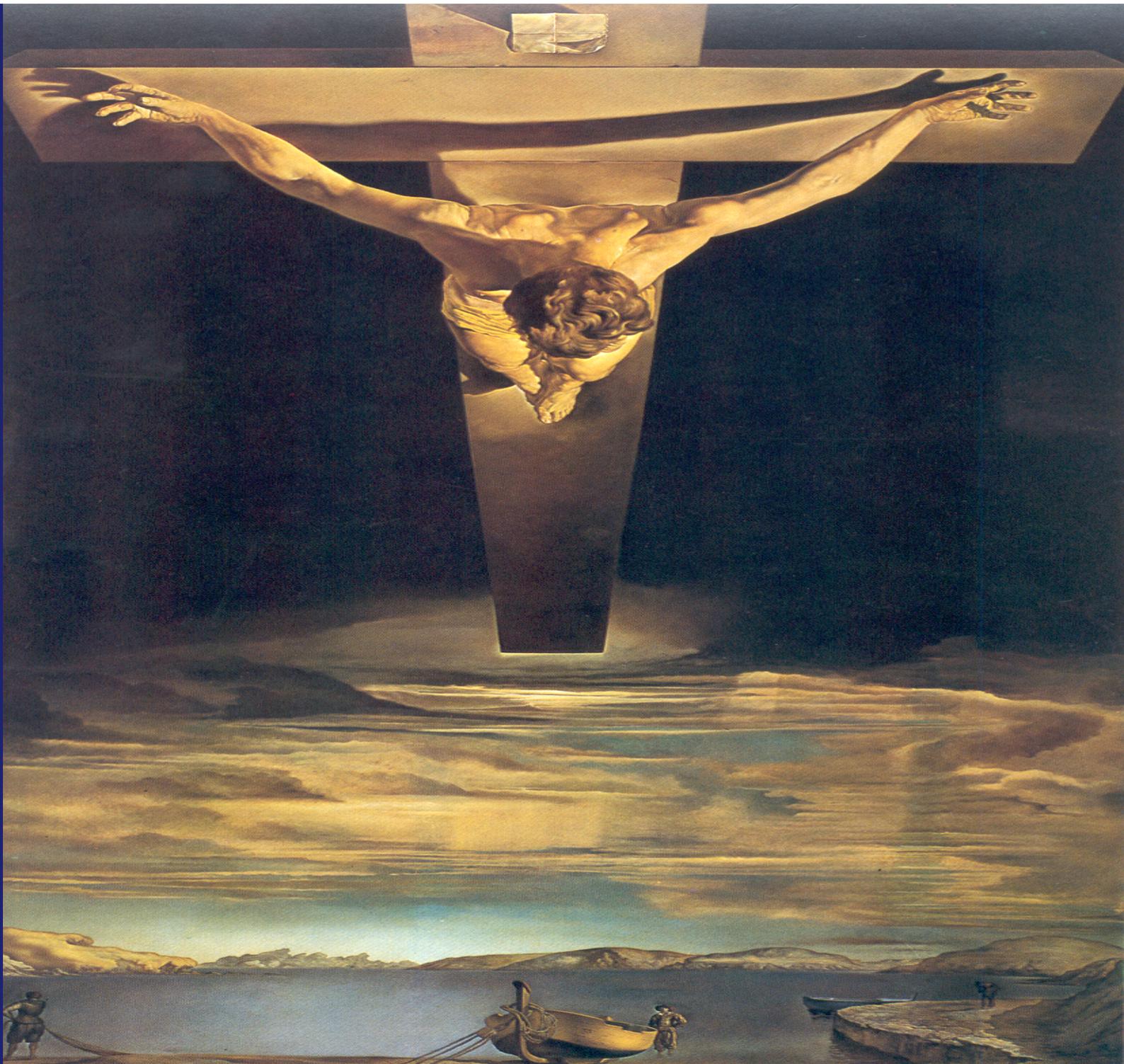


SINDROME NEFRÓTICO PRIMARIO

UN ENFOQUE FISIOPATOLÓGICO



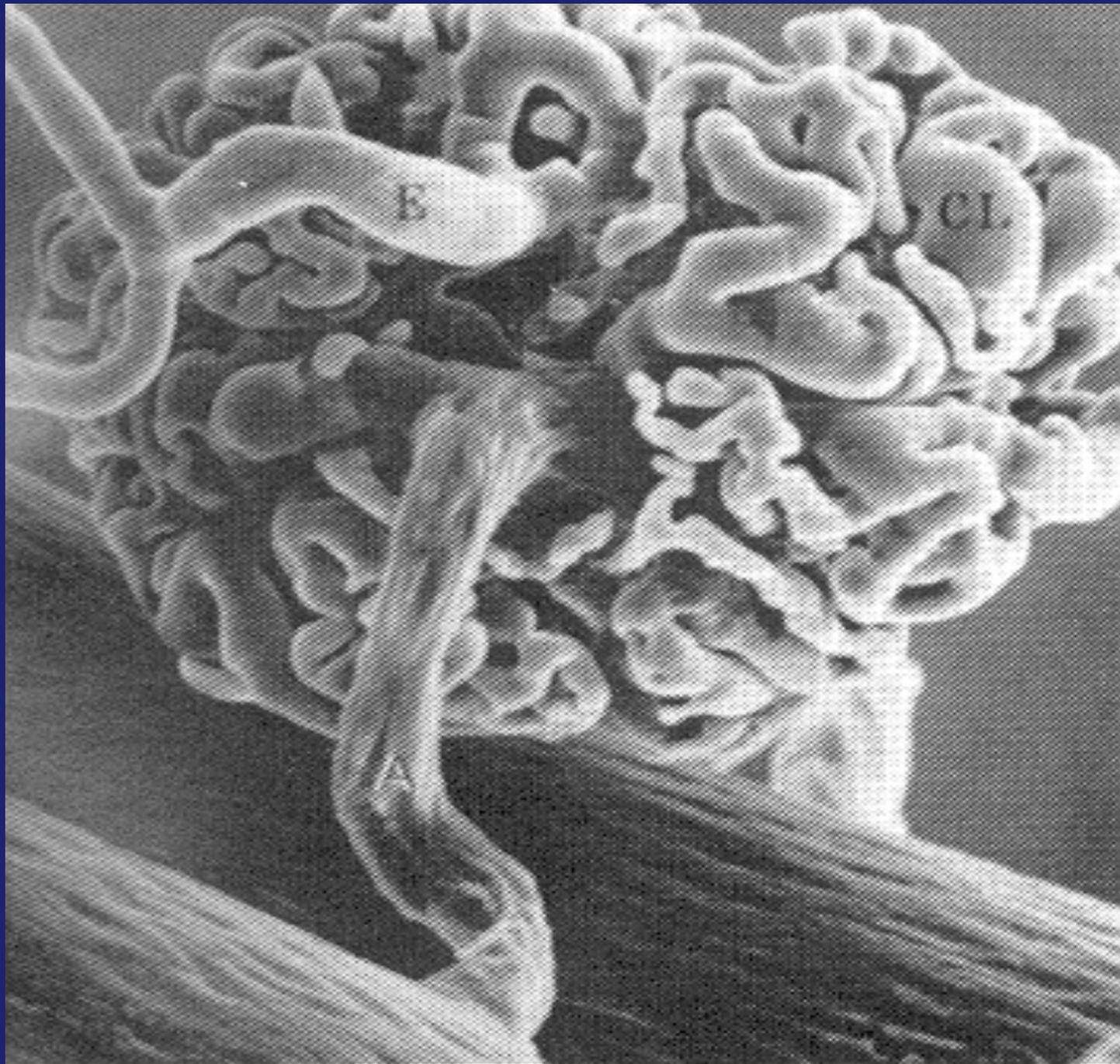
LA ENFERMEDAD POR CAMBIO MÍNIMOS Y

LA ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

SON ENFERMEDADES DEL PODOCITO

CLASIFICACIÓN

- CAMBIOS MÍNIMOS (CM)
- GLOMÉRULOSCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA (FSGS)



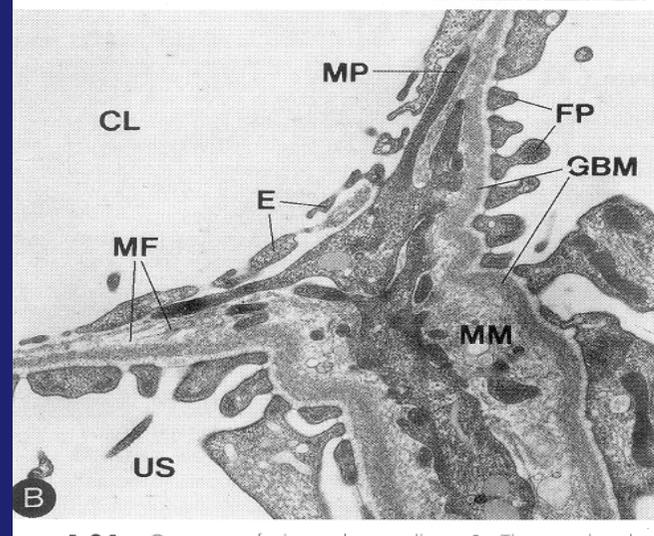
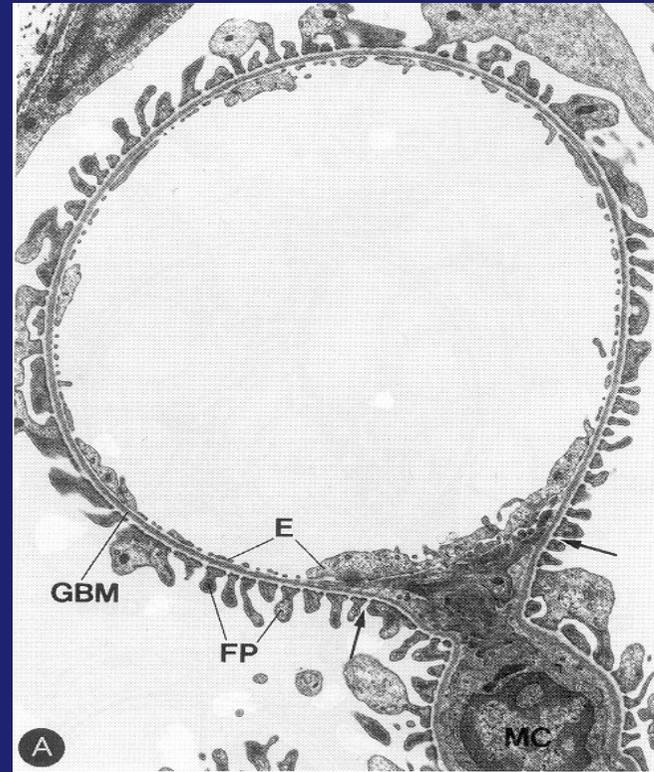
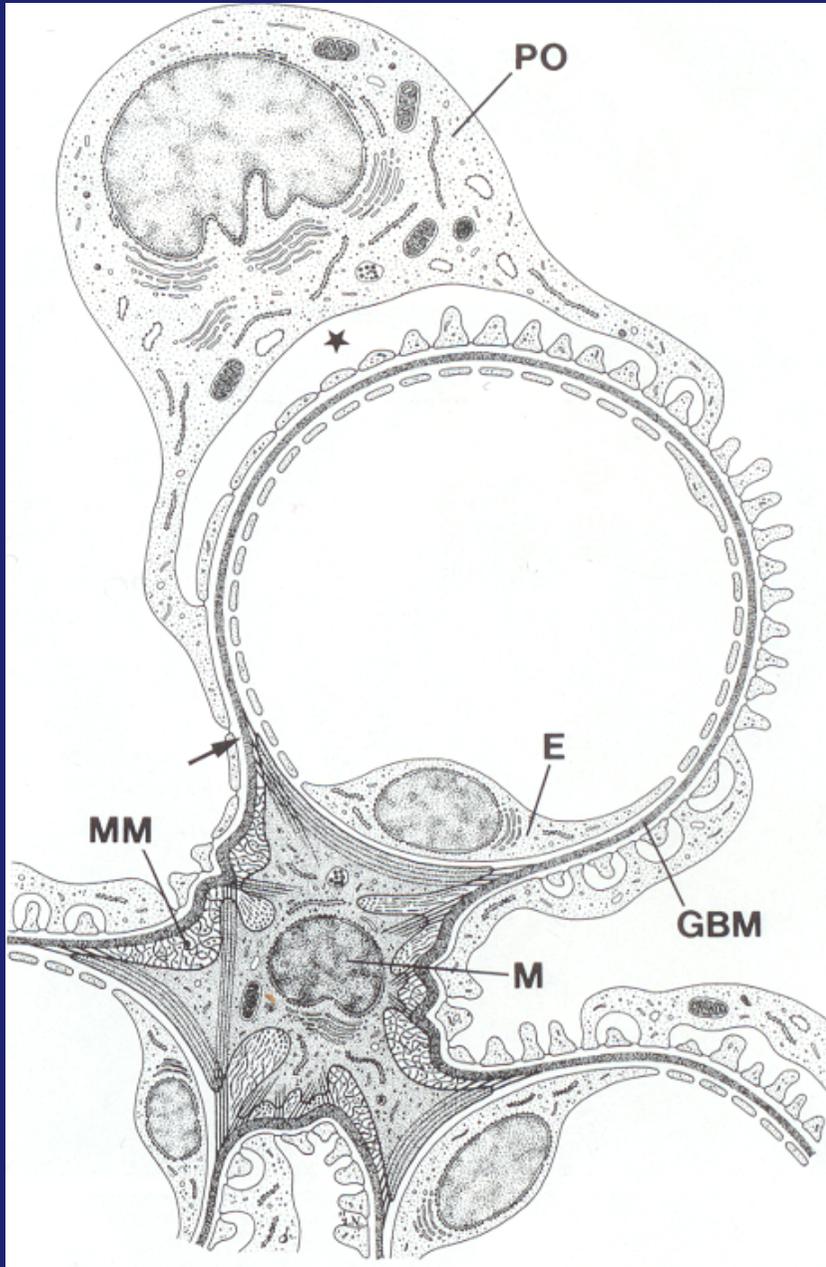


Figure 1.24. Junction between pericyte and endothelial cell.

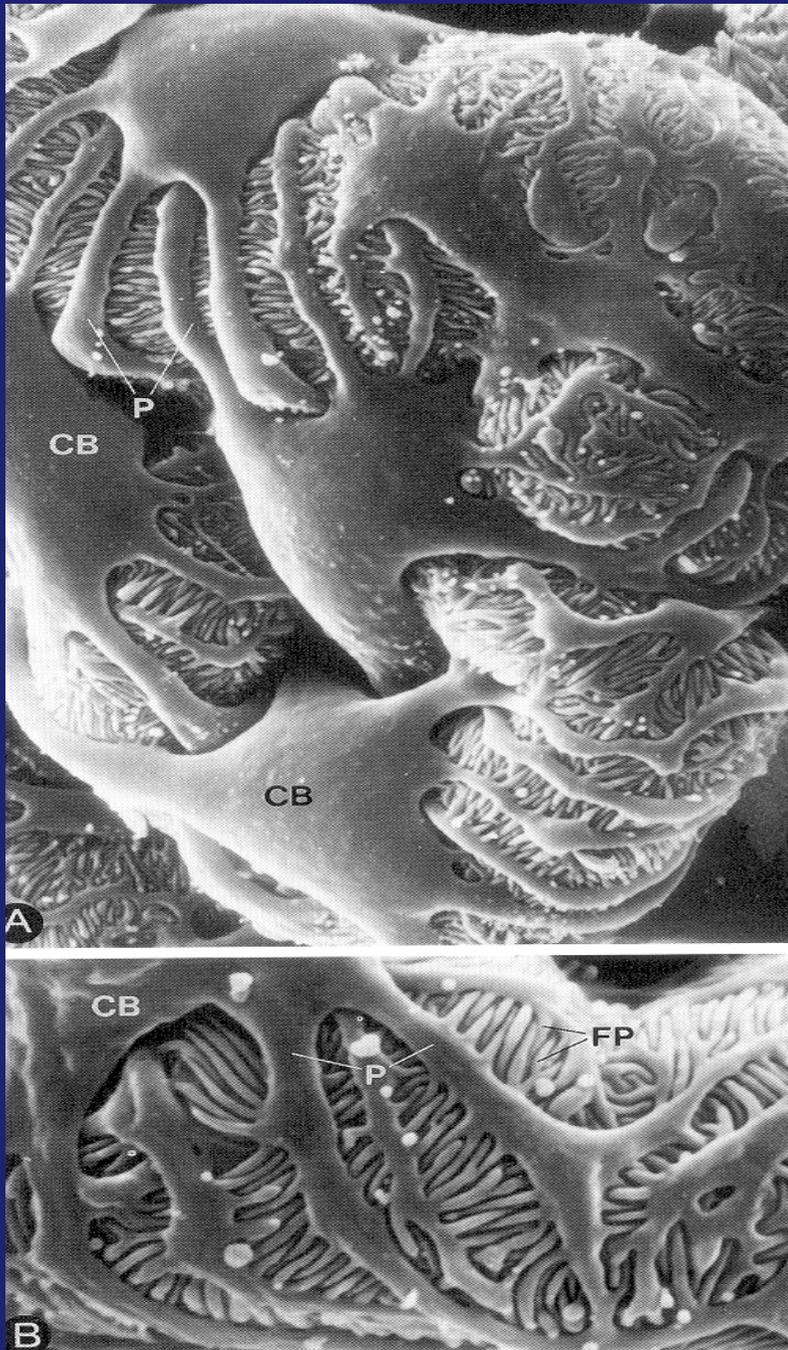
PODOCITO

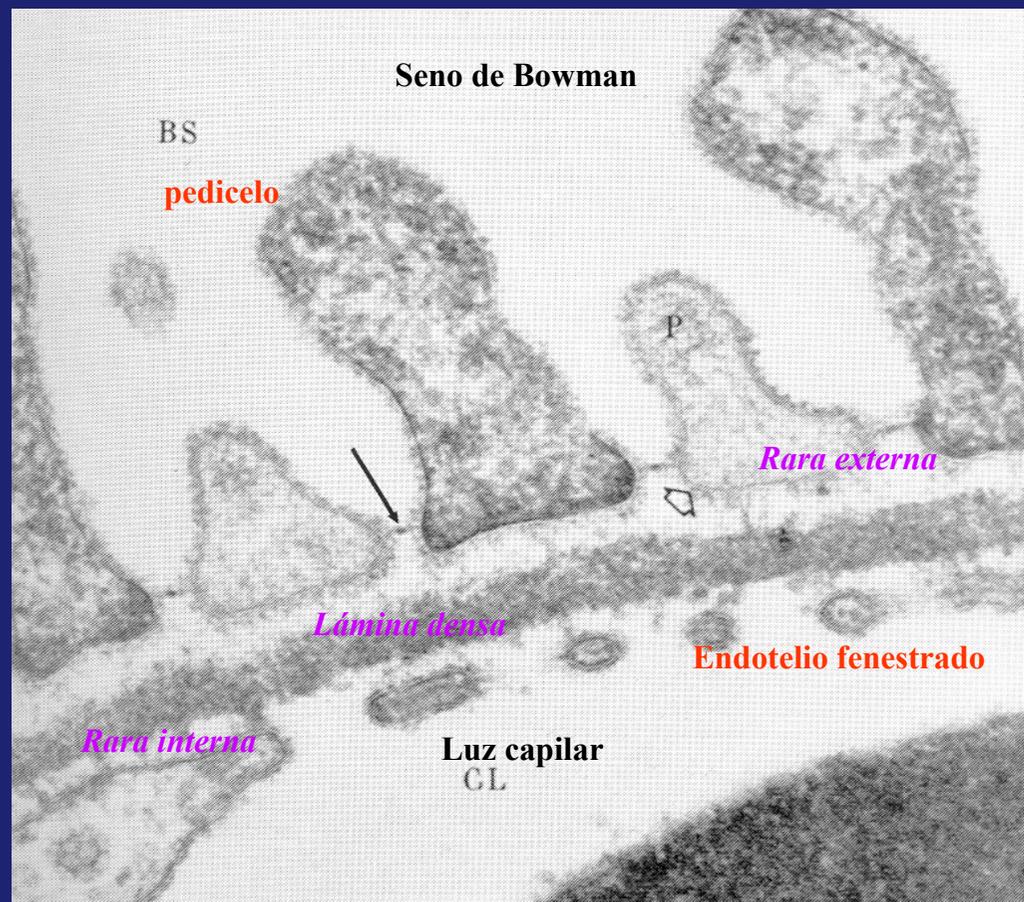
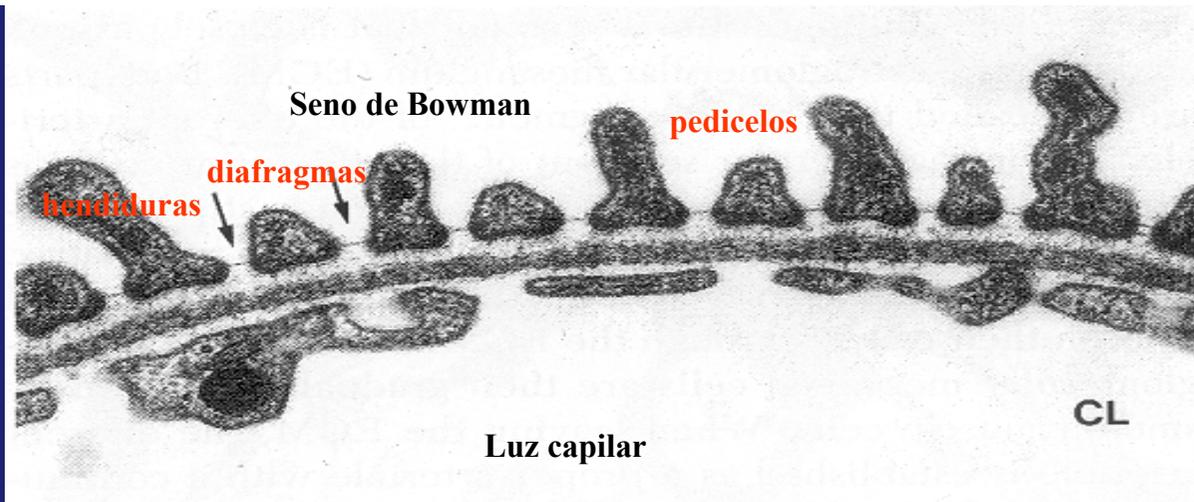
**LA CÉLULA MÁS GRANDE
DEL GLOMÉRULO**

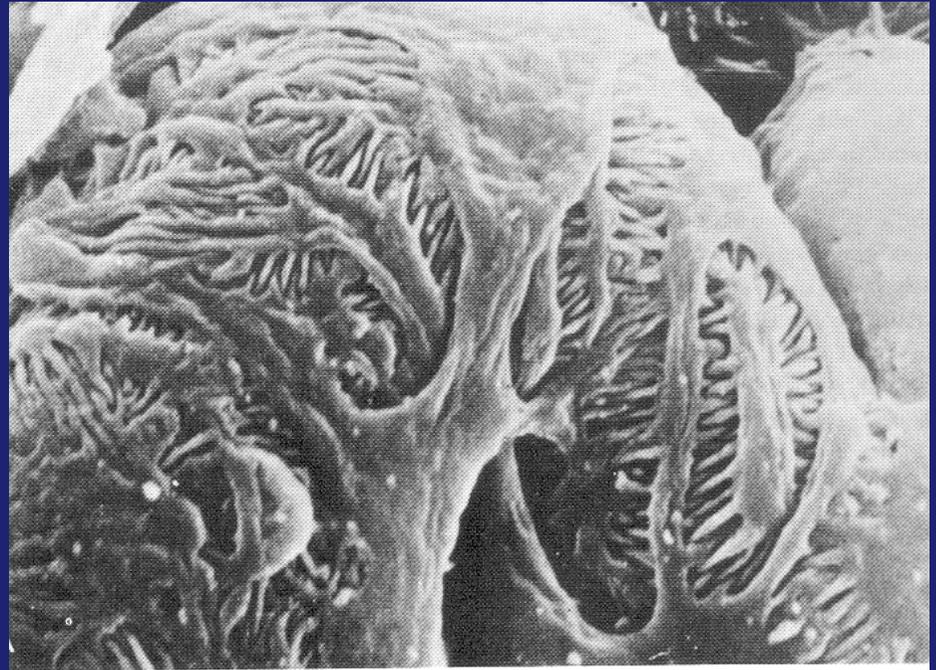
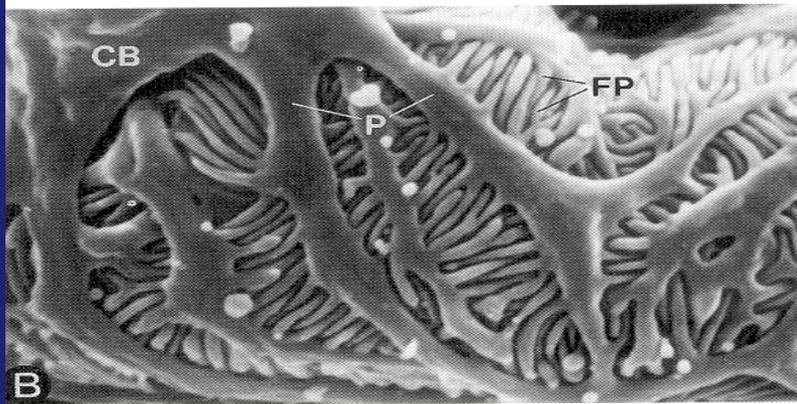
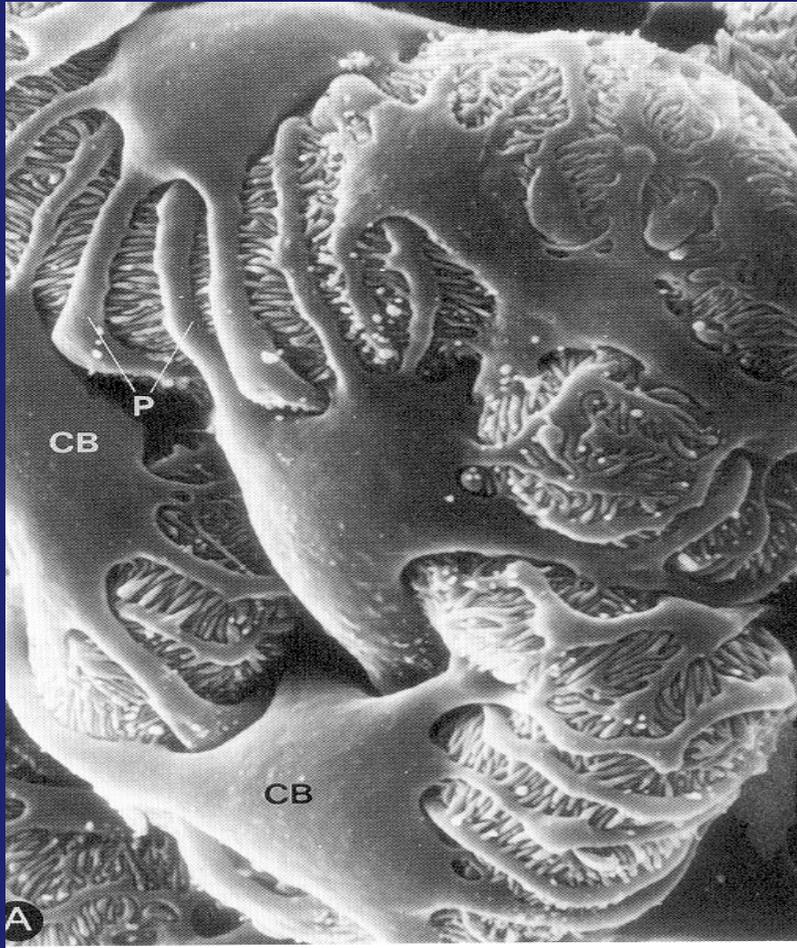
**ALTAMENTE
DIFERENCIADA**

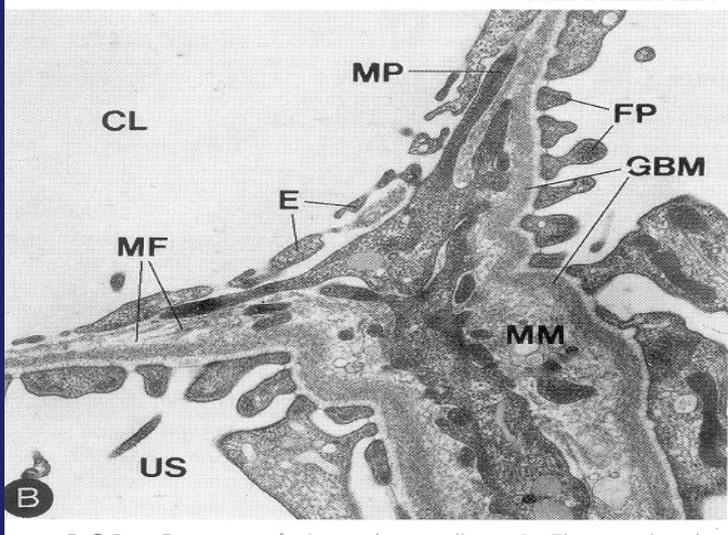
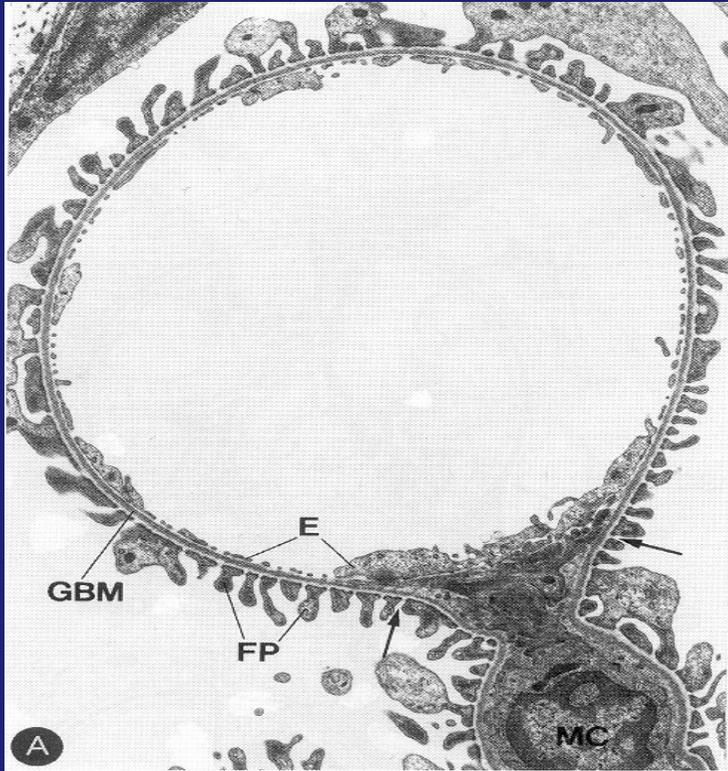
INCAPAZ DE DIVIDIRSE

**MANTENIMIENTO
(*síntesis y degradación*)
DE LA
MEMBRANA BASAL**









PODOCITO

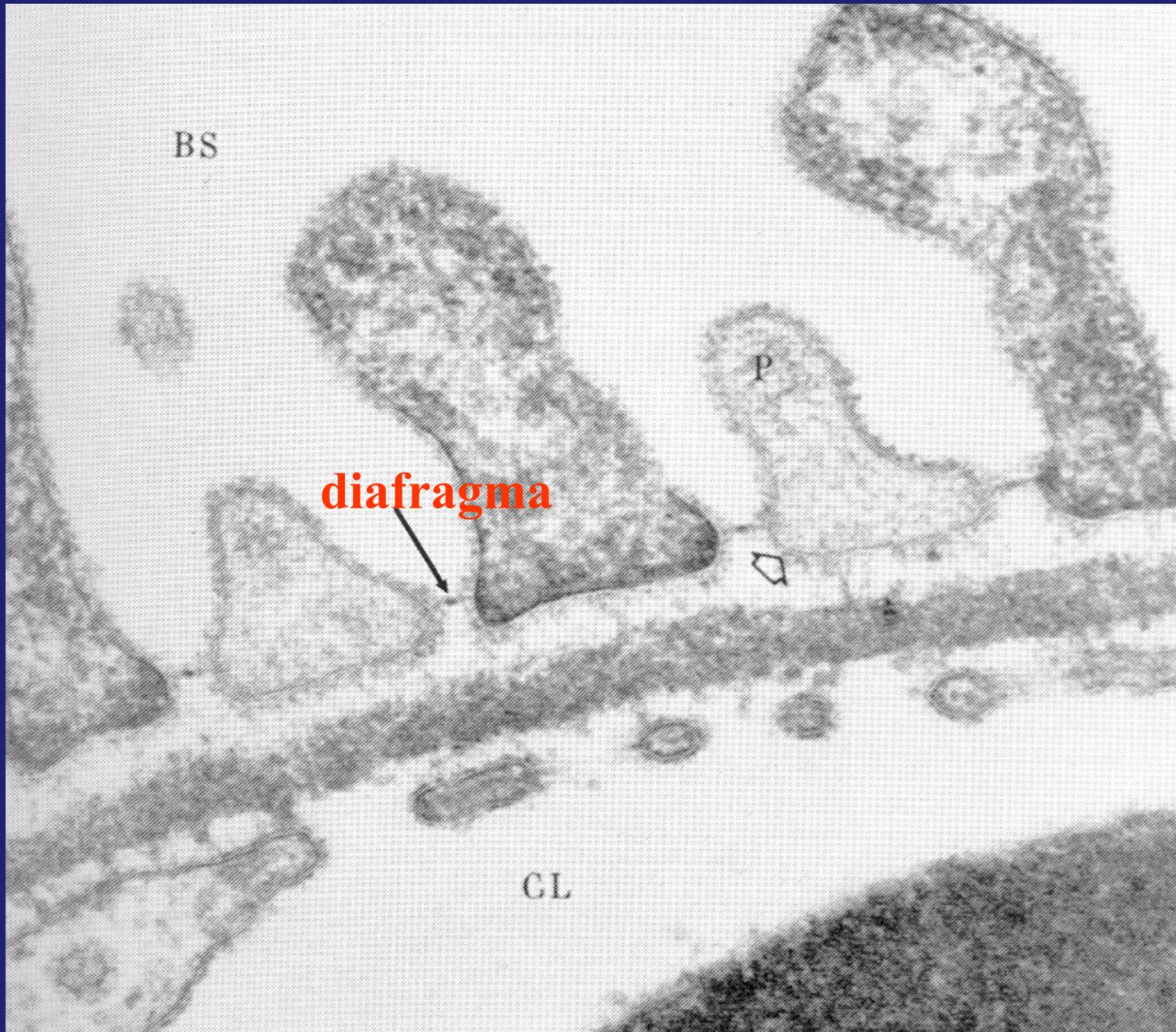
- **EL PAPEL DE LA INJURIA DEL PODOCITO EN LA PATOGENIA DEL SINDROME NEFRÓTICO FUE RECONOCIDA EN 1957**

Farquhar et al. Am J Pathol 1957; 33: 791-793

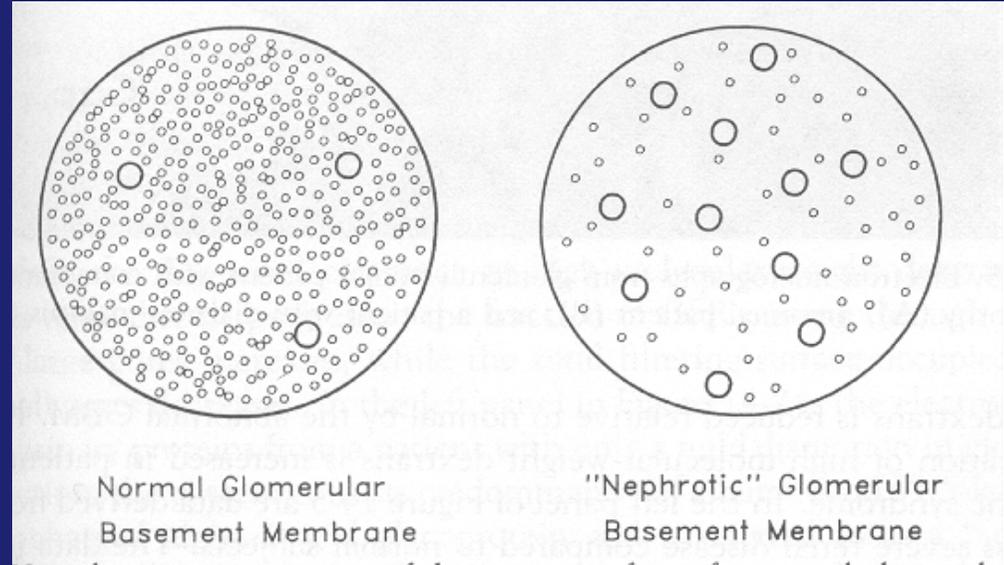
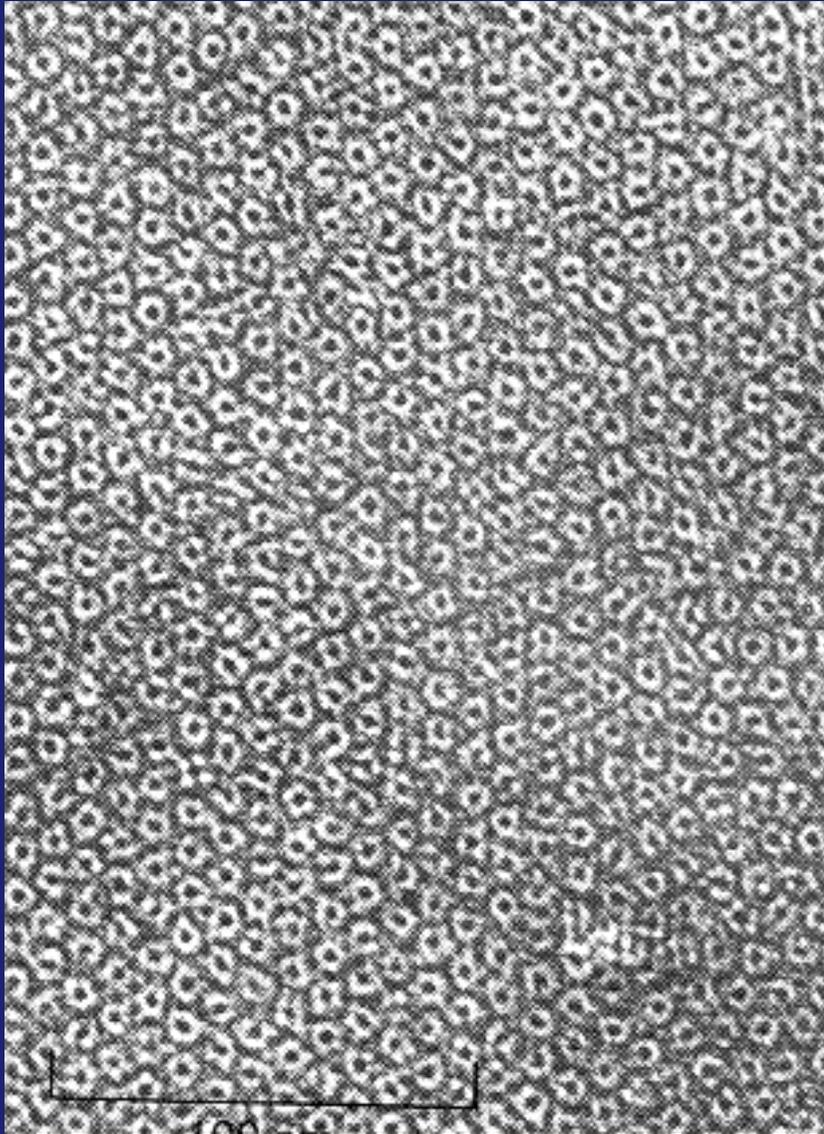
- **Este estudio rotó el foco de atención de una degeneración tubular a un aumento de la permeabilidad glomerular, y postuló al podocito como sitio primario de injuria en la nefrosis lipoidea**

PODOCITO

- **El podocito rodea al capilar glomerular en su totalidad a través de los pedicelos, los cuales se interdigitan con los de podocitos vecinos**
- **El espacio entre pedicelos adyacentes forma las hendiduras de filtración (30-40nm), las cuales están unidas por uniones estrechas modificadas, los DIAFRAGMAS.**



CORTE TRANSVERSAL DE LAS HENDIDURAS DE FILTRACIÓN- DIAFRAGMAS



ALGUNAS MOLÉCULAS PARA RECORDAR...

PODOCITO

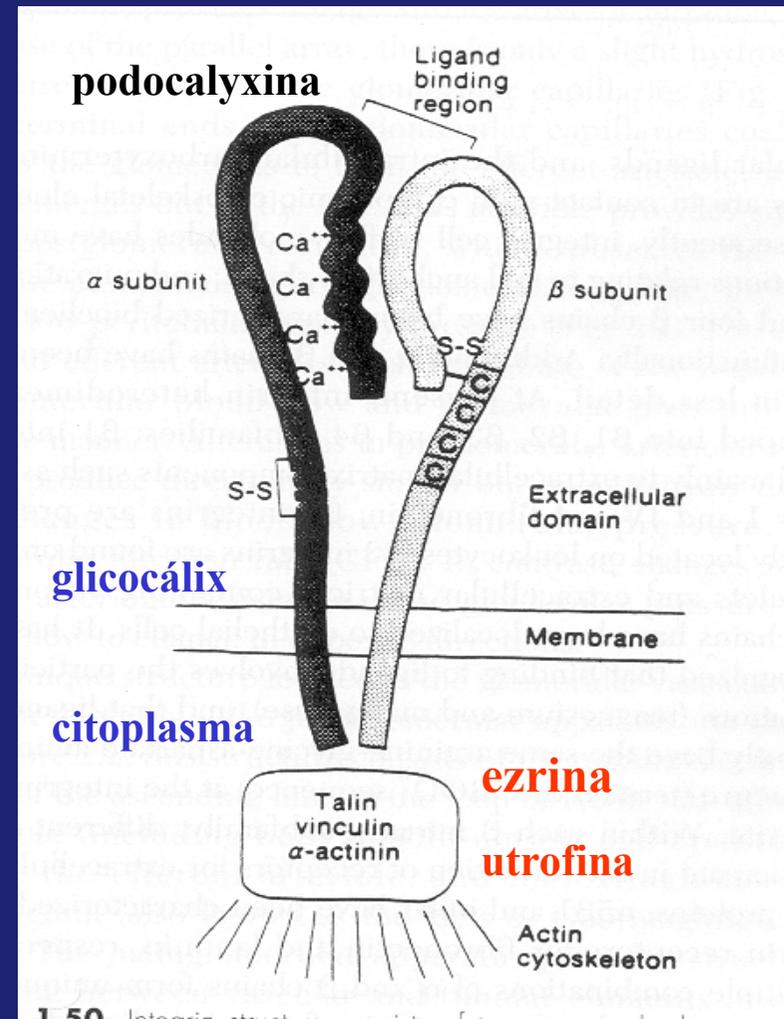
- El diafragma forma un cinturón alrededor del podocito que polariza la membrana, ya que contiene **PODOCALYXINA**, una sialoglicoproteína de 140 kDa con carga negativa, fundamental para el mantenimiento de los diafragmas abiertos

PODOCITO

La **podocalyxina** tiene múltiples sitios glicosilados.

La sección externa permite repelerse con moléculas semejantes de otros podocitos y así mantener los diafragmas abiertos para la filtración

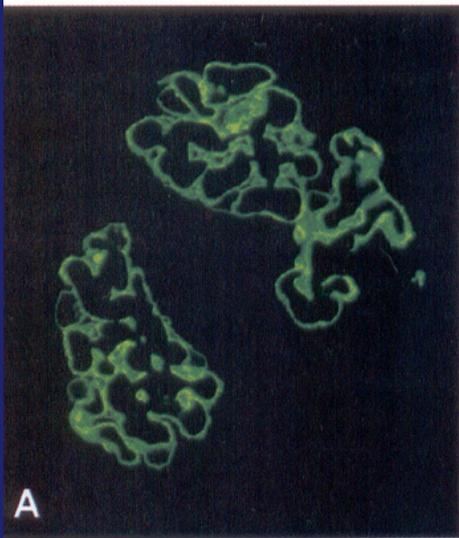
Su sección interna interacciona con la **ezrina**



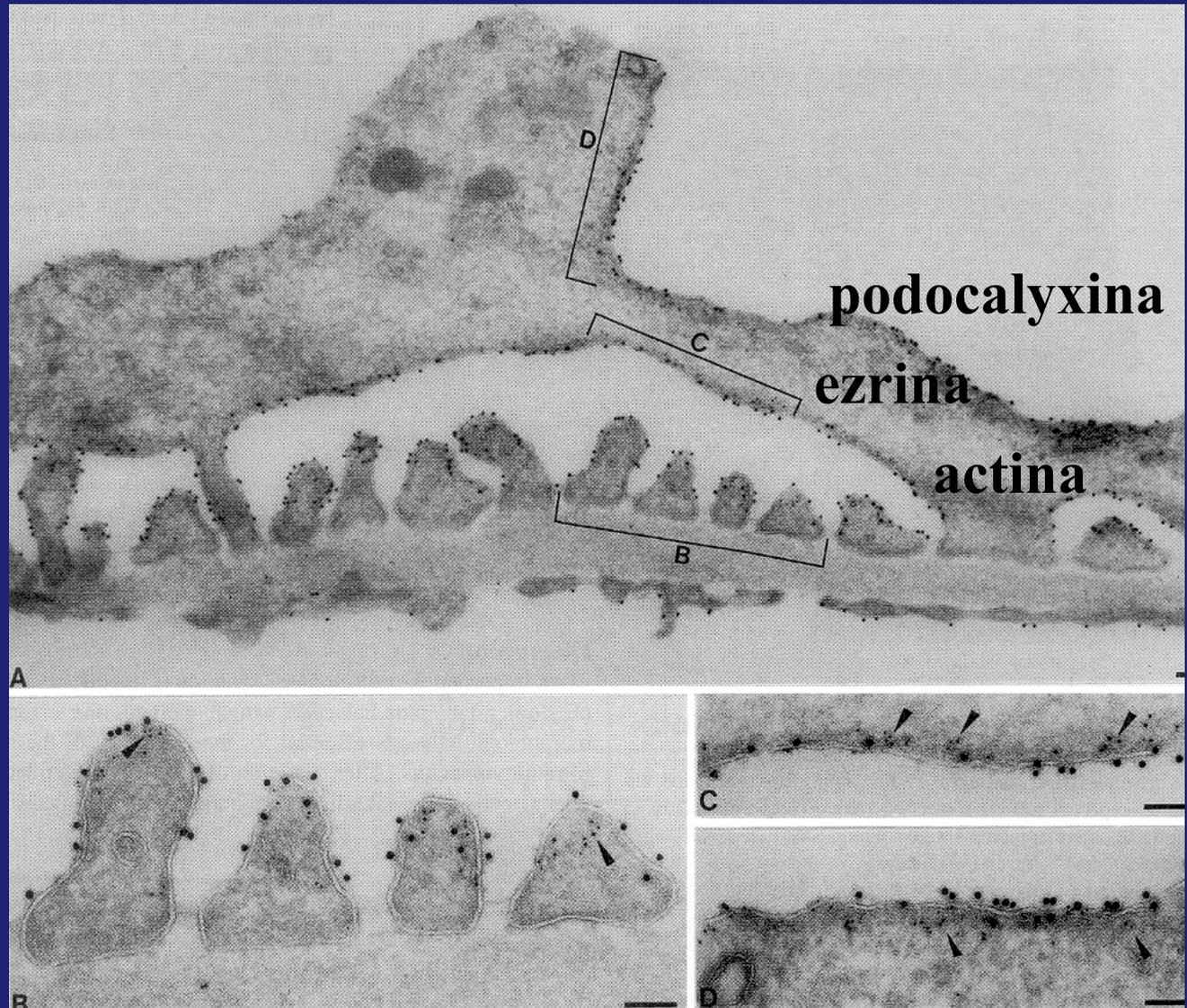
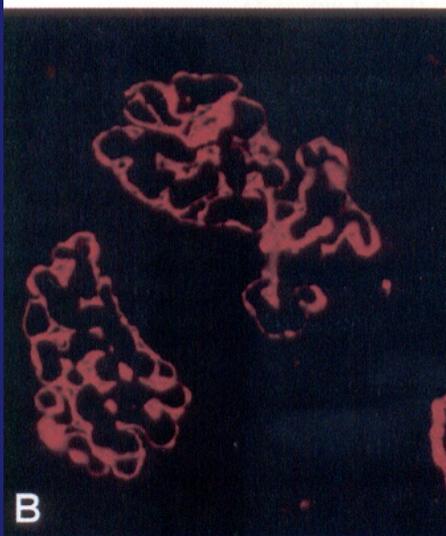
PODOCITO

- La **ezrina** pertenece a la familia ERM de proteínas ligadoras de la actina, como el CD44, NHE, ICAM-1,-2,-3
- La **ezrina** es una proteína intracelular que se une a la actina, localizada en los pedicelos y que sirve de puente entre la **podocalyxina** y la **actina**.

Anti-podocalyxin

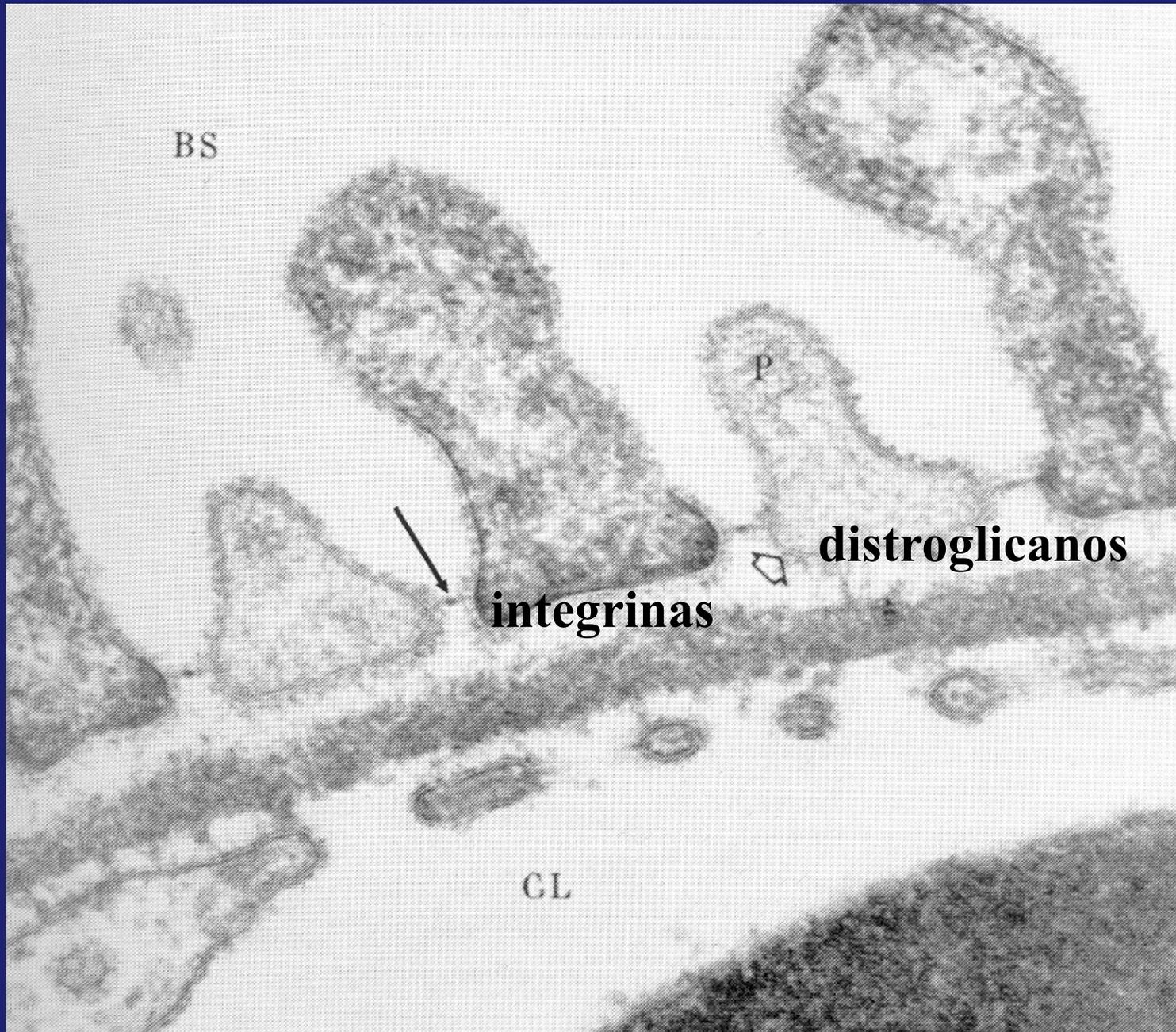


Anti-ezrin



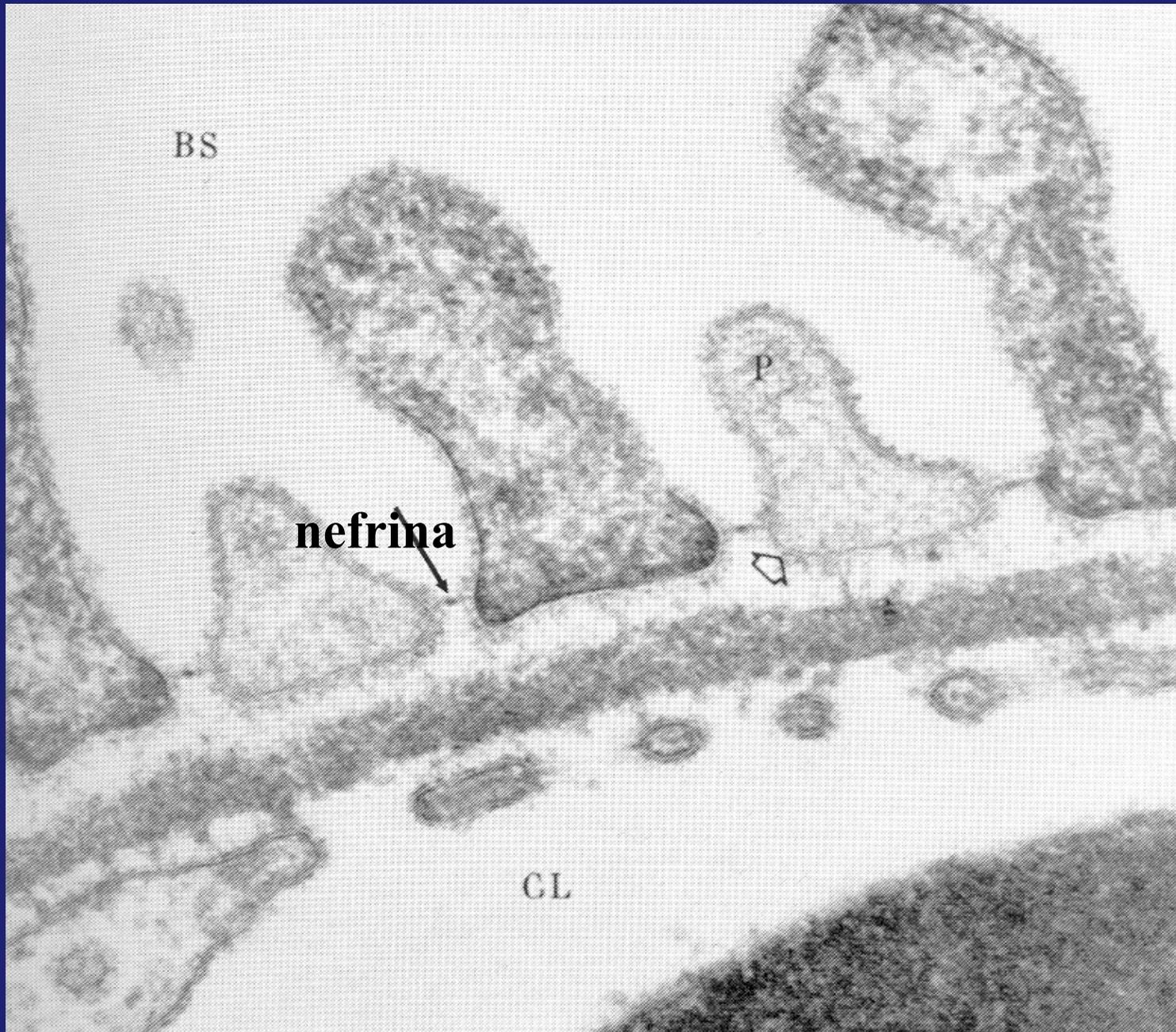
PODOCITO: *¿Quién lo ancla a la MBG?*

- La integrina $\alpha_3\beta_1$
- El proteoglicano heparán sulfato
- Los distroglicanos α y β y su interacción con la utrofina



PODOCITO

- **NEFRINA: proteína de adhesión de transmembrana del podocito localizada en el diafragma; interacciona con la proteína ZO-1 del diafragma y por medio de la CD2-AP ancla al podocito.**
- **Síndrome nefrótico congénito finlandés. *Gen NPHS1***



PODOCITO: *funciones*

- **1. Barrera de permeabilidad**
- **2. mantenimiento de la arquitectura glomerular**
- **3. biosíntesis**
- **4. interacción con el medio**

PODOCITO

- **1. FILTRACIÓN: es una barrera a la filtración de macromoléculas al cubrir la membrana basal con citoplasma.**
- **Las abundantes cargas negativas del glicocálix actúan como una barrera electrostática.**
- **Los residuos filtrados y atrapados en la membrana basal son fagocitados por el podocito**

PODOCITO

- **2. MANTENIMIENTO DE LA ARQUITECTURA**

GLOMERULAR: contrarrestan las fuerzas

hidrostáticas propias de los capilares glomerulares

valiéndose de *integrinas y distroglicanos*.

- **3. BIOSÍNTESIS:** Síntesis y degradación de la membrana basal: colágeno tipo IV, fibronectina, laminina, heparán sulfato, prostaglandinas, factores de crecimiento.

PODOCITO

- **4. INTERACCIÓN CON EL MEDIO:**

con proteínas reguladoras del complemento,

receptores IgG-Fc, receptores de las LDL y del

sistema activador del plasminógeno

PODOCITO: *injuria*

- **La injuria y la disfunción del podocito se manifiestan clínicamente por sólo dos signos principales:**
- **PROTEINURIA POR DESDIBUJAMIENTO DE LOS PEDICELOS, VACUOLIZACIÓN Y DESPRENDIMIENTO DE LOS PODOCITOS**
- **DISMINUCIÓN DE LA CAPACIDAD DE FILTRACIÓN POR ESCLEROSIS**

PODOCITO

- **La lesión puede causar fusión de los pedicelos al interferir con el metabolismo necesario que mantiene el citoesqueleto y el glicocáliz de los podocitos. Esta lesión se certifica por la pérdida de integrinas. Este daño es REVERSIBLE**

PODOCITO

- Sin embargo, si la fusión de pedicelos continúa por un período prolongado de tiempo o si se acompaña por una lesión más severa hacia el podocito, comienza la CICATRIZACIÓN GLOMERULAR.
- El podocito dañado comienza entonces a secretar **TGF-beta** estimulando la producción de matriz mesangial.

PODOCITO

- POR LO TANTO:
- el aumento de la síntesis o la disminución de la degradación de las proteínas de la matriz EC
- la separación del podocito de la MBG
- la disfunción de las proteínas contráctiles del podocito o el desplazamiento en su localización crítica en la pared capilar puede contribuir a la ESCLEROSIS GLOMERULAR

PODOCITO

- **La pérdida de la integridad de la interacción PODOCITO-ENDOTELIO a través de una MBG enferma puede evolucionar al colapso capilar, pérdida del endotelio, formación de cicatrices y adherencias a la cápsula de Bowman**

RECORDAR:

- **TANTO LA FUSIÓN DE LOS PEDICELOS COMO LA VACUOLIZACIÓN Y EL DESPRENDIMIENTO DE LOS PODOCITOS NO SON PATOGNOMÓNICAS DE NINGUNA ENTIDAD, YA QUE SE PUEDEN VER TANTO EN CM COMO EN FSGS**
- **LA ESCLEROSIS TAMPOCO LO ES**



MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

- **CAMBIOS MÍNIMOS**
- **GLOMÉRULOSCLEROSIS FOCAL Y
SEGMENTARIA**

CAMBIOS MÍNIMOS

- Etiología: idiopática

AINE (*fenoprofeno, ampicilina,*

rifampicina, interferón, litio, oro)

tumoral (*linfomas, leucemias)*

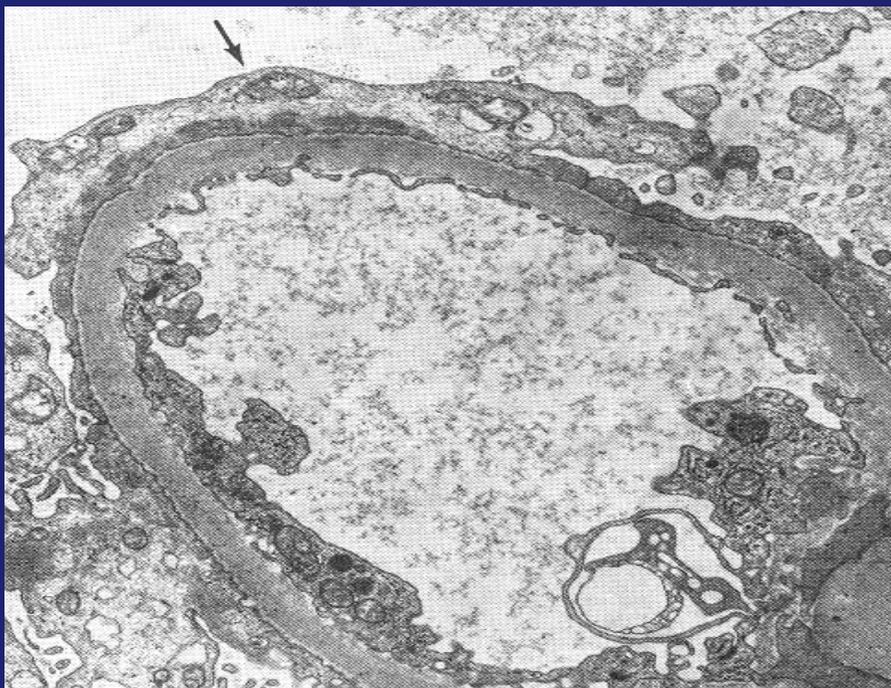
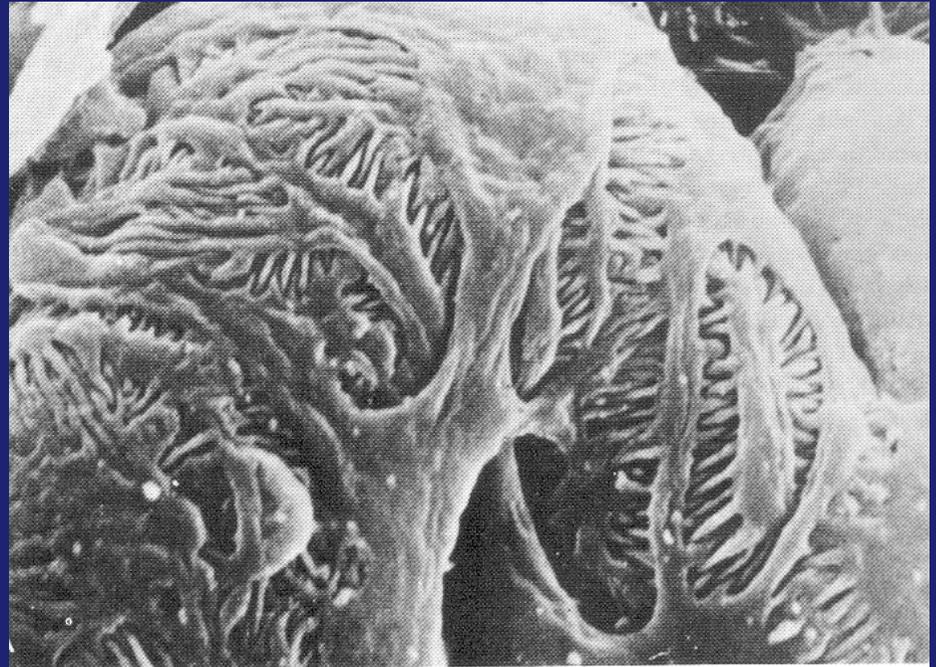
dietas, picadura de abejas

CAMBIOS MÍNIMOS: PATOGENIA

- **1. ¿A QUÉ ESTRUCTURA GLOMERULAR DAÑA?**
- **2. ¿QUÉ CÉLULA ORIGINA EL DAÑO?**
- **3. ¿CÓMO LO DAÑA?**

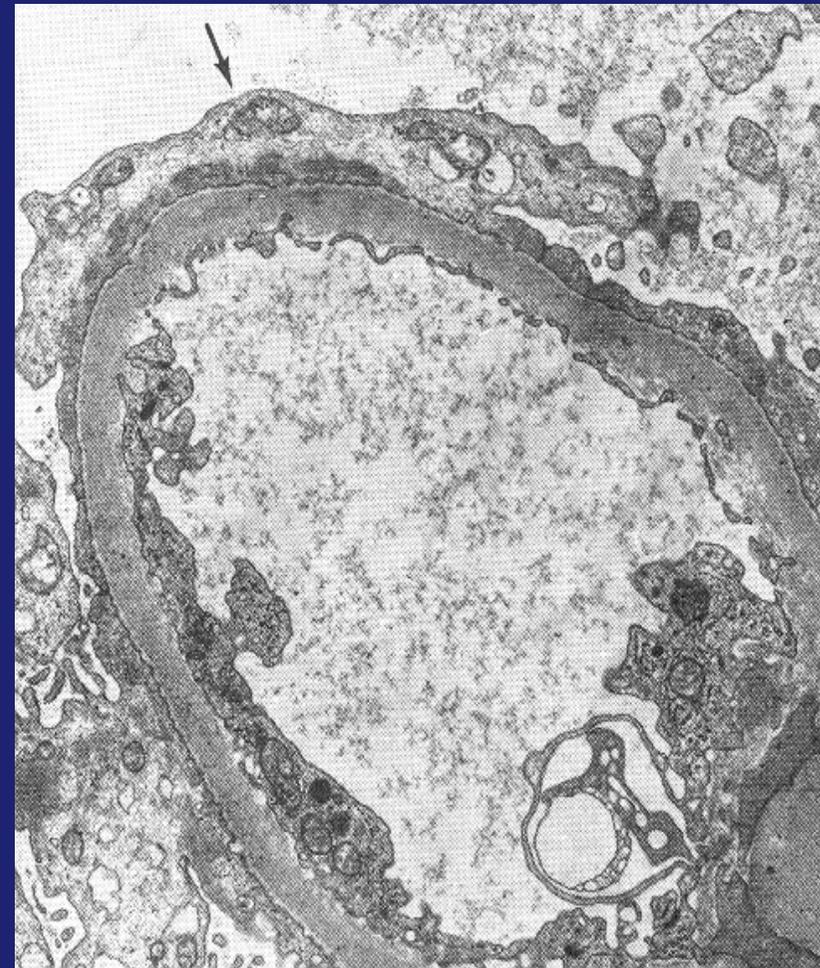
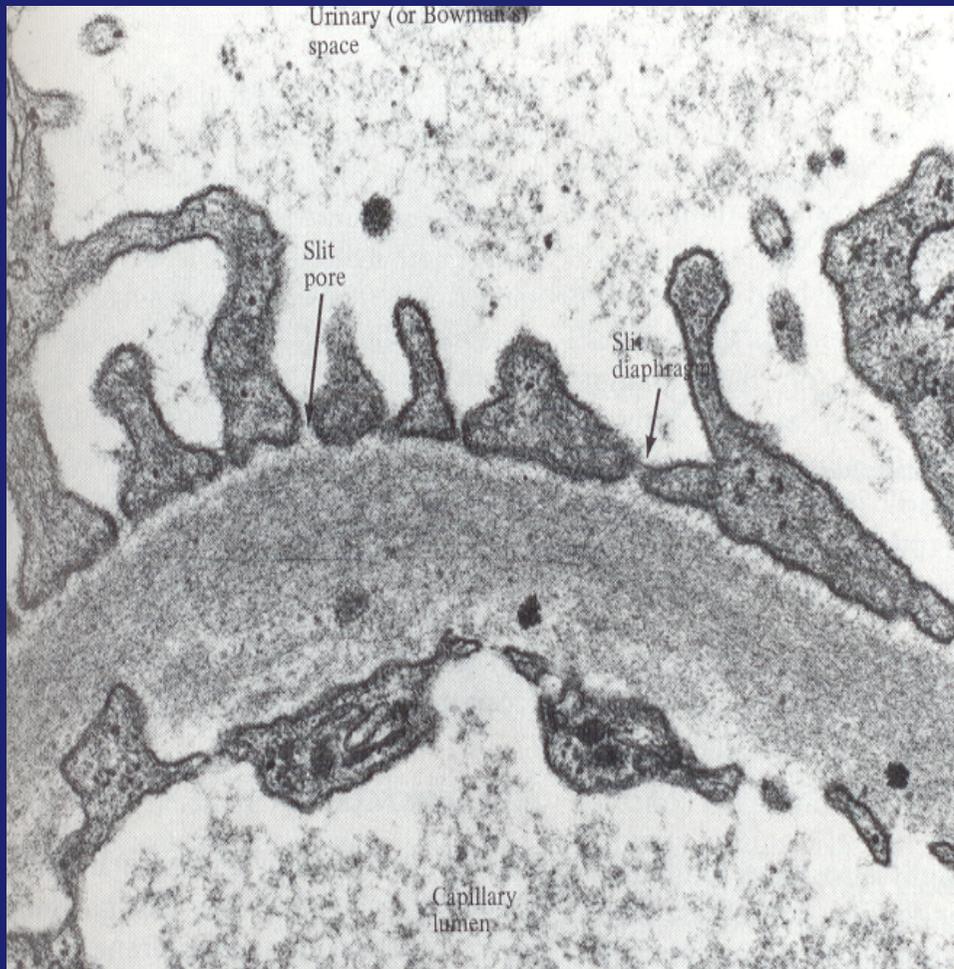
CAMBIOS MÍNIMOS: PATOGENIA

- **1. ¿A QUÉ ESTRUCTURA GLOMERULAR DAÑA?**
- **LA NEFROPATÍA POR CAMBIOS MÍNIMOS ES UNA ENFERMEDAD DEL PODOCITO**



DAÑO ESTRUCTURAL DEL PODOCITO

Fusión Vacuolización pedicelar



Desprendimiento del podocito

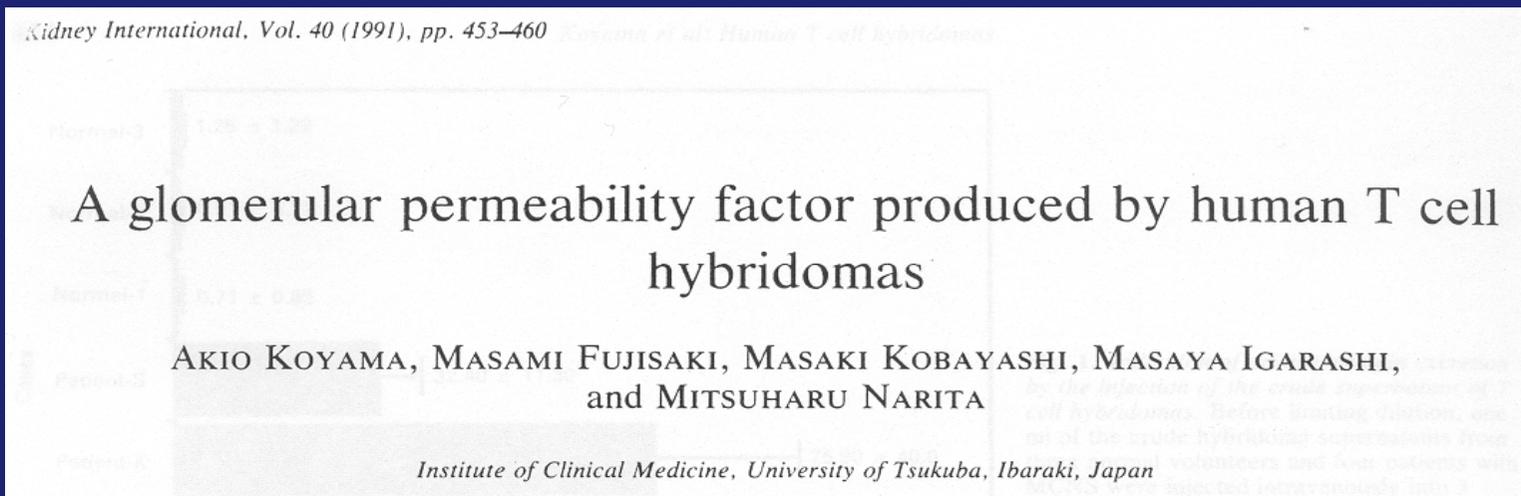
CAMBIOS MÍNIMOS: PATOGENIA

- 2. ¿QUÉ CÉLULA ORIGINA EL DAÑO?
- LA ENFERMEDAD ES ORIGINADA POR
LOS LINFOCITOS T

CAMBIOS MÍNIMOS: PATOGENIA

- **3. ¿CÓMO LO DAÑA?**
- **LO DAÑA A TRAVÉS DE UN FACTOR CIRCULANTE.**
- *Sospechado originalmente por la relación entre CM y trasplante:*
 - **Receptor de injerto renal con CM**
 - **Receptor con hx de CM de un injerto sin CM .**

FACTOR CIRCULANTE EN CM



***Koyama et al:* GPF; linfoquina producida por células T, con alta capacidad de provocar rápida permeabilidad capilar y luego por una respuesta inflamatoria local (*skin reactive factor*) PM.60 a 160 kD. Produjo cambios histológicos idénticos a CM**

FACTOR CIRCULANTE EN CM

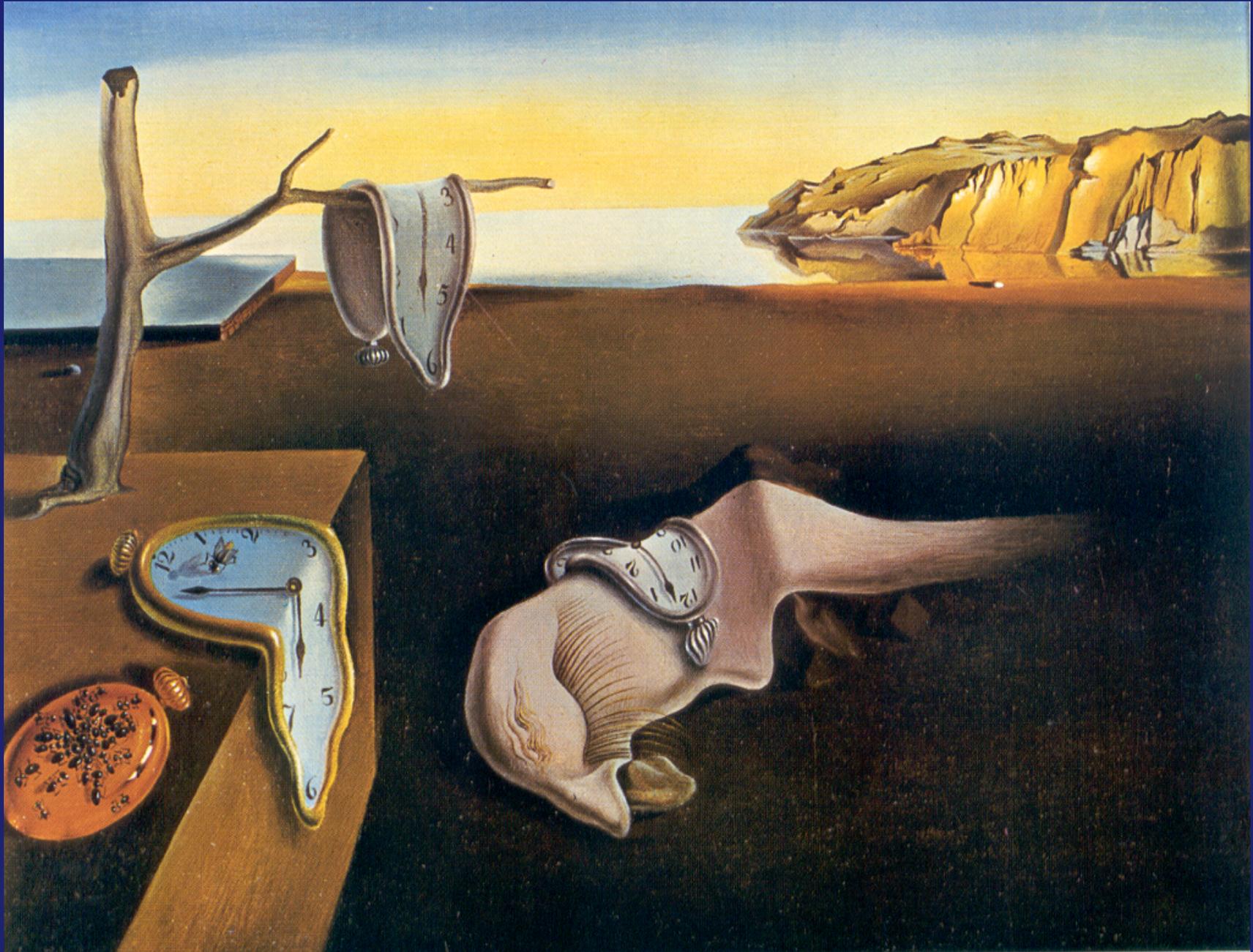
Kidney International, Vol. 57 (2000), pp. 1512–1520

Induction of experimental proteinuria in vivo following infusion of human plasma hemopexin

PO KAM CHEUNG, PIETER A. KLOK, JULIUS F.W. BALLER, and WINSTON W. BAKKER

Department of Pathology and Laboratorium Medicine, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

***Cheung et al:* la hemopexina es un aprotéina de fase aguda, PM de 70 a 100 kD, que produce proteinuria en ratas al provocar una pérdida de podocaxylina, ecto-ATPasas y de cargas negativas en la lámina rara interna**



ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA:

- Clasificación: *primaria*

secundaria: post injuria glomerular:

lupus, IgA, vasculitis

masa renal disminuída

vasodilatación renal crónica:

obesidad, DM, drepanocitosis, preeclampsia, apnea

HIV, heroína, linfomas, litio

ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA:

- POST INJURIA GLOMERULAR:
- la liberación de TGF-beta de las plaquetas y del mesangio juega un papel importante.
- TGF-beta estimula la producción de matriz extracelular, inhibe la degradación de la misma y favorece la adherencia de células inflamatorias a la matriz

BAJA MASA RENAL

Hipertensión glomerular compensadora

Hipertrofia de podocitos
Hiperplasia de endotelio
Hiperplasia de mesangio

Hipertrofia glomerular

FF para = VFG

Infiltración de macrófagos
proliferación del mesangio
aumento de la matriz

esclerosis

ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA:

- **VASODILATACIÓN RENAL CRÓNICA:**
por efecto primario sobre cierto número de arteriolas aferentes con aumento localizado de la presión intraglomerular

ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA:

- **Primaria versus secundaria: *cómo distinguirlas?***
- **Primaria:** comienzo agudo y severo de SN
- **Primaria:** fusión DIFUSA de podocitos
- **Secundaria:** fusión FOCAL de podocitos, limitada a las áreas de esclerosis
- **Primaria:** factor circulante de permeabilidad

ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA:

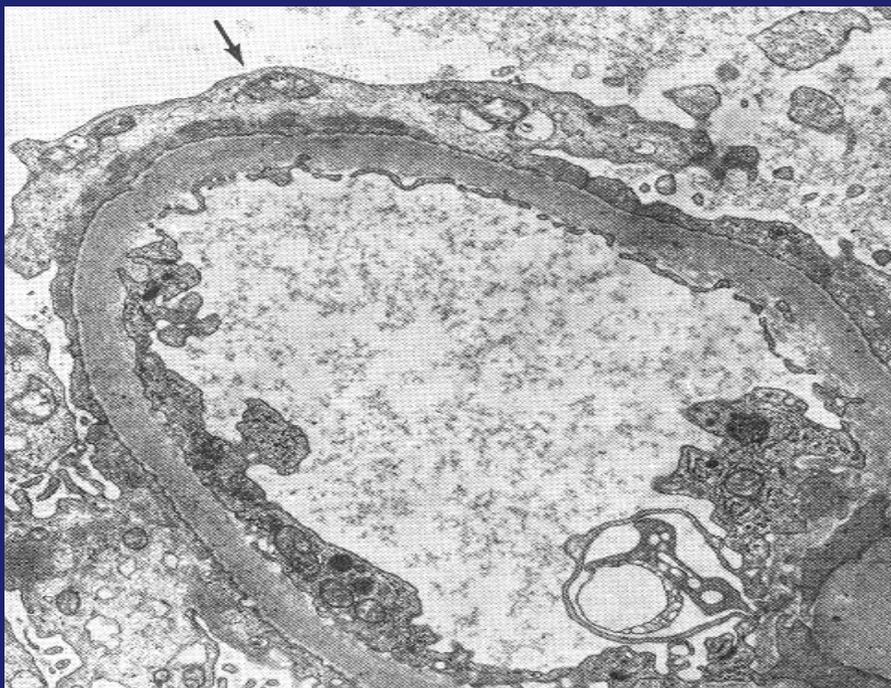
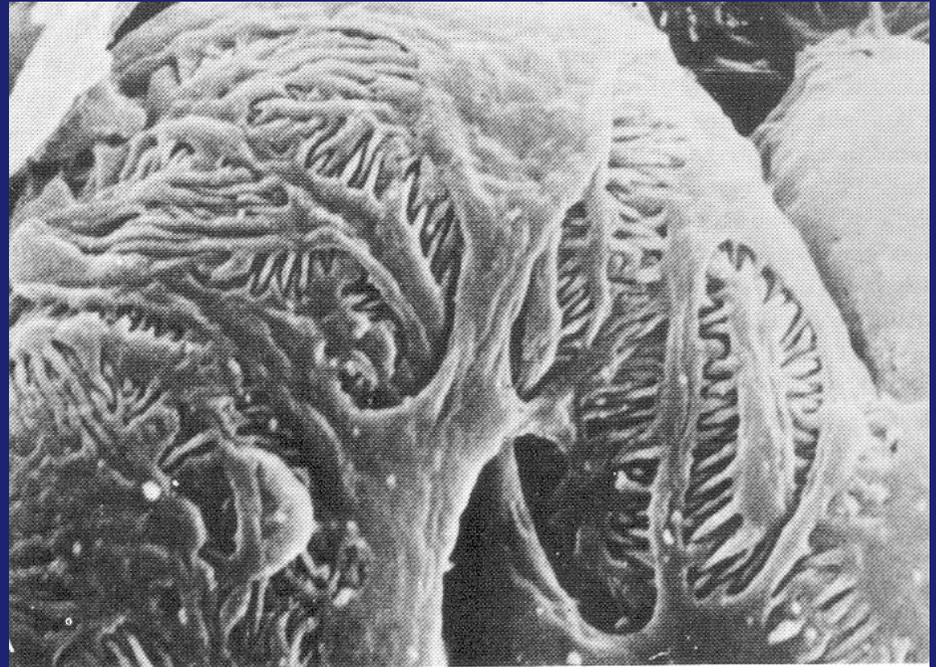
- **1. ¿A QUÉ ESTRUCTURA GLOMERULAR DAÑA?**
- **2. ¿QUÉ CÉLULA ORIGINA EL DAÑO?**
- **3. ¿CÓMO LO DAÑA?**

ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA:

- **LA ESCLEROSIS FOCAL Y**

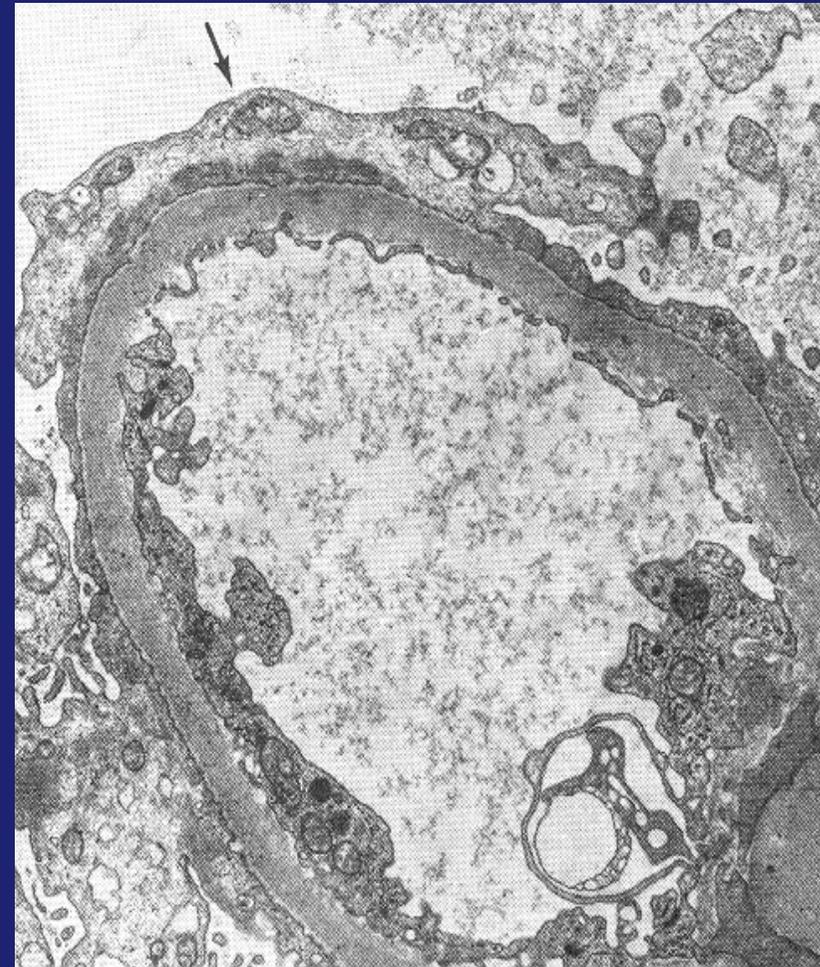
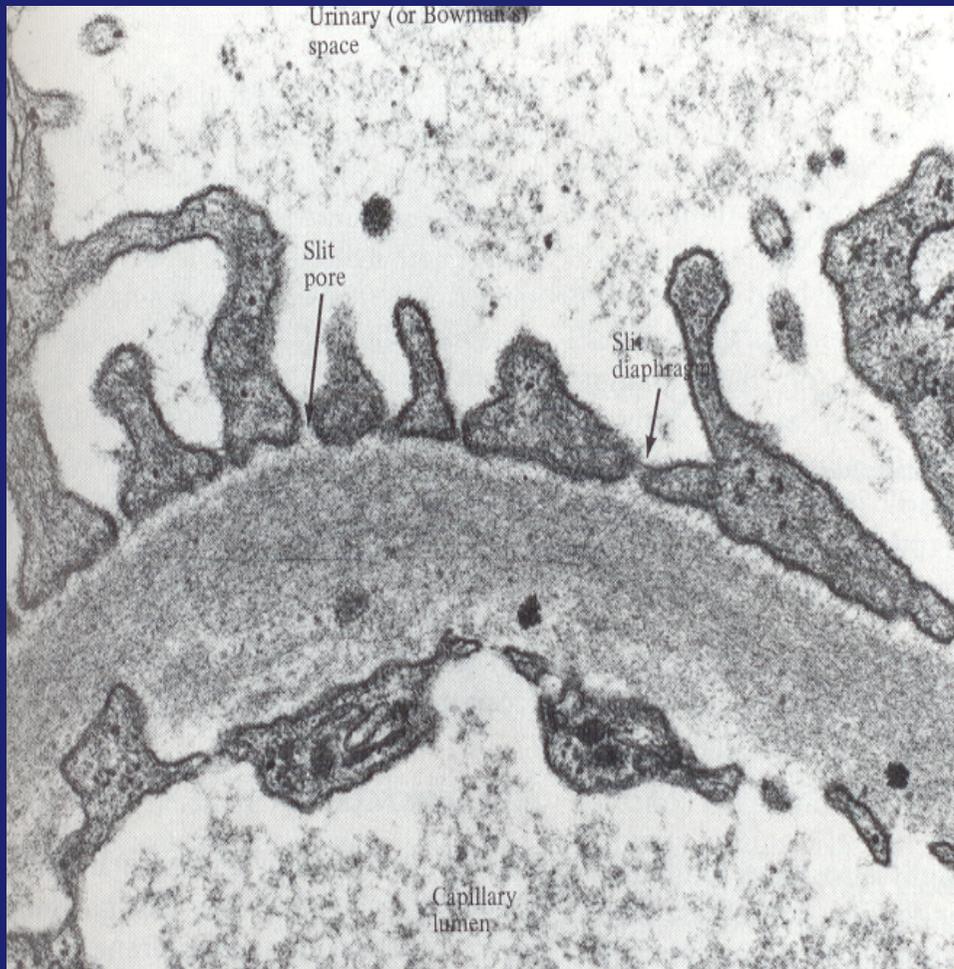
SEGMENTARIA ES UNA ENFERMEDAD

DEL PODOCITO



DAÑO ESTRUCTURAL DEL PODOCITO

Fusión vacuolización pedicular



Desprendimiento del podocito

ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA:

- 2. ¿QUÉ CÉLULA ORIGINA EL DAÑO?

LA ENFERMEDAD ES ORIGINADA POR LOS

LINFOCITOS T

ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA:

- **3. ¿CÓMO LO DAÑA?**
- **LO DAÑA A TRAVÉS DE UN FACTOR CIRCULANTE.**
- **Sospechado originalmente por la relación entre FSGS y trasplante:**
- **Receptor con hx de FSGS de un injerto sin FSGS**

(30% de recidiva)

PROTEINS, GROWTH FACTORS, AND PROGRESSION
OF KIDNEY DISEASE

**PROTEINURIA IN FOCAL SEGMENTAL
GLOMERULOSCLEROSIS: ROLE
OF CIRCULATING FACTORS AND
THERAPEUTIC APPROACH**

**Luigi Moriconi,^{1,*} Ciro Lenti,¹ Rodolfo Puccini,²
Antonio Pasquariello,² Paolo Rindi,² Valentina Batini,³
Michele Carraro,⁴ and Cristina Zennaro⁴**

¹U.O. Nefrologia e Dialisi Ospedale degli Infermi, S. Miniato, Italy

²U.O. Nefrologia con Trapianto, Ospedale S. Chiara, Pisa, Italy

³Scuola di Specializzazione in Nefrologia,
Università di Pisa, Pisa, Italy

⁴Istituto di Medicina Clinica, Università di Trieste,
Trieste, Italy

CIRCULATING FACTOR ASSOCIATED WITH INCREASED GLOMERULAR PERMEABILITY TO ALBUMIN IN RECURRENT FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

VIRGINIA J. SAVIN, M.D., RAM SHARMA, M.S., MUKUT SHARMA, PH.D., ELLEN T. MCCARTHY, M.D.,
SUZANNE K. SWAN, M.D., EILEEN ELLIS, M.D., HELEN LOVELL, M.D., BRADLEY WARADY, M.D.,
SRIPAD GUNWAR, PH.D., ARNOLD M. CHONKO, M.D., MARY ARTERO, M.D., AND FLAVIO VINCENTI, M.D.*

“The FSGS Factor:” Enrichment and *in Vivo* Effect of Activity from Focal Segmental Glomerulosclerosis Plasma

MUKUT SHARMA, RAM SHARMA, ELLEN T. MCCARTHY, and VIRGINIA J. SAVIN
Division of Nephrology, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin.

ORIGINAL INVESTIGATION

J NEPHROL 2001; 14: 263-269

Circulating VEGF and TGF- β 1 in children with idiopathic nephrotic syndrome

Hae Il Cheong, Jun Ho Lee, Hyewon Hahn, Hye Won Park, Il Soo Ha, Yong Choi

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital,
Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul - Korea

PATOGENIA

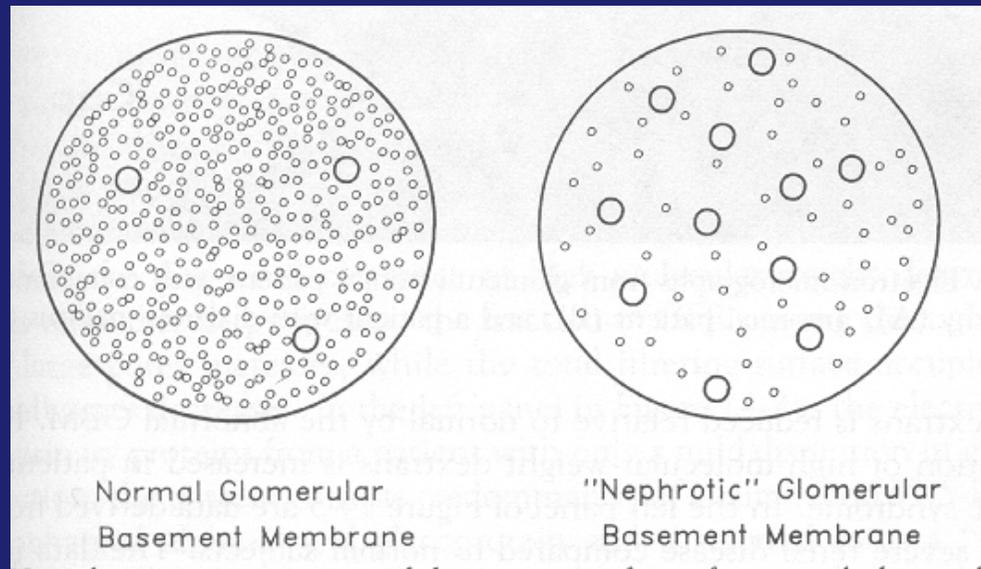
SECUENCIA:

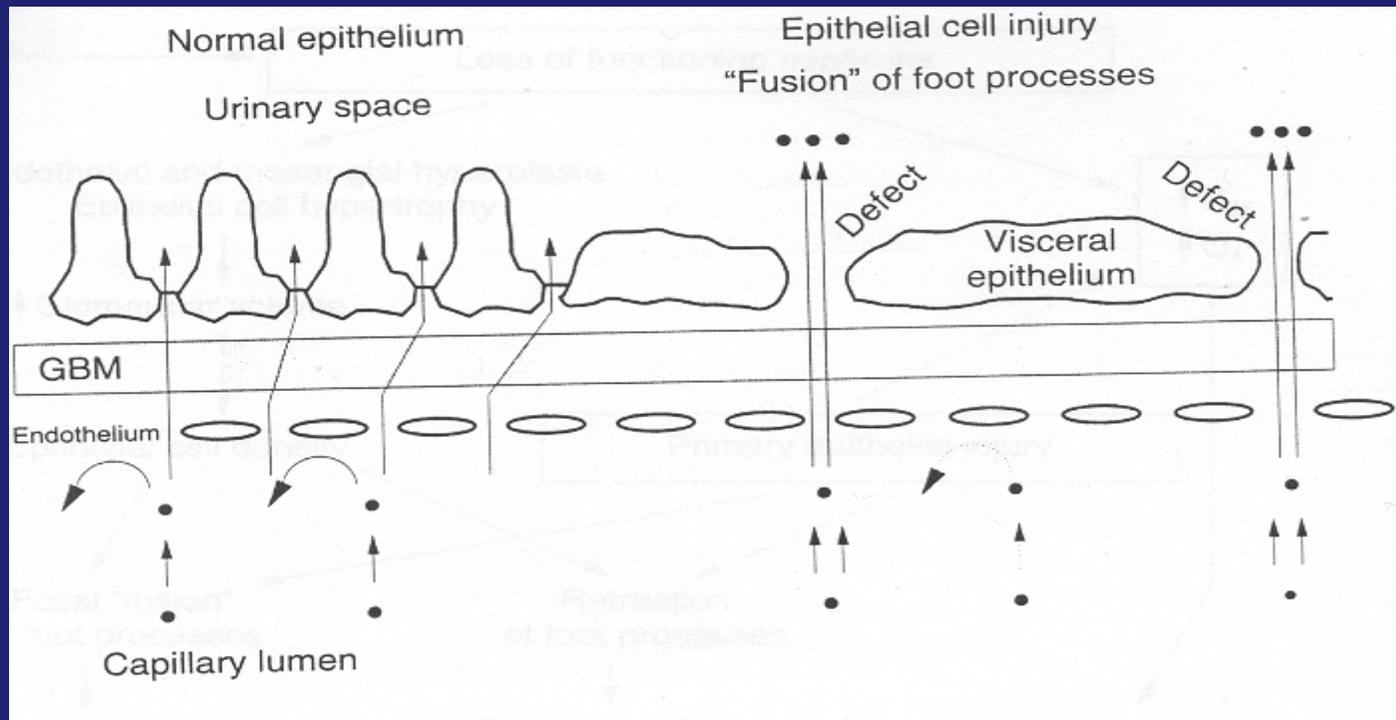
- **daño al podocito por factor circulante (*primaria*), por injuria inflamatoria post-inflamatoria o por masa renal disminuída (*secundaria*), con aumento del número de células mesangiales, endoteliales y leucocitos**
- **La imposibilidad de replicación del podocito lleva a una disminución de su densidad y a áreas focales de denudación de la MBG.**

Las hendiduras de los diafragmas se pierden

PATOGENIA

- El aumento en el flujo de pequeños solutos y albúmina arrastra agua por convección. La IgM, el fibrinógeno y otras macromoléculas quedan atrapadas en la rara interna y forman los depósitos hialinos subendoteliales





- **ALBÚMINA**

➔ **FLUJO POR CONVECCIÓN**



REFLEXIÓN DE LA ALBÚMINA EN ÁREAS DE ULTRAFILTRACIÓN NORMAL POR DIFERENCIAS DE CARGA

Puntos en común

	CM	FSGS
Histológicos	Fusión, etc	Fusión, etc
célula dañada	podocito	podocito
origen del daño	linfocito T	linfocito T
factores de perm	SI	SI
podocalyxina	SI	SI
nefrina	NO	NO
paraneoplasia	linfomas	linfomas
recurrencia postTx	20%	20-30%

LA EXPRESIÓN DE NEFRINA EN DISTINTAS GLOMERULOPATÍAS EN PEDIATRÍA

A: normales, EC

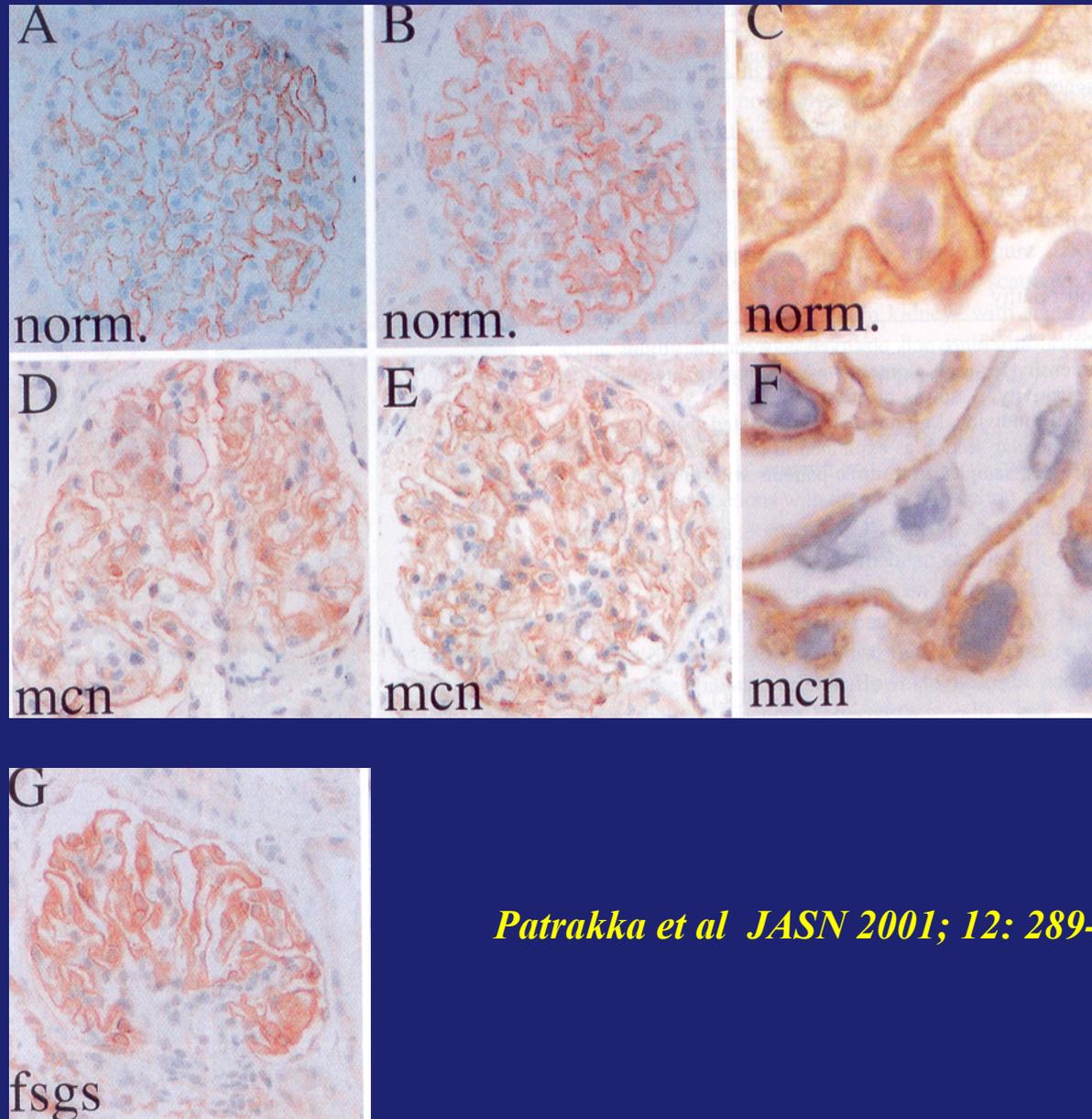
B: normales, IC

C: normales, IC

D: CM, EC

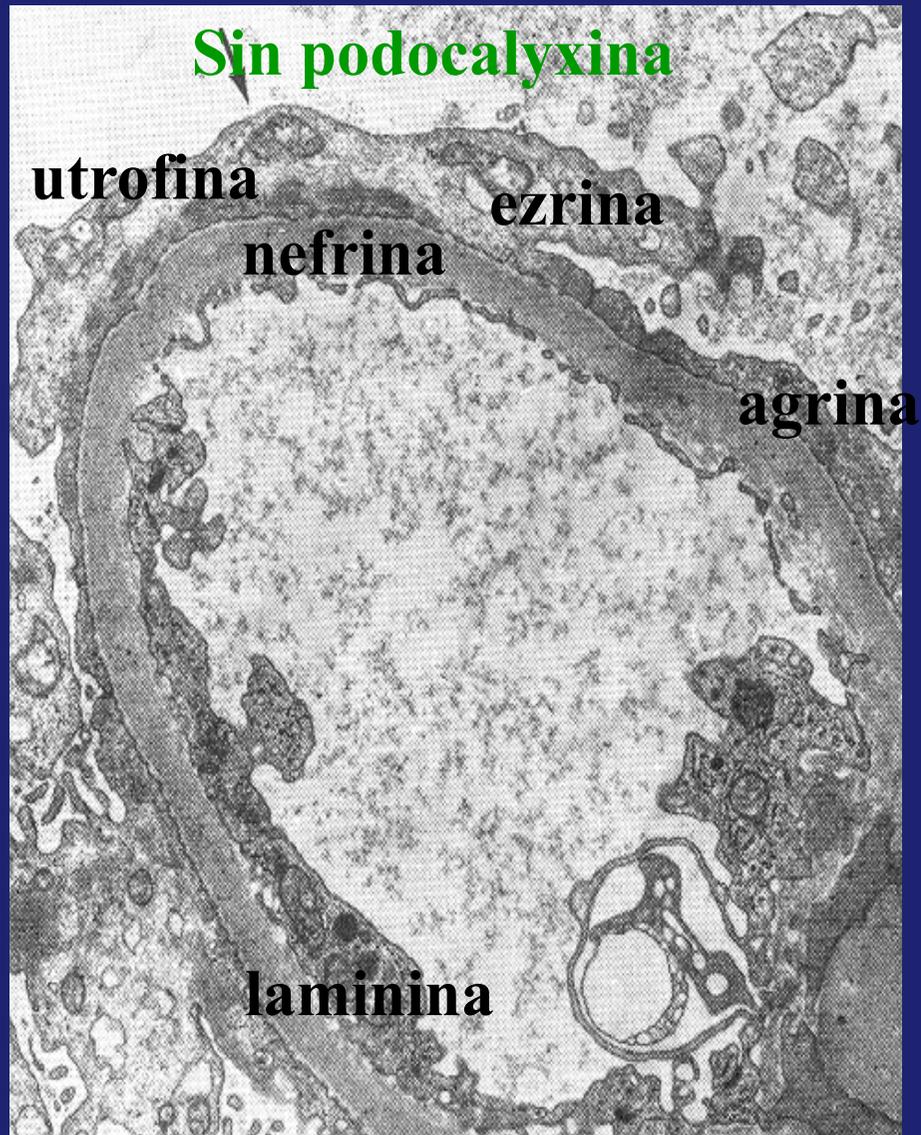
E y F: CM, IC

G: FSGS

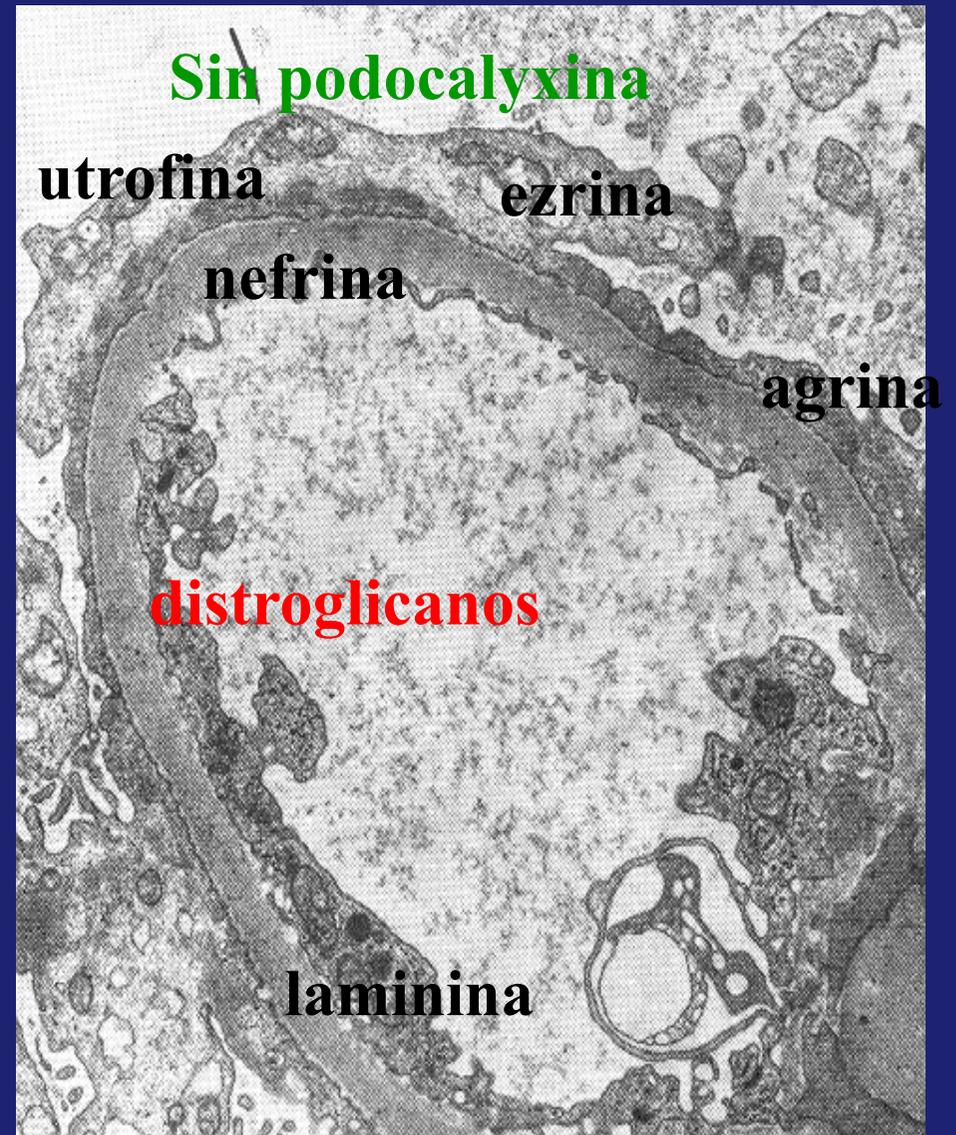


Patrakka et al JASN 2001; 12: 289-296

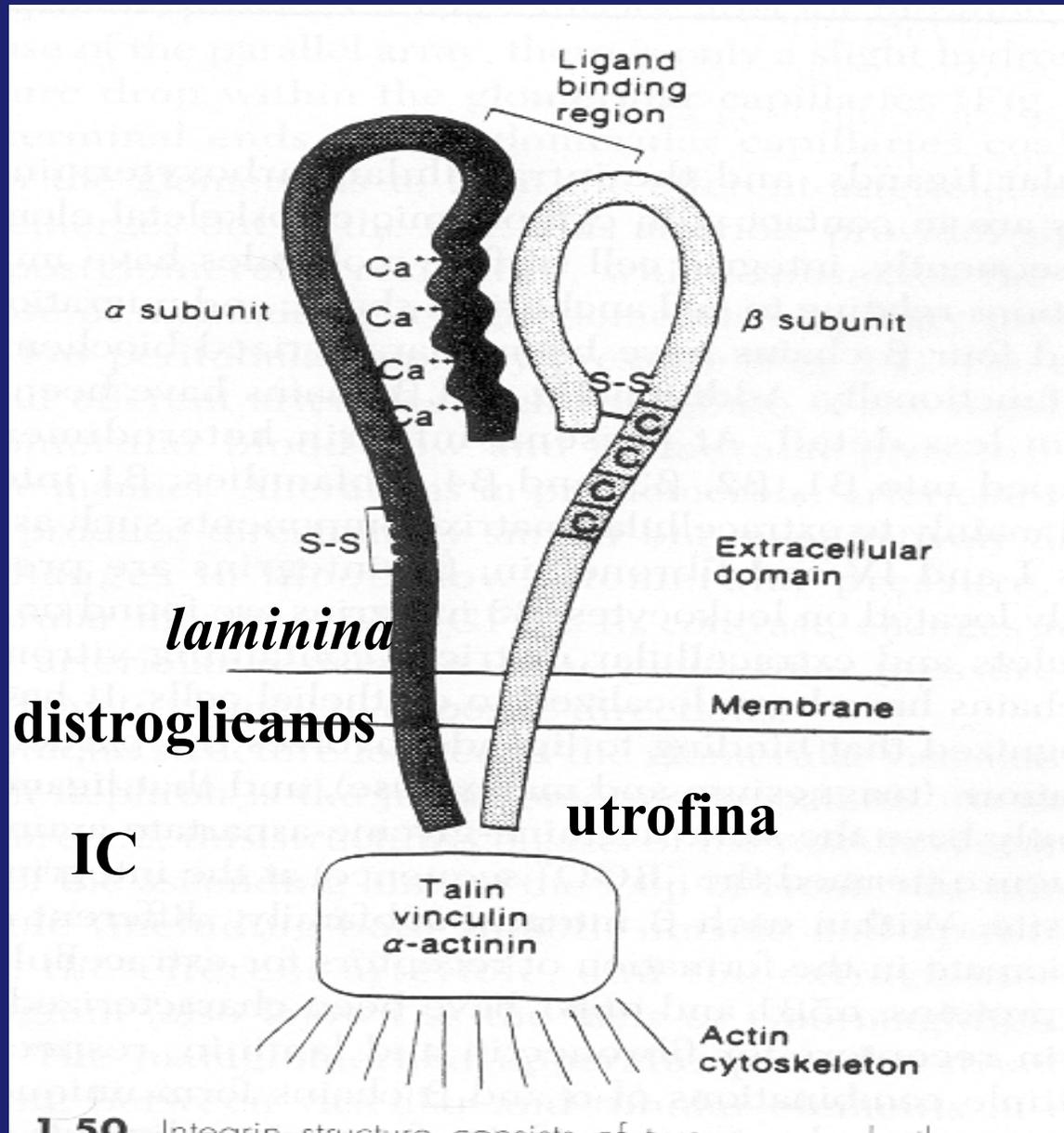
CM



FSGS



Los distroglicanos anclan al podocito a la MBG

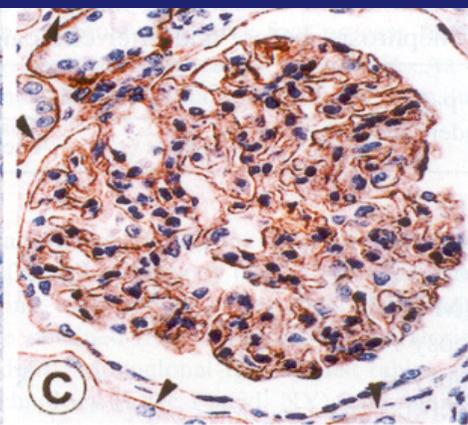
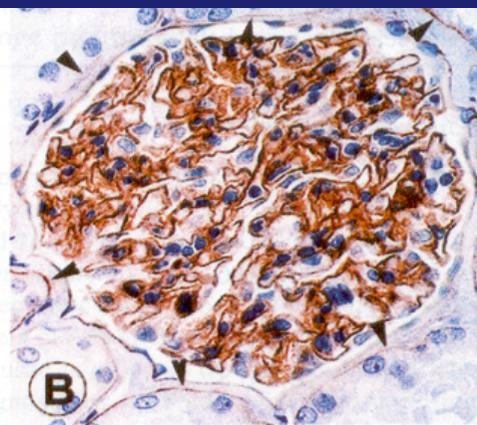
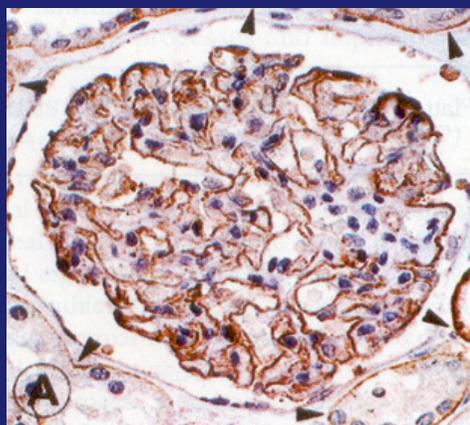


α dystroglicanos

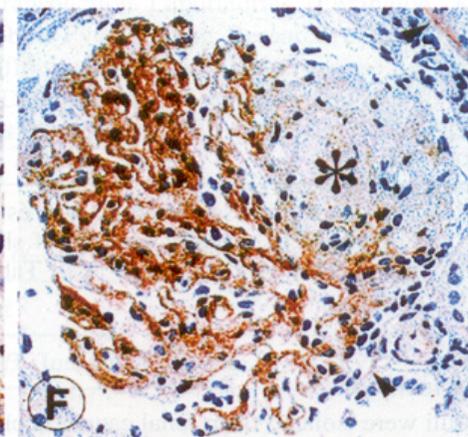
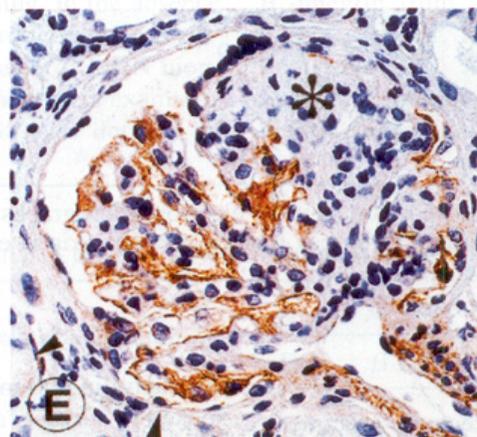
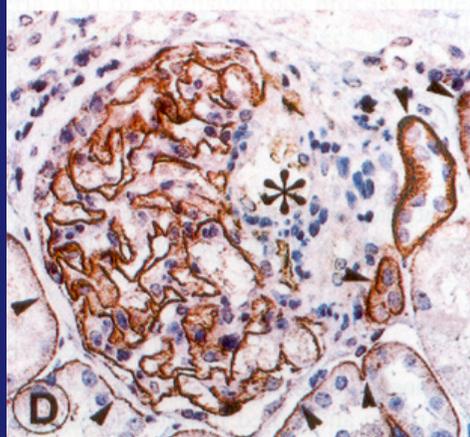
β dystroglicanos

β integrinas

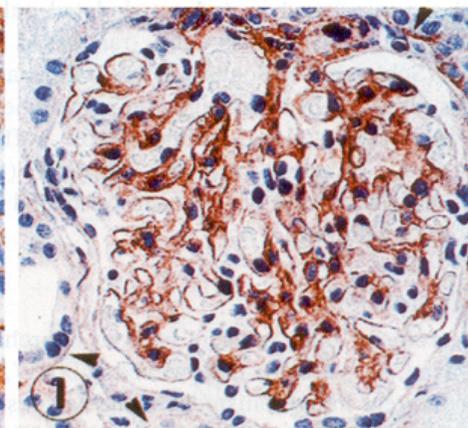
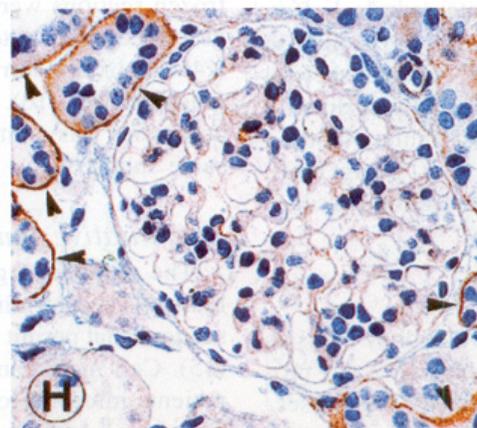
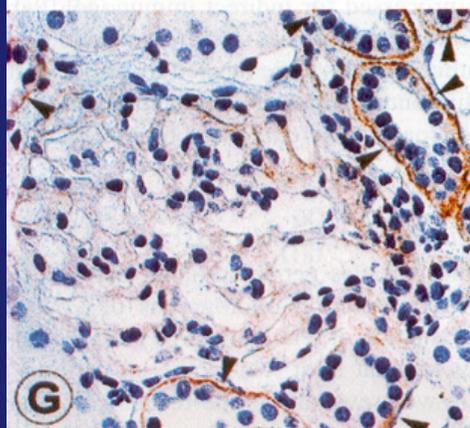
normal



FSGS



CM



Puntos distintos

CM

FSGS

Histológicos

Sin esclerosis

Con esclerosis

Clínicos

Fisiopatológicos

factor de perm

60-160 kD

40-60 kD

distroglicanos

disminuídos

normales

conclusiones

- **si bien ha habido grandes avances en la comprensión de la patogenia de ambas entidades, persisten aún grandes interrogantes tanto para determinar que ambas entidades son polos opuestos como para definir dos entidades completamente divorciadas entre sí**

LA ENFERMEDAD POR CAMBIO MÍNIMOS Y

LA ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

SON ENFERMEDADES DEL PODOCITO

