



# Hialinosis focal y segmentaria familiar

M<sup>a</sup> D. Sánchez de la Nieta\*, L. F. Arias\*\*, R. Alcázar\*, M. de la Torre\*, L. González\*\*, F. Rivera\*, J. Blanco\*\* e I. Ferreras\*

\*Sección de Nefrología. Hospital Alarcos. Ciudad Real. \*\*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid.

## RESUMEN

Las glomerulonefritis con hialinosis focal y segmentaria son la expresión morfológica de varias entidades clínicas de diversa etiología. Sus manifestaciones clínicas son también muy inespecíficas: proteinuria con o sin síndrome nefrótico y en algunos casos hipertensión arterial e insuficiencia renal progresiva. Existen formas primarias (idiopáticas o familiares) y secundarias. En los últimos 20 años se han comunicado varios casos familiares, con una gran heterogeneidad genética (formas dominantes y recesivas) habiéndose postulado asociaciones con determinados antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) clase I y II, siendo A1, DR3 o DR7 los más frecuentes.

Describimos la aparición de hialinosis focal y segmentaria en tres miembros de una familia que comparten A31 B61 DR13, asociación no descrita. Resaltamos que la combinación de factores genéticos y adquiridos (obesidad, hipertensión) pueden ser importantes en el desarrollo de insuficiencia renal progresiva en estos enfermos.

Palabras clave: **Hialinosis focal familiar.**

## A FAMILY WITH FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

## SUMMARY

Focal segmental glomerulosclerosis represents a finding in several renal disorders, characterized by proteinuria and sometimes by arterial hypertension and progressive decline in renal function. There are primary (idiopathic and familial) and secondary forms. In the last 20 years several familial cases has been reported, with a great genetic heterogeneity (dominant and recessive forms) and with multiple associations with particular MHC class-I and class-II gene loci, being A1, DR3 o DR7 the most frequently reported.

We described three members of same family with focal segmental hyalinosis that shared the HLA haplotype A31 B61 DR13. This association has not been described previously. We highlight that genetic and acquired factors (obesity, hypertension...) could have importance in the development of progressive renal failure in these patients.

Key words: **Familial focal hyalinosis.**

Recibido: 03-VI-2002.

En versión definitiva: 03-I-2003.

Aceptado: 03-I-2003.

**Correspondencia:** Dr. Francisco Rivera Hernández  
Servicio de Nefrología  
Hospital Alarcos  
Avda. Pío XII, s/n.  
13002 Ciudad Real  
E-mail: francisco.rivera@wanadoo.es

## INTRODUCCIÓN

La hialinosis focal y segmentaria (HFS) es una patología glomerular cuya frecuencia parece estar aumentando en el mundo occidental, constituyendo en nuestro medio la segunda causa de síndrome nefrótico del adulto<sup>1</sup>. Las formas familiares se están describiendo con más frecuencia<sup>2</sup>. Entre sus características clínicas destaca una frecuente resistencia a tratamiento médico, progresión a insuficiencia renal crónica, elevada recidiva en el trasplante renal<sup>3</sup> aunque en menor proporción que en las formas esporádicas<sup>2</sup>. Se han descrito formas autosómicas recesivas y dominantes así como múltiples asociaciones a antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor clase I y II. No obstante, la aparición y progresión de la enfermedad renal se asocia en ocasiones a otros factores como son hipertensión, obesidad o disminución de masa renal<sup>4</sup>.

Describimos tres miembros de una familia (padre y dos hijos), con marcado sobrepeso en 2 de ellos y que desarrollaron proteinuria e insuficiencia renal secundaria a HFS. Los tres pacientes comparten 3 antígenos del MHC hasta ahora no relacionados con la HFyS familiar.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Se trata del padre, con antecedentes personales a los 50 años de tuberculosis genitourinaria ade-

cuadamente tratada, si bien precisó uretero-pieloplastia de riñón derecho 11 años después. En los siguientes tres años, sufrió deterioro progresivo de la función renal con proteinuria en rango nefrótico. A los 63 años es visto por vez primera en consultas de Nefrología en situación de uremia terminal, con riñones atróficos sin calcificaciones ni hidronefrosis, iniciando tratamiento con hemodiálisis. No tenía obesidad (IMC 25). No se efectuó biopsia renal. Recibió trasplante renal de donante cadáver a los 64 años, destacando en el postrasplante hipertensión arterial controlada, con aparición a los 4 años del trasplante de microhematuria, proteinuria de 0,4 g/24 h hasta un máximo 2,5 g/24h 6 meses después, a pesar de incrementar el tratamiento previo con captopril (sin hipoalbuminemia) y moderado deterioro de función renal (creatinina 1,4 mg/dl). En este tiempo sus dos hijos (que describiremos más tarde) fueron diagnosticados en nuestra Sección de HSF. Dado que la etiología de la enfermedad primaria era en gran parte dudosa se hizo biopsia renal del injerto. La biopsia renal demostró que 9 de 28 glomérulos estaban hialinizados. El resto presentaban glomerulomegalia con penachos expandidos y aumento del área mesangial en varios lóbulos de la mitad de los glomérulos (figs. 1A y 1B). Existían datos de toxicidad por ciclosporina. El diagnóstico fue de probable recidiva de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, sin datos de nefropatía crónica de injerto. Dos años después de la biopsia, el paciente mantiene función renal estable y proteinuria de 0,8 g/24 h.

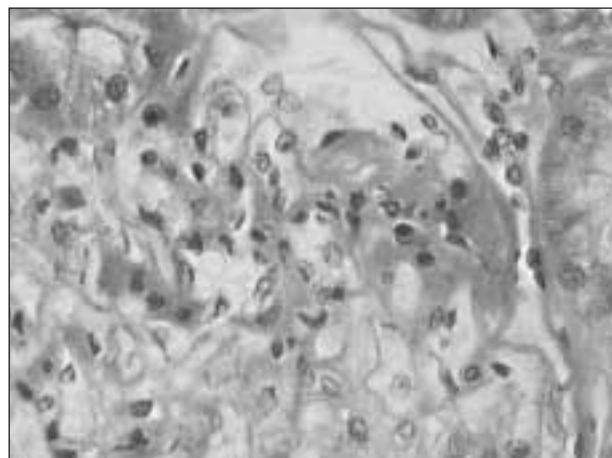
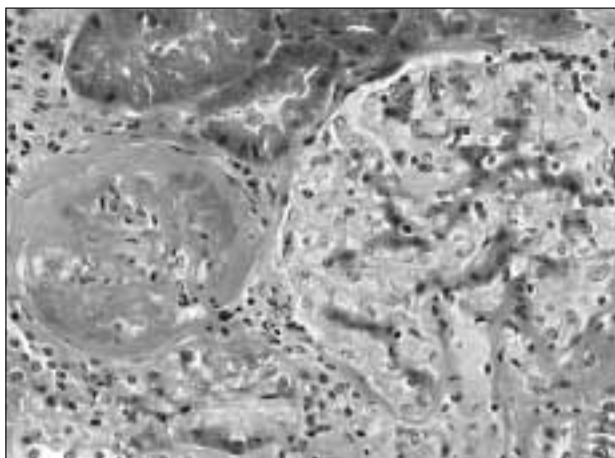


Fig. 1.—A) Un glomérulo completamente esclerosado adyacente a otro con aumento de la matriz mesangial, sinequias con la cápsula de Bowman y podocitos hiperplásicos y vacuolados (tricrómico de Masson, aumento original: 100 X). B) Glomérulo con un segmento de esclerosis y adherencias a la cápsula de Bowman, con leve aumento de la celularidad mesangial (tricrómico de Masson, aumento original: 200 X).

### Caso 2

Primer hijo. Varón de 39 años, con antecedentes de hipertensión arterial de 6 años de evolución, hiperlipemia y obesidad (IMC 33). Fue remitido a consultas de Nefrología por insuficiencia renal. En las exploraciones complementarias destacaba creatinina 1,9 mg/dl, proteinuria 3 g/24 h, albúmina sérica 3,8 y sedimento urinario normal. La serología para hepatitis B y C y VIH fue negativa. En la ecografía los riñones eran simétricos con buena diferenciación córtico-medular. Se realizó biopsia renal percutánea encontrando 3 de 11 glomérulos hialinizados. El resto presentaban glomerulomegalia y en 4 de ellos lesiones segmentarias con depósitos fibrinoides voluminosos, aumento de la matriz mesangial y sinequias con la cápsula de Bowman. En la inmunofluorescencia sólo había un glomérulo sin alteraciones morfológicas y sin depósitos. Fue diagnosticado de hialinosis focal y segmentaria con glomerulomegalia (fig. 2). En el seguimiento durante 20 meses ha sido tratado con prednisona (18 meses), ciclosporina (6 meses) y captopril desde su primera consulta. La función renal se ha deteriorado (creatinina sérica 2,5 mg/dl), persistiendo proteinuria en rango nefrótico (4 g/24 h) sin hipoalbuminemia, la HTA ha permanecido 140-150/90 mmHg con poca adhesión a tratamiento médico y dietético.

### Caso 3

Segundo hijo. Varón de 34 años, con hipertensión arterial desde 3 años antes, hiperlipemia, obesidad (IMC 38) y gota. Remitido a consulta externa de Ne-

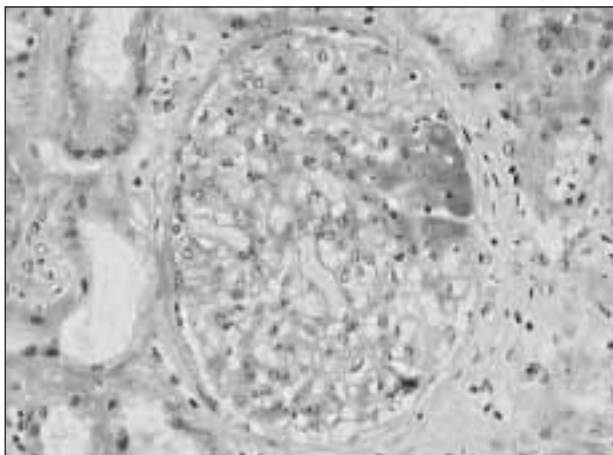


Fig. 2.—Glomérulo aumentado de tamaño y con hialinosis segmentaria en su lado derecho (tricrómico de Masson, aumento original: 100 X).

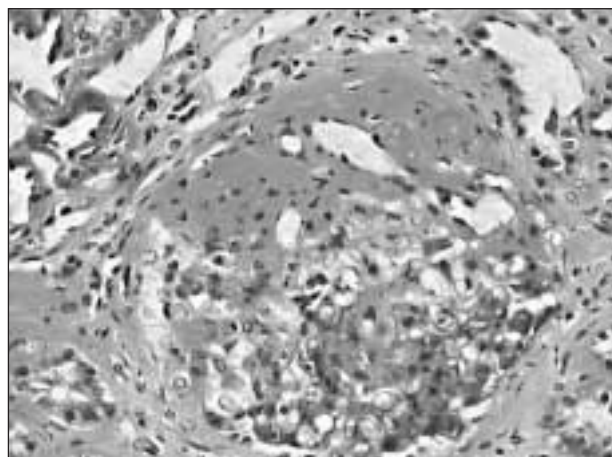


Fig. 3.—Notoria solidificación de varios segmentos de un glomérulo; se observan vacuolas lipídicas y depósitos hialinos (tricrómico de Masson, aumento original: 100 X).

frología por insuficiencia renal y proteinuria. En las pruebas complementarias destacaba: creatinina sérica 2,8 mg/dl, proteinuria 5,4 g/24 h, albúmina sérica 3,8 g/dl y sedimento normal. La serología para hepatitis B, C y HIV fue negativa. En la ecografía los riñones eran simétricos con ligera alteración en la diferenciación córtico-medular. Se realizó biopsia renal percutánea que mostró 18 de 22 glomérulos hialinizados. En los restantes existía glomerulomegalia y en dos lesiones segmentarias y aumento de la matriz mesangial con depósitos fibrinoides y sinequias con la cápsula de Bowman (fig. 3). La inmunofluorescencia demostró depósitos de IgM y C3, con distribución focales y segmentarios en las paredes capilares. Fue diagnosticado también de hialinosis focal y segmentaria con glomerulomegalia. En el seguimiento posterior durante 15 meses, con tratamiento con captopril y sin tratamiento inmunosupresor, la insuficiencia renal progresó (creatinina 3,1 mg/dl) y la proteinuria se estabilizó en 2,9 g/24 h. El paciente dejó de acudir a las revisiones periódicas y un año más tarde ingresó en situación de uremia terminal, iniciando hemodiálisis.

Los tres pacientes compartían los antígenos del MHC A31/B61/DR13 (tabla I).

### DISCUSIÓN

Aunque la mayoría de los casos con HSF son esporádicos, en los últimos 20 años se han descrito formas familiares de hialinosis focal y segmentaria<sup>2</sup>. Su distribución afecta a la mayoría de grupos étnicos, aunque parece más frecuente en afro-americanos<sup>5</sup>.

**Tabla I.** Tipaje HLA en HSF familiar

HLA	A	B	DR
Padre	32,31	51,61	11,13
Primer hijo	2,31	7,61	13,16
Segundo hijo	2,31	7,61	13,16

Presentamos un nuevo caso de hialinosis focal y segmentaria en tres miembros de una misma familia. Curiosamente el diagnóstico de la enfermedad primaria del padre ha sido retrospectivo, al conocerse la enfermedad de los hijos, y al demostrarse en la biopsia renal del injerto lesiones de hialinosis focal y segmentaria que se han interpretado como recidiva de la enfermedad primaria. El tipaje HLA en familias con HFS, ha sugerido asociaciones entre esta enfermedad y el complejo de histocompatibilidad clase I y II (tabla II). La variedad de estas asociaciones hace pensar que deben existir otros factores genéticos o adquiridos que participan en la génesis y desarrollo de la enfermedad<sup>6</sup>. En nuestros casos, la obesidad e hipertensión no controladas en los dos hijos y probablemente los antecedentes en el padre (nefropatía intersticial crónica, ureteropieloplastia o ambas), favorecieron la progresión de la enfermedad. En cualquier caso nos parece que se trata de una HSF familiar, si bien por separado encajaría perfectamente en esta patología glomerular asociada a hiperfiltración<sup>7</sup>, sobre todo teniendo en cuenta que no ha sido descrita previamente la asociación con el MHC hallada en nuestros pacientes y la carencia de la biopsia renal del padre. En ambos hijos la utilización de IECAS (captopril) no llevó a un descenso de la proteinuria<sup>8</sup>, probablemente por la falta de reducción de peso por incumplimiento de dietas hipocalóricas recomendadas.

Se ha descrito gran heterogeneidad genética en la HFS familiar, con formas autosómicas dominantes, recesivas y dominantes con distinta penetrancia<sup>9</sup>. La forma dominante es la más frecuente, parece cursar con un fenotipo menos grave, es más corticosenible y tiene una progresión más lenta a la uremia terminal<sup>10</sup>. Se han identificado dos genes responsables de ésta: uno en el cromosoma 19 (19q13)<sup>11,12</sup>, el cuál codifica para la proteína alfa actinina-4 (proteína de la membrana del podocito), y otro, en el cromosoma 11 (11q21-23) del que se desconoce la proteína codificada por el gen mutado<sup>13</sup>. La forma recesiva, con fenotipo más grave, es más corticorresistente y tiene una progresión más rápida hacia la insuficiencia renal crónica terminal<sup>10</sup>; el gen responsable (llamado NPHS2) se encuentra en el área cromosómica 1q25-31 y codifica

**Tabla II.** Estudios sobre tipaje HLA en HSF familiar

Autores, año (cita bibliográfica)	HLA-A	HLA-B	HLA-DR
Lenhard, 1980 <sup>18</sup>		B12	
Walker, 1982 <sup>19</sup>	A1		
Trainin 1983 <sup>20</sup>	A2 A31	B42	DR3 DR5 DR3 DR7 DR8 DR4
Yokohama 1985 <sup>21</sup>			DR3 DR7 DR8 DR4
Tejani 1983 <sup>22</sup> Glicklich 1988 <sup>23</sup> Ruder 1990 <sup>24</sup>		B8	DR3 DR7 DR4 DR7
Muñoz de Bustillo 1997 <sup>25</sup>	A1 A32	B13 B49	DR4 DR7 DR3 DR7 DR8 DR5 DR11
Goodman 1995 <sup>4</sup>	A1	B8	DR3 DR7 DR8 DR5 DR11
Faubert 1997 <sup>26</sup>			DR11 DR13
Ruiz Laiglesia 1996 <sup>27</sup> Nuestros casos	A31	B61	DR13

para la proteína podocina del podocito<sup>14</sup>. Recientemente, en formas esporádicas o idiopáticas de HFyS se han identificado mutaciones en este gen<sup>15,16</sup>. Tanto la proteína alfa actinina-4, como podocina o nefrina (que es codificada por el gen denominado NPHS1, cuya mutación es la causante de síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés<sup>17</sup>), son proteínas de la membrana citoplasmática del podocito y sus modificaciones serían las causantes de la disfunción de la membrana glomerular y consecuentemente de la proteinuria.

Según estos resultados, el estudio genético podría ayudar a establecer un tratamiento ya que anticipará la respuesta a los esteroides o inmunosupresores, evitando la exposición innecesaria a dichos tratamientos.

Finalmente, afirmamos que la HSF no es infrecuente en la práctica clínica, cuyo patrón de herencia es heterogéneo y la coexistencia de factores etiológicos adquiridos (que favorezcan la hiperfiltración, como la obesidad y la hipertensión o antecedentes de nefropatía intersticial crónica o de reducción de masa nefrogénica por distintas causas) como en nuestros casos, podrían influir en la expresión clínica del cuadro o en su evolución posterior.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rivera F, López Gómez JM, Pérez García R: Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1594-1602, 2002.
- Conlon PJ, Lynn K, Winn MP, Quarles D, Bembe ML, Pericak Vance M, Speer M, Howell DN: Spectrum of disease in

- familial focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 56: 1863-1887, 1999.
3. Kobert SM: Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 9: 1333-1340, 1998.
  4. Goodman DJ, Clarke B, Hope RN, Miach PJ, Dawborn JK: familial focal glomerulosclerosis: a genetic linkage to the HLA locus? *Am J Nephrol* 15: 442-445, 1995.
  5. Kobert SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz M: The racial prevalence of glomerular lesions in nephritic adults. *Am J Kidney Dis* 27: 647-651, 1996.
  6. Moreno D, Magrans Ch, Gómez Barry H, Gámez AM: Factores pronósticos en la evolución de la glomerulosclerosis segmentaria y focal. *Nefrología* 2: 182-186, 2000.
  7. Praga M: Nefropatía por hiperfiltración. *Nefrología* XX: 311-335, 2000.
  8. Praga M, Hernández E, Andrés A, León M, Ruilope LM, Rodicio JL: Effects of bodyweight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 70: 35-41, 1995.
  9. Conlon PJ, Butterly D, Albers F, Rodby R, Gunnells JC, Howell DN: Clinical and pathologic features of familial focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 26: 34-40, 1995.
  10. Winn MP, Conion PJ, Lynn KL, Howell DN, Gross DA, Rogala AR, Smith AH, Graham FL, Bembe M, Quarles LD, Pericak-Vance MA, Vance JM: Clinical and genetic heterogeneity in familial segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 55: 1241-1246, 1999.
  11. Mathis BJ, Kim SH, Calabrese K, Haas M, Seidman CE, Pollak MR: A Locus for inherited focal segmental glomerulosclerosis maps to chromosome 19q13. *Kidney Int* 53: 282-286, 1998.
  12. Vats A, Nayak A, Ellis D, Randhawa PS, Finegold DN, Levinson KL, Ferrell RE: Familial nephrotic syndrome: Clinical spectrum and linkage to chromosome 19q13. *Kidney Int* 57: 875-881, 2000.
  13. Winn MP, Conion PJ, Lynn KL, Howell DN, Slotterbeck BD, Smith AH, Graham FL, Bembe M, Quarles LD, Pericak-Vance MA, Vance JM: Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 58: 113-120, 1999.
  14. Tsukaguchi H, Yager H, Dawborn J, Jost L, Cohlma J, Abreu PF, Pereira AB, Pollak MR: A locus for adolescent and adult onset familial focal segmental glomerulosclerosis on chromosome 1q25-31. *J Am Soc Nephrol* 11: 1674-1680, 2000.
  15. Karle SM, Uetz B, Ronner V, Glaeser L, Hildebrandt F, Fuchshuber A: Novel Mutations in NPHS2 Detected in Both Familial and Sporadic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 13: 388-393, 2002.
  16. Frishberg Y, Rinat Ch, Megged O, Shapira E, Feinstein S, Raas-Rothschild A: Mutations in NPHS2 encoding podocin are a prevalent cause of steroid-resistant nephrotic syndrome among Israeli-Arab children. *J Am Soc Nephrol* 13: 400-405, 2002.
  17. Barrat TM, Clark G: Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. En: Holliday MA, Barrat TM, Avrier ED (ed.). *Pediatric Nephrology* (3<sup>rd</sup> ed). Baltimore: Williams & Wilkins. p. 767-787, 1994.
  18. Lenhard V, Muller-Wiefel DE, Dippell J, Schroder D, Seidle K: HLA in minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Res* 14: 1003, 1980.
  19. Walker R, Bailey RR, Lynn KL, Burry AF: Focal glomerulosclerosis: another familial renal disease? *NZ Med J* 95: 686-688, 1982.
  20. Trainin EB, Gómez León G: HLA identity in siblings focal glomerulosclerosis. *J Paediatr Nephrol* 4: 59-60, 1983.
  21. Yokohama H, Kida H, Tani Y, Abe T, Tomosugi N, Koshino Y, Hattori N: Immunodynamics of minimal change nephrotic syndrome in adults T and B lymphocyte subsets and serum immunoglobulin levels. *Clin Exp Immunol* 61: 601-607, 1985.
  22. Tejani A, Nidastri A, Phadke K, Sen D, Adamson O, Durin I, Calderón P: Familial focal segmental glomerulosclerosis. *Int J Pediatr Nephrol* 4: 231-234, 1983.
  23. Glicklich D, Haskell L, Sentzer D, Weiss RA: Possible genetic predisposition to idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 30: 26-30, 1988.
  24. Ruder H, Scharer K, Opeltz G, Lenhard V, Waldherr R, Muller-Wiefel DE: Human leukocyte antigens in idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 4: 478-481, 1990.
  25. Muñoz del Bustillo E, Bernis C, Sánchez Tomero M, García Sánchez A, Traver JA: Familial focal segmental glomerulosclerosis in two HLA identical siblings. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2029-2030, 1997.
  26. Faubert PF, Porush JG: Familial focal segmental glomerulosclerosis: nine cases in four families and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 30: 265-270, 1997.
  27. Ruiz Laiglesia JE, Argoitia A: Glomerulosclerosis segmentaria y focal en un paciente con familiar de síndrome nefrótico. *Nefrología* 16: 461-462, 1996.