



**18 a 21
de mayo
de 2011**

ENFERMEDAD GLOMERULAR: METODOLOGIA DE ESTUDIO



**SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE**

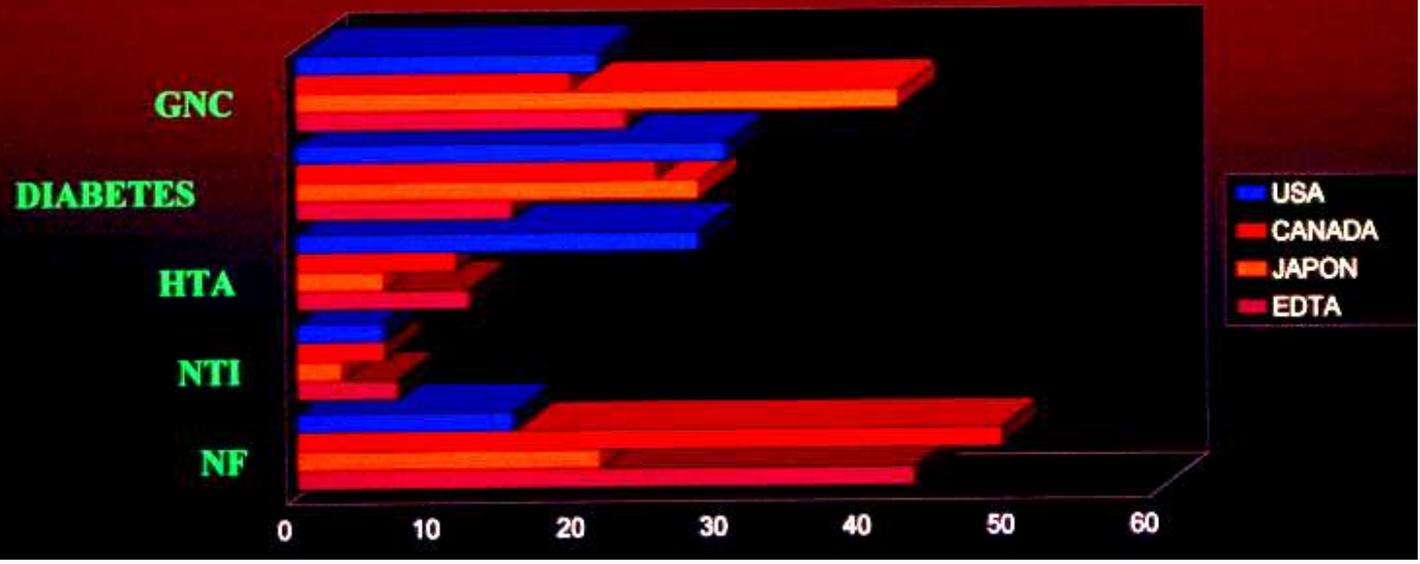
**Complexo Hospitalario Universitario
A Coruña**

Dr. Eduardo Vazquez Martul
Servicio de A.Patología



ESTUDIO ESPIRAL

CAUSAS IRC (%)

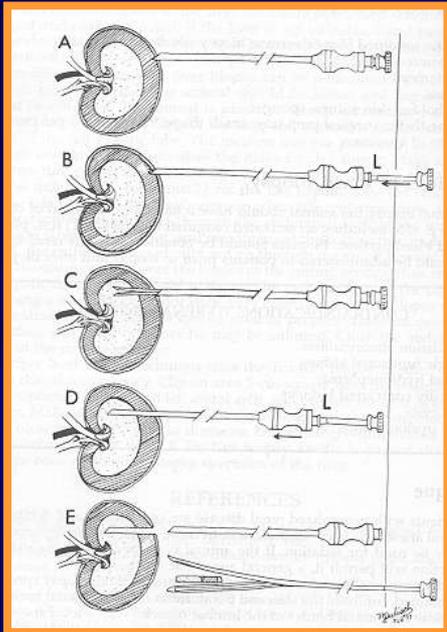


**Between 20%- 50% Of the patients with CRF
Without biopsy .The cause of Renal disease is is
unKnown**

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

Aguja 16"/18"

Estudio biopsia Renal



OBJETIVO



Diagnóstico

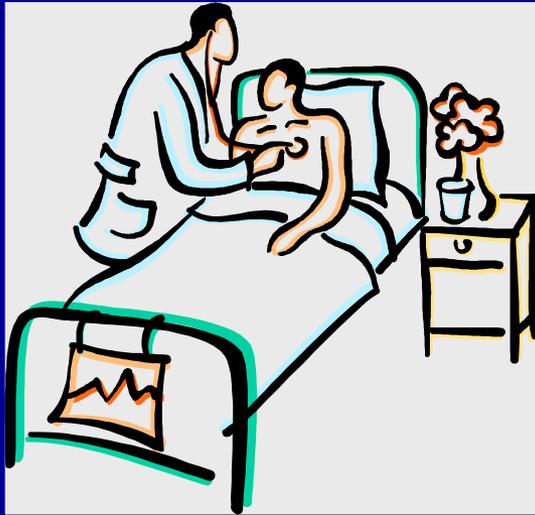
Forma / tipo histológico
Mecanismo patogénico

Respuesta tratamiento

Pronóstico



METODOLOGIA: PROTOCOLO



Protocolo de petición
B de injerto
Síndromes clínicos
Cr., proteinuria/hematuria
Cilindros, leucocituria
C3, Igs, ANCA, ANAs

Marca preferencias

selección

MO
IF
ME



I°.-conocimiento clinico

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

Histopatología

Patrones básicos
Lesiones cualificantes

Inmunofluorescencia

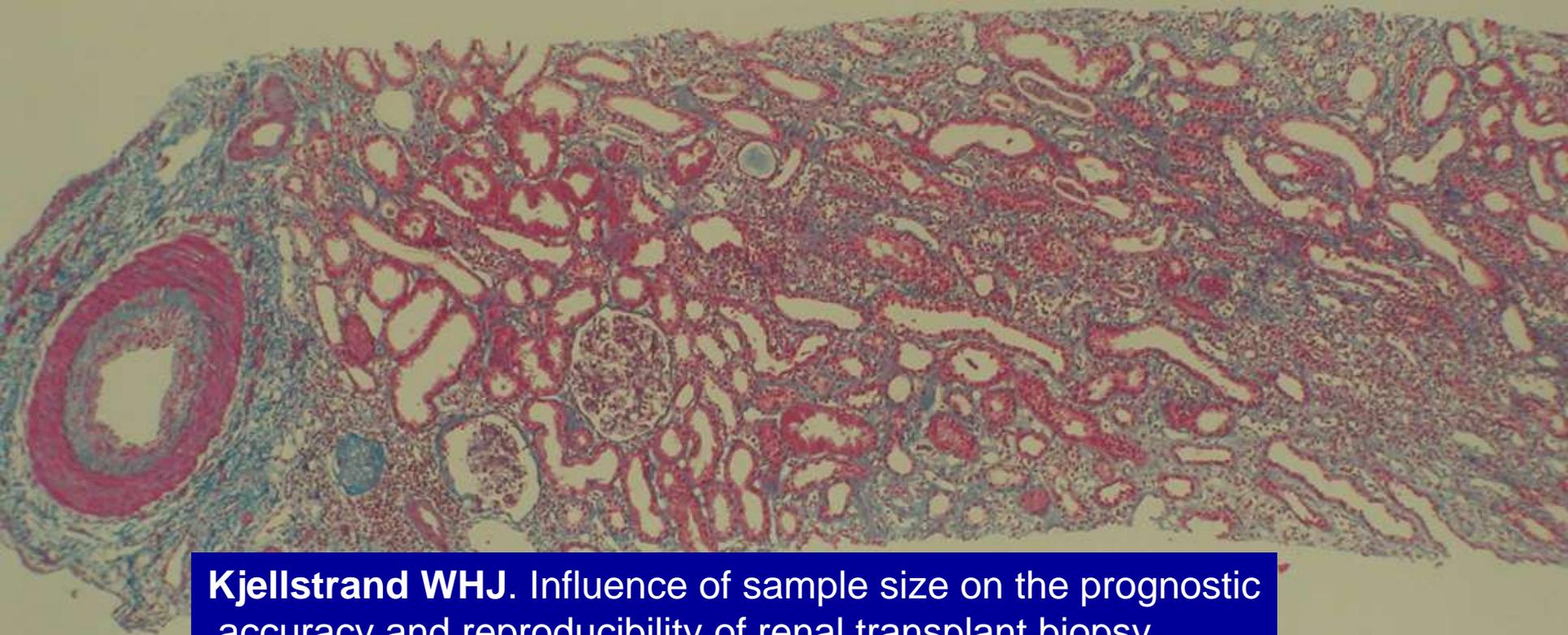
ME

Buena técnica de procesado

2º.- Muestra adecuada

>12 glomerulos (Banff)
2 arterias

No < de 14 glomerulos permiten moderada reproducibilidad
No reproducibilidad en Fibrosis Intersticial y/o atrofia tub.
> De 25 glomerulos para valorar patolog focal glomerular



Kjellstrand WHJ. Influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. NephrolDialTranspl 1998, 13:165-72

Abordaje de la biopsia renal

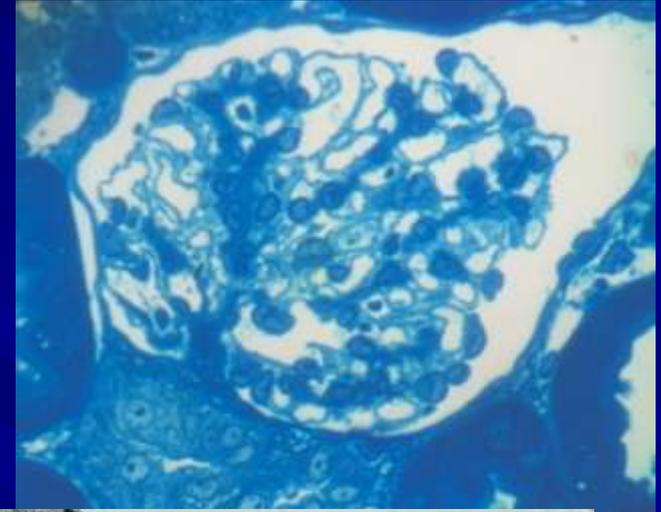
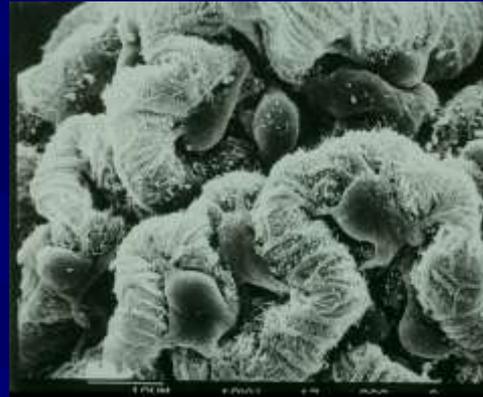
Principal problemática

- ***El riñón como órgano complejo***
- ***Mecanismos de lesión no siempre conocidos***
- ***Correlación entre disfunción y lesión no siempre establecidos***

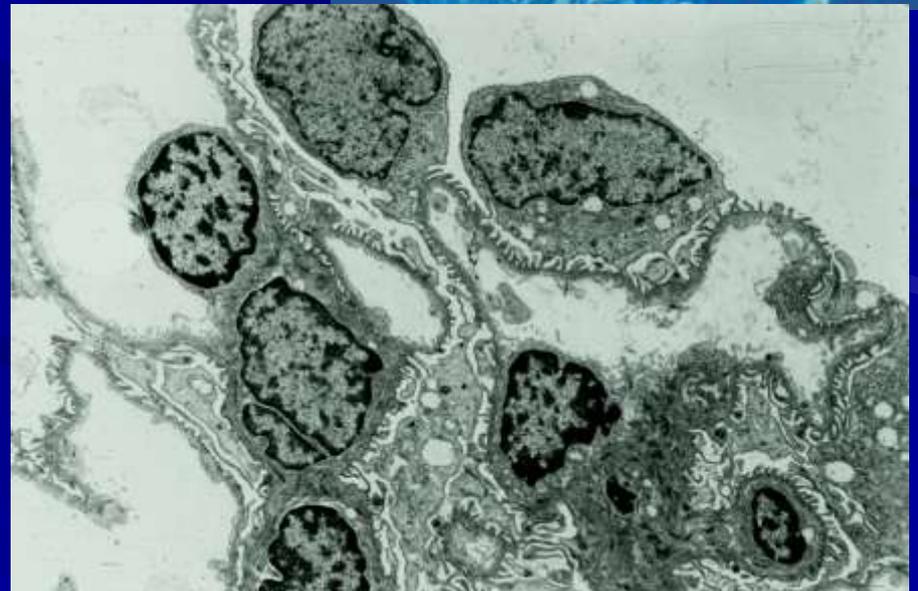
Necesidad de estudios completos: Mo, IF, ME, Biol Mol, genética

Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

Elementos intrínsecos glomerulares



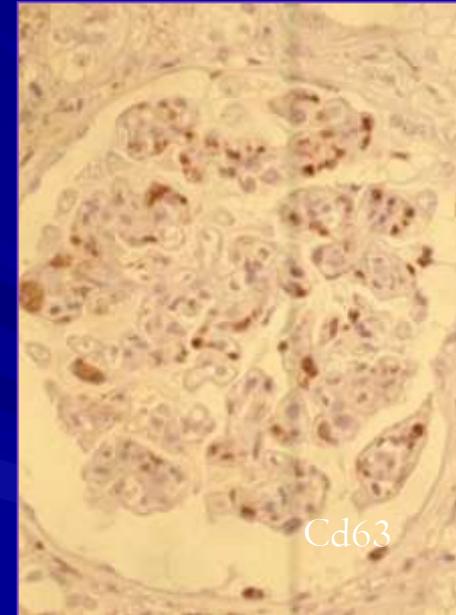
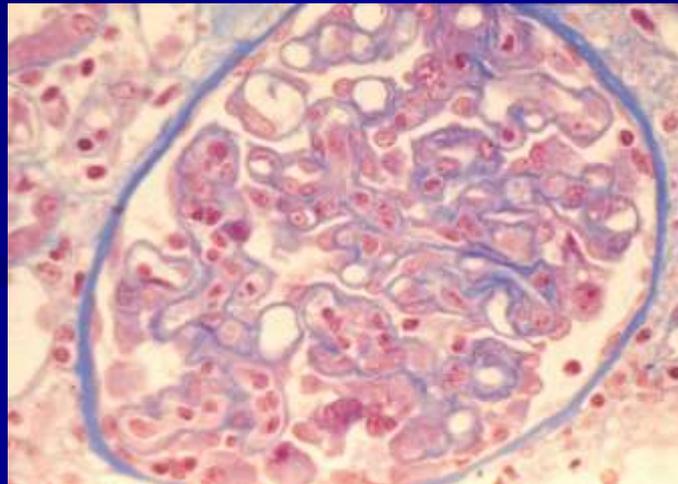
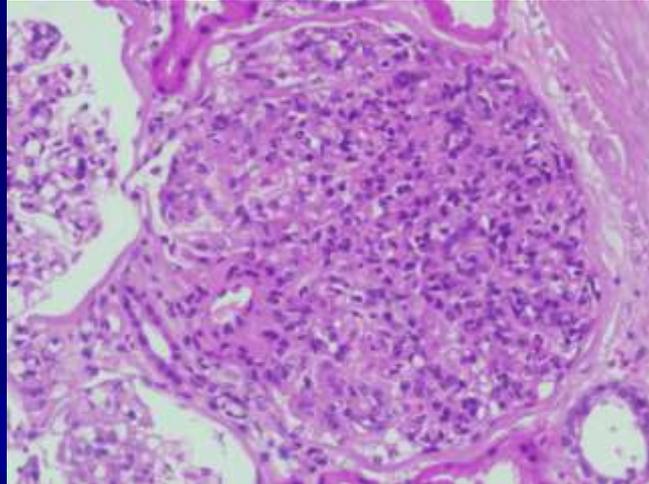
- Célula endotelial
- Célula epitelial-podocitaria
- Célula epitelial capsular
- MB capsular
- Célula mesangial/ cel x eje
- MB capilar (Grosor)
- Matriz mesangial
- Area pericapsular



Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

Poblaciones celulares extrínsecas

- Leucocitos polimorfonucleares
- Linfocitos
- Macrófagos
- Trombocitos



IHQ

*No confundir
apoptosis con LPN*



Lesiones glomerulares



Patrones básicos

- **Lesiones mínimas**
- **Proliferación mesangial difusa**

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

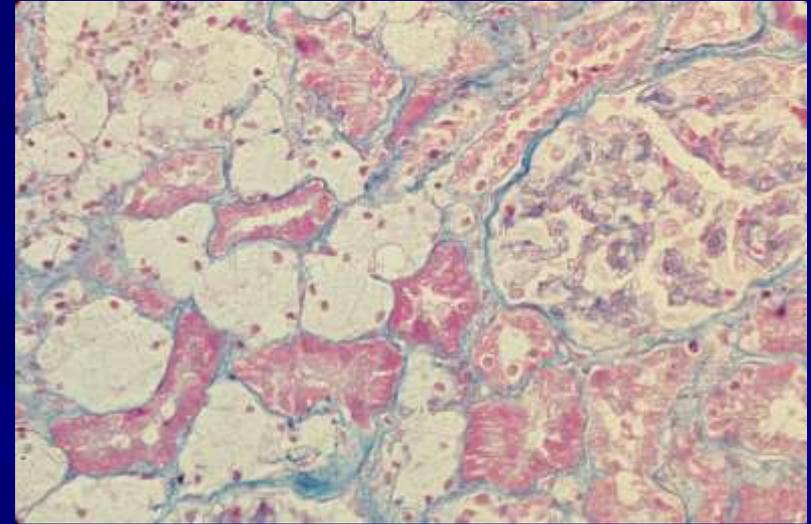
Rasgos cualificantes/ sobreimpuestos

- **Proliferación mesang. Segmentaria**
- **Infiltración leucocitos**
- **Esclerosis/hialinosis segmentaria**
- **“Tip lesion”**
- **Trombosis**
- **Necrosis focal**
- **Engrosamiento segmentarioMB**
- **Esclerosis global**
- **Esclerosis nodular**
- **Depósitos mesangiales**
- **Depósitos subepiteliales segment.**
- **Depósitos subendoteliales segment**
- **Inflamación pericapsular**

Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

Forma básica

Lesiones mínimas+Fusión continua



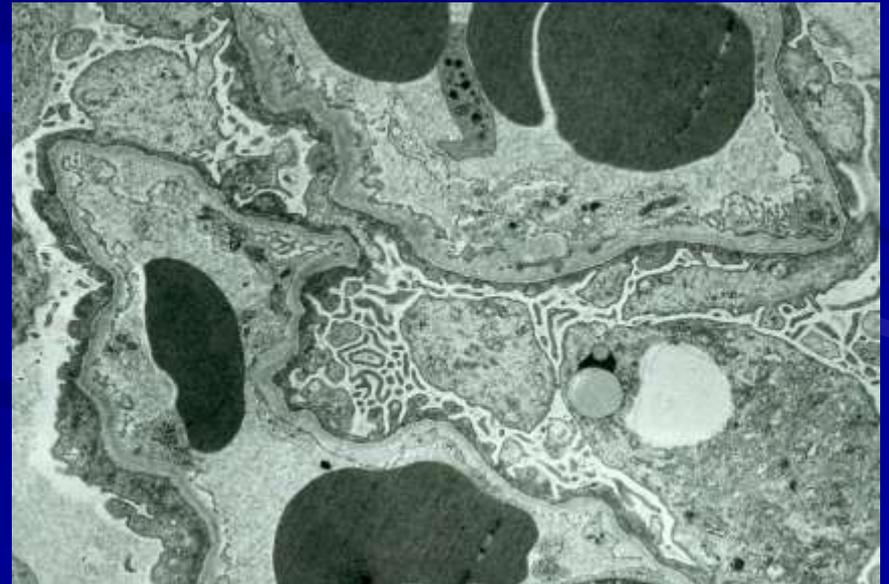
Proteinuria /S. Nefrótico

Cortico-resistente

Cortico-dependiente

Cortico sensible

IF: negativa +/- IgM



PREVALENCIA DE PATOLOGIA RENAL BIOPSIADA DATOS TOTALES. 1994-2006.

Datos del Registro Enfermedades glomerulares (SEN)



Lesiones Mínimas y hematuria

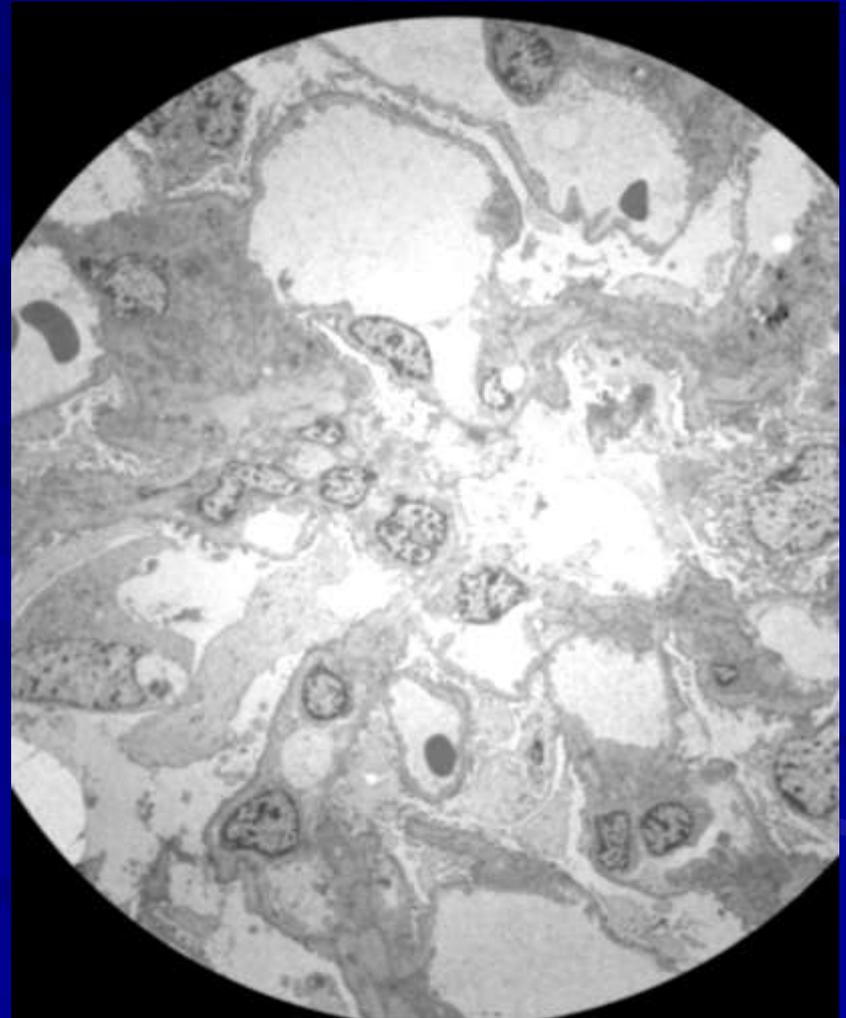
■ Hematuria



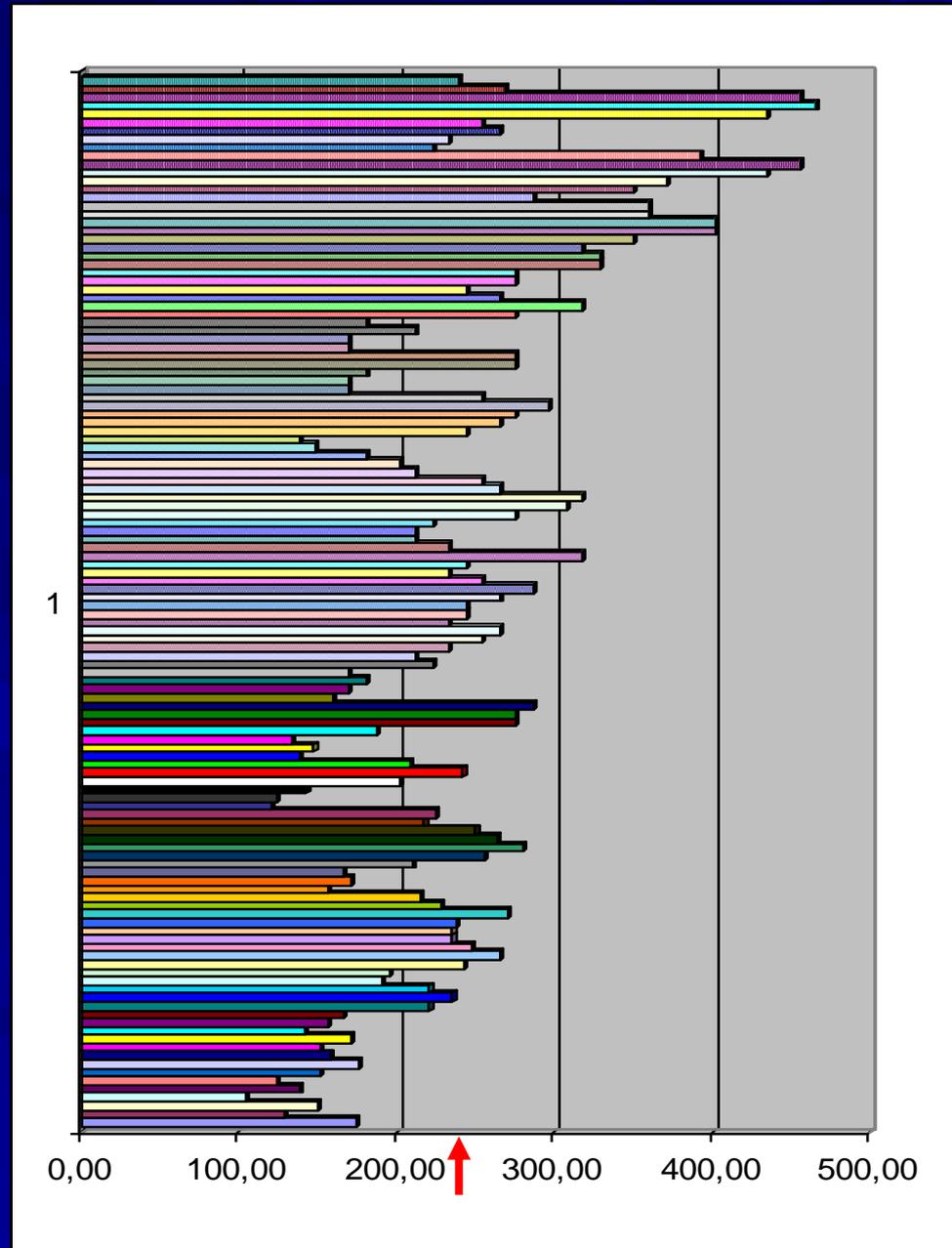
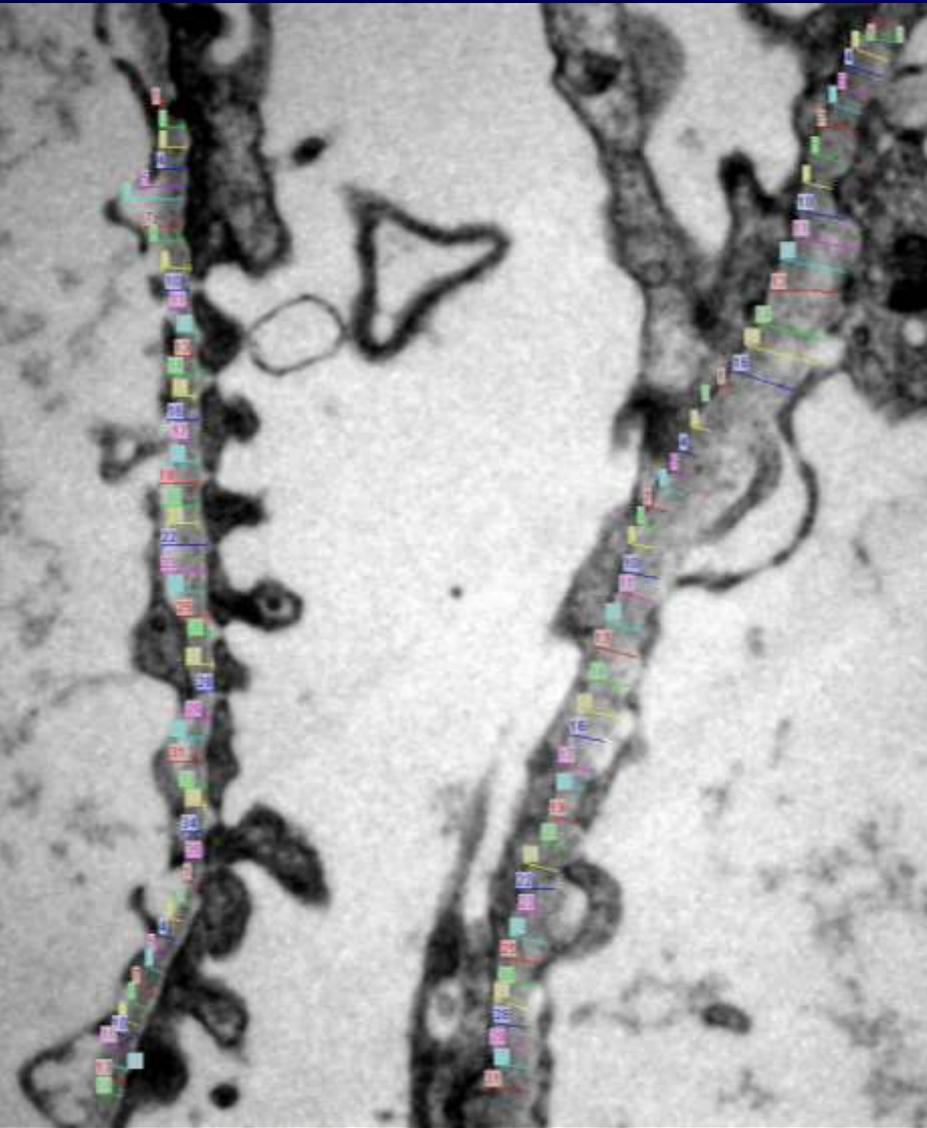
Gn IgA 50%-68%
25% biopsia normal con mo

iNefritis hereditaria!

Copley JB. Arch Int. Med. 147, 1987
K Yamagata et al: Nephron 91, 2002
G. D'Amico AJKD 36, 2000



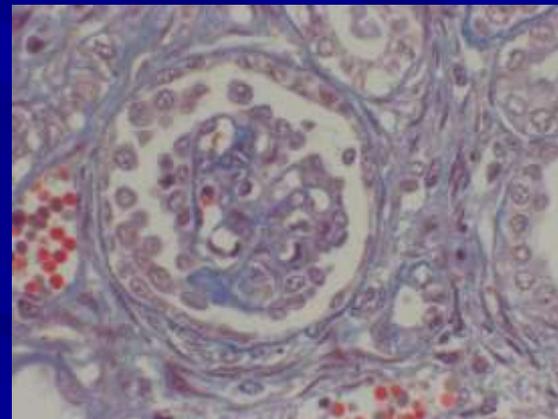
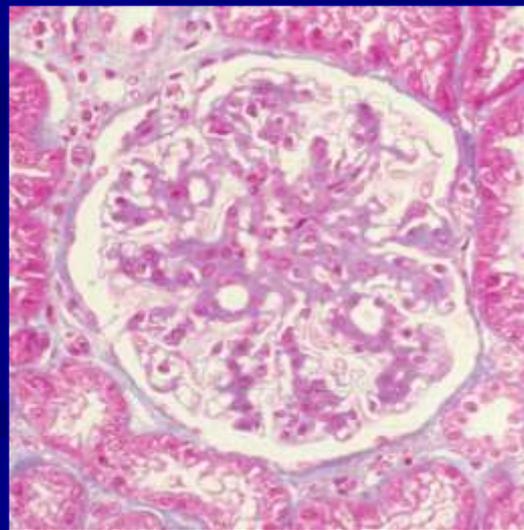
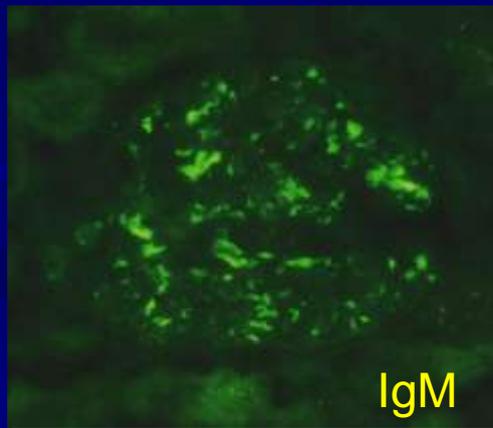
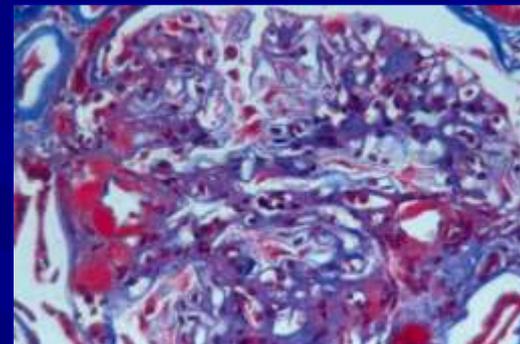
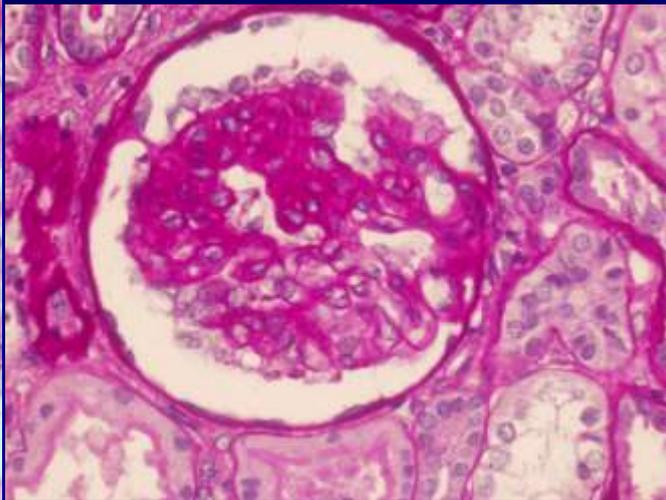
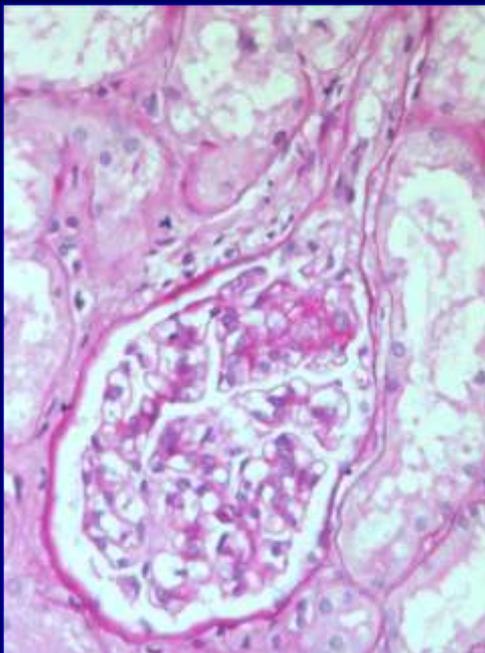
S.De Membrana Fina



B.Marquez Ultrastructural Pathology
27:409,2003

S.Nefrotico Idiopático/proteinuria

Cambios mínimos
"Tip Lesion"
H-EFS:variantes
Gn colapsante
Hialinosis Hiperfiltración
PMD



The many masks of FSS
D'Agati.- Kid Int. 45,1994

Lesiones asociadas a Proteinuria idiopática/SN.

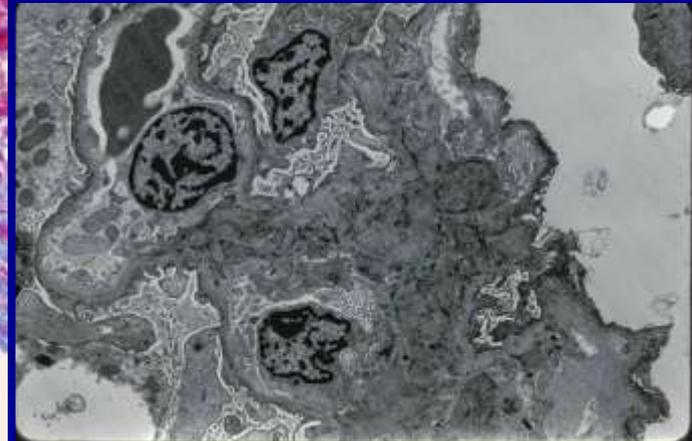
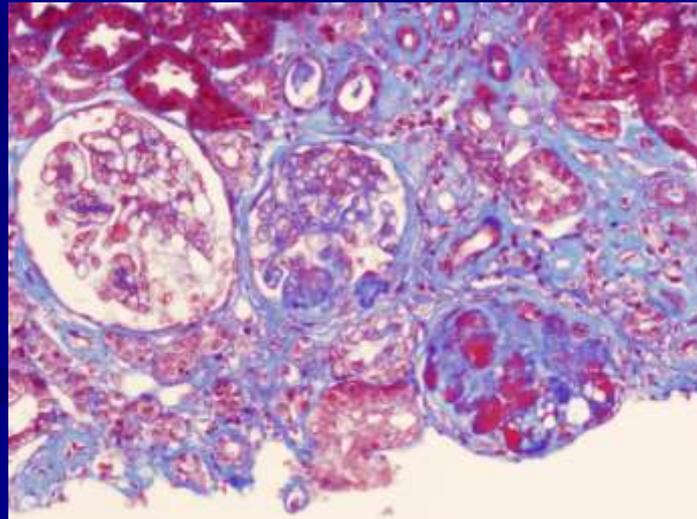
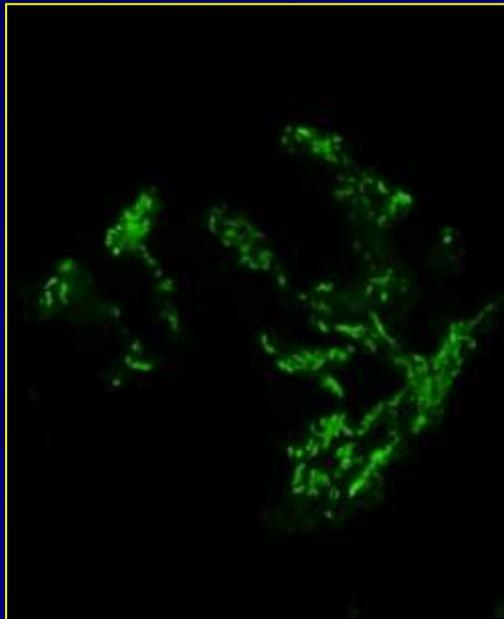
IF

C3/IgM focal/ segm

**Patrón básico ?
Lesión focal**

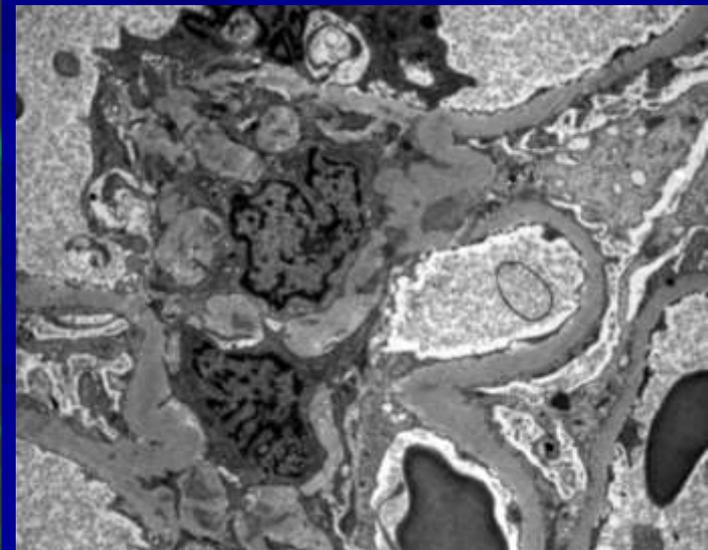
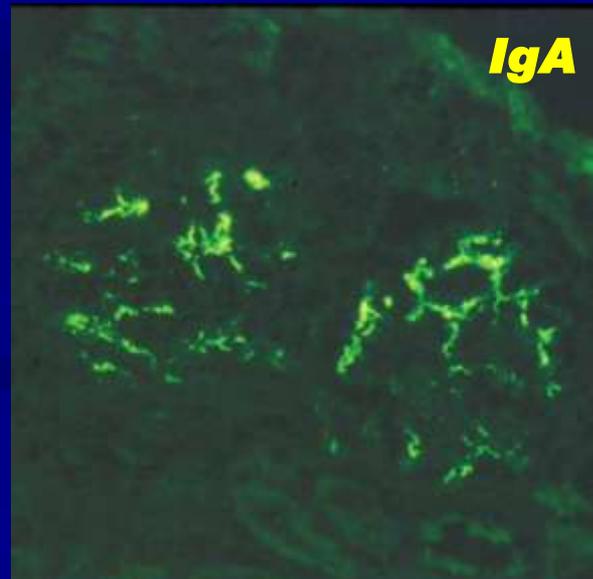
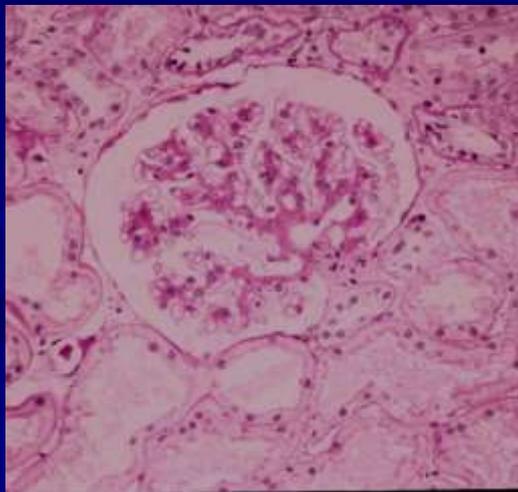
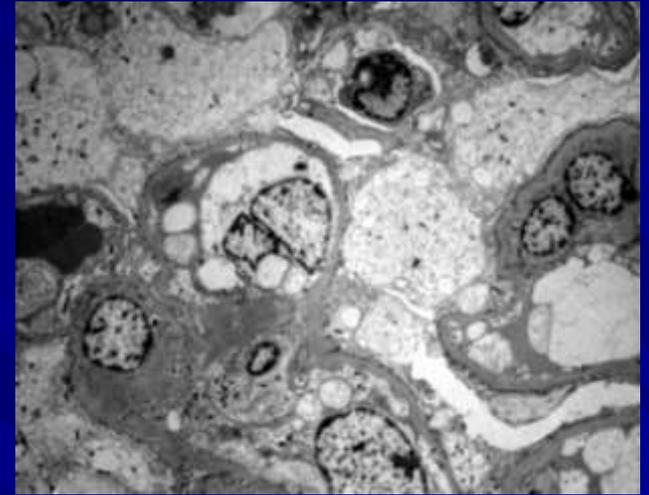
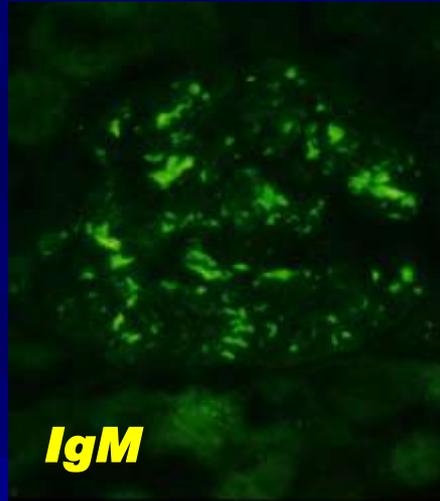
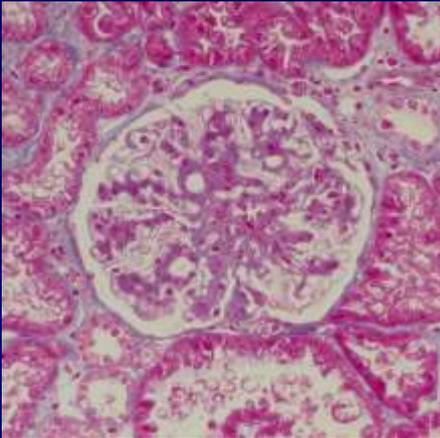
**Rasgo cualificante
Hialinosis/esclerosis
Fibrosis intersticial**

**Clínica. SN/proteinuria
IR**



Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

Proliferación mesangial difusa



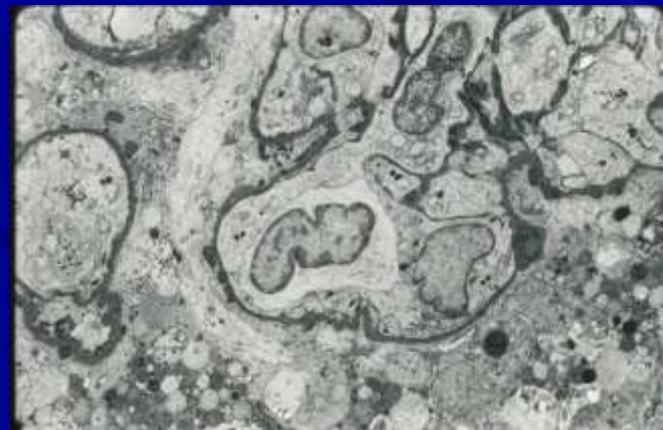
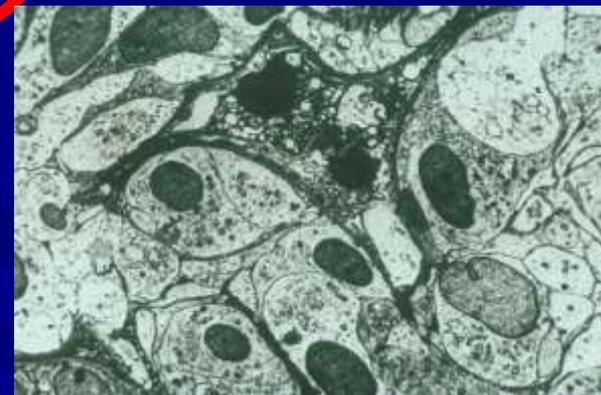
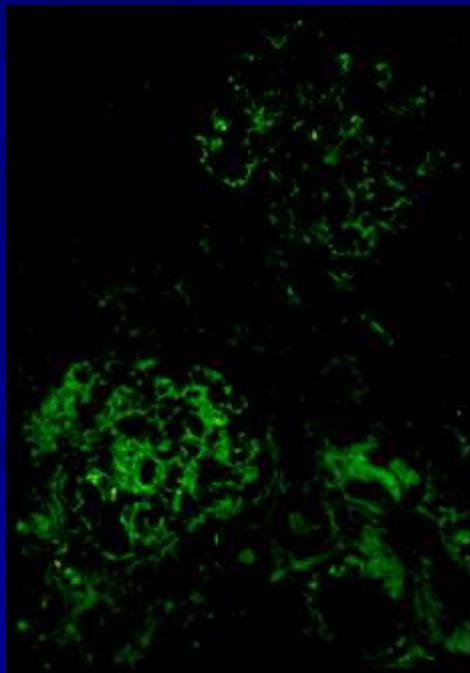
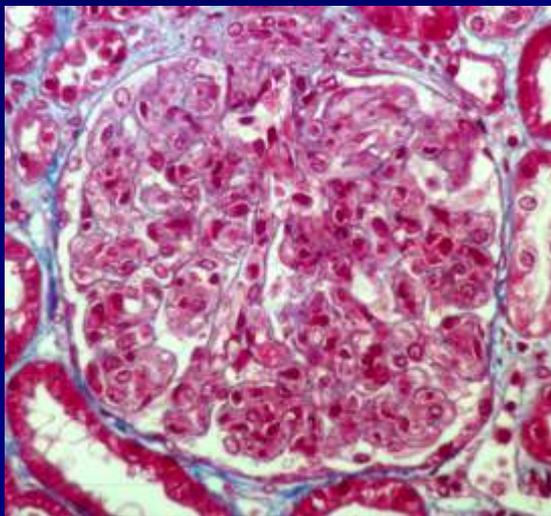
Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

Formas
proliferativas PMD

IF: IgG-C3

Clínica:
s. Nefrítico agudo
Hipocompl.

Rasgo cualificante:
Cel. endocap
Leucocitos,
Semiluna segment



Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

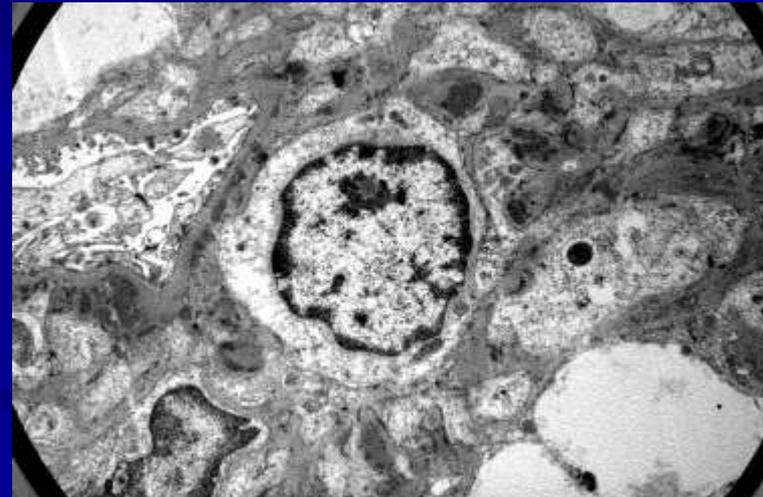
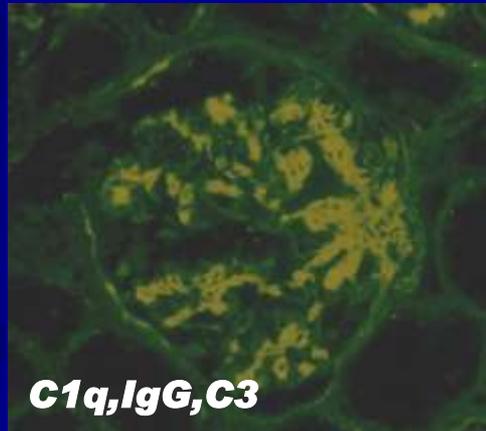
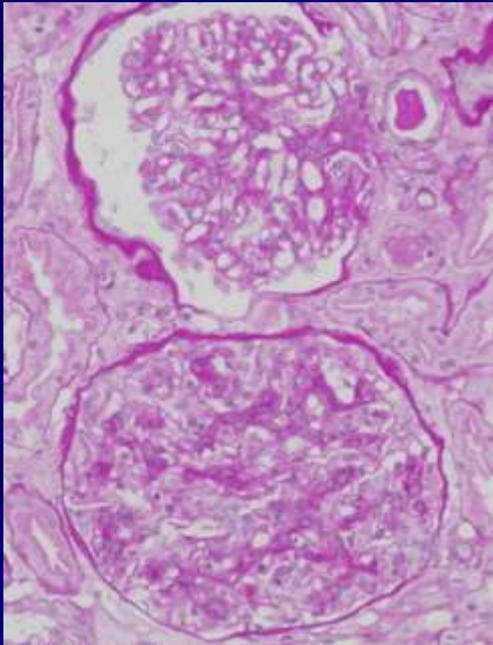
PMD

IF
C1q,IgG,C3

Rasgo cualificante
Depósitos Mesang.
Variación interglom

**Nefropatía
Lupica IIB**

**Clínica:
LES**



PREVALENCIA DE PATOLOGIA RENAL BIOPSIADA DATOS TOTALES. 1994-2006.

Datos del Registro Enfermedades glomerulares (SEN)



Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

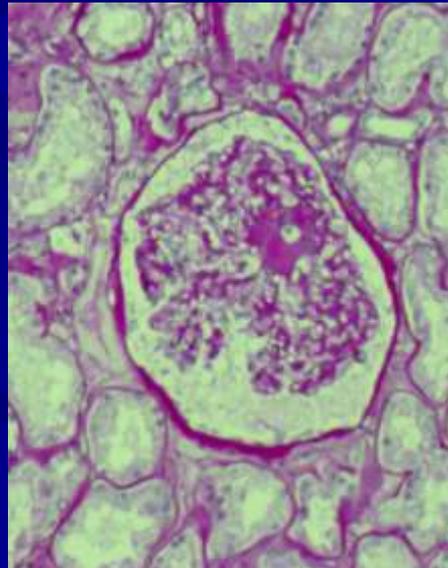
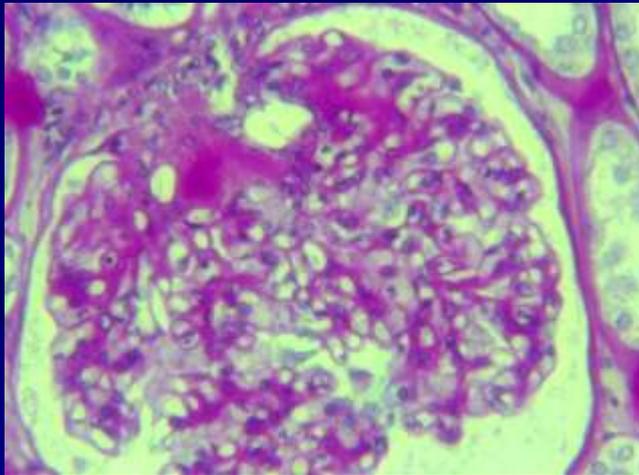
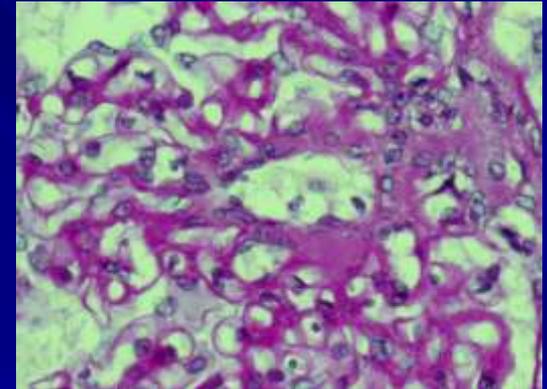
PMD

**IF:
neg**

**Rasgo cualificante
hialinosis, gota hialina**

**Clínica:
proteinuria**

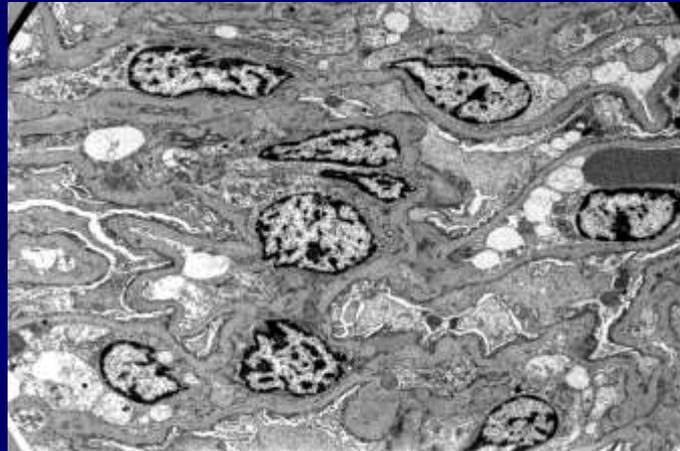
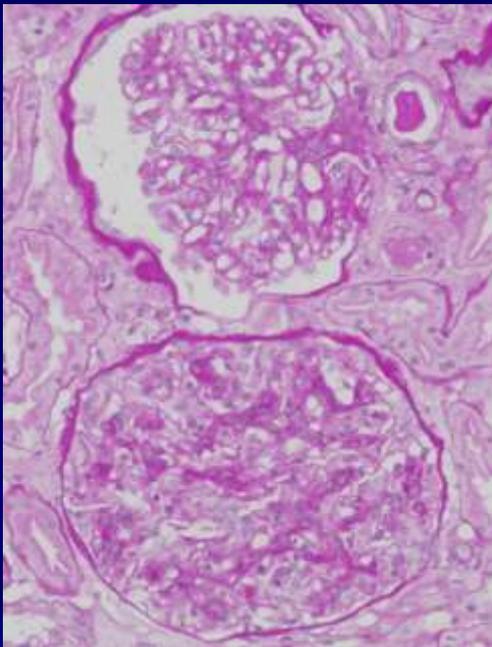
DIABETES



Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

Proliferación mesangial difusa (PMD):variantes

Patrón básico



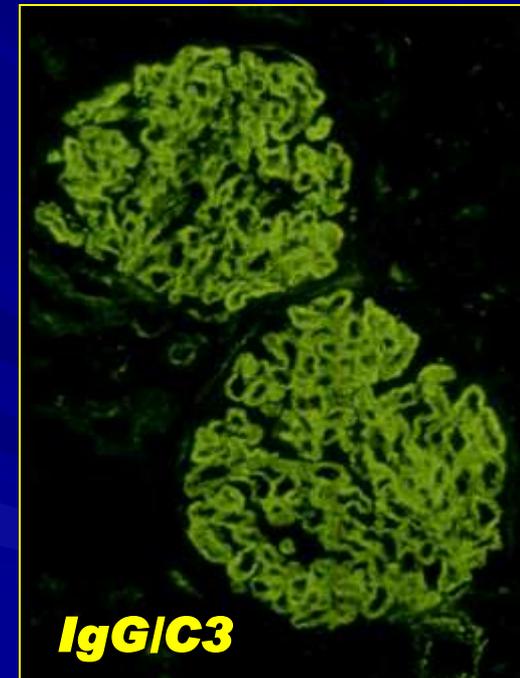
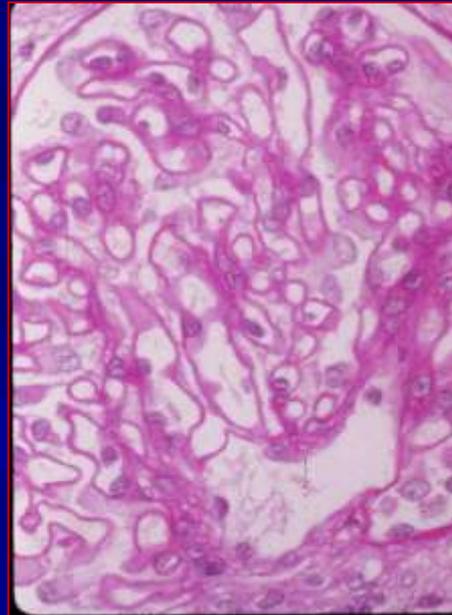
- ✓ ***PMD: IF negativa***
- ✓ ***PMD: IF depósitos IgM***
- ✓ ***PMD: IF depósitos IgA-C3***
- ✓ ***PMD. Depósitos de IgG+ fibrinógeno+ C3***
- ✓ ***PMD: Depósitos de C1Q***
- ✓ ***PMD: IF depósitos de IgA+C1q+C3+IgG***

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



PREVALENCIA DE PATOLOGIA RENAL BIOPSIADA DATOS TOTALES. 1994-2006.

Datos del Registro Enfermedades glomerulares (SEN)



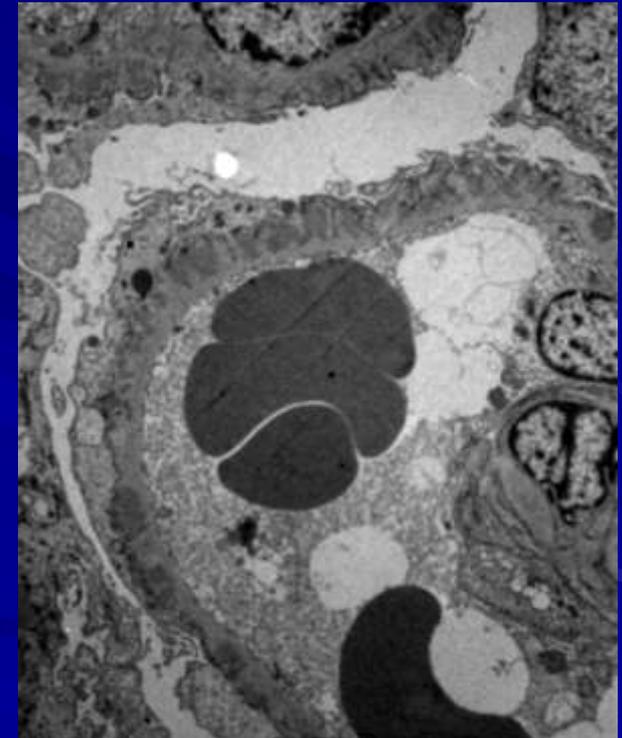
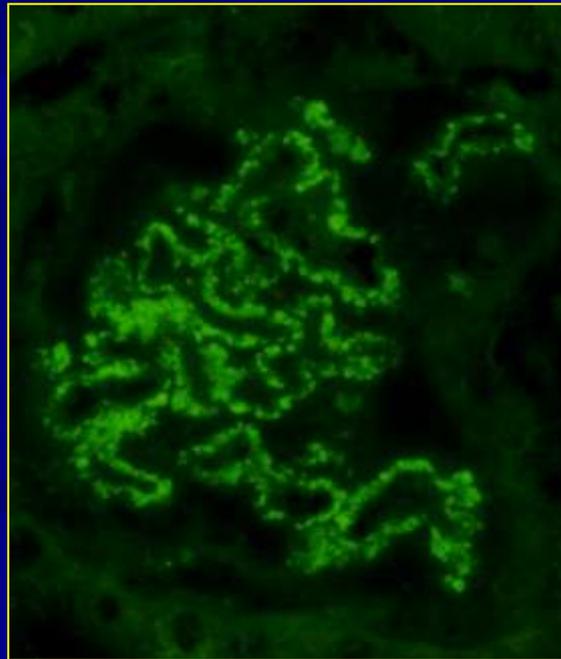
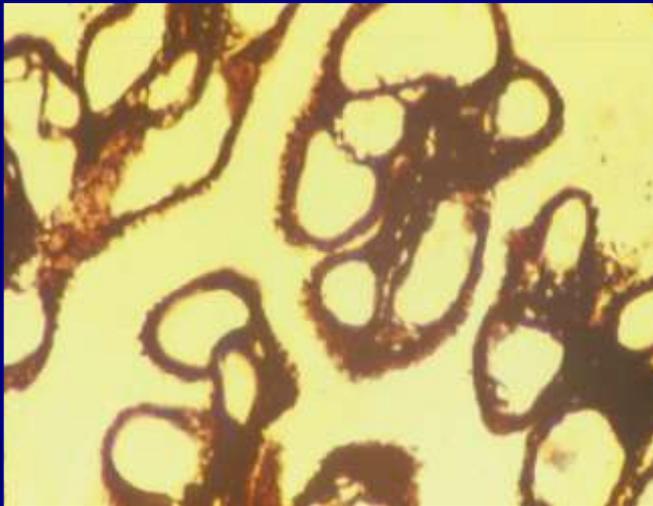
Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

Patrón básico
Gn membranosa

IF:
C3,IgG

Rasgo cualificante :
Hipocelularidad

Clínica:
S.NEFRÓTICO



Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

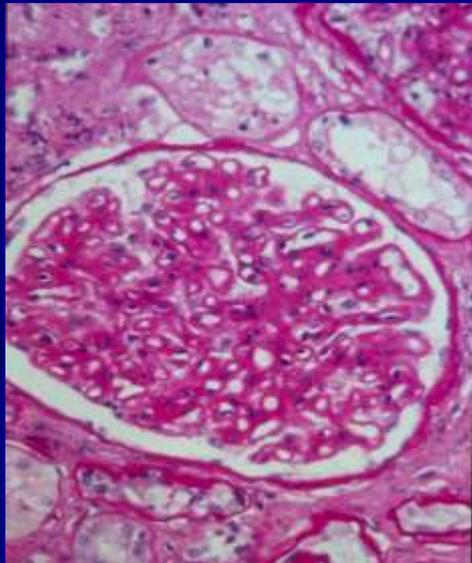
IF:
C1Q, C3, IgG, IgA

Patrón básico
Gn membranosa

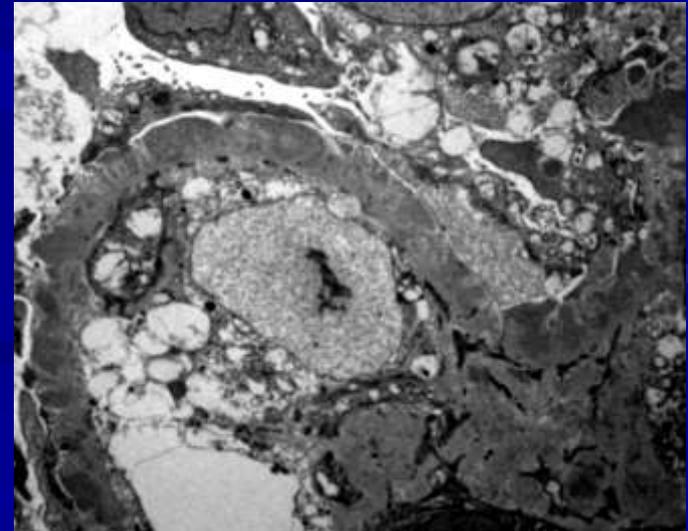
Rasgo cualificante :
Semiluna segment
Trombos
Depósitos MB, subendoteliales
Prolif mesang segm

Clínica:
S.NEFRÓTICO

Gn. Membranosa secundaria



Nefropatía lúpica
VHB



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

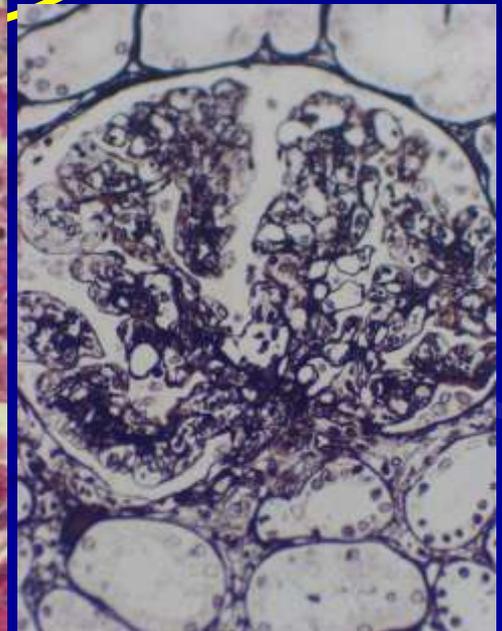
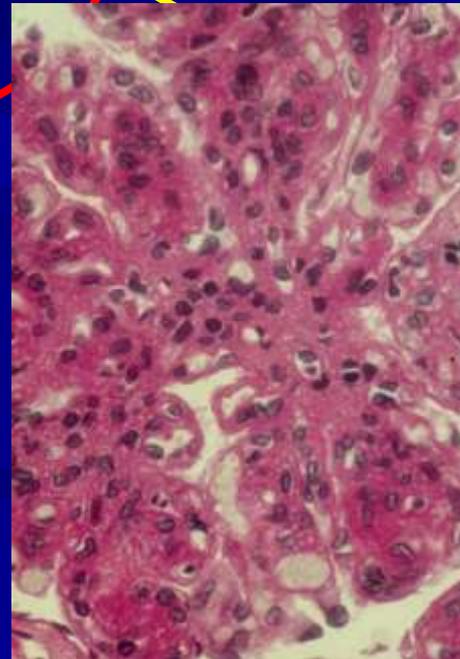
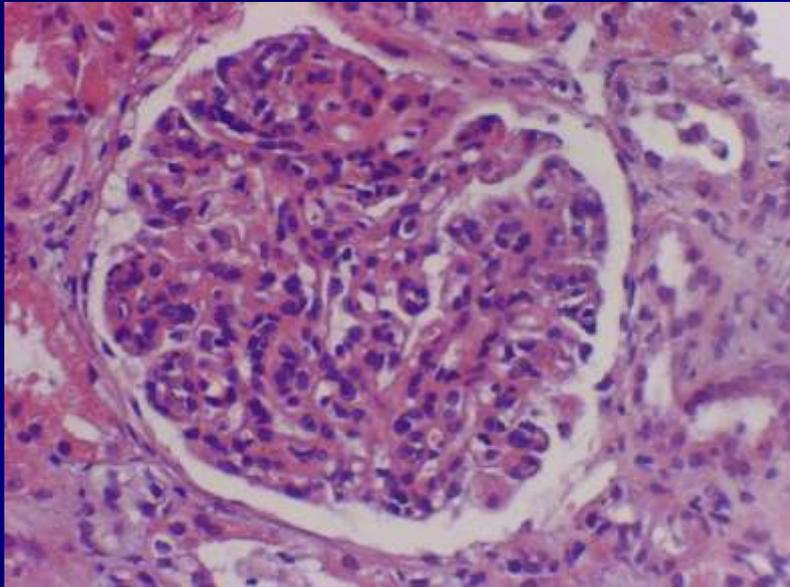
Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

Patrón básico
Gn mesangiocapilar

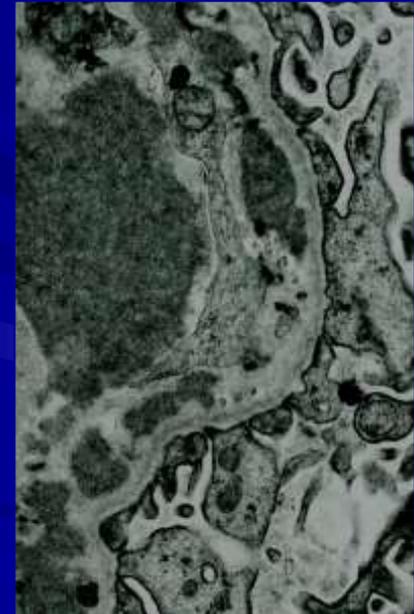
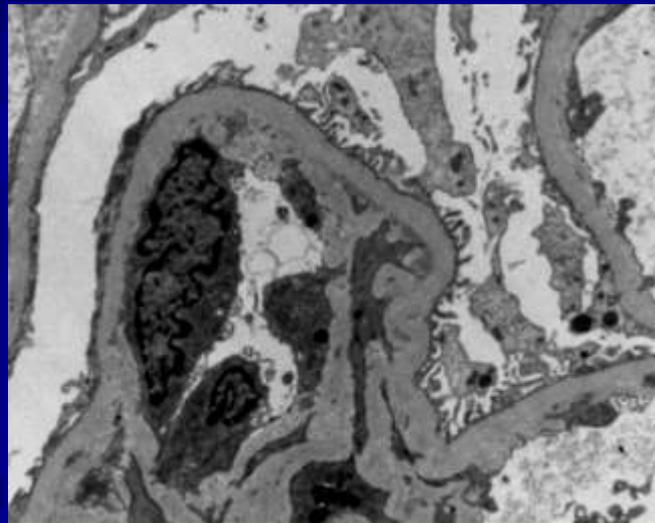
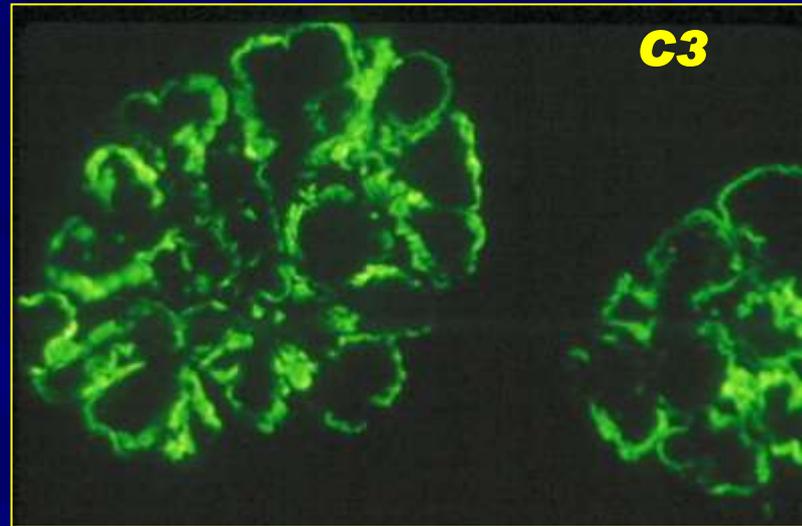
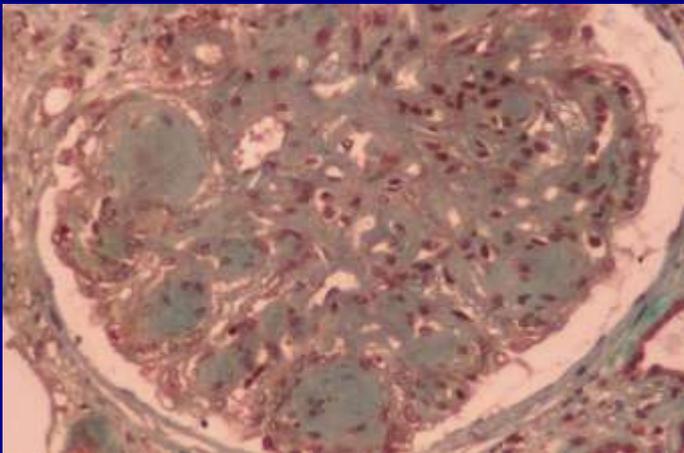
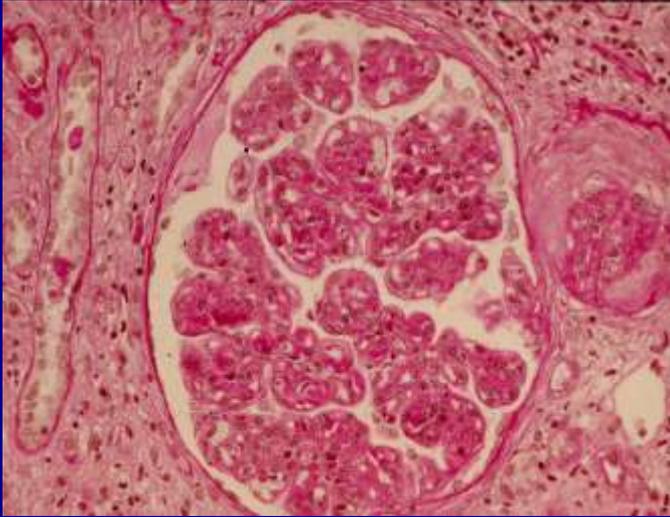
IF:C3

Clínica:
Prot/hemat
Hipocompleme
nt
HTA
S.NEFRÓTICO

**Rasgo
cualificante :**
**Semiluna
segment.
Exudación
Lobulación
Prol endocapil
Dobles
contornos**



Patrón básico
Mesangiocapilar Tipo I



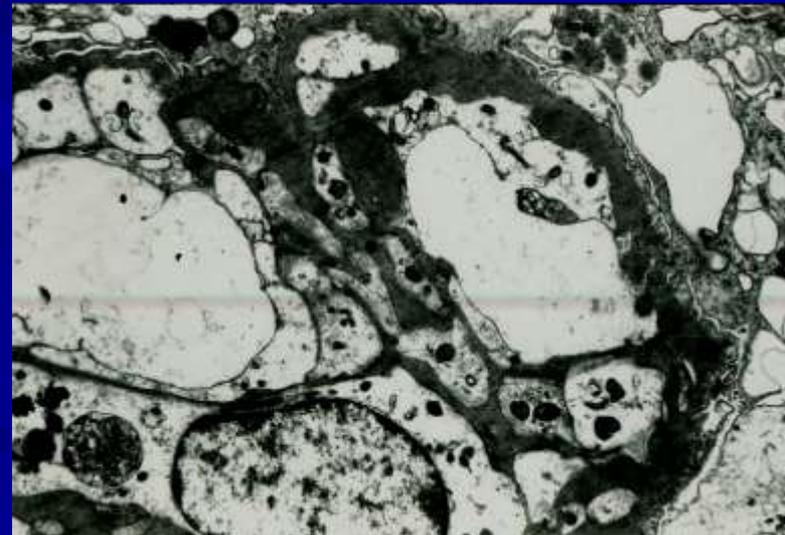
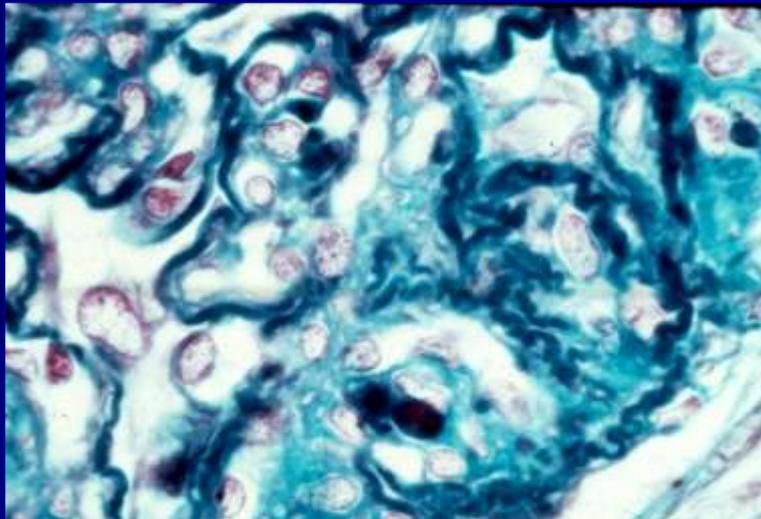
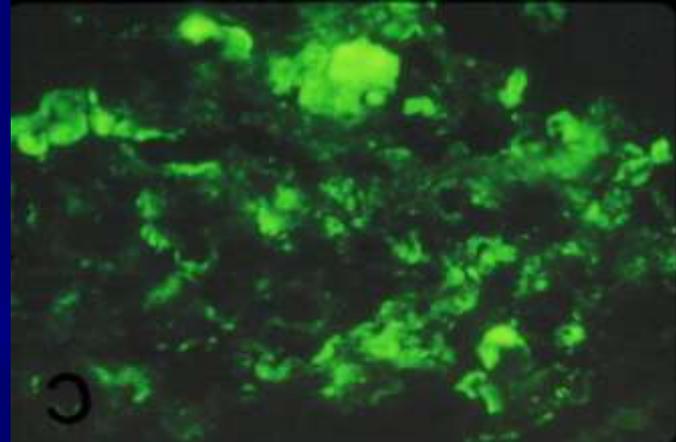
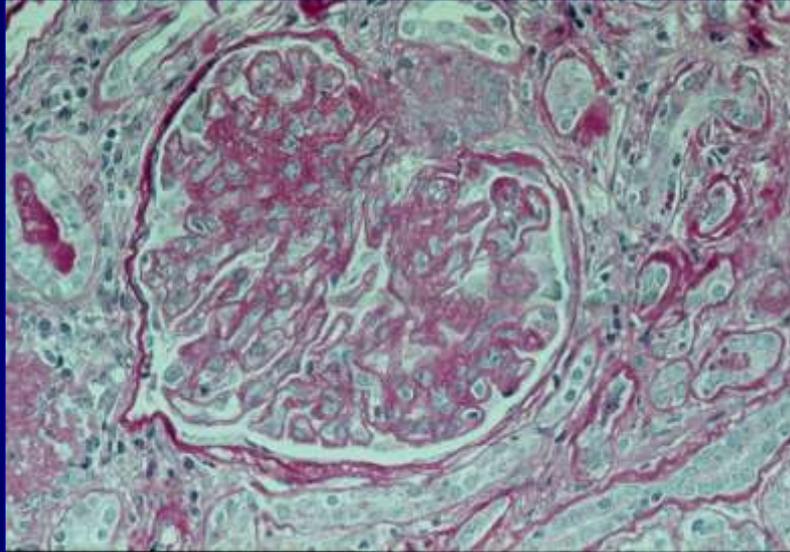
Proliferación celular mesangial
Incremento mm
Interposición:dobles contornos
Depósitos subendoteliales



C3

Patrón básico Mesangiocapilar Tipoll

IF: Nódulos de C3



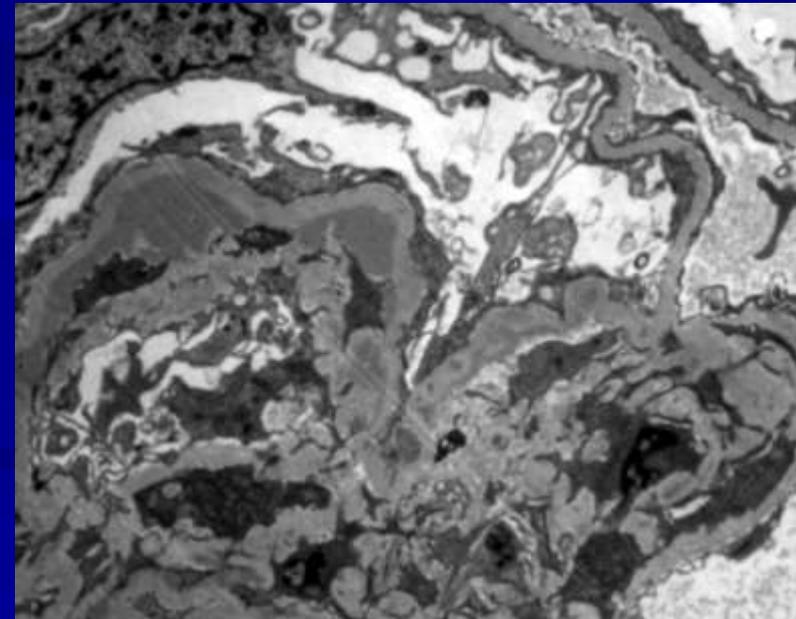
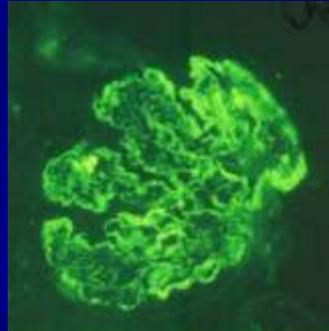
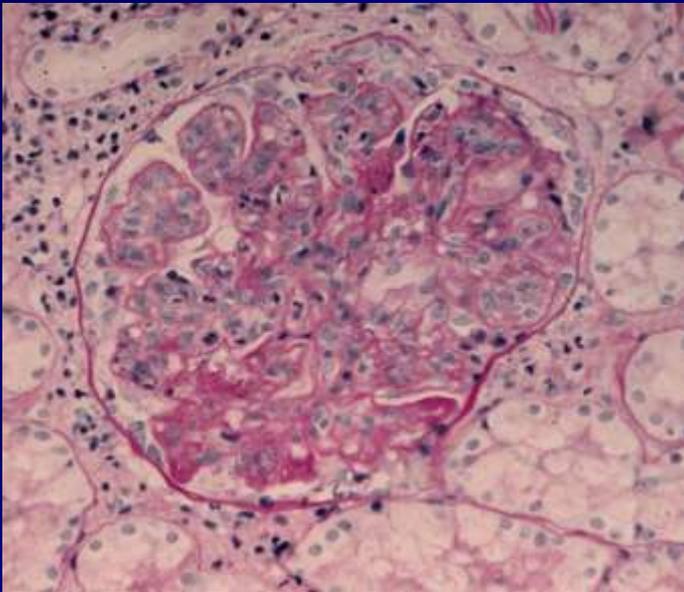
Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

**Patrón básico
Mesangiocapilar**

IF:
C1q,IgG
,C3,IgA

**Rasgo cualificante
Trombos, Semilunas,
Asas de alambre
leucocitos**

Serología lúpica +



Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

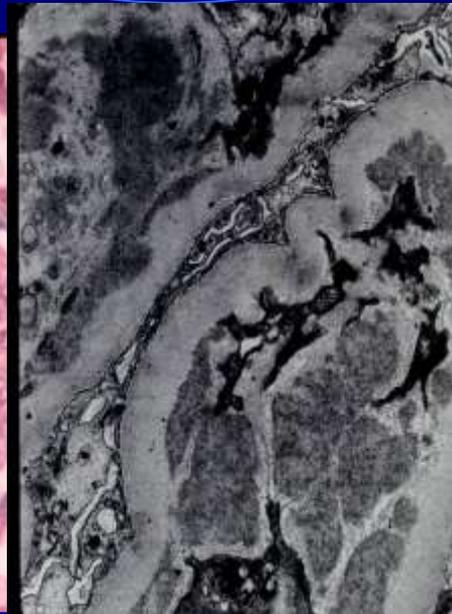
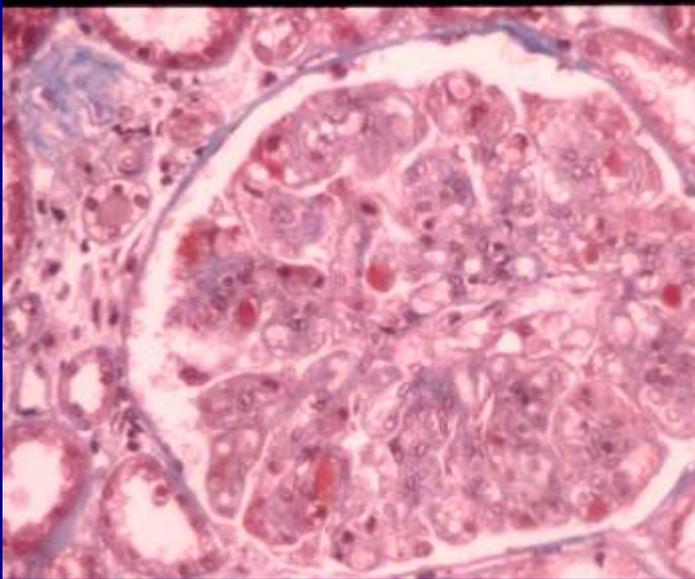
**Patrón básico
Mesangiocapilar**

**IF: IgG,
IgM, C3**

Rasgo cualificante
Trombos,
monocitos

Serología VHC +

Crioglobulinemia

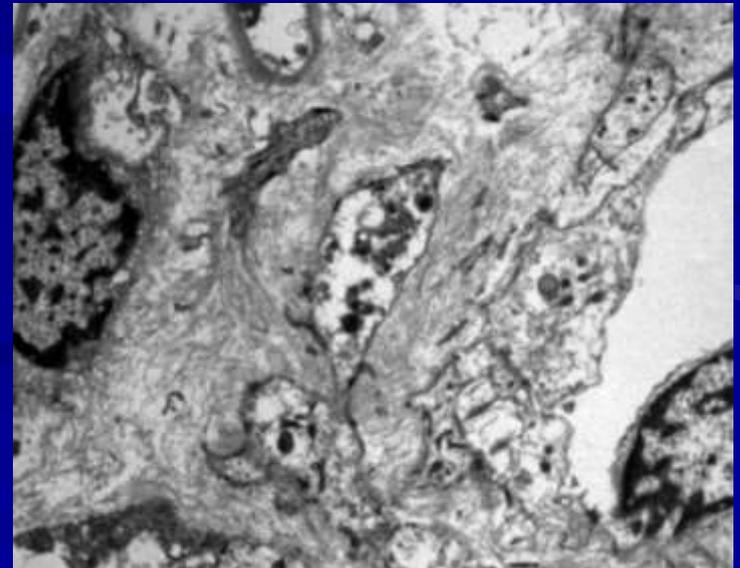
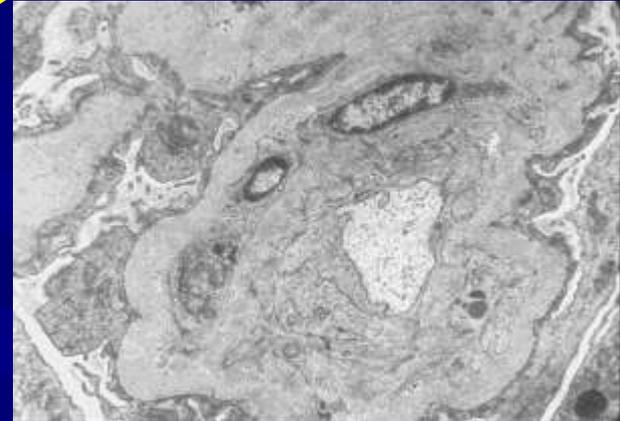
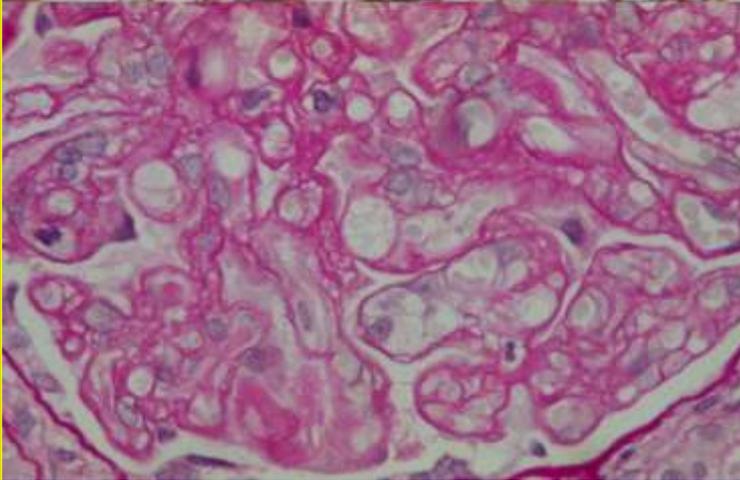
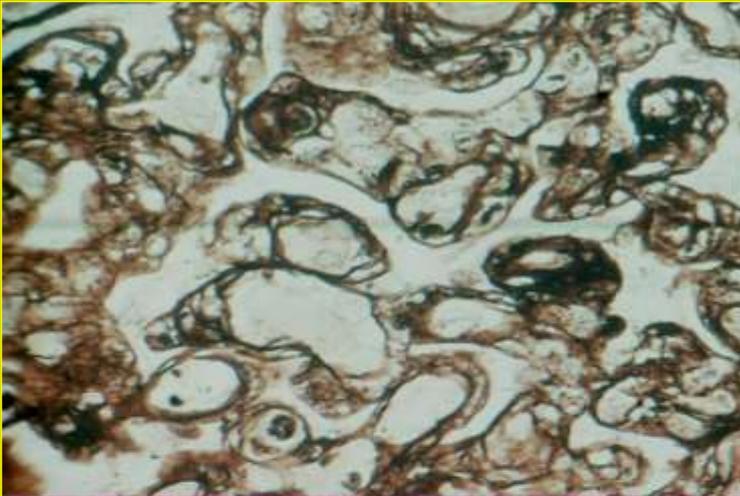


Variantes morfológicas de patrón Membranoproliferativo

Microangiopatía trombótica

SHU
PTT

**Ausencia de depósitos
mesangiolisis**



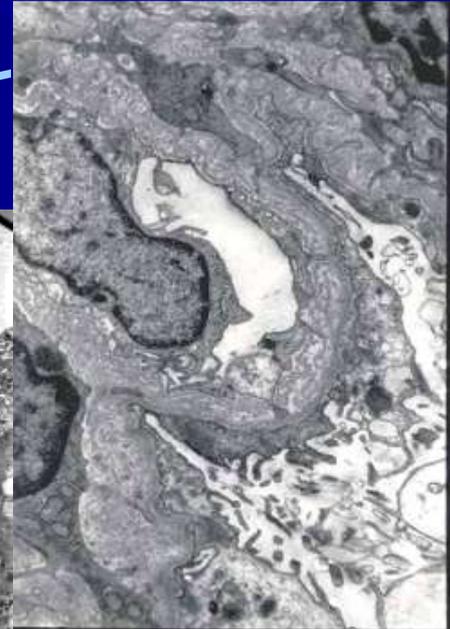
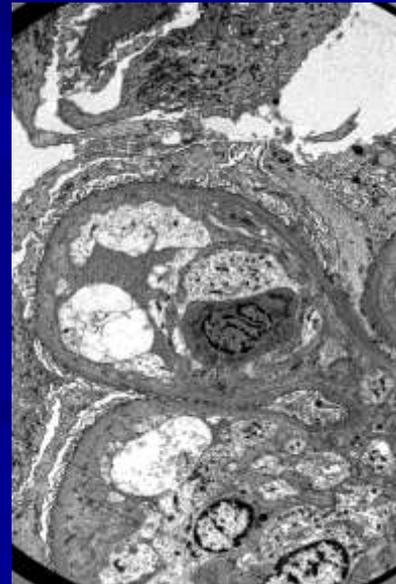
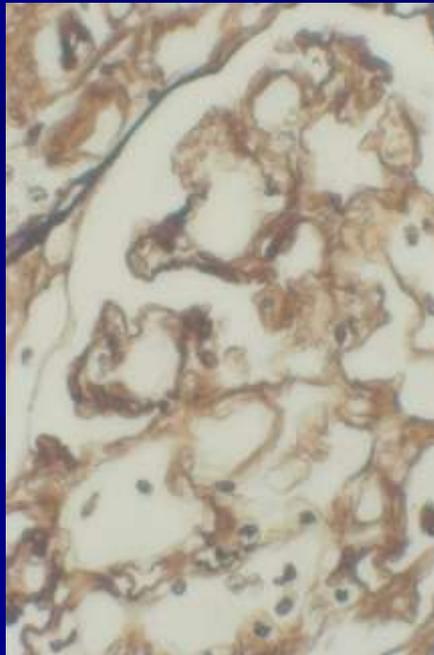
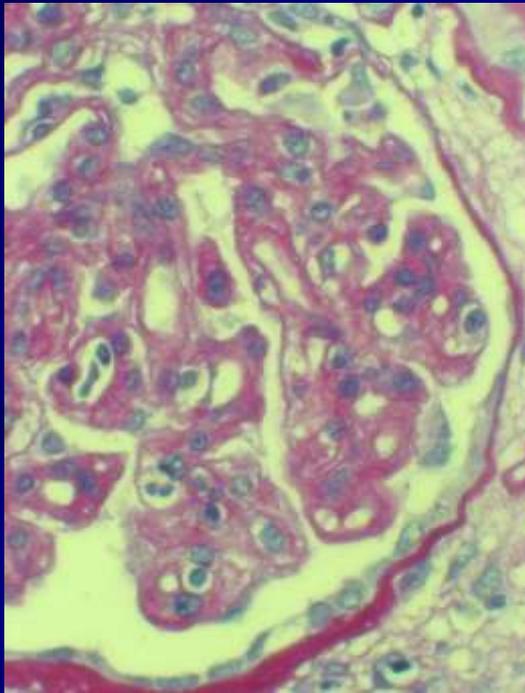
Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

Patrón básico
Mesangiocapilar

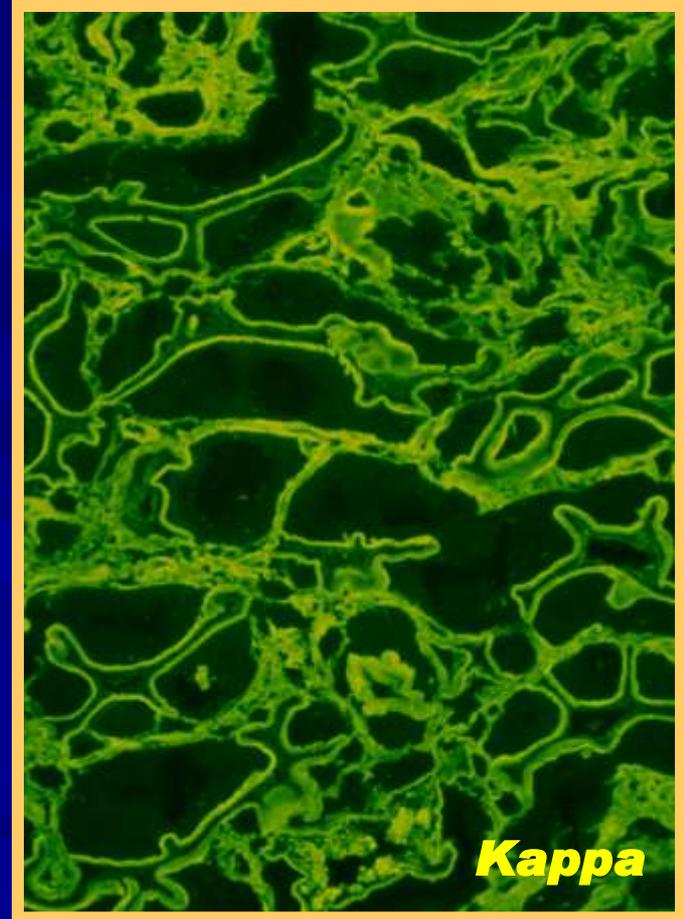
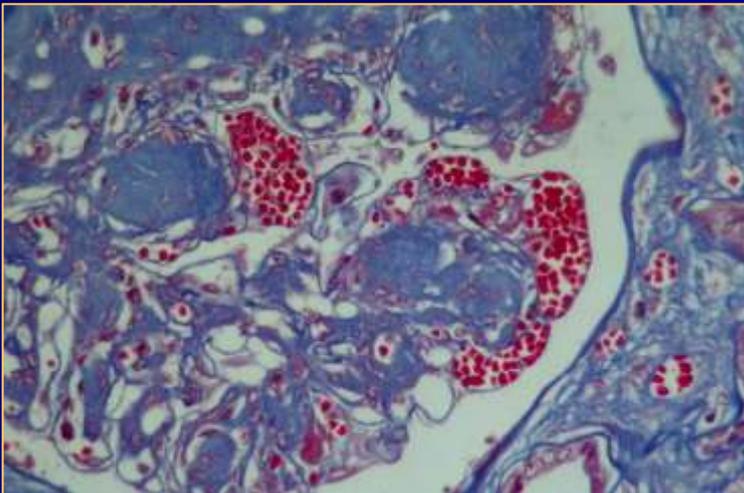
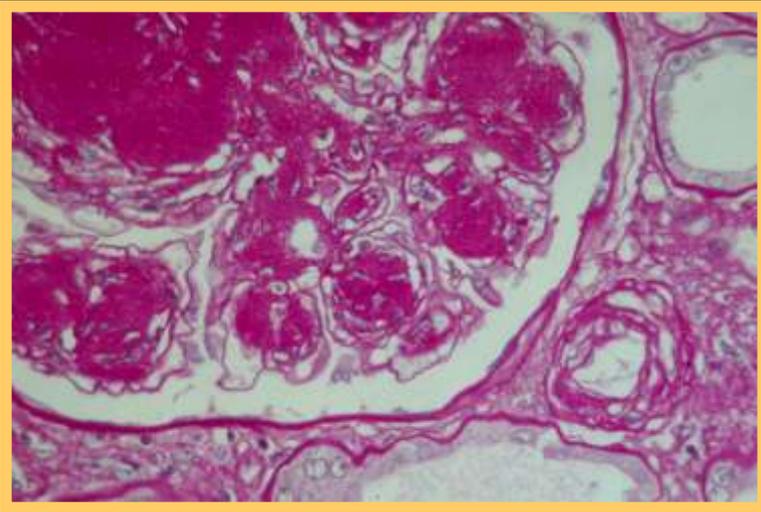
IF: negat,
IgM focal

Aloinjerto. Proteinuria

Rasgo cualificante
Laminación MBG/CPT
Hiperplasia endotelial
.mesangiolisis
isquemia



Variantes morfológicas de patrón Membranoproliferativo
Patrón lobular no constante
Enfermedad de cadenas ligeras



BIOPSIA RENAL

CORRELACIÓN CLÍNICA

SINDROMES NEFROLÓGICOS

- Proteinuria aislada
- Hematuria microscópica/macrocópica recurrente.
- S. nefrótico
- S. nefritico agudo
- Insuficiencia renal aguda/NTA
- **Insuficiencia renal RP**
- **S.Riñón-Pulmón**
- Insuficiencia renal cronica
- Enfermedad hepato-renal

PREVALENCIA DE PATOLOGIA RENAL BIOPSIADA DATOS TOTALES. 1994-2006.

Datos del Registro Enfermedades glomerulares (SEN)



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
- ┆ Esclerosis global
- ┆ Depósitos mesangiales
- ┆ Depósitos subepiteliales
- ┆ Depósitos subendoteliales segment
- ┆ Inflamación pericapsular
- ┆ Prolif. Extracapilar segmentaria

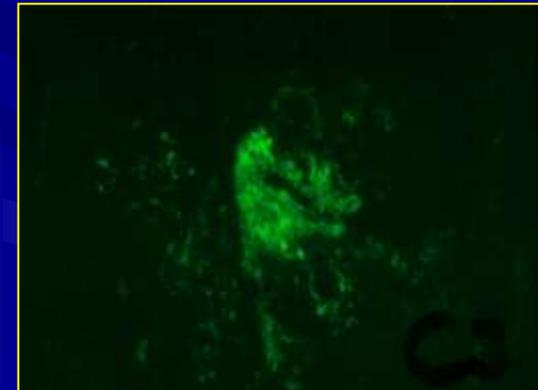
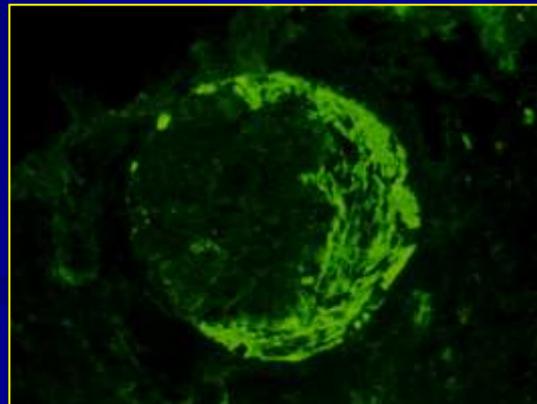
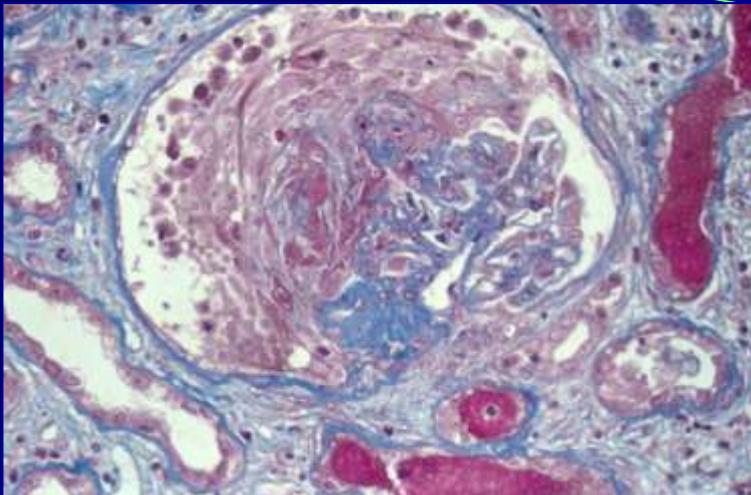
Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

IF
focal/negativo

Patrón básico
Variable: Focal necrot
Semilunas >50%

Necrosis fibrinoide
Inflamación periglomerular

Rasgo serológico determinante.
ANCA s +



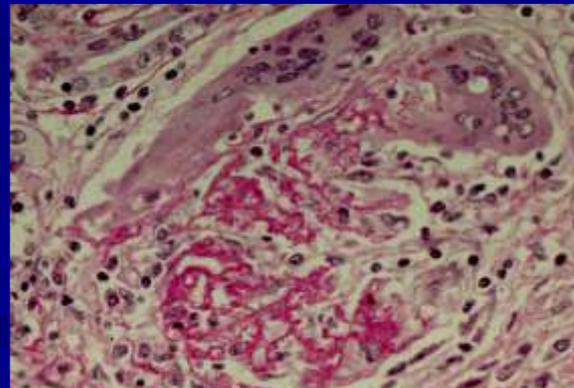
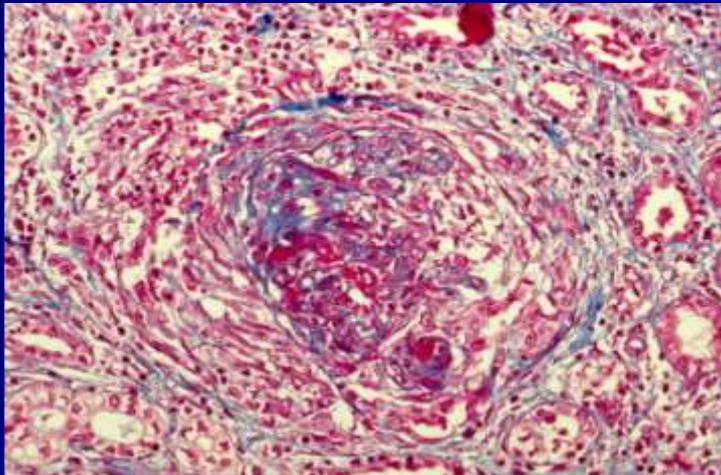
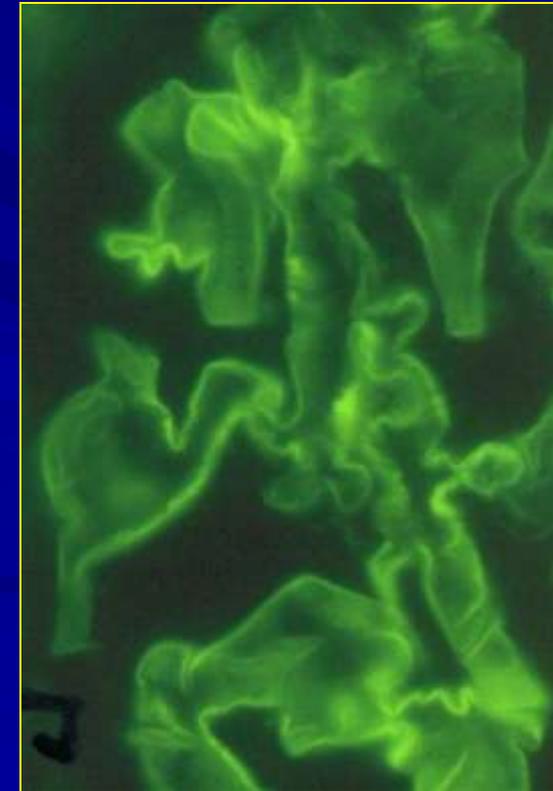
Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

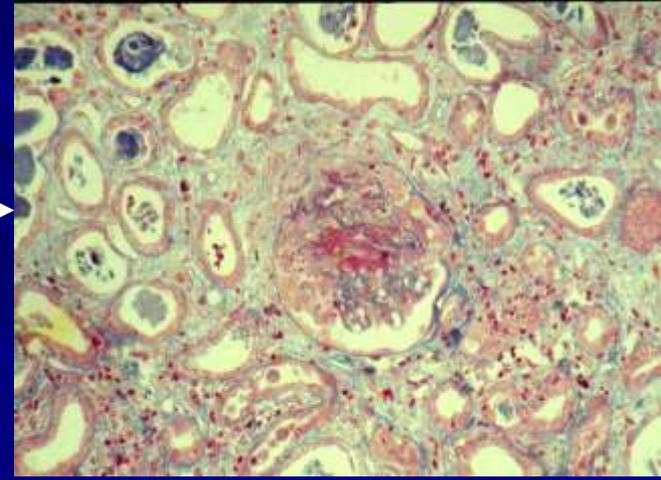
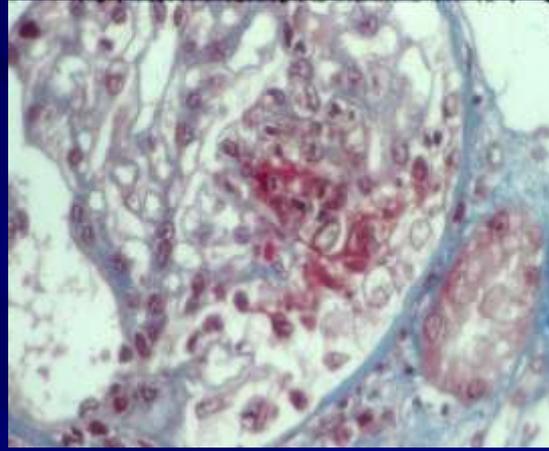
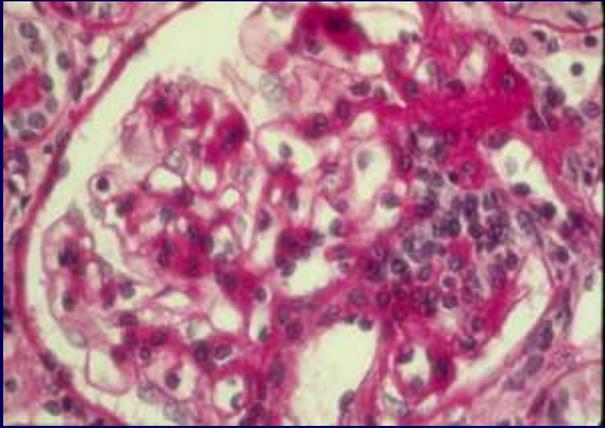
Patrón básico
Semilunas >50%

IF: IgG
lineal

Necrosis fibrinoide
Cel gigantes
periglomerulitis

Rasgo serológico determinante.
Anticuerpos antiMBG

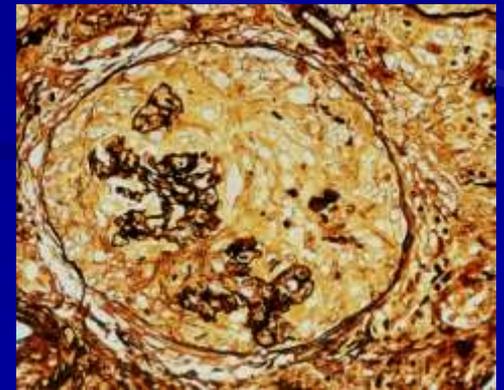
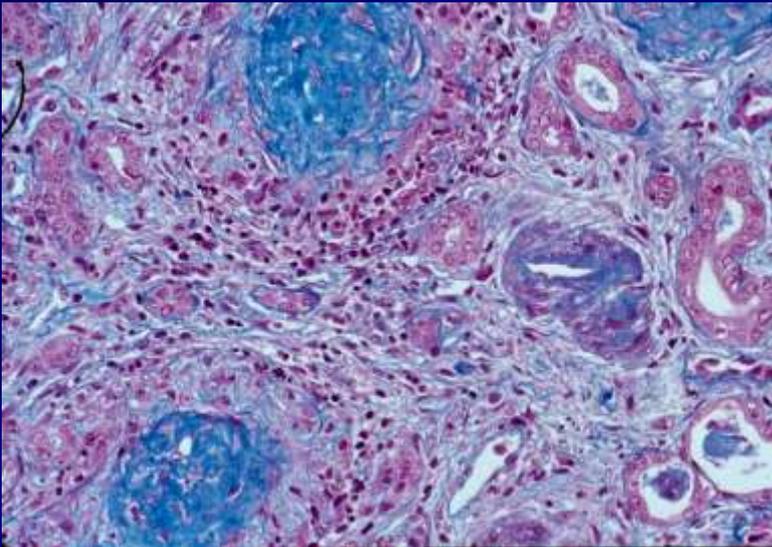
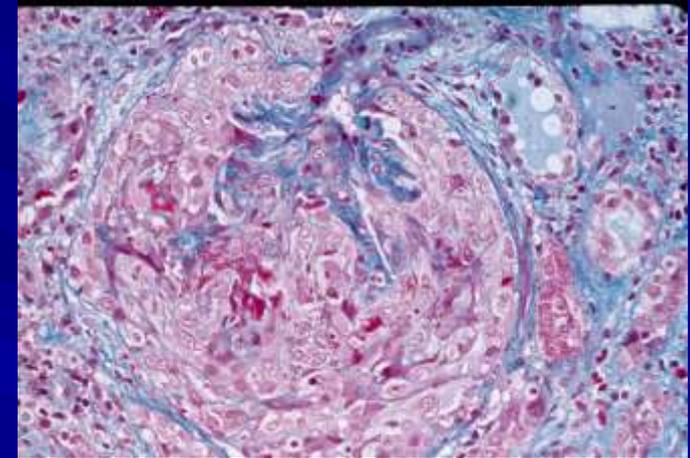




Espectrum de Gn Extracapilares

Serra A., Cameron JS: *SemNephrol*, 5, 1985

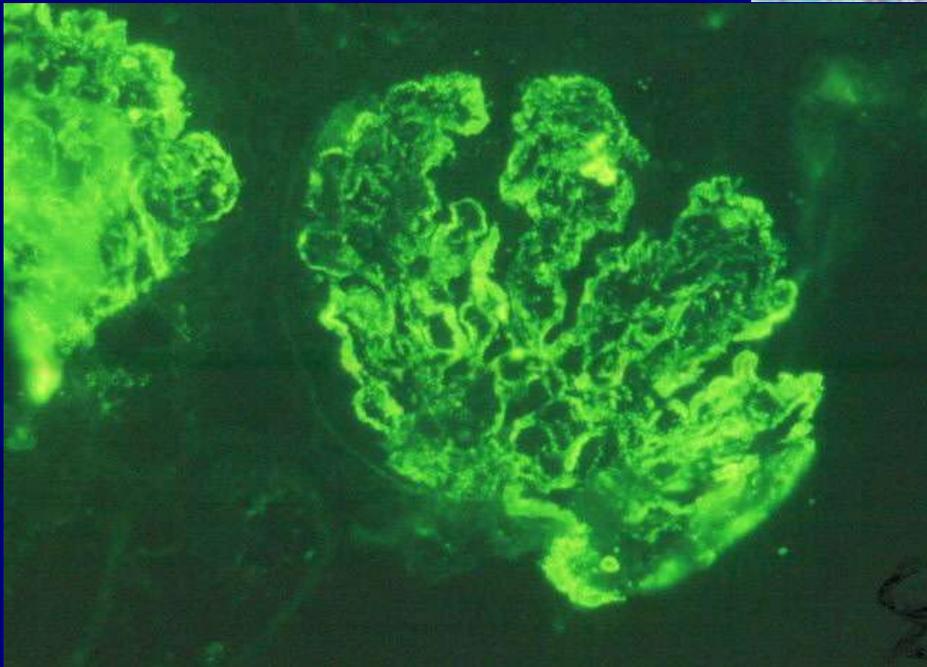
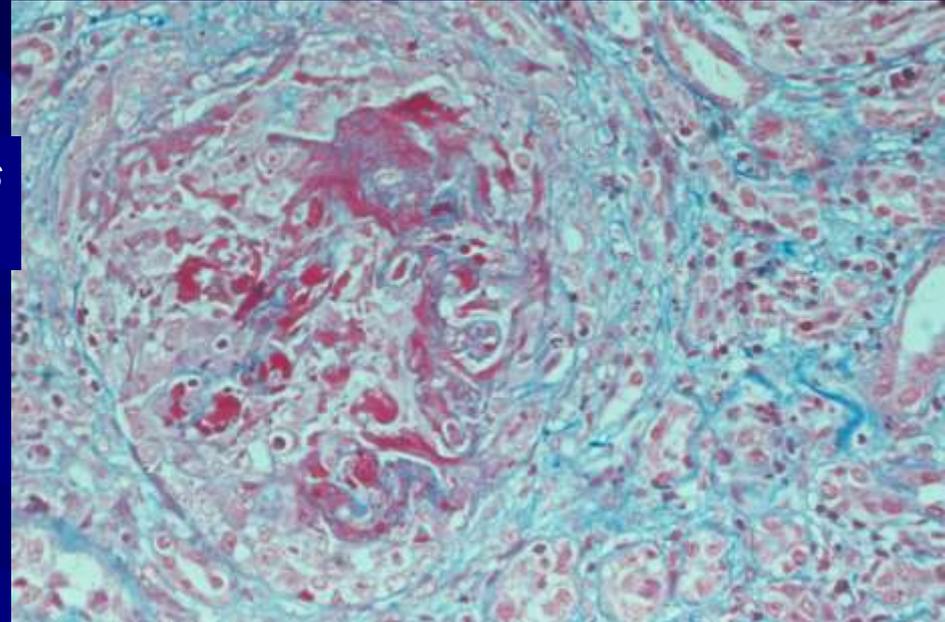
Jenette JC, Falk RJ., *AmJKidDis*. 24, 1994



**Extracapilar + Abundantes depósitos
C1q+IgG+IgA+C3**



Nefropatía lúpica IV



Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

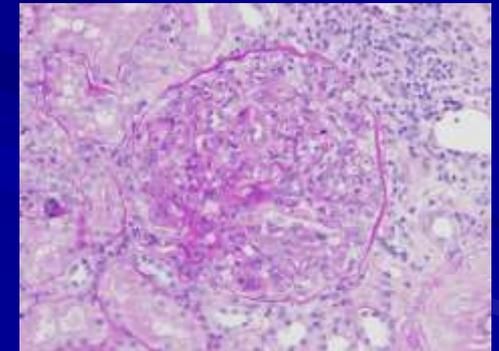
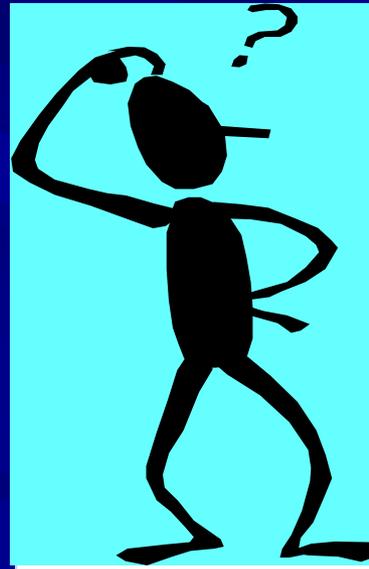
Patrón básico
Semilunas >50%

IF:
IgG, C3

Rasgo cualificante
Exudación

Clínica:
Prot/hemat
GRP
HTA
S.NEFRÍTICO

Gn Extracapilar Postinfectiosa



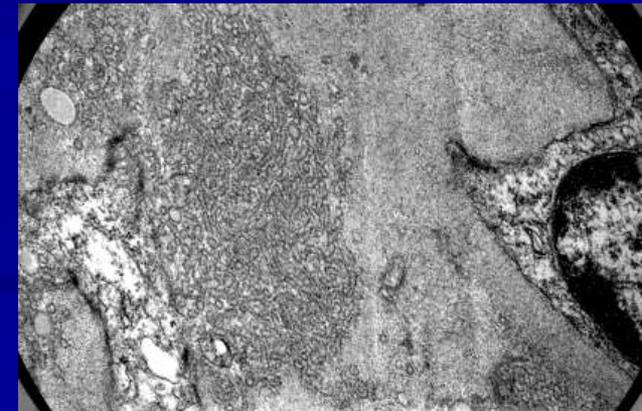
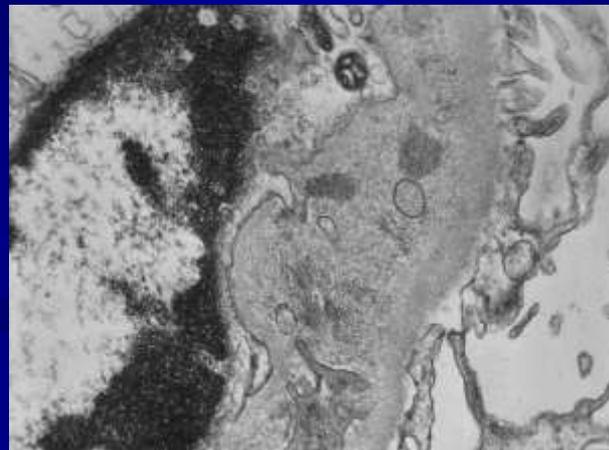
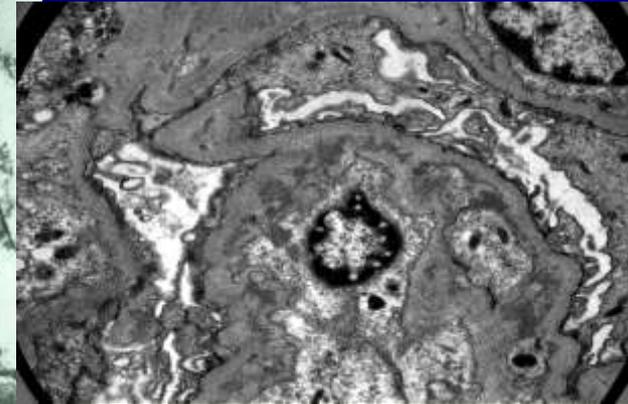
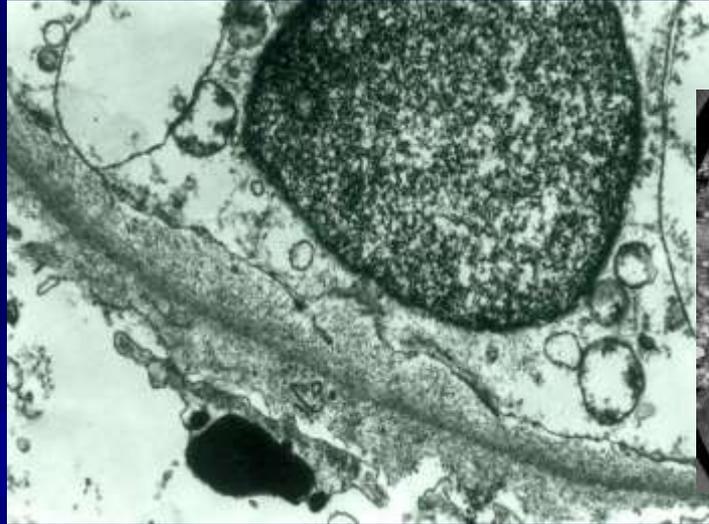
PAPEL DEL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO EN LA BIOPSIA RENAL

Diagnóstico y Mecanismos patogénicos

patrón básico:
Gnmp,lobular
No PB definido en MO

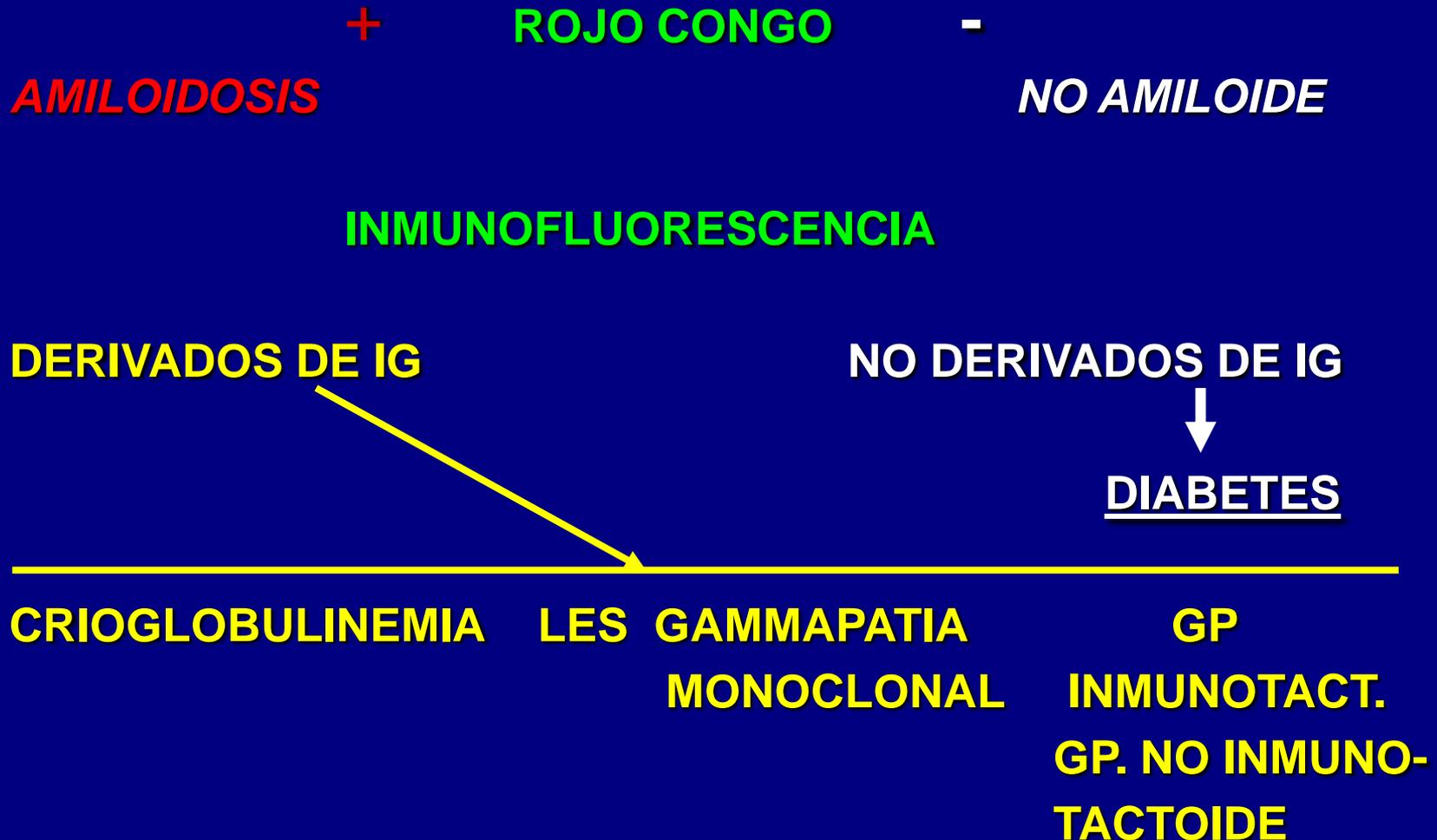
**Depósitos
Proteicos
Complejos**

**Amiloide
Fibrilares
Inmunotactoide**



GLOMERULOPATÍAS FIBRILARES

METODOLOGIA DIAGNOSTICA



PAPEL DE LA BIOPSIA RENAL

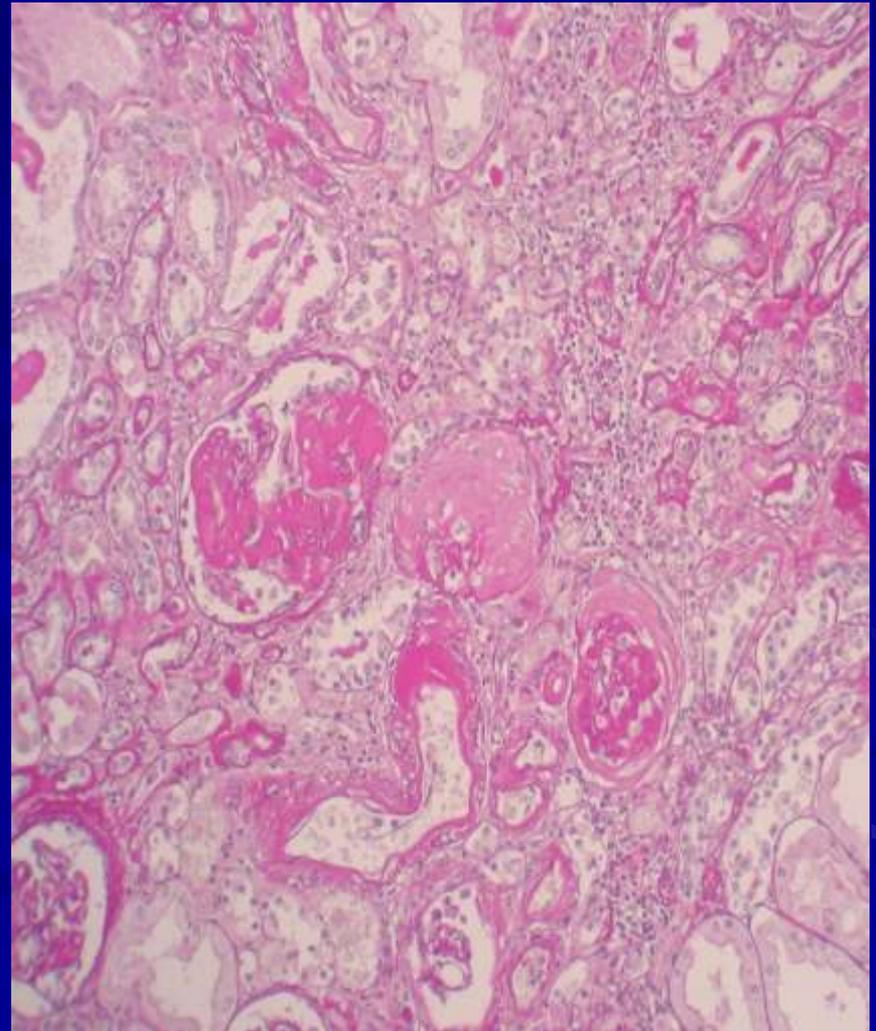
Pronostico

- Progresión de enfermedad
- Fibrosis
- Atrofia tubular
- Glomeruloesclerosis
- Vasculopatía

CUANTIMETRIA
MARCADORES Predictivos
de inflamación-fibrosis

+

Biología MOLECULAR



Protocolo biopsia renal

- Cuadro clínico preferente
- Historia familiar
- Tratamientos previos
- Cantidad de tejido suficiente
- Patrón básico glomerular
- Rasgos /lesiones cualificantes
- Signos de actividad lesional
- Signos de cronicidad

Glomérulos

Túbulos

Intersticio

Arterias



CONSOLIDANDO PUENTES

SEAP-IAP



18 a 21
de mayo
de 2011



— XXV Congreso
de la Sociedad Española
de Anatomía Patológica
y División Española de la
*International Academy
of Pathology*

— XX Congreso
de la Sociedad Española
de Citología

— I Congreso
de la Sociedad Española
de Patología Forense

PAPEL BIOPSIA RENAL

■ IRC-ERT

En contra

- Mayor riesgo
- Menor rentabilidad

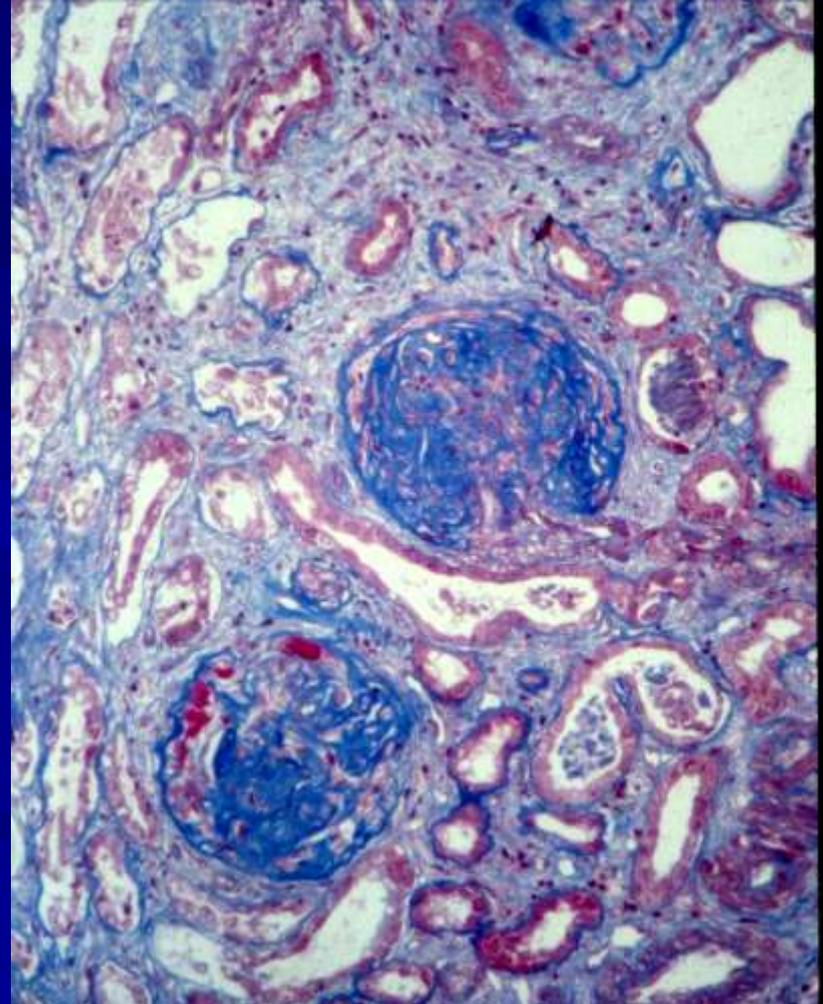
A favor

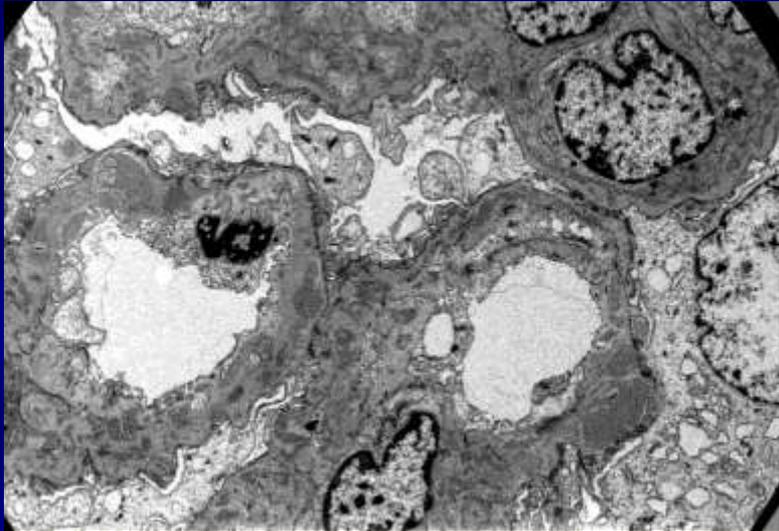
- Confirmar pronóstico
- Variación diagnóstica 43%
- Pauta terapéutica

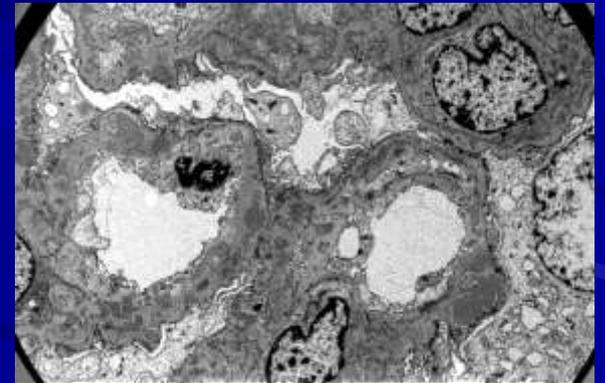
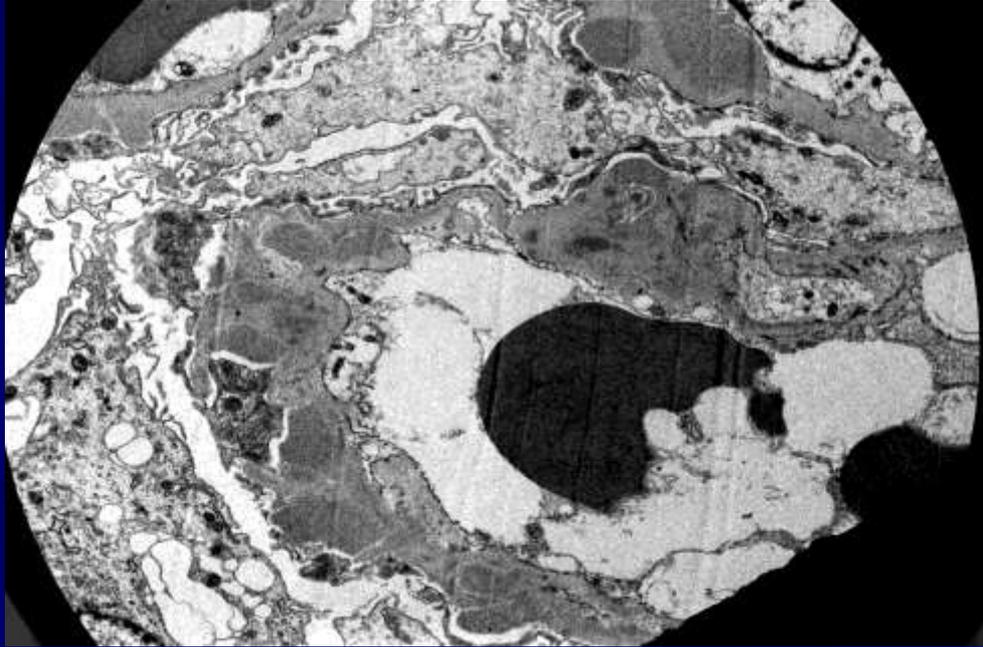
LES/vasculitis

- Importancia en trasplante
- Gn recidiva

*Kropp KA. Shapiro RS
Urology 12: 1978.*







Genetic basis of nephrotic syndrome--review.

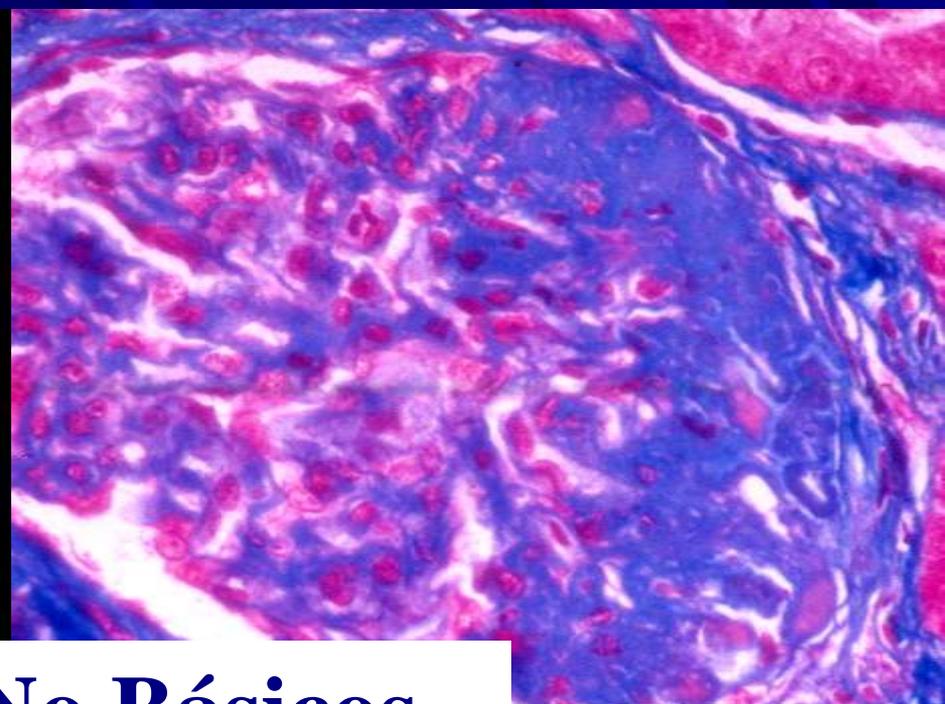
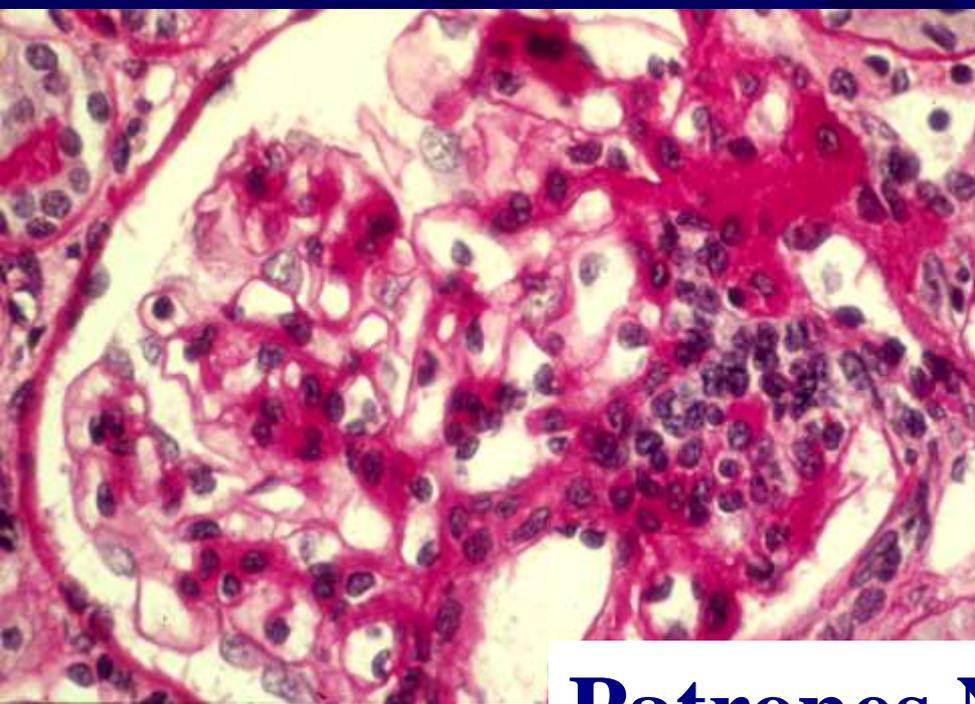
Seven genes have been recognized till present, which mutations are responsible for severe forms of NS: NPHS1, NPHS2, ACTN4, CD2AP and WT1, TRPC6, LAMB2. Proteins encoded by these genes (nephrin, podocin, alpha-actinin-4, an adapter protein anchoring CD2 and others) influence the function of the podocytes.

✓ Mutation in NPHS1 gene, causing congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (CNF), resistance to steroid therapy occurs regularly and recurrence of proteinuria after renal transplantation is about 20-25%.

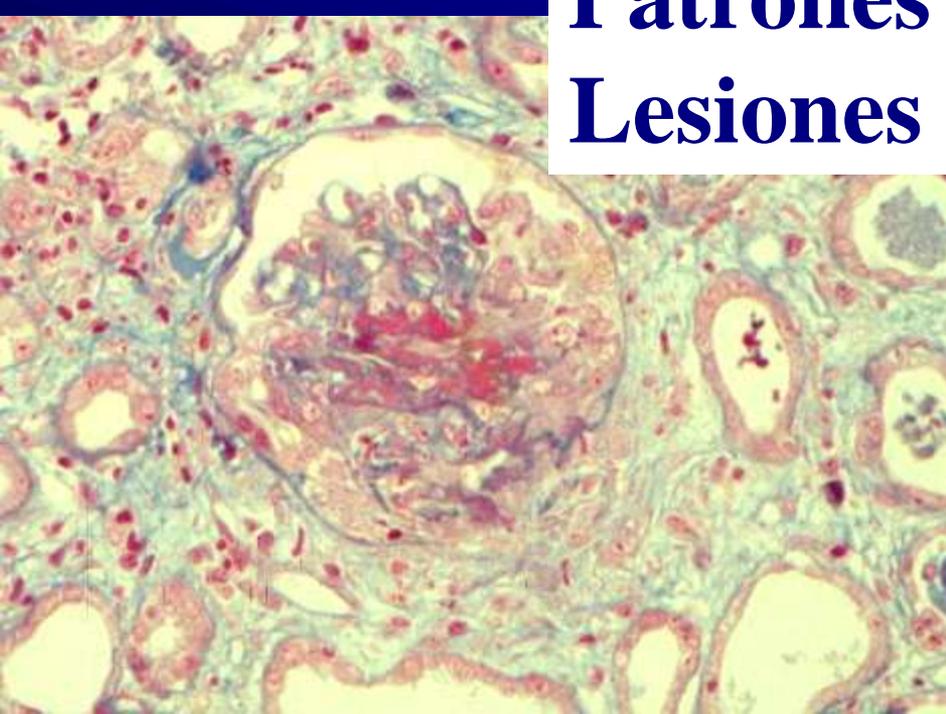
✓ Mutations in NPHS2 gene lead to autosomal recessive steroid resistant nephrotic syndrome (histologically focal segmental glomerulosclerosis).

✓ There are also 3 genetic loci connected with autosomal dominant forms of FSGS: ACTN4, TRPC6 and CD2AP

✓ These forms of FSGS differ from the recessive form by later-onset and more slowly progressive course of the disease



Patrones No Básicos Lesiones cualificantes



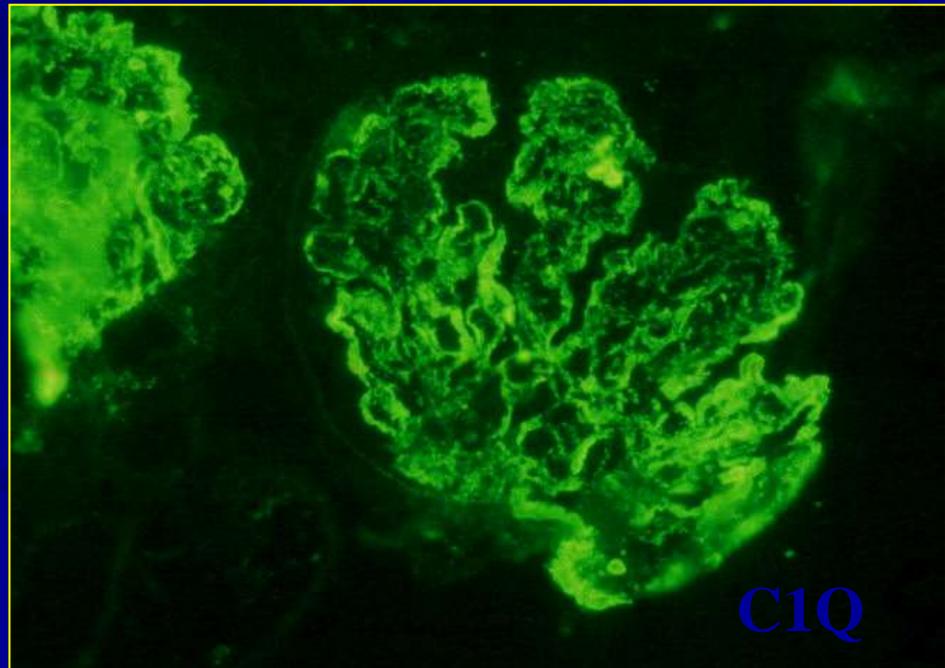
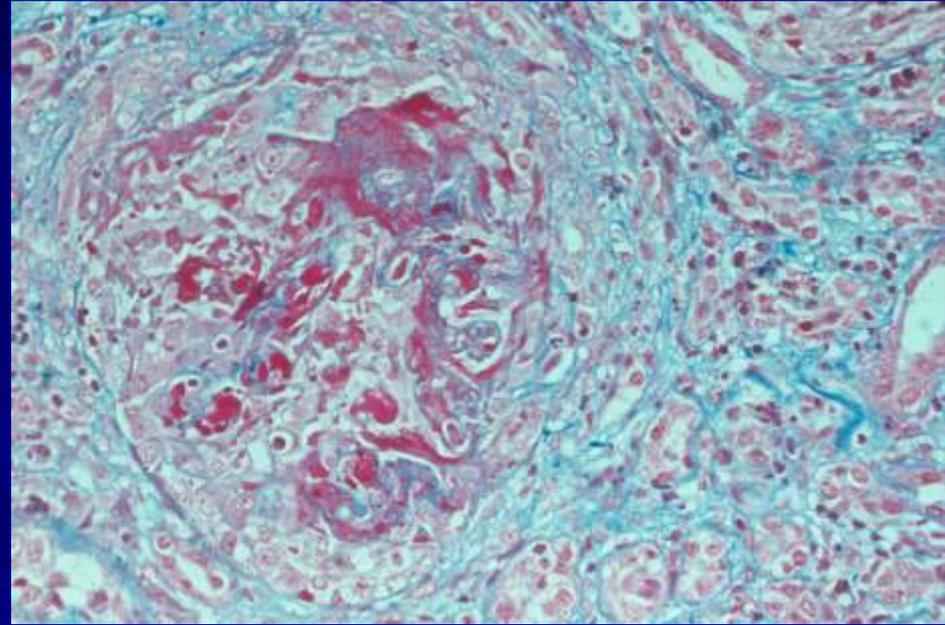
Leucocitos polimorf
Cariorraxis
Trombos
Necrosis fibrinoide
Depósitos
Cambios hialinos
Esclerosis
***Semilunas* < 50%**

BIOPSIA RENAL

ENFERMEDADES SISTEMICAS.- LES

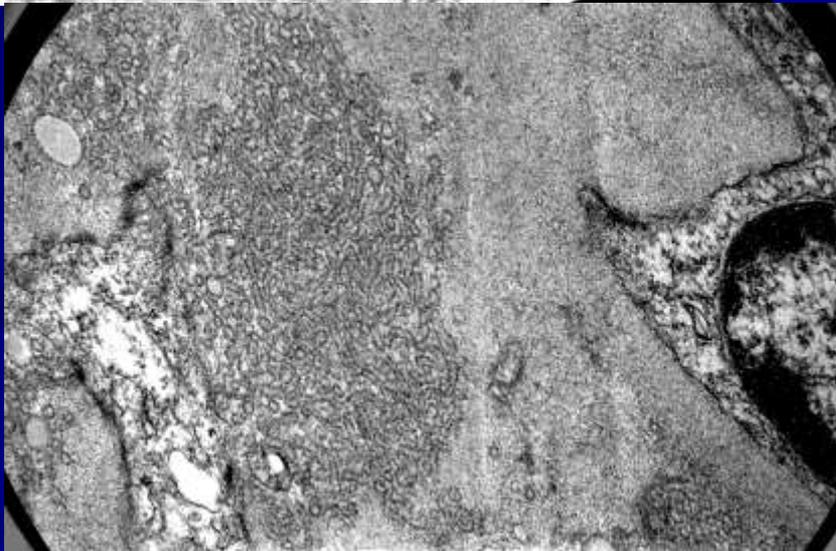
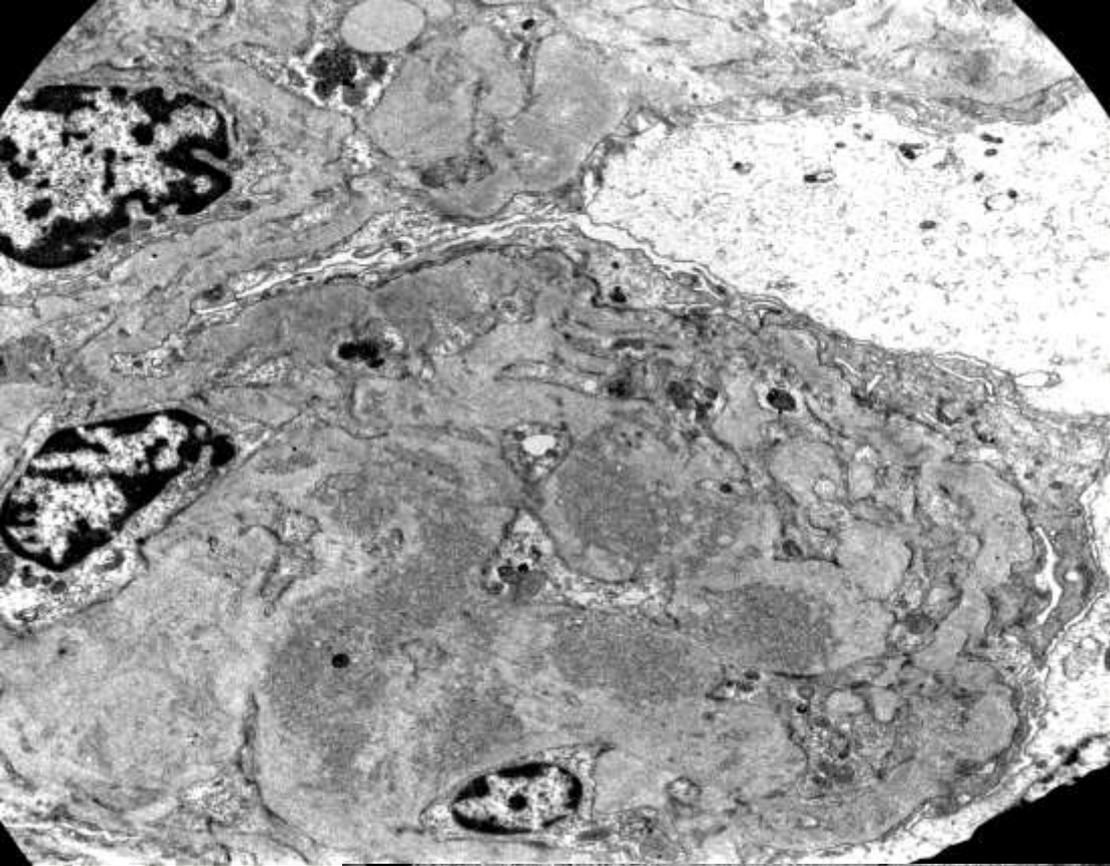
- Indices de actividad histológica.
- Indices actividad serológica .ICsc
- Indices de cronicidad

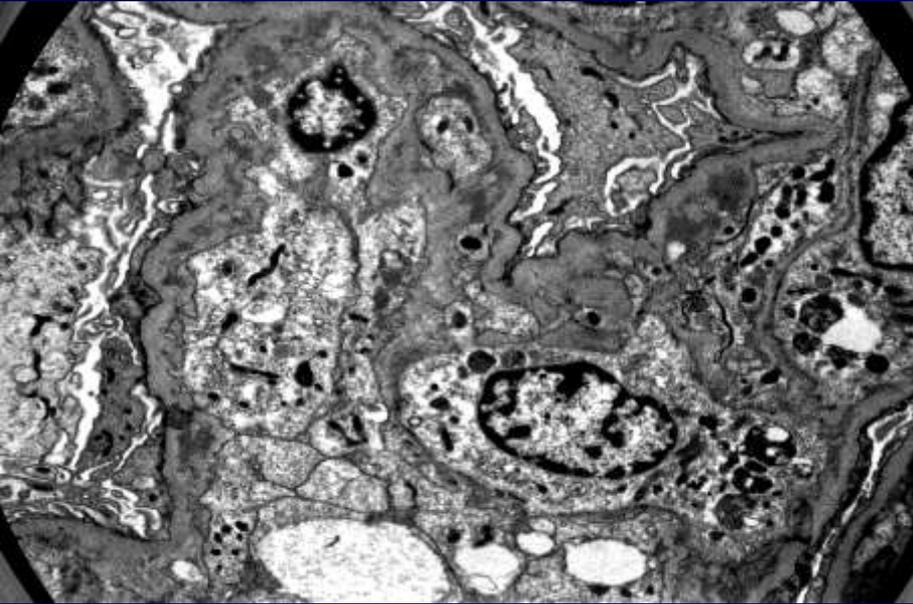
MO+IF+ME



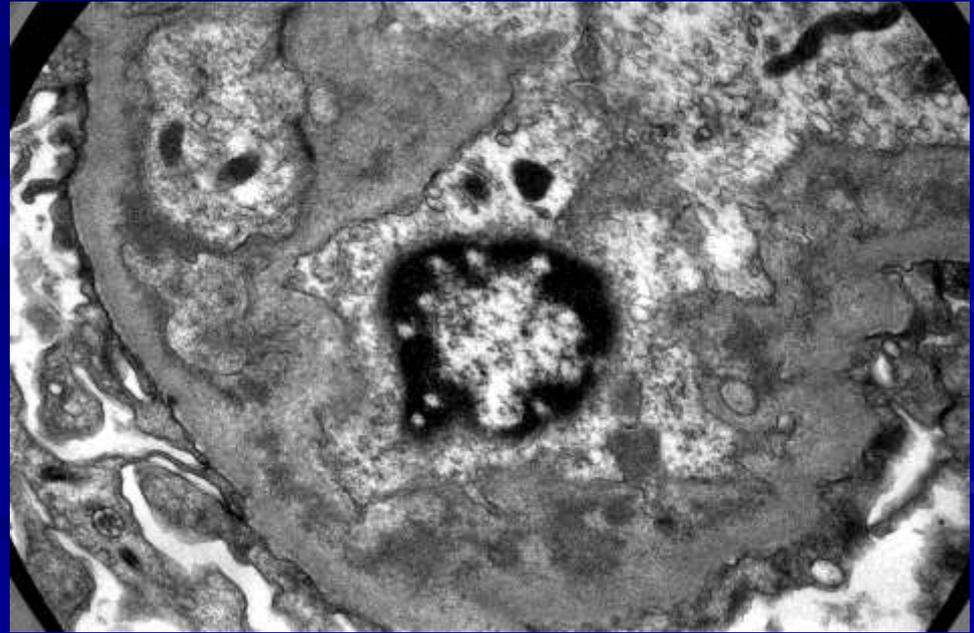
GLOMÉRULOPATÍAS_FIBRILARES

- Grupo de enfermedades que se definen por la presencia de depósitos fibrilares glomerulares/sistémicos en el estudio ultraestructural.
- Dos grupos :
 - AMILOIDÓTICAS**
 - NO AMILOIDÓTICAS**
- Importancia para la clasificación la aplicación metodológica :
M.E., I.F., I.H.Q.



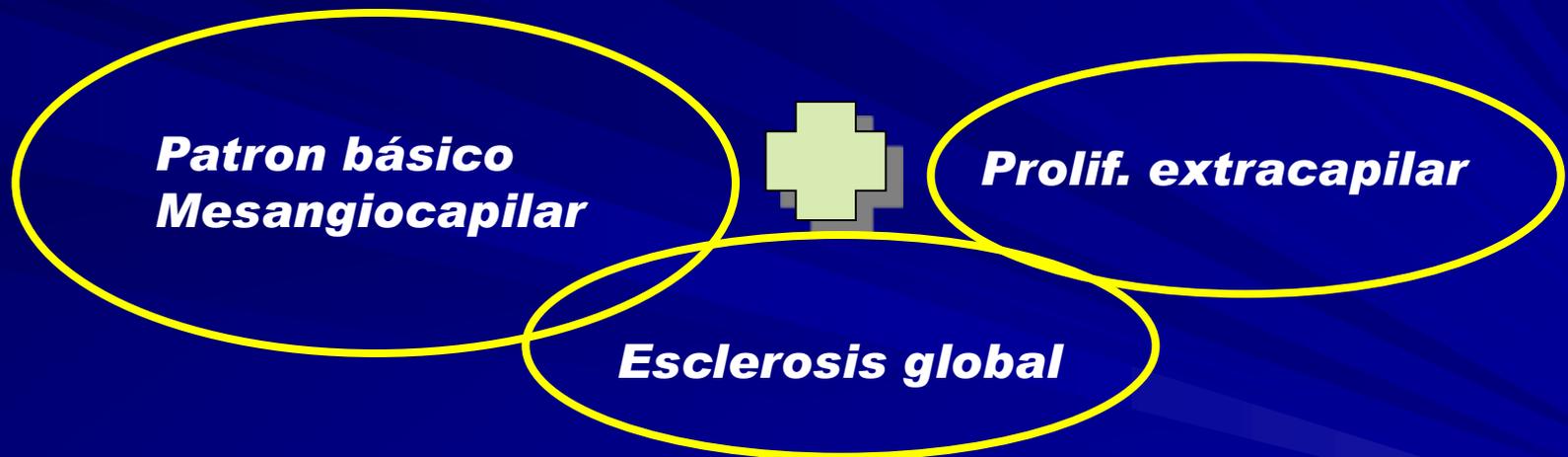


GN FIBRILAR



Respuesta Básica del glomérulo ante la agresión

Criterios histopatológicos predictivos de mal Pronóstico



Kjellstrand WHJ. Influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. *NephrolDialTranspl* 1998, 13:165-72

