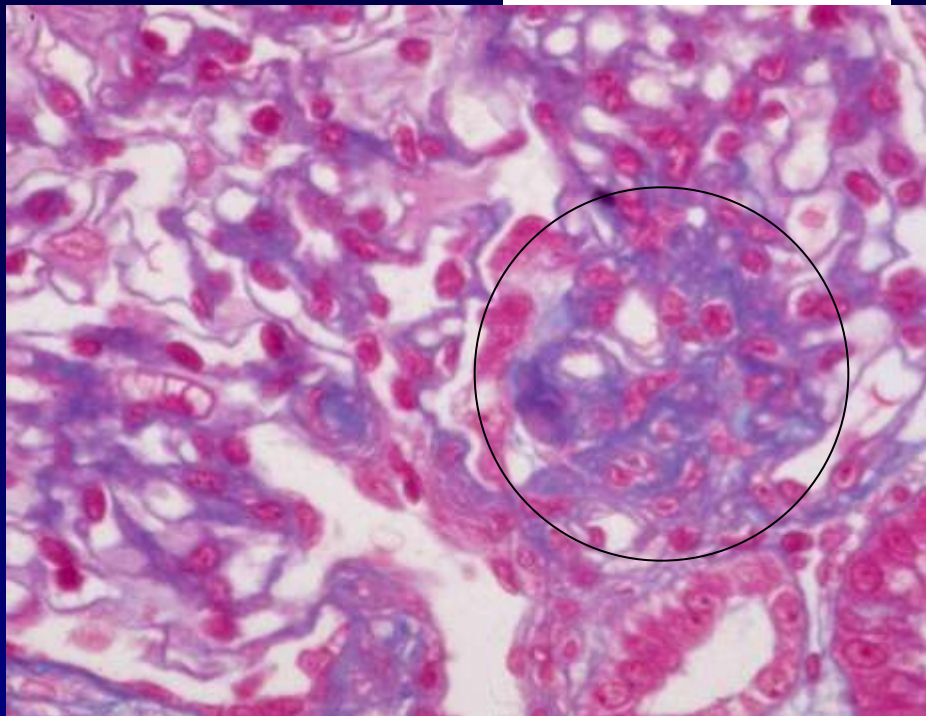
**SNefrótico Congénito**  
**S. Nefrótico Idiopático**  
**GP Colapsante**

*Infantil precoz*  
*Infantil tardío*  
*Adulto*



**PROTEINURIA/SN**

B07-8054 EHFS

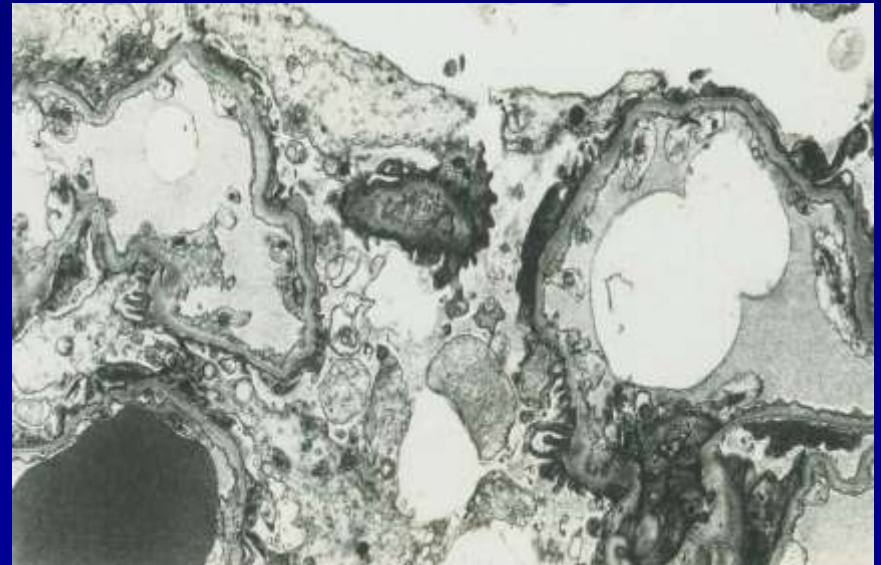


J Am Soc Nephrol. 2011 Feb;22(2):239-45. Epub 2011 Jan 21.

**Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis.**

Boyer O, Benoit G, Gribouval O, Nevo F, Tête MJ, Dantal J, Gilbert-Dussardier B, Touchard G, Karras A, Presne C, Grunfeld JP, Legendre C, Joly D, Rieu P, Mohsin N, Hannedouche T, Moal V, Gubler MC, Broutin I, Mollet G, Antignac C.

The recent identification of mutations in the INF2 gene, which encodes a member of the formin family of actin-regulating proteins, in cases of familial FSGS supports the importance of an intact actin cytoskeleton in podocyte function.



# SNI: Variantes de E/H-FS

## Ultraestructura

### ❖ Clave diagnóstica

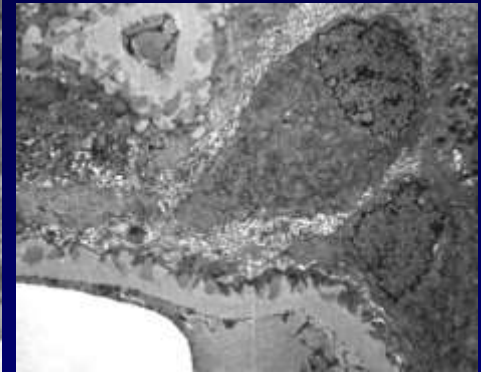
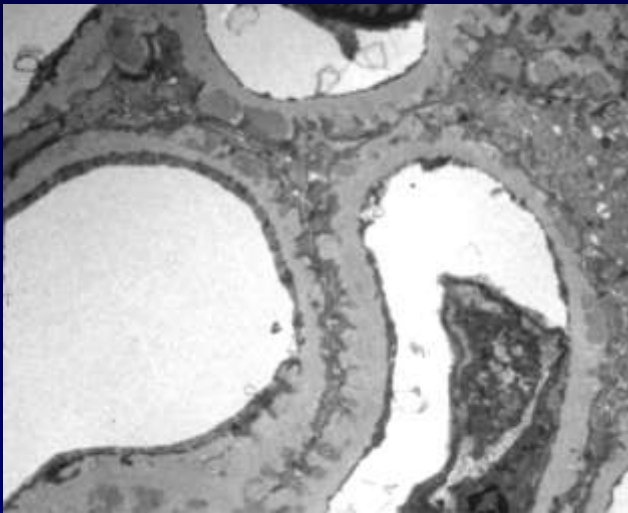
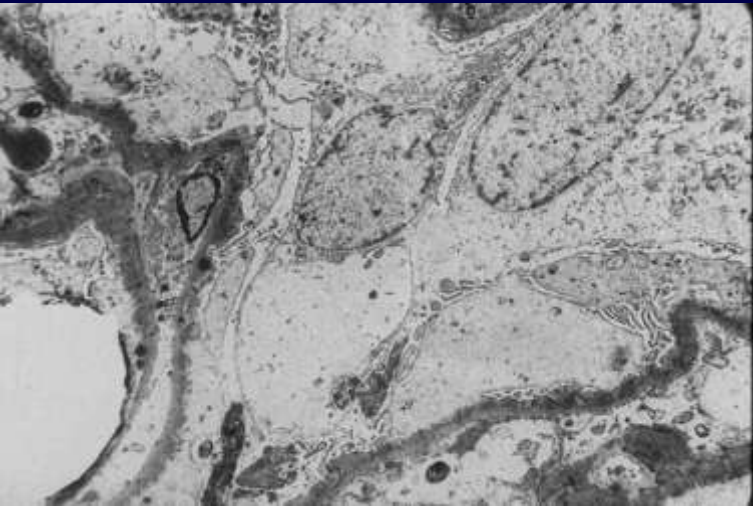
MO  
+  
IF: igM, C1q f/s  
+  
Fibrosis intersticial

### ❖ Ultraestructura

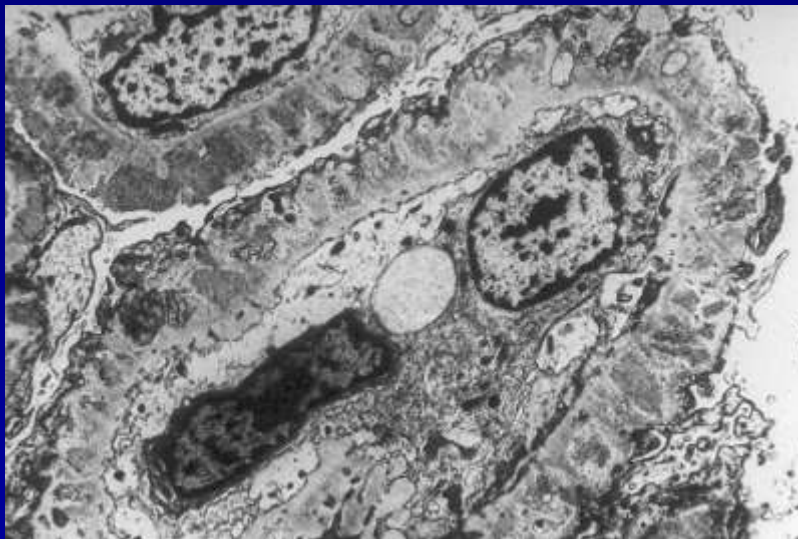
**No característica diagnóstica**  
Fusión pedicelar continua  
Despegamiento pedicelar  
Formación de seudomembrana  
Colapso capilar  
Esclerosis

### ❖ Diagnóstico diferencial

Esclerosis global senil  
Formas III esclerosante de NL  
Formas crónicas de gn. pauci-Inmune



Gn Membranosa

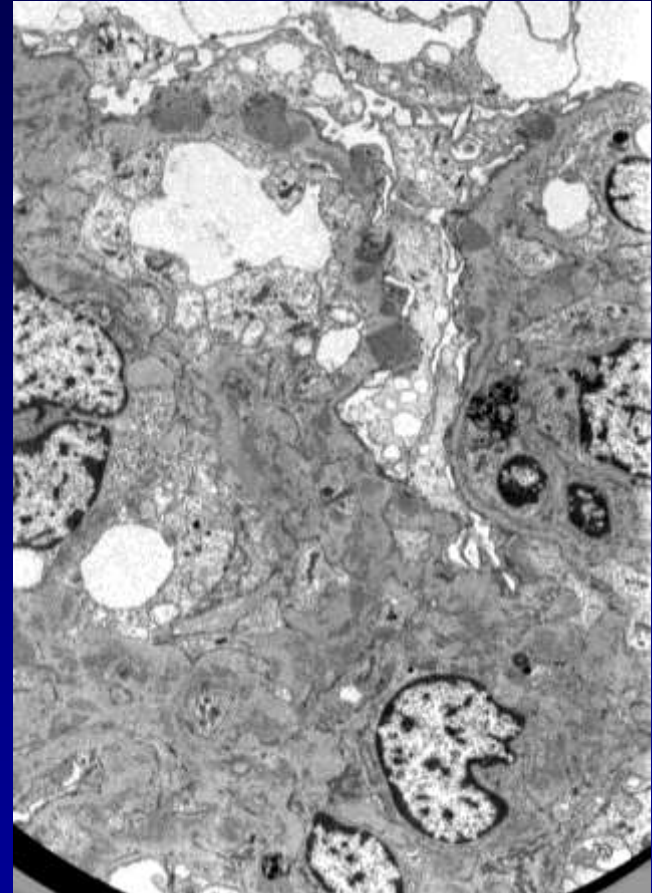


Hipertrofia podocitos  
Depósitos E-D  
Alteración MBG



# Diferencias entre GNM lúpica y GNM primaria

- Mayor grosor de MBG
- Mas intensidad de depósitos
- Tamaño mas irregular
- Relación con grado de proteinuria
- No disposición regular depósitos:IgG/C3
- No relación con Cr



Muda AO et al.,

Am J Kidney Dis. 1999 Jul;34(1):85-91

Danilewicz M. : Gen Diagn Pathol. 1997 Jun;142(5-6):305-10

# Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

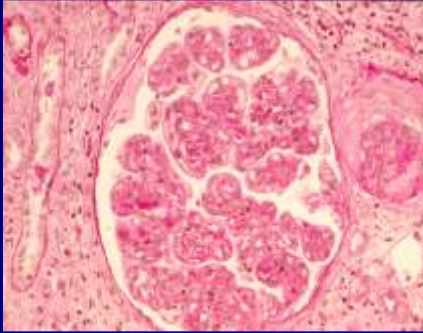
## Patrones básicos

- Lesiones mínimas
- Proliferación mesangial difusa
- Gn. Membranosa
- **Gn. Mesangiocapilar**
- **depósitos subendoteliales**
- **depósitos densos**
- Gn Extracapilar difusa
- >50% semilunas
- Esclerosante difusa

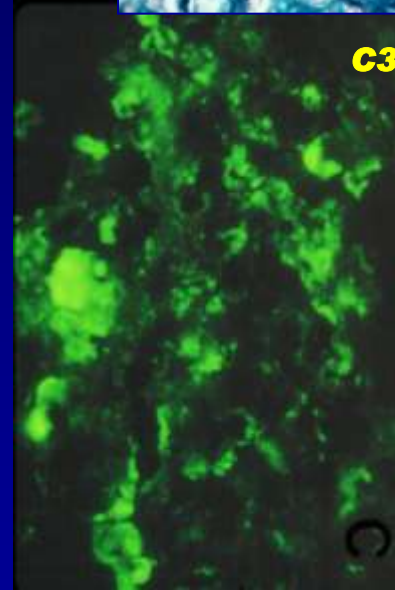
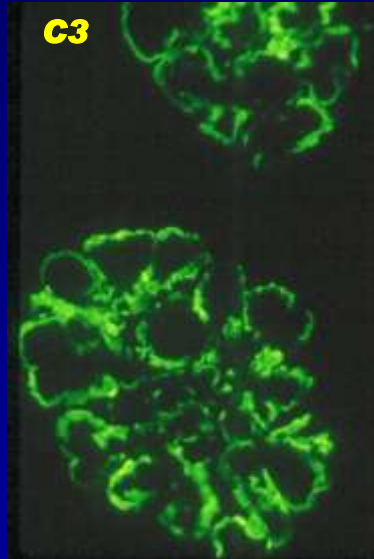
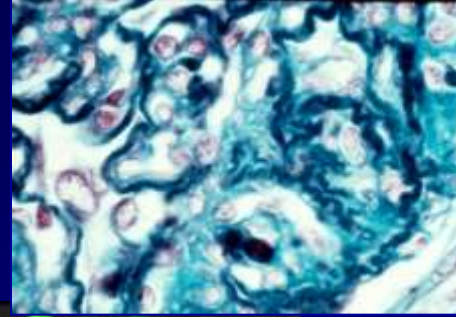
## *Rasgos cualificantes/ sobreimpuestos*

- **Infiltración leucocitos**
- Esclerosis/hialinosis segmentaria
- Trombosis
- Necrosis focal
- **Engrosamiento segmentario MB**
- **Dobles contornos**
- Esclerosis global
- **Depósitos mesangiales**
- Depósitos subepiteliales
- **Depósitos subendoteliales segment**
- Inflamación pericapsular
- **Prolif. Extracapilar segmentaria**

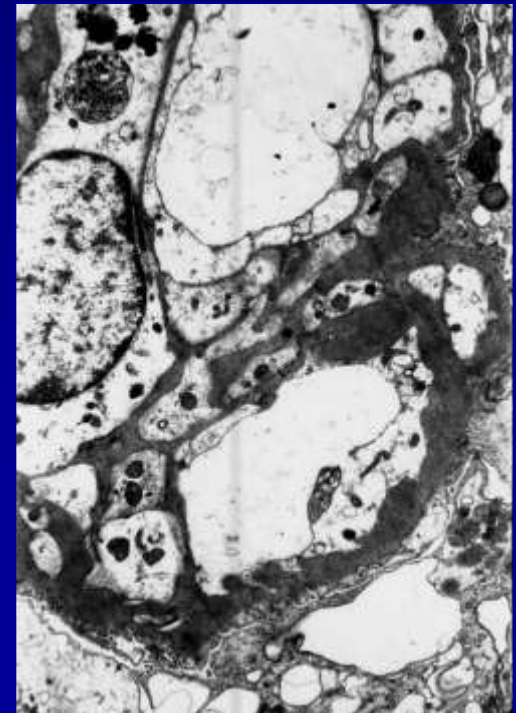
**Patrón básico  
Mesangiocapilar Tipo I**



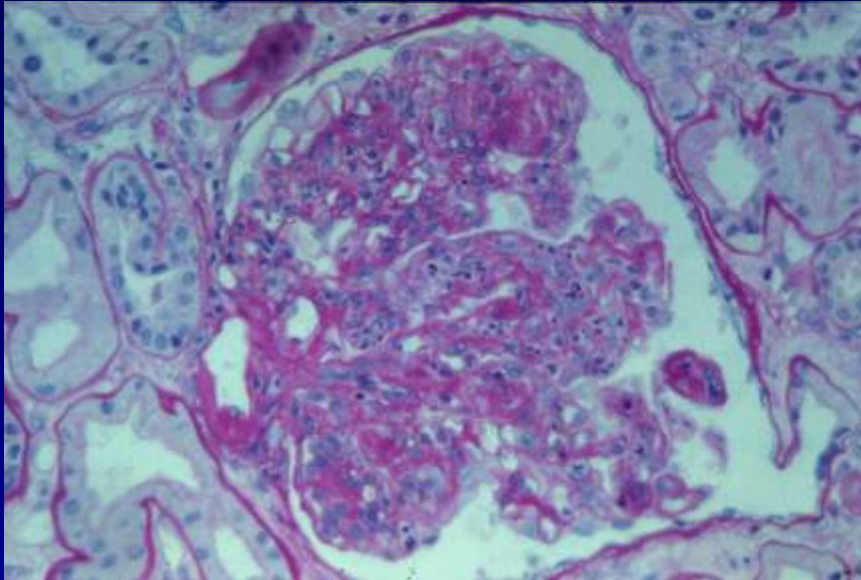
**Patrón básico Mesangiocapilar Tipoll**



**C3**



Enf Depósitos Densos: Tipo polimorfo con ME Y MO



# Gn Mesangiocapilar, Tipoll

## CONCLUSIONES:

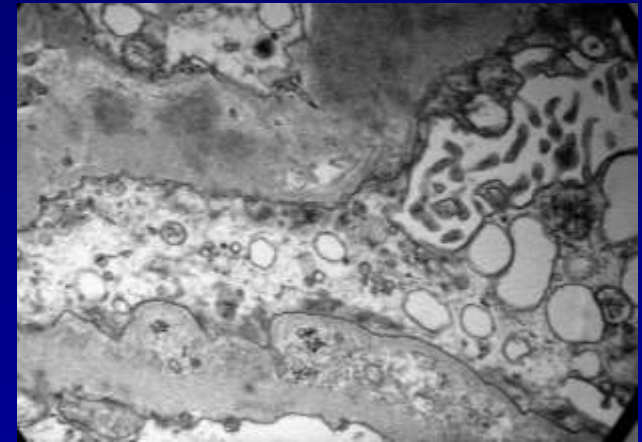
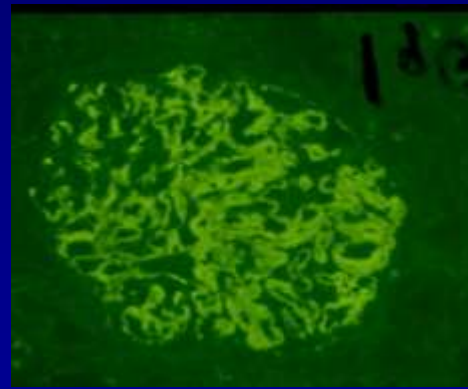
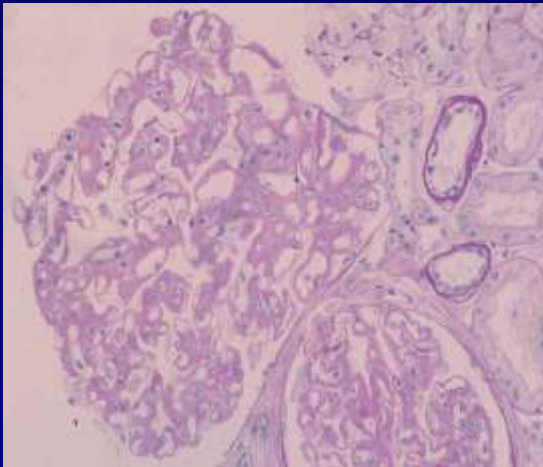
- **Las características histológicas son variables**
- Dos patrones con IF. Linear C3 + granular mesangial  
granular grueso central
- Relación del patrón IF y características con ME  
patrón linear : DD a lo largo de MBG  
patrón mesangial central : DD situación variable, + Mesangio
- **Características con ME variables: DD no siempre continuos**
- **Fundamental para su diagnóstico ME + IF**
- Alta pérdida del injerto por recurrencia (>75%)

# PAPEL DEL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO EN LA BIOPSIA RENAL

Diagnóstico y Mecanismos patogénicos

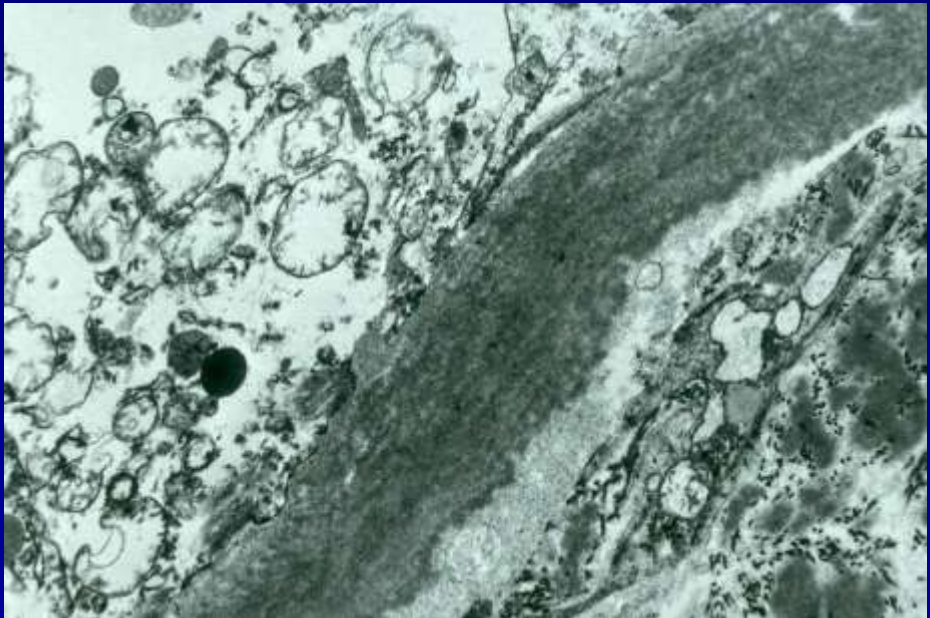
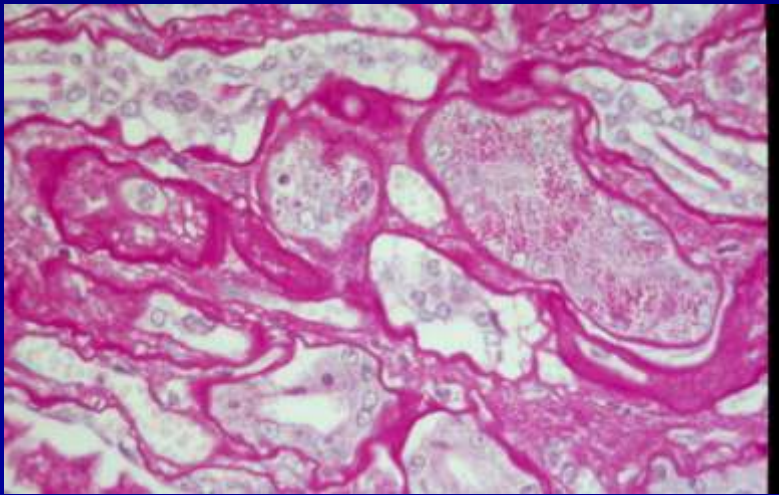
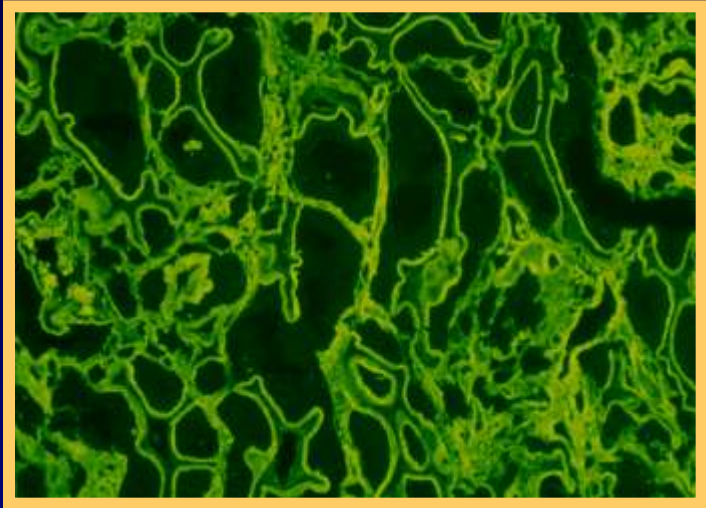
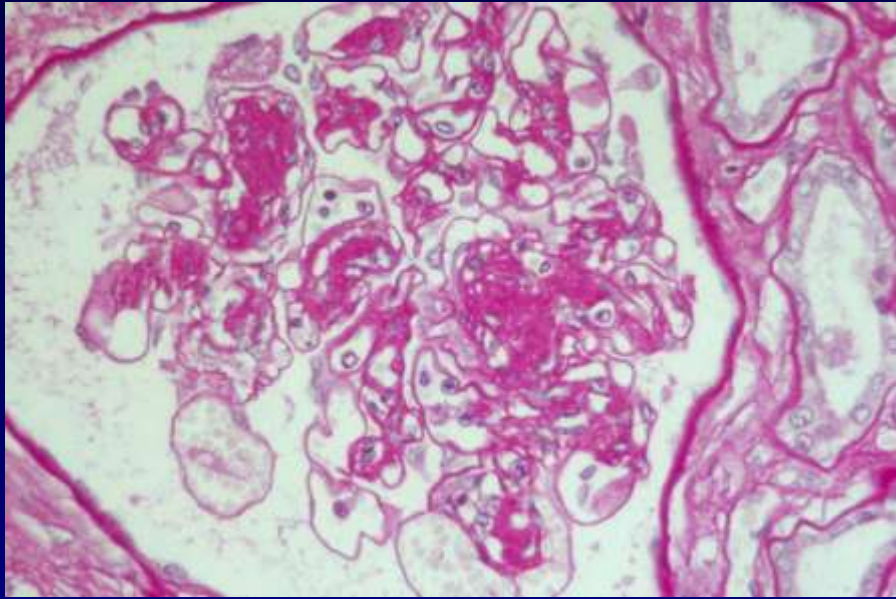
## NUEVAS ENTIDADES

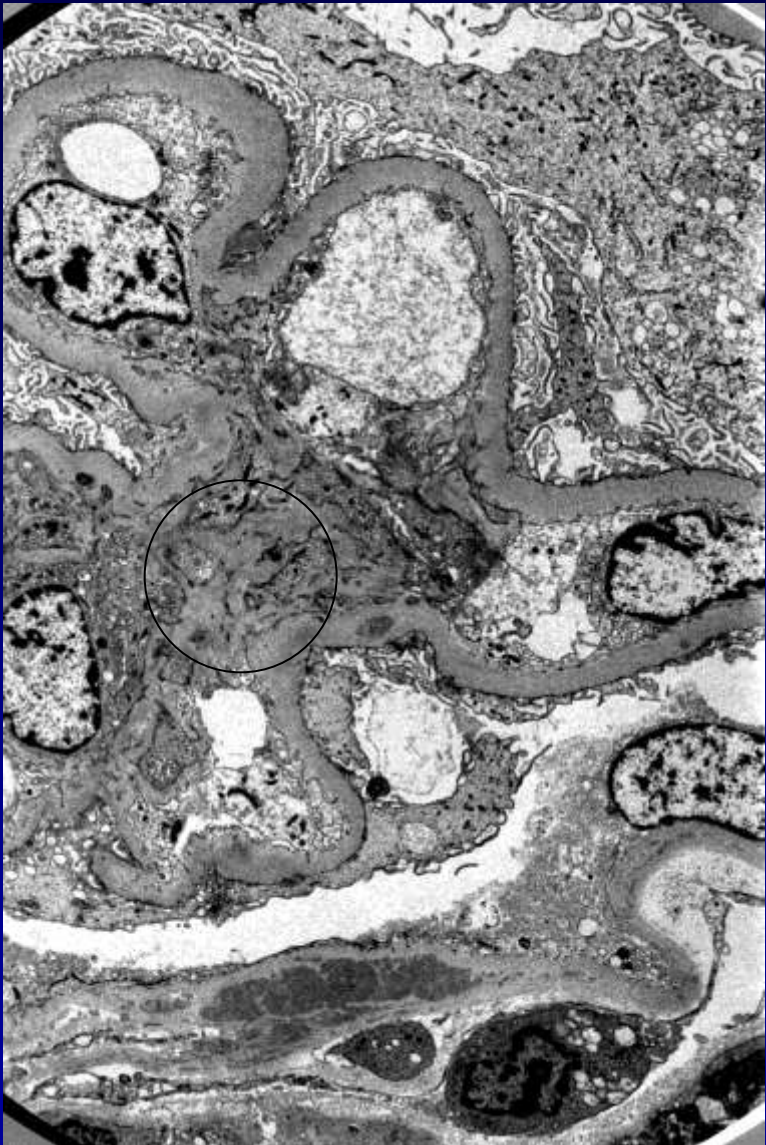
### GLOMERULOPATIAS FIBRILARES NO AMILOIDOTICAS



- Rosenmann E., Eliakim M., Nephron, 1977.- *Gn. Fibrilar amilode-like*
- Korbet S.M., et al., Am.Kid.Dis. 1991. *Gn. Inmunotactoide*
- Alpers C.E., Am.Kid.Dis., 1993.- *Gn. Fibrilar e Inmunotactoide*
- Assmann K.J.M., et al. Am.J.Kid.Dis. 1995- *Gn. Familiar asociada a depositos de fibronectina*
- Ikeda K., et al., Clin.Nephrol. 1993 - *Gn. Con depósitos de clágeno tipo III*

EDCL







# Amiloidosis : Ultraestructura

- Depósito fibrilar
- Disposición al azar
- Tamaño entre 14.000 nm longitud y 7.000 diámetro
- Depósitos en cualquier localización.

Mesangio

MBG

Caps. Bowman

MBT

Arterias, arteriolas

- Importancia patogénica c.mesangial y lisosomas

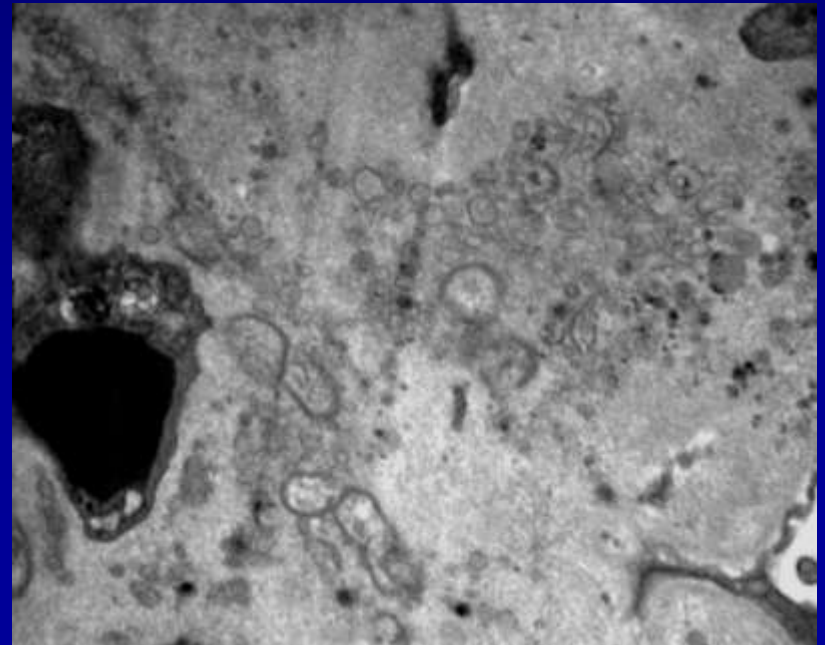
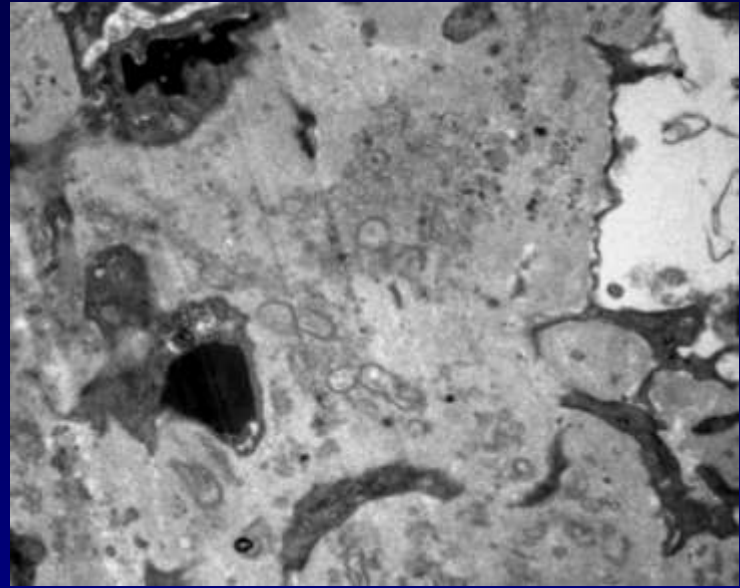
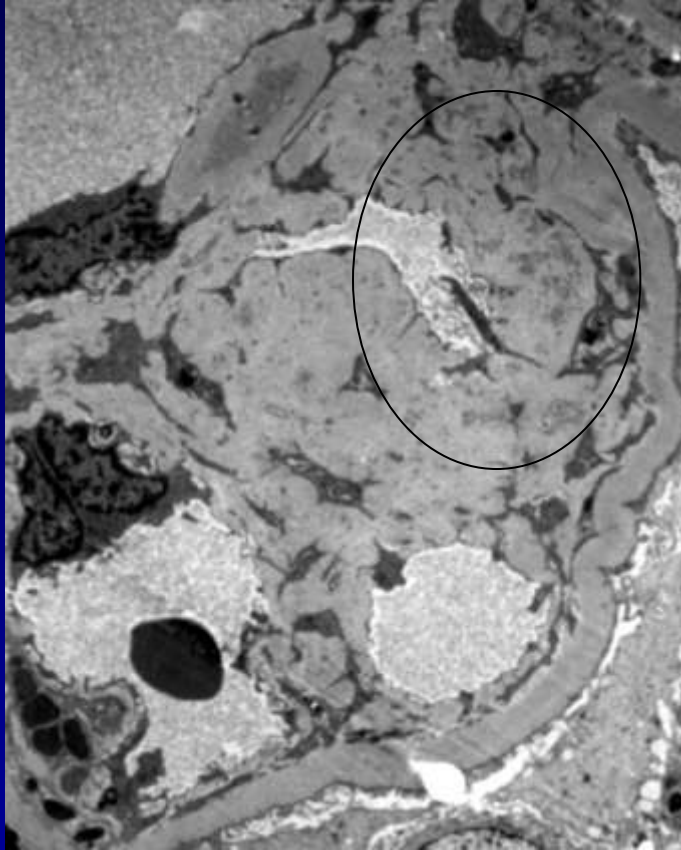


- Activación de metaloproteínasa

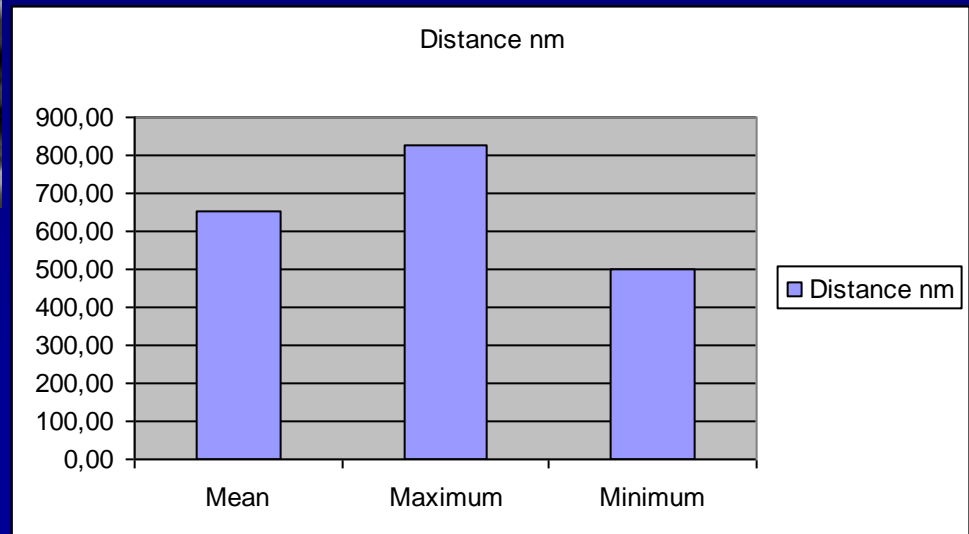
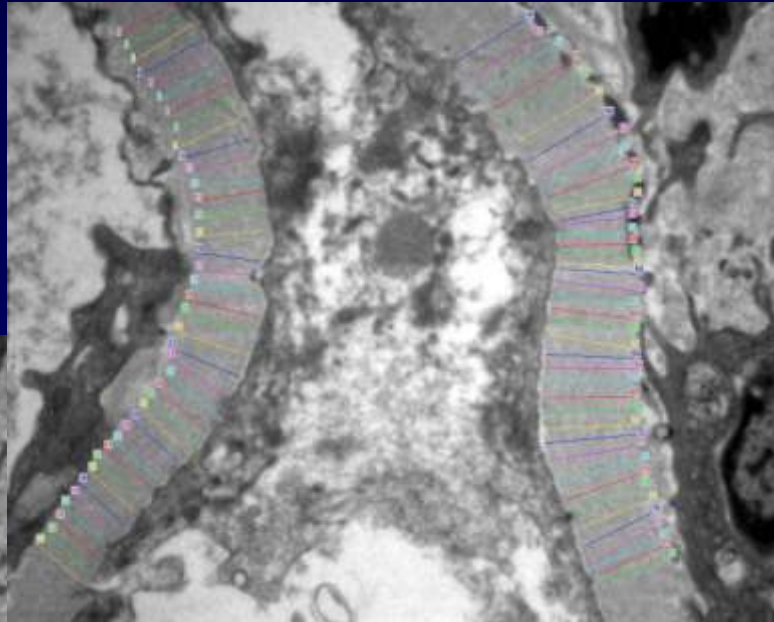
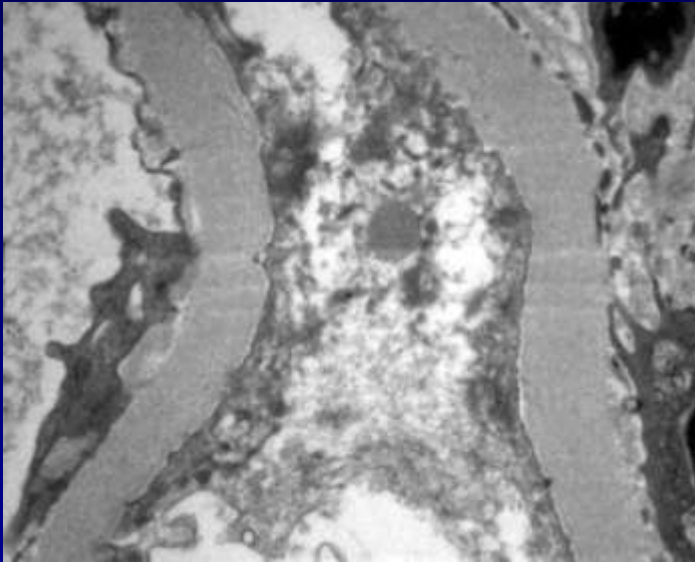


- Destrucción de matriz mesangial

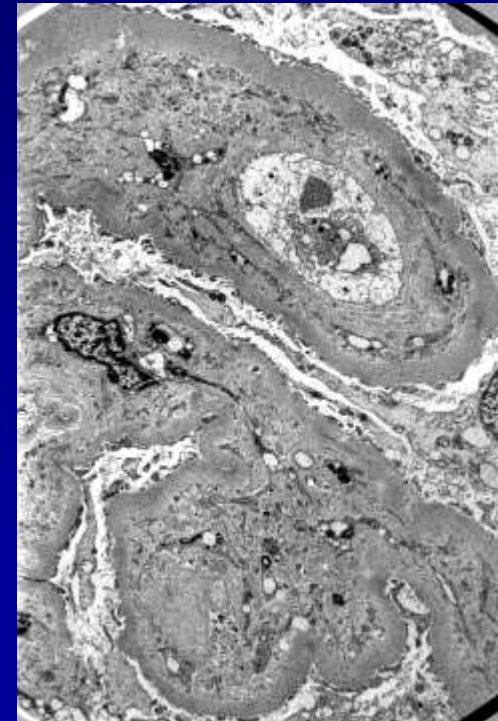
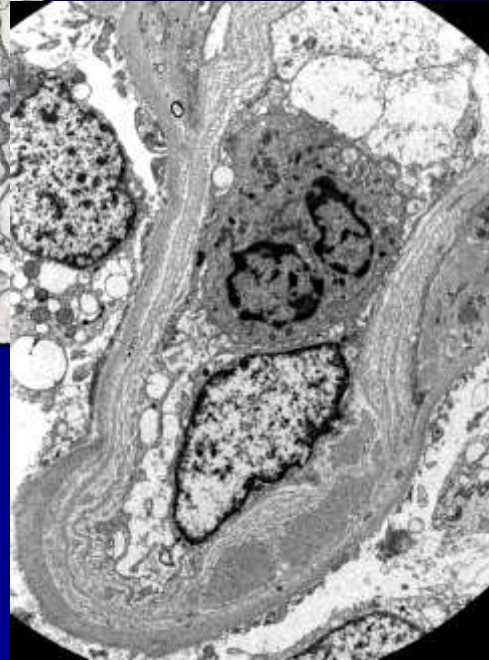
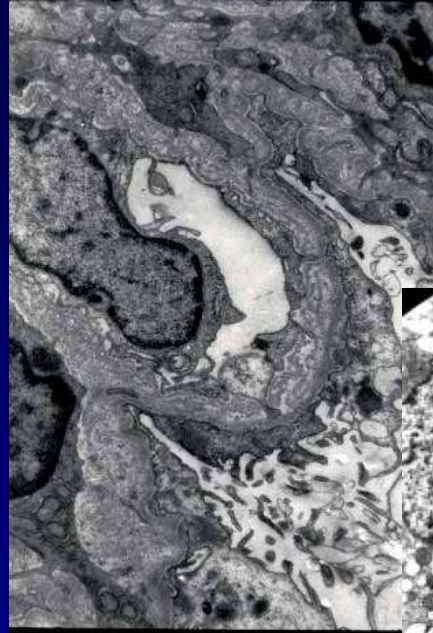
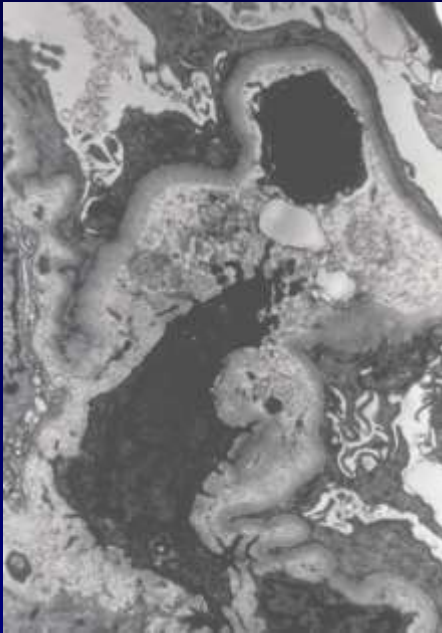
# Diabetes: depósitos microtubulares/fibrilares



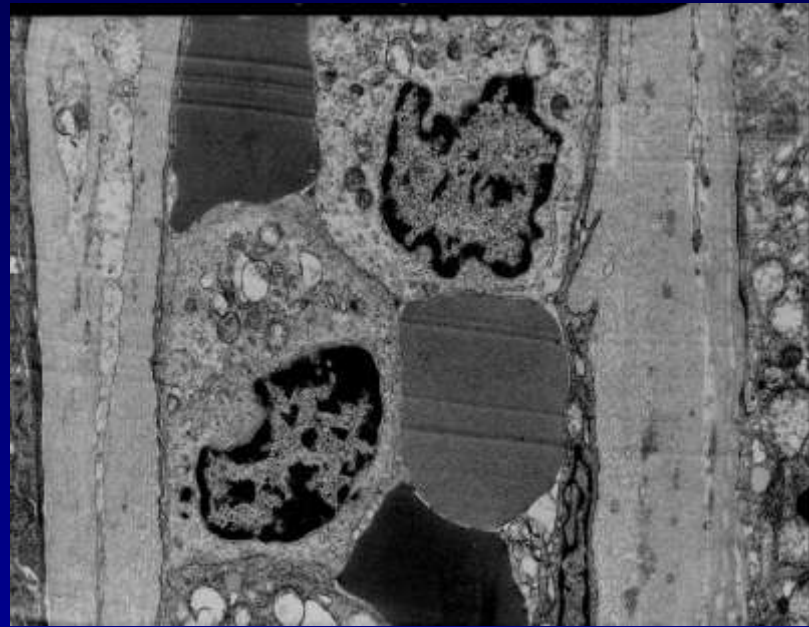
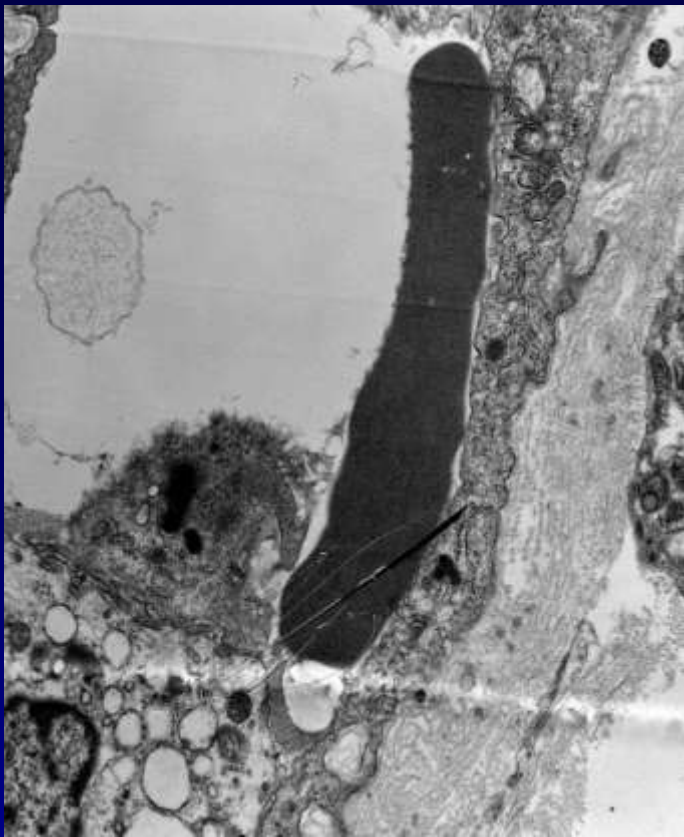
# MBG. Diabetes



# Glomerulopatía del trasplante



- 
- Monga G, et al. Ultrastructural Pathol 1990,14:201
  - Ivanyi B., Transplant capillaropathy. NephroDial Transplant 2003,18:655

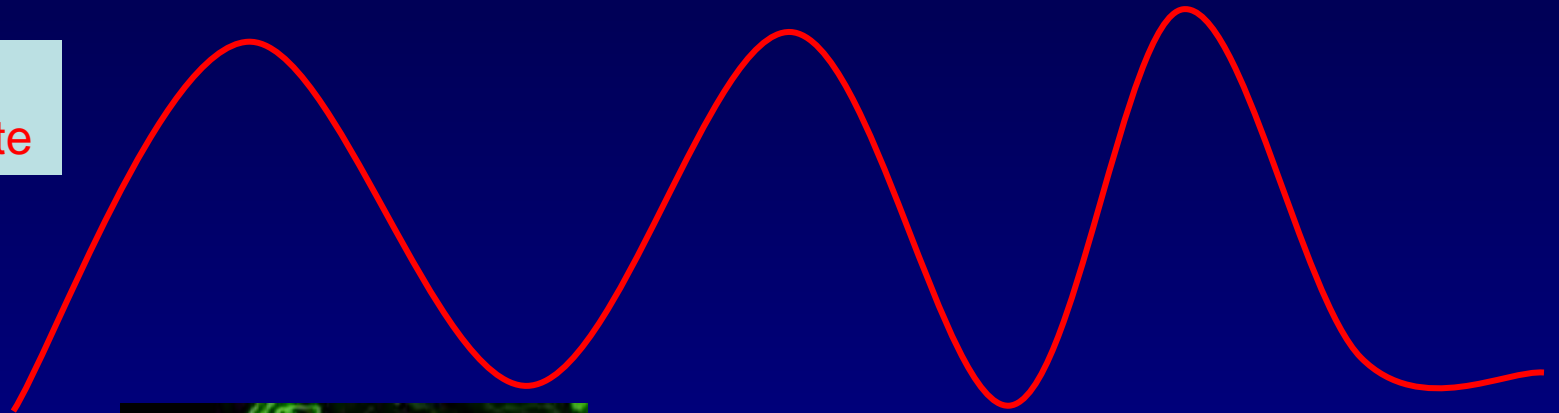


Ivanyi B. Et al., Mod Pathol 2001:14

**severa multilaminación de MBG/MBT (>4) ocurre exclusivamente en RC**

Colvin. JASN 18:1046-1056, 2007

Ac.  
Antidonante



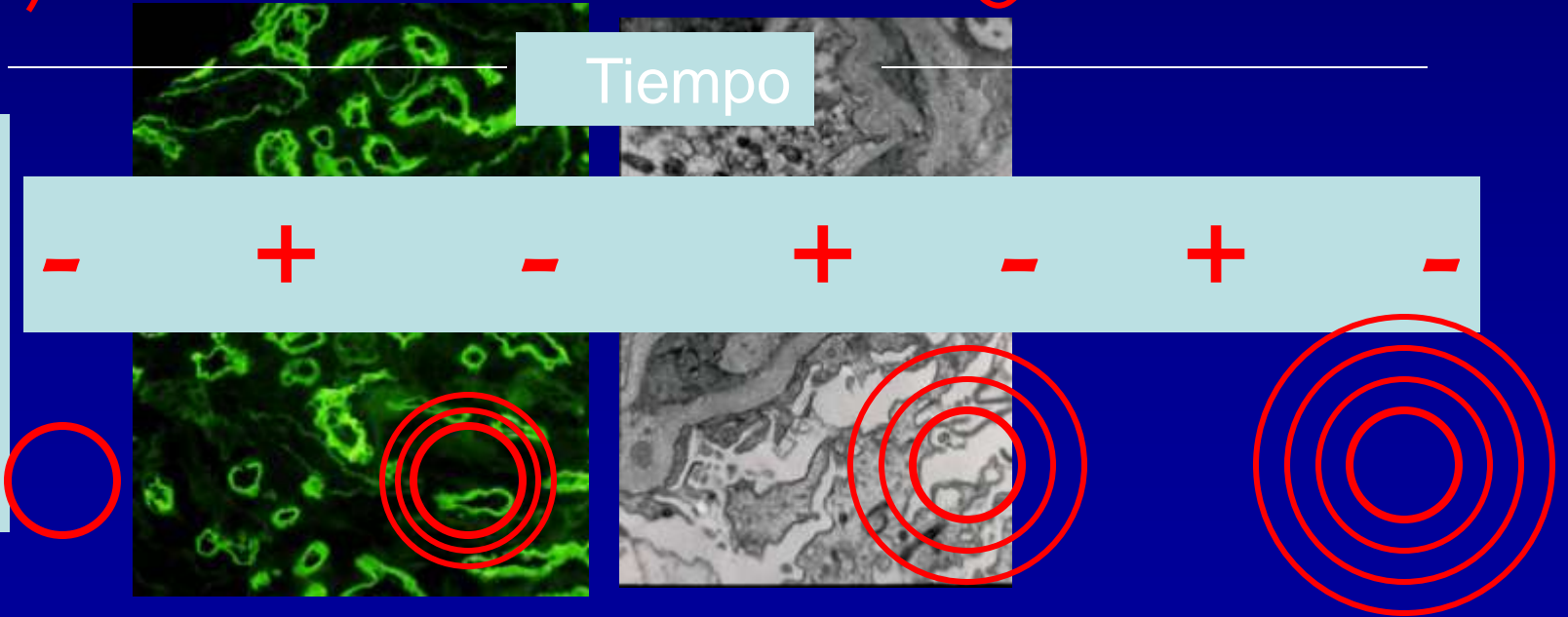
Tiempo

PTC

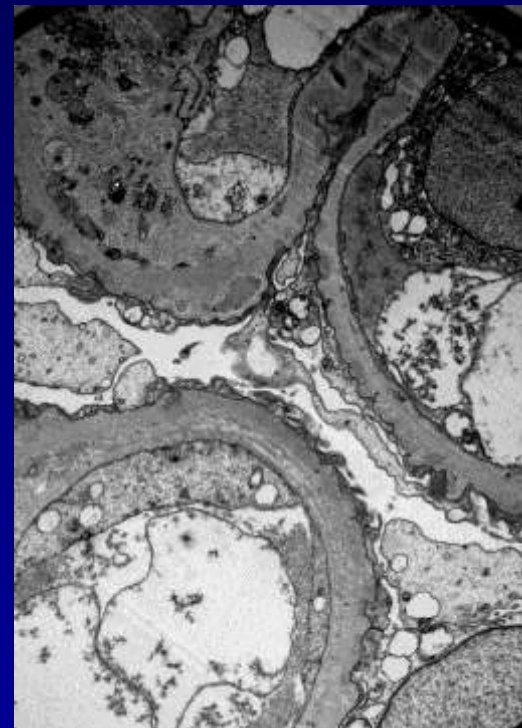
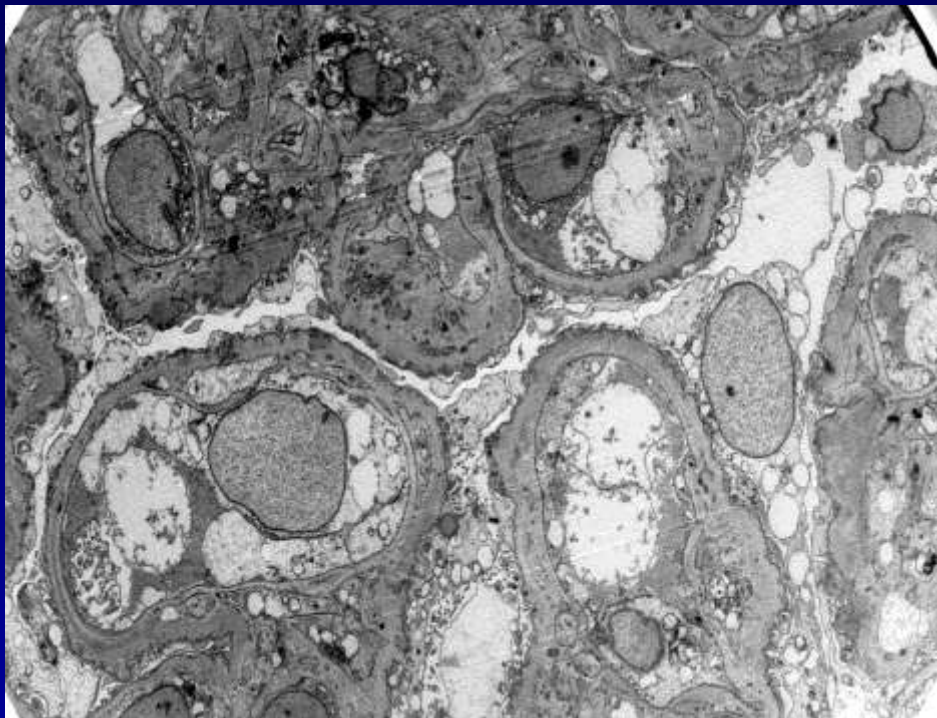
C4d

- + - + - + -

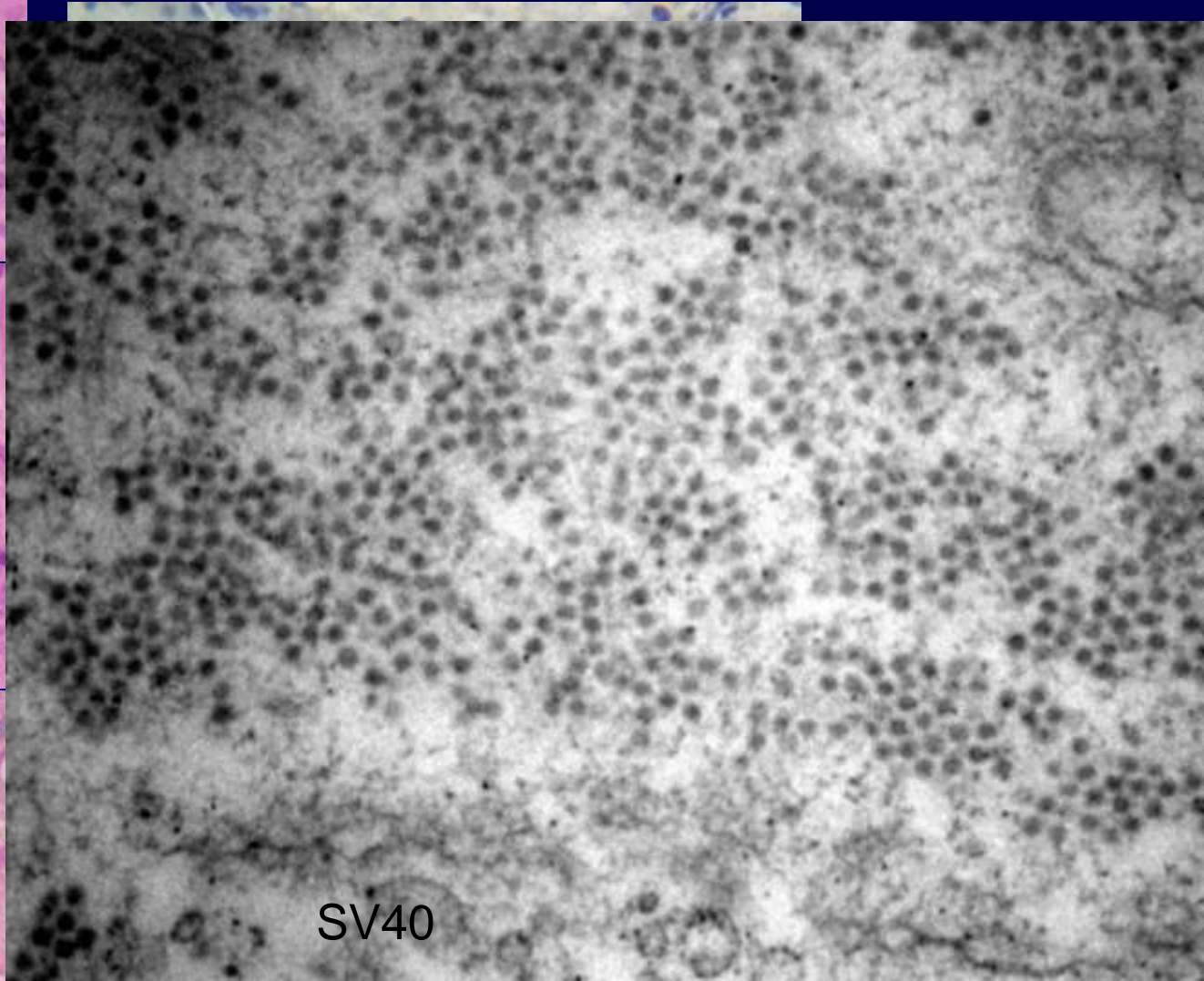
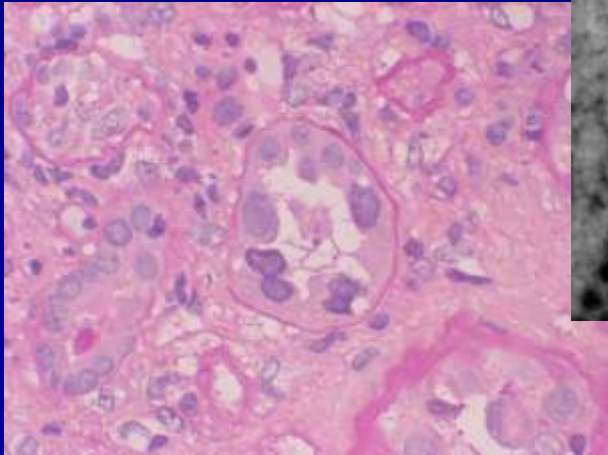
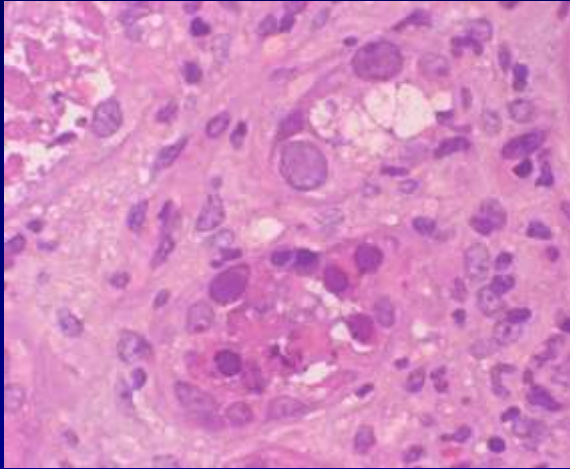
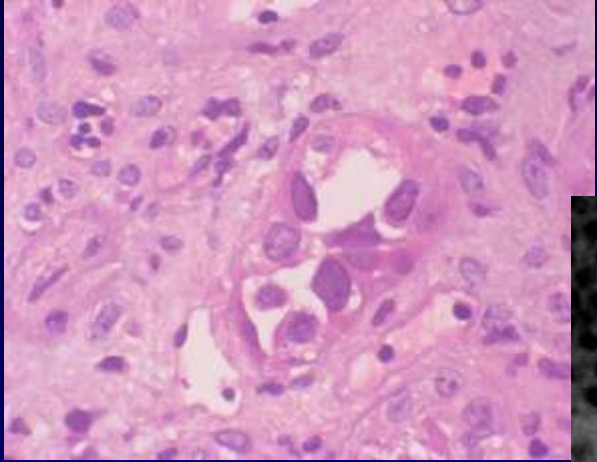
BM



# Glomerulopatías Mixtas



Injerto renal :virus BK



SV40



# Aplicación del ME en la biopsia renal

- Proteinuria/hematuria aislada.  
despistaje de Enfermedades hereditarias: S.Alport/SMBF
- Formas histológicas(mo) mixtas
- Enfermedades metabólicas
- Enfermedades por depósitos fibrilares
- Formas con patrón GMP
- Tansplante . Multilaminación

*A reevaluation of routine electron microscopy in the examination of native renal biopsies.* Haas M.

**Estudio y revisión de 233 biopsias con > de 5 glomérulos en mo, 2 glomérulo en IF y < = 1glom en ME.**

**En 50 casos (21%) el ME fue necesario para el diagnóstico final**

**En 2 casos el diagnóstico preliminar fue incorrecto**

**En 8 casos (3%) el ME aportó información adicional importante**

**Los diagnósticos que requieren estudio ultraestructural adicional son:**

**LMG**

**Nefropatía diabética inicial**

**NL forma membranosa**

**GN MGC/ membranoproliferativa**

**SMF/Alport**

**Nefropatía asociada a SIDA**

**No requieren usualmente estudio:**

**N IgA**

**Formas difusas NL (IV)**

**F/S Gn excepto forma “colapsante”**

**Gn Extracapilar P-I**

**Nefritis intersticial**

**Amiloidosis**

# Utilización ME en nefropatología

## Absoluto

**Hematuria Hereditarias**

**SN Congénito Gn**

**Metabólicas Fabry**

**Proteinuria aislada**

**S. nefrótico**

**LES: tipos**

**Gn Membranosa  
secundaria**

**Gn Fibrilares**

**Gn MGC Tipos**

**Gp Trasplante**

**Laminación CPT**

## Relativo

**Gn Membranosa tipo  
III**

**Prediabetes**

**MAT**

## Dudoso

**Gn Exudativas**

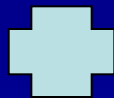
**Extracapilares**

**IgA: subtipos**

**N Intersticial**

# Utilidad de la biopsia. Metodología

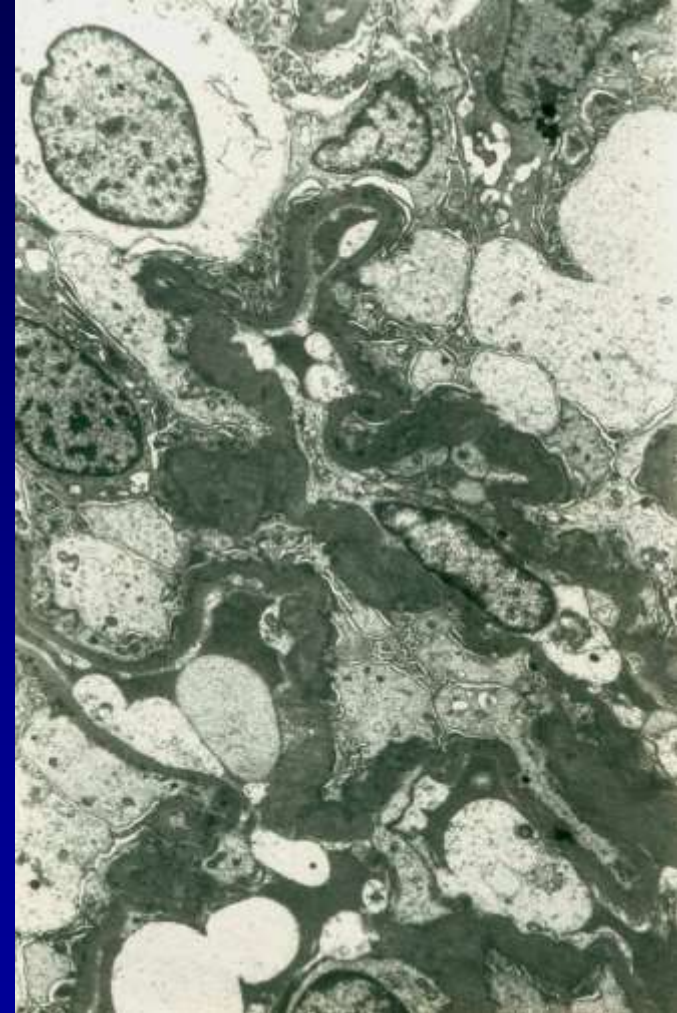
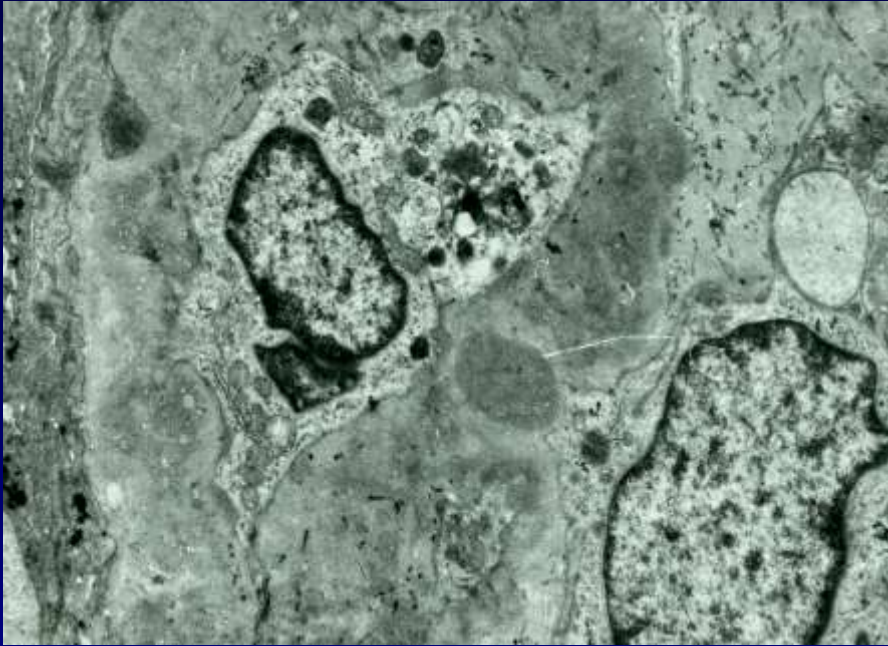
- Examen sistemático de diferentes compartimentos renales
- Identificación y localización de la lesión
- Cuantificación de la lesión
- Integración con el examen de IF
- ***Aportación del estudio ultraestructural***
- ***Identificación de mecanismos etiopatogénicos***
- ***Correlación clínica***



Información FINAL



# GNMGC tipoll



## Revisión de 113 biopsias

Clasificación en tres grupos en relación con ME

Estudio esencial, importante y no requerido

En el 31% (35 casos) el **ME era esencial** para establecer el diagnóstico final

En el 13.3% (15 casos) **El ME fue importante** pero no alteró el diagnóstico previo

En el 55% (63 casos) el **ME no fue necesario**.

### Casos en los que el ME fue importante

SMBF

S Alport

E. Fabry

Lesiones mínimas

Gn MGC/ DDD

Estadío de GnM

Estadíos glomerulares prediabéticos

Identificar subtipo de Gn Membranosa Lúpica

Formas evolutivas en LES

### ME No necesario

Amiloidosis

N IgA

Gn Extracapilar

Pol J Pathol. 2007;58(2):87-92

Current position of electron microscopy in the diagnosis of glomerular diseases.

[Wagrowska-Danilewicz M](#), [Danilewicz M](#).

# Aproximación a la biopsia renal

