

Enfermedades glomerulares primarias: ¿Cuánto hemos avanzado?

Las enfermedades glomerulares primarias son causa importante de enfermedad renal crónica y como tal tienen un impacto significativo en la expectativa de vida, calidad de vida y los costos en salud. En el Perú las Glomerulonefritis son causa del 16 al 18% de enfermedad renal crónica estadio 5, sin embargo tomando en cuenta aquellos casos de enfermedad renal crónica estadio 5 diagnosticados como secundarios a hipertensión y que bien podrían ser enfermedades glomerulares no diagnosticadas, las cifras serían mayores.

La presencia de enfermedad glomerular se sospecha de la historia clínica, examen físico, por ejemplo la presencia de edema, y de hallazgos en la orina como hematuria, sobre todo si hay hematíes dismórficos, cilindros hemáticos, proteinuria y lipiduria. Para establecer el diagnóstico correcto se requiere de la biopsia renal.

En la práctica actual, el diagnóstico de enfermedades glomerulares se basa en la histopatología clásica. Si bien es útil la histopatología, es probable que más de una alteración molecular o celular cause una lesión histopatológica particular. La variedad de la historia natural de las Glomerulopatías primarias así como las respuestas variables al tratamiento asociadas con cualquier variedad histológica nos demuestran que la histopatología falla en predecir los mecanismos subyacentes con claridad. Uno de los retos pendientes a los que debe enfrentarse la nefrología moderna es el de identificar biomarcadores que se asocien a patrones anatomopatológicos o a mecanismos patogénicos definidos y que permitan el diagnóstico no invasivo de la causa del síndrome nefrótico o establecer subgrupos pronósticos en cada tipo de enfermedad, prediciendo la respuesta al tratamiento y/o la aparición de recidivas. La mejor evidencia al momento es la genética. Varias mutaciones genéticas individuales pueden causar lesiones glomerulares que no se pueden diferenciar como es el caso de la Glomeruloesclerosis Focal y

Segmentaria secundaria a mutaciones en NPHS2 (podocina), ACTN4 (α -actinina 4) o TRPC6 y otras, y por el contrario diferentes mutaciones en el mismo gen pueden presentarse como entidades clínicas diferentes, como es el caso de las mutaciones en el NPHS2 que causa Síndrome nefrótico resistente a esteroides en niños y una mutación diferente en el mismo gen determina un fenotipo más débil de Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria de inicio en el adulto.

Otros biomarcadores importantes son en el caso de Nefropatía por Cambios Mínimos el CD80 medido en orina que serviría para el diagnóstico no invasivo y para el diagnóstico diferencial con la Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria; una isoforma de Hemopexina circulante con actividad de proteasa incrementada que está elevada durante la actividad de la enfermedad y la cuantificación de la expresión de ABCB1-glicoproteína-P en linfocitos podría ser útil para predecir la respuesta al tratamiento con esteroides así como las recidivas. En la Nefropatía Membranosa los títulos elevados de anticuerpos anti-PLA2R (receptor de la fosfolipasa A2) son muy específicos para diagnosticar la Nefropatía Membranosa primaria y sus niveles correlacionan con la actividad de la enfermedad.

El uso clínico de estos biomarcadores para las enfermedades glomerulares puede ser útil para mejorar el diagnóstico basado únicamente en la histopatología, sobretodo en casos de diagnóstico difícil donde la patología no es clara, predecir quién se beneficia o no de la terapia inmunosupresora empírica que utilizamos actualmente, limitada a corticoides e inmunosupresores que tienen como blanco terapéutico al sistema inmune y que ejerce efecto antiproteinúrico al actuar sobre los podocitos glomerulares o de otros tratamientos en estudio, para mejorar la detección temprana de la enfermedad en pacientes con función renal normal y proteinuria no nefrótica que no serían sometidos a biopsia renal pero que preservarían función renal con el tratamiento oportuno y también para evaluar pacientes trasplantados con riesgo de recurrencia de la enfermedad glomerular.

Si bien en los últimos 12 años, numerosos estudios de investigación han determinado las causas genéticas que hacen al podocito susceptible a la injuria, generando las enfermedades glomerulares proteinúricas y que el resultado de esta investigación está llevando a determinar estrategias pronósticas para medir el riesgo hereditario para estas enfermedades y la respuesta al tratamiento, comparativamente hay poca atención a los factores ambientales que ponen en evidencia las susceptibilidades genéticas. Una razón para este imbalance en la investigación en las interacciones gen-ambiente en enfermedades glomerulares es la falta de métodos validados para medir e integrar los efectos ambientales. A diferencia de los estudios de asociación al genoma, hay una falta de técnicas para los estudios de asociación del ambiente que puedan jerarquizar el complejo de las exposiciones a la dieta, la microbiota, los xenobióticos y otros insultos potenciales que pueden contribuir a la injuria del podocito.

A pesar de esta deficiencia hay estudios fundamentales que han identificado a la albúmina sérica bovina como una causa dietética de nefropatía membranosa, con la posibilidad que otros antígenos dietéticos pueden causar esta glomerulopatía. De otro lado el receptor soluble de uroquinasa es una causa probable de Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria, que puede ser inducido por lipopolisacáridos y por otros patrones moleculares asociados a patógenos, relacionando la injuria podocitaria a la alta exposición

a microbios comensales y no comensales. Finalmente la sobreactivación de la vía de la rapamicina en el podocito de mamíferos en respuesta al ambiente de nutrientes alterado de la diabetes puede contribuir al desarrollo de la nefropatía diabética.

El objetivo principal de integrar la información clínica, patológica y molecular es desarrollar abordajes que caractericen los mecanismos patogénicos de las enfermedades glomerulares y facilitar el desarrollo de mejores biomarcadores y de fármacos para el diagnóstico y tratamiento de éstas. Existe todavía una brecha entre nuestra comprensión de los mecanismos de la enfermedad y nuestra capacidad para concebir tratamientos efectivos. Esperemos que lo hagamos mejor en el futuro.

En nuestro medio, tomando en cuenta la progresión a Enfermedad Renal Crónica estadio 5 de muchas de las enfermedades glomerulares primarias y el alto costo que significa el cuidado de estos pacientes, es importante la difusión del conocimiento de esta patología y la detección temprana de las alteraciones urinarias que las caracterizan. En esta edición el Dr. Luis Flores Esteves en el artículo "Síndrome Nefrótico: Diagnóstico Nefropatológico y Ensayos Terapéuticos" hace una excelente revisión actualizada de las enfermedades glomerulares en los aspectos de fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, finalizando con cuatro propuestas a tomarse en cuenta.

Dra. Vilma Santiváñez García

Profesora de la Facultad de Medicina de la UNMSM.
Nefrólogo de la Clínica San Borja. Miembro del Consejo Consultivo
de la Fundación Instituto Hipólito Unánu

Referencias bibliográficas

1. **Tsakaguchi H, et al.** NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest* 2002;110:1659-1666.
2. **He JC, Chuang PY, Ma'ayan A, Iyengar R.** Systems biology of kidney diseases. *Kidney Int.* 2012;81:22-39.
3. **Debiec H, et al.** Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:2101-2110.
4. **Wei C, et al.** Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Med.* 2011;17:952-960.
5. **Godel M, et al.** Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice. *J. Clin. Invest.* 2011;121:2197-2209.
6. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group.** KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl.* 2012;2:139-274.