

GLOMERULOESCLEROSIS NODULAR SIN DIABETES. REPORTE DE UN CASO.

NODULAR GLOMERULOSCLEROSIS WITHOUT DIABETES. REPORT OF A CASE.

AUTORES: RIOS MARIA CELESTE****, ZURITA PARODI FRANCESCO*****, DE OLIVEIRA BRASIL THAYANA*****, BOUBEE SEBASTIÁN**, ARCAMONE ANA***, VALLVE CRISTINA*.

LUGAR DE TRABAJO: SERVICIO DE NEFROLOGÍA - HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS "CARLOS G. DURAND"
AV. DÍAZ VÉLEZ 5044 - C.P. 1405- CABA, ARGENTINA.

* EX JEFA DEL SERVICIO NEFROLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS CARLOS G. DURAND

** JEFE DEL SERVICIO NEFROLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS CARLOS G. DURAND

***JEFA SALA DE HEMODIALISIS- SERVICIO NEFROLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS CARLOS G. DURAND

****MEDICO DE PLANTA DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS CARLOS G. DURAND

***** JEFA DE RESIDENTES DEL SERVICIO NEFROLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS CARLOS G. DURAND

*****RESIDENTE DEL SERVICIO NEFROLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS CARLOS G. DURAND



Abstract

Introduction: Nodular glomerulosclerosis is a histopathological pattern, whose most representative etiology is kidney disease due to diabetes; once ruled out, a diagnostic challenge opens up.

Objective: based on a case report, carry out a bibliographic review of updated published literature, focused on non diabetic nodular glomerulosclerosis.

Materials and methods: Bibliographic review of the scientific literature published in the last 5 years, including case series, meta-analysis and review articles based on a bibliographic search in the Medline, Cochrane Library, Springerlink and PubMed databases.

Discussion: we describe the case of a 50-year-old male patient, non-smoker, non-diabetic, grade I obese, without prior medical controls, who presented to the clinic with hypertension and overfill nephrotic syndrome. Diabetes and risk stages for it, are ruled out. Negative immunological and serological profile, electrophoretic proteinogram without monoclonal component. As positive, we documented dyslipidemia and stigmata of target organ damage due to hypertension in both the Doppler echocardiogram and the fundus. A renal biopsy was performed with pathological anatomy that reported glomerulopathy with a nodular glomerulosclerosis pattern.

Conclusion: Although we do not have electron microscopy, we refer to the literature and find the description of diabetic nephropathy without diabetes, an entity classically called idiopathic nodular glomerulosclerosis, whose hypothetical etiology could be related to forms of atherosclerosis or metabolic glomerulopathy. The clinical spectrum of cardiovascular risk factors and histopathological findings support this theory, with hypertension being the common denominator in these cases.

Resumen

Introducción: La glomeruloesclerosis nodular es un patrón histopatológico, cuya etiología más representativa es la enfermedad renal por diabetes. Una vez descartada, se abre un desafío diagnóstico.

Objetivo: A partir de un reporte de caso, realizar una revisión bibliográfica de literatura publicada actualizada.

Materiales y métodos: revisión bibliográfica de la literatura científica publicada en los últimos 5 años, incluyendo series de casos, metaanálisis y artículos de revisión a partir de una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline, Cochrane Library, Springerlink y PubMed.

Discusión: Describimos el caso de un paciente masculino de 50 años, no tabaquista, no diabético, obeso grado I, sin controles médicos previos, quien se presentó a la consulta hipertenso y con un síndrome nefrótico overfill. Se descarta diabetes y estadios de riesgo para la misma. Perfil inmunológico y serológico negativo, proteinograma electroforético sin componente monoclonal. Se documenta dislipemia y estigmas de lesión en órgano blanco por hipertensión tanto en el ecocardiograma doppler como en el fondo de ojo. Se realiza biopsia renal con anatomía patología que informa glomerulopatía con patrón de glomeruloesclerosis nodular.

Conclusión: Si bien no contamos con microscopía electrónica nos remitimos a la bibliografía encontrando la descripción de nefropatía diabética sin diabetes, entidad clásicamente denominada como glomeruloesclerosis nodular idiopática, cuya etiología hipotética podría estar relacionada a formas de aterosclerosis o glomerulopatía metabólica pudiendo ocurrir tanto en presencia de diabetes como en ausencia de ésta. El espectro clínico de factores de riesgo cardiovasculares y los hallazgos histopatológicos sostienen esta teoría siendo la hipertensión el denominador común de estos casos.

Keywords: Idiopathic nodular glomerulosclerosis, High blood pressure, Diabetic nephropathy without diabetes.

Palabras clave: Glomeruloesclerosis nodular idiopática, Hipertensión arterial, Nefropatía diabética sin diabetes.

INTRODUCCIÓN

La glomeruloesclerosis nodular es un patrón histopatológico encontrado en múltiples

entidades clínicas sin embargo típicamente se la reconoce como la lesión patognomónica de la nefropatía por diabetes. A nivel histológico la glomeruloesclerosis nodular presenta un aumento del depósito hialino de la matriz mesangial, periodic acid Schiff (PAS) positivo, acompañado de engrosamiento de la membranas basales asociado a hialinosis y/o esclerosis arteriolar (1,3). En la inmunofluorescencia (IF) se evidencian depósitos lineales de IgG a nivel de las membranas basales, y en algunas ocasiones las áreas de esclerosis presentan atrapamiento de IgG y C3. (1,3). Este patrón glomerular debe diferenciarse de la amiloidosis a través de la técnica de tinción de Tioflavina T y/o Rojo Congo, evidenciando la birrefringencia a la luz polarizada. Algunas glomerulonefritis membranoproliferativas pueden presentar glomeruloesclerosis nodular PAS+, diferenciándose en la óptica con hiper celularidad y duplicación de la MBG. En la enfermedad por depósito de cadenas livianas también se pueden observar nódulos PAS+, pero la IF distingue los depósitos de cadenas livianas. (1,6). La glomerulonefritis fibrilar e inmunotáctide pueden presentar este patrón, pero frecuentemente agregan un patrón de membranoproliferativo y en algunas ocasiones semilunas. (3). En la glomerulonefritis fibrilar la IF en la gran mayoría de casos es positiva para IgG policlonal y C3, mientras que en la glomerulonefritis inmunotáctide es más frecuente que sea positiva para IgG monoclonal. Otro diagnóstico diferencial es la glomerulopatía por fibronectina, en donde la microscopia electrónica evidencia depósitos densos subendoteliales y el diagnóstico definitivo la otorga la inmunohistoquímica (6).

En presencia de un patrón histopatológico de glomeruloesclerosis nodular y habiendo descartado los posibles diagnósticos diferenciales, se determina a la entidad como idiopática, la misma se encuentra descripta asociada al hábito de fumar, la obesidad y la hipertensión. Sin embargo, encontramos en la literatura diversos términos acuñados según el factor etiopatológico predominante, así describen a la glomeruloesclerosis nodular asociada a hipertensión modificada por tabaquismo (SHaNGS), como una entidad cuya patogénesis

podría relacionarse a la sobreexpresión de productos finales de glicación avanzada y de sus receptores en el glomérulo, en pacientes hipertensos y tabaquistas (7). Otros autores reportan a los estadios metabólicos de riesgo para desarrollar diabetes, como es la GAA y la IGO incluyendo la hiperinsulinemia como causales de la lesión nodular, secundario a una disfunción endotelial, hiperfiltración, incremento de matriz extracelular y angiogénesis (9,5). A partir del metaanálisis publicado por Revuelta-López y Méndez Abreu, quienes publican el término nefropatía diabética sin diabetes o nefropatía similar diabetes haciendo referencia a entidades histopatológicas indistinguibles a la nefropatía diabética en pacientes sin diabetes, en donde el mecanismo podría relacionarse a una microangiopatía aterosclerótica o microangiopatía metabólica como un proceso continuo y progresivo con diferentes estadios indistinguibles al daño por diabetes (3). Destacamos de este metaanálisis la descripción como factor de riesgo más importante para desarrollar una nefropatía diabética sin diabetes a la hipertensión arterial con una prevalencia del 91% en segundo lugar, la obesidad y la GAA/ITG y tabaquismo como tercer causal en prevalencia.

OBJETIVO

A partir de un reporte de caso, realizar una revisión bibliográfica de literatura publicada actualizada, centrada en los diagnósticos diferenciales de la glomeruloesclerosis nodular en pacientes no diabéticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica publicada en los últimos 5 años, incluyendo series de casos, metaanálisis y artículos de revisión a partir de una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline, Cochrane Library, Springerlink y PubMed.

La búsqueda se realizó en base a las palabras clave expuestas anteriormente.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 50 años, no tabaquista, obesidad grado 1, sin controles médicos, consulta

en Julio 2022 a nuestro hospital por cuadro clínico caracterizado por edemas generalizados y disnea. progresiva de un mes de evolución. Al examen hipertenso (200/100 mmHg) edemas generalizados, derrame pleural y ascitis. Los estudios paraclínicos revelaron insuficiencia renal (urea 162 mg/dl, creatinina 5.5 mg/dl), proteinuria de 7,1g/24hs, albúmina 2.3 g/dl, colesterol total 227 mg/dl, LDL 158, proteinograma electroforético hipoproteinemia e hipoalbuminemia. Se descarta diabetes mellitus (glucosa en ayuno y prueba de tolerancia oral a la glucosa en rango), serologías negativas, laboratorio inmunológico negativo, fondo de ojo que informa en área macular hemorragias con exudados blandos y duros en ambos ojos. Ecocardiograma con hipertrofia concéntrica con función sistólica conservada con dilatación severa de aurícula izquierda y leve de la derecha. Disfunción diastólica grado II (resumen de estudios complementarios en Tabla 1). Anatomía patológica renal con diagnóstico de glomerulopatía con patrón de esclerosis nodular (tabla 1, imagen 1). El paciente evoluciona sin respuesta clínica al tratamiento médico instaurado para manejo del síndrome nefrótico por tal motivo inicia terapia de sustitución renal modalidad hemodiálisis.

Tabla 1. Estudios paraclínicos realizados.

Fondo de ojo 27/07/22	En área macular hemorragias y exudados blandos y duros en ambos ojos.
PTOG 4/8/22	PTOG: Ayuno 71 mg/dl. A las 2 horas: 120 mg/dl.
Laboratorio inmunológico 22/7/22. Serologías	ANA positivo 1/640, ANTI-DNA: negativo, ANCA: negativo, ANTI PR3 Y MPO: negativos, C3: 113 mg/dl, C4: 36 mg/dl. HVB, HCV, sífilis y VIH: negativas
Sedimento urinario	proteinuria +++, ácido sulfosalicílico +++, Hematíes 1-2 x campo eumórficos presencia de cilindros grasos y cuerpos ovales grasos
Ecografía Renal 28/07/22:	Ambos riñones con forma y ecogenicidad conservada, bordes regulares y lisos, con relación corticomedular conservada. Sistema pielocalicial no dilatado, sin quistes, ni macrolitiasis renal. Riñón derecho: espesor promedio del parénquima 19 mm. Dimensiones: 118 x 57 x 55 mm en ejes longitudinal, AP y transversal. vol: 193 cc. Riñón izquierdo: espesor promedio del parénquima 19 mm. Dimensiones: 112 x 46 x 53 mm en ejes longitudinal, AP y transversal. vol: 142 cc.
Ecocardiogram a 05/08/22:	Hipertrofia concéntrica con función sistólica conservada con dilatación severa de aurícula izquierda y leve de la derecha. Disfunción diastólica grado II. Derrame pleural y ascitis.
Punción Biopsia Renal 24/08/22:	Presenta 14 glomérulos, todos aumentados de tamaños, difusamente afectados por la presencia de nódulos esclerosados, irregulares, de diferentes tamaños, algunos de ellos laminares, otros hiperclulares, PAS + y metanamina de plata +, son azules con trícromico de Masson y negativos con la técnica de Tioflavina T. Se asocian a microaneurismas cargados de material proteináceo y fibrosis del espacio urinario. También se reconocen engrosamiento de membranas basales capilares y tubulares. Atrofia tubular y fibrosis intersticial difusa en grado moderado (45%). Arteríolas con leve hipertrofia de su capa muscular e hialinosis segmentaria. Inmunofluorescencia: IgG: Leve refuerzo lineal de capilares glomerulares y membranas basales tubulares. IgA e IgM: negativas. C3 y C1q: atrapados en focos de esclerosis. Fibrinógeno: negativo. Cadenas livianas Kappa y Lambda: negativas.

DISCUSIÓN

La glomeruloesclerosis nodular en ausencia de diabetes, clásicamente definida como idiopática, es un hallazgo histológico raramente sospechado, que nos remite al desafío de arribar a un diagnóstico filiatorio, en este sentido descartando causas como la amiloidosis, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de cadenas livianas, glomerulopatía fibrilar e inmunotáctide, debemos considerar los factores predisponentes para el desarrollo de esta entidad la hipertensión, el tabaquismo, la obesidad y estados metabólicos glucémicos de riesgo para desarrollar diabetes. En tres grandes estudios (2,4,8), en los cuales a partir de este patrón anatomopatológico se destaca la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, tabaquismo y/o sobrepeso u obesidad de las muestras analizadas. En la mayoría de los casos publicados de glomeruloesclerosis nodular idiopática se observó diferentes grados de aumento de matriz mesangial con hialinosis arteriolar, siendo fuertemente correlacionada con enfermedad coronaria. Sin embargo, aparentemente un solo factor de riesgo no es suficiente para el desarrollo de esta entidad, sino que la interrelación de los elementos que describen al síndrome metabólico son los que intervendrían en el desarrollo y progresión de la glomeruloesclerosis nodular sin diabetes, destacando como probable hipótesis una glomerulopatía aterosclerótica o metabólica.

Nuestro caso presenta obesidad grado I, dislipemia e hipertensión con estigmas de lesión de órgano blanco (corazón y retina), sin diabetes que debuta con un síndrome nefrótico y una histopatología que nos informa glomeruloesclerosis nodular. Debido a las descripciones de la literatura podemos vincular nuestro caso a una nefropatía diabética sin diabetes o "diabetes like".

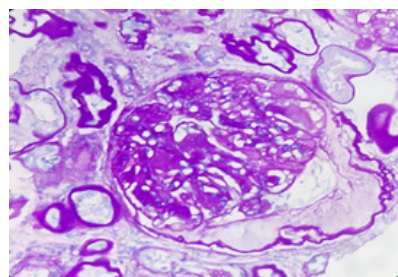


IMAGEN 1. MICROSCOPIA ÓPTICA CON TÉCNICA DE PAS

CONCLUSIONES

La nefropatía diabética sin diabetes, clásicamente llamada glomeruloesclerosis nodular idiopática es una entidad clínica raramente sospechada y con factores de riesgo prevenibles (hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad), que puede presentarse como proteinuria en rango nefrótico, síndrome nefrótico o incluso como enfermedad renal crónica terminal. Es una enfermedad con alta incidencia de requerimiento de terapia sustitutiva renal y pérdida de función renal, sin grandes estrategias terapéuticas una vez instaurada y avanzada la misma, por tal motivo es de suma importancia la detección precoz de los factores de riesgo, elaborar estrategias terapéuticas preventivas para evitar el desarrollo de una glomeruloesclerosis nodular con sus complicaciones posteriores.

Conflictos de Interés: Los autores del artículo declaran que no hay ningún conflicto de interés al publicar el manuscrito en la Revista.

Recibido: 15/07/2024

Aceptado: 19/08/2024

BIBLIOGRAFÍA

1. Herzenberg AM, Holden JK, Singh S, Magil AB. Idiopathic nodular glomerulosclerosis. *Am. J. Kidney* 1999; 34, 560-564.
2. Li W, Verani R. Idiopathic nodular glomerulosclerosis: A clinicopathologic study of 15 cases. *Hum. Pathol.* 2008; 39, 1771-1776.
3. López-Revuelta K, Abreu A, Gorrero-Márquez C, Stanesco R, Marín M, Fernández E. Diabetic Nephropathy without Diabetes. *Journal of Clinical Medicine.* 2015; 4(7):1403-1427.
4. Markowitz G, Lin J, Valeri A, Avila C, Nasr S, D'Agati V. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. *Hum. Pathol.* 2002; 33, 826-835.
5. Mehrdad H, Mehri M, Manish A, Tibor F. Impaired glucose metabolism- A potential risk factor for idiopathic nodular glomerulosclerosis: A single center study. *Medical Hypotheses* 121. 2018; 95-98.
6. Muller-Hocker J, Weiss M, Thoenes G, Grund A, Nerlich A. Case of idiopathic nodular glomerulosclerosis mimicking diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson type). *Pathol. Res. Pract.* 2002; 198, 375-379.
7. Solares Alvizures S, Ramirez Ramirez G, Arteaga Muller G, Valdez Cruz J. Idiopathic nodular glomerulosclerosis and differential diagnosis. Case report. *Braz J. Nefrol.* 2020; 42(4):484-488.
8. Wu J, Yu S, Tejwani V, Mao M, Muriithi A, Ye C; et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis in Chinese patients: A clinicopathologic study of 20 cases. *Clin. Exp. Nephrol.* 2014; 18, 865-875.
9. Zhong Hong L, Puay Hoon T, Marjorie F, Terence K, Quan Yao H. Nodular glomerulosclerosis in a kidney transplant recipient with impaired glucose tolerance: diabetic or idiopathic? A case report and literature review. *CEN Case Reports*. 2021; 10:273-280.