Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific Committee

Normas para los autores
Instruction to Authors

Derechos de autor / Copyright

Contacto/Contact:

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;2: 1-55.

Mayo - Agosto 2016 / May - Agost 2016

EDITORIAL /EDITORIAL

3-6.- APOPTOTIC BODIES AND GLOMERULONEPHRITIS

7-10.- CUERPOS APOPTÓTICOS Y GLOMERULONEFRITIS
Mercedes Capotondo, MD.
Nephrology Division. Hospital Italiano de Buenos Aires. Agentina

ORIGINALS / ORIGINALES

11-22.- LESIONES ESTROMALES Y TROFOBLÁSTICAS EN VELLOSIDADES PLACENTARIAS DE GESTANTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN TERAPIA ANTITROMBÓTICA.
Ángela López G, Bartolino Pante, Leonardo Pereira, Arlyn Páez, Oriana Tovar,Maruvic Ramírez, Luis Pérez-Ybarra.
Departamentos de Ciencias Morfofisiológicas y Ciencias Básicas, Escuela de Bioanálisis, Gineco-obstetricia y Medicina y Cirugía, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo Sede Aragua. Laboratorio de Microscopía Electrónica del Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA). Maracay-Edo Aragua, Venezuela.

23-30.- ENCUESTA TELEFÓNICA DE INCONTINENCIA URINARIA SINTOMÁTICA EN ANCIANOS AMBULATORIOS EN ARGENTINA
Jose R. Jauregui MD. PhD., Carlos G. Musso, MD. PhD.
Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

31-36.- ESCLEROSIS TUBEROSA Y AFECCIÓN RENAL: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO
Mariana Ciocchini, Sebastián Lescano, Andrés Rebaudi, Eduardo Rodriguez, Ricardo Heguilén.
DAOMI, Centro Integral de Nefrología, Institución afiliada a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires. Resonancia Magnética, Unidad de Urología, Unidad de Dermatología y Unidad de Nefrología. Hospital Juan A. Fernández. Buenos Aires, Argentina

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

37-45.- SÍNDROME DE ALPORT. II.- DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO
Natalia Zabala MD.
Sanatorio de la Trinidad Palermo. Buenos Aires, Argentina.

46-51.- RIÑÓN Y EMBARAZO. I.- FISIOLOGÍA Y ENFERMEDAD RENAL DURANTE EL EMBARAZO
Dra. Amelia Bernasconi. Jefa del Departamento de Medicina del Hospital Juan A. Fernández. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

52-55. TARGETOID-LIKE CUTANEOUS AGGRESSIVE EPIDERMOTROPIC CD8+ CYTOTOXIC T-CELL LYMPHOMA

David A. De Luca, Gianina M. Alcalá Cepeda, Ana C. Torre, Hernán García Rivello, Paula A Enz
Servicio de Dermatología, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;2:3-6.

Editorial:

APOPTOTIC BODIES AND GLOMERULONEPHRITIS

Mercedes Capotondo, MD.

Nephrology Division. Hospital Italiano de Buenos Aires. Agentina

mercedes.capotondo @ hospitalitaliano.org.ar

Version en español

Inspite of many glomerular damage patterns are associated with other diseases such as cancer, lupus, eclampsia, antiphospholipid syndrome and different autoimmune diseases, the pathophysiological origin of glomerulonephritis (the etiology of these associations) is still unknown. Currently the immunosuppressive treatment in the glomerulonephritis is defined according to the histopathological pattern of the renal biopsy.

The process of apoptosis is part of normal cellular homeostasis of the organism. The cell that undergoes apoptosis suffers important changes until its fragmentation in vesicles or apoptotic bodies, which are structures surrounded by a modified plasma membrane and with intracellular residues in its interior. The apoptotic bodies are rapidly destroy by macrophages thus avoiding their permanence and the generation of an autoimmune response to damaged internal antigens or internal antigens externalized in the modified lipid membrane, being therefore apoptosis a mechanism that tends to avoid inflammation. But this rapid mechanism of phagocytosis can be altered, for example by having excess apoptotic bodies by increased generation in patients with cancer, altered phagocytosis, etc., generating the permanence of cellular debris leading to the development of an inflammatory activity (secondary necrosis) and autoimmunity production[1].

Usually the phospholipids of the cellular lipid membrane are in an asymmetric state, so that phosphatidylserine and sphingomyelin are found in the inner side, looking inward while the phosphatidylcholine is on the outer side of the membrane. In the process of apoptosis and formation of apoptotic bodies the exteriorization of internal phospholipids to the outer layer of the lipid membrane occurs and the phosphatidylserine is exposed, so the normal asymmetry of the lipid membrane is lost[2].

Apoptotic bodies are apoptotic cell fractions wrapped in a lipid membrane which have

externalized phosphatidylserine. The externalized phosphatidylserine acts as the main signal for the apoptotic body to be recognized and destroyed rapidly by phagocytes such as macrophages and dendritic cells, but if this removal mechanism fails, it may act to promote platelet activation or stimulate the formation of antiphospholipid antibodies [1,3].

The formation of apoptotic bodies (vesicles) facilitates the remodeling of cellular debris generated by apoptosis and prevents the development of inflammatory and autoimmune events[3].

The annexin V is a calcium binding protein distributed in various tissues of the body, and specifically is found at the kidney in the glomerulus and in the distal tubule. It is an early marker of apoptosis that is used as a method of detecting apoptosis experimentally. Its function is linked to apoptosis since it binds to phosphatidylserine, phospholipid that is externalized in the cell membrane during apoptosis[4].

A hypothesis about the origin of systemic lupus erythematosus (SLE) refers to a defect in the elimination of apoptotic cells associated with an increase of circulating apoptotic bodies (by default in the clearance of apoptotic bodies), where these could act as autoantigens generating the creation of antiphospholipid antibodies, antibody antigen reaction and inflammatory reaction[3].

C1q is one of the early factors of the complement that participates in the clearance of apoptotic bodies and it was demonstrated that mice with C1q (mutated) deficits generate lupus nephritis. This was called the paradox of lupus because in the inflammatory environment of SLE there are complement consumption. In mice deficient in C1q, there is also an increase in apoptotic cells in the glomerulus (suggesting apoptotic cells in the periphery), which may be a direct result of the failure to remove apoptotic bodies in vivo[5].

In addition, it has been documented that in SLE there is an increase in circulating apoptotic bodies and an increase in apoptotic cells in the germinal centers of the lymph nodes[6-7].

It has recently been found that failure in the degradation of chromatin contained in apoptotic bodies or the inappropriate removal of apoptotic cells contributes to the development of autoimmunity. It has also been found that this latter situation leads to an autoimmune phenotype development in murine models, since these cells, when not ingested, evolve towards secondary necrosis, generating danger signals, and becoming available for ingestion by dendritic cells and macrophages but under an inflammatory environment[1].

On the other hand, in idiopathic membranous nephropathy a target against which antibodies are formed, called the target "phospholipase A2 receptor" (PLA2-R), a transmembrane receptor expressed in glomerular podocytes and autoantibodies directed against this receptor[8-9]. These receptors are increased in the kidneys of patients with biopsy compatible with membranous nephropathy[9], with phospholipase A2 being responsible for cleaving the externalized internal phospholipids (phosphatidylserine) of the apoptotic bodies. Phospholipase A2 also has as its main function to act on internal phospholipids of the lipid membrane, or on these internal

phospholipids externalized by processes of apoptosis[10].

In women with eclampsia, loss of recurrent pregnancies and / or antiphospholipid syndrome, a mutation in the annexin V gene was demonstrated with lower levels of circulating annexin V. Additionally, to a lesser amount of annexin V in the placenta of women with eclampsia and loss of recurrent pregnancies, it is considered annexin V as a protective molecule because it is immunomodulatory and thromboprotective[11-12].

Annexin V is a molecule that has the ability to bind to the externalized phosphatidylserine of the apoptotic bodies, avoiding that this externalized internal phospholipid acts as an autoantigen and triggers the formation of antiphospholipid antibodies, so it is seen as a protective shield of the formation of autoantibodies in antiphospholipid syndrome.

In addition, phosphatidylserine, when externalized, also acts as a procoagulant factor triggering platelet activation, with annexin V being a protective factor against thrombosis by hiding externalized phosphatidylserine[13].

Given the uncertain origin of many glomerulopathies, the overlapping and difficult classification of them, we could ask: are different glomerulopathies mediated by similar pathophysiological mechanisms? Could glomerular damage be associated with an inflammatory reaction generated by the deposition of circulating apoptotic bodies at the glomerular level? The excess of circulating apoptotic bodies (generated by defects in their clearance in SLE or by excess production of them in patients with tumors or chronic inflammatory processes) would be deposited in the glomerular barrier generating inflammation and renal damage? These are the questions that currently guide the research in glomerulonephritis, looking for an answer.

REFERENCES

1. Yassin LM, García LF, Rojas M, Vásquez G. Fallas en la remoción de cuerpos apoptóticos, una fuente de autoantígenos. Rev Colomb Reum. 200601;13(1):76-84.

2. Mirnikjoo B, Balasubramanian K, Schroit AJ. Mobilization of Lysosomal Calcium Regulates the Externalization of Phosphatidylserine during Apoptosis. J Biol Chem. 13 de marzo de 2009;284(11):6918-23.

3. Wickman G, Julian L, Olson MF. How apoptotic cells aid in the removal of their own cold dead bodies. Cell Death Differ. mayo de 2012;19(5):735-42.

4. Jakubowska A, Kilis-Pstrusinska K. [Importance of annexin V in kidney diseases]. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015;69:153-7.

5. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. Nat Genet. mayo de 1998;19(1):56-9.

6. Perniok A, Wedekind F, Herrmann M, Specker C, Schneider M. High levels of circulating early apoptic peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus

erythematosus. Lupus. 1998;7(2):113-8.

7. Gaipl US, Munoz LE, Grossmayer G, Lauber K, Franz S, Sarter K, et al. Clearance deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE). J Autoimmun. mayo de 2007;28(2-3):114-21.

8. Ardalan M. Triggers, Bullets and Targets, Puzzle of Membranous Nephropathy. Nephro-Urol Mon. 2012;4(4):599-602.

9. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. N Engl J Med. 2009;361(1):11-21.

10. Nelson J, Francom LL, Anderson L, Damm K, Baker R, Chen J, et al. Investigation into the Role of Phosphatidylserine in Modifying the Susceptibility of Human Lymphocytes to Secretory Phospholipase A2 using Cells Deficient in the Expression of Scramblase. Biochim Biophys Acta. mayo de 2012;1818(5):1196-204.

11. Udry S, Aranda F, Latino O, Larrañaga G de. [Annexins and recurrent pregnancy loss]. Medicina (Mex). 2013;73(5):495-500.

12. Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N, Tüttelmann F, Markoff A, Thaler C. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study. Fertil Steril. agosto de 2012;98(2):383-8.

13. Cederholm A, Frostegård J. Annexin A5 multitasking: a potentially novel antiatherothrombotic agent? Drug News Perspect. junio de 2007;20(5):321-6.

CORRESPONDENCe:
Mercedes Capotondo, MD.
Servicio de Nefrología.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Agentina
Email: mercedes.capotondo @ hospitalitaliano.org.ar

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen Volume index

Comité Editorial Editorial Board

Comité Científico Scientific Committee

Normas para los autores Instruction to Authors

Derechos de autor Copyright

Contacto/Contact:

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;2:7-10.

Editorial:

CUERPOS APOPTÓTICOS Y GLOMERULONEFRITIS.

Mercedes Capotondo, MD.

Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Agentina

mercedes.capotondo @ hospitalitaliano.org.ar

English Version

Si bien muchas patrones de daño glomerular se asocian a otras enfermedades como por ejemplo cáncer, lupus, eclampsia, síndrome antifosfolipídico y diferentes enfermedades de origen autoinmune, se desconoce el origen fisiopatológico de las glomerulonefritis (la etiología de dichas asociaciones). Actualmente el tratamiento inmunosupresor en las glomerulonefritis se define de acuerdo al patrón histopatológico de la biopsia renal.

El proceso de apoptosis forma parte de la homeostasis celular normal del organismo. La célula que entra en apoptosis sufre importantes cambios hasta su fragmentación en vesículas o cuerpos apoptóticos, que son estructuras rodeadas de una membrana plasmática modificada y con restos intracelulares en su interior. Los cuerpos apoptóticos rápidamente son fagocitados por macrófagos evitándose de esta forma su permanencia y la generación de una respuesta autoinmune a antígenos propios dañados o antígenos internos exteriorizados en la bicapa lipídica modificada; y es por ende la apoptosis un mecanismo que tiende a evitar la inflamación. Pero este rápido mecanismo de fagocitosis puede alterarse, por ejemplo por haber cuerpos apoptóticos en exceso por generación aumentada en pacientes con cáncer, por estar alterada la fagocitosis en sí, etc.) generando la permanencia de restos celulares lo que lleva al desarrollo de una respuesta inflamatoria (necrosis secundaria) y la producción de autoinmunidad[1].

Normalmente los fosfolípidos de la bicapa lipídica celular se encuentran en estado asimétrico, de manera que la fosfatidilserina y la esfingomielina se encuentran en la capa interna, mirando hacia el interior celular mientras que la fosfatidilcolina se encuentra en la cara externa de la bicapa. En el proceso de apoptosis y formación de cuerpos apoptóticos ocurre la exteriorización de fosfolípidos internos hacia la capa externa de la bicapa lipídica y se exterioriza la fosfatidilserina, vale decir que se

pierde la normal asimetría de la bicapa lipídica)[2].

Los cuerpos apoptóticos son fracciones de la célula apoptótica envueltos en una membrana lipídica que tiene fosfatidilserina exteriorizada. La fosfatidilserina exteriorizada actúa como la principal señal para que el cuerpo apoptótico sea reconocido y fagocitado rápidamente por fagocitos profesionales como macrofagos y celulas dendriticas, pero si este mecanismo de remoción falla puede actuar favoreciendo la activación plaquetaria, o estimulando la formación de anticuerpos antifosfolipídicos[1,3].

La formacion de cuerpos apoptoticos (vesiculas) facilita la remosión de restos celulares generados por medio de la apoptosis y previene el desarrollo de eventos inflamatorios y autoinmunes[3].

La anexina V es una proteína de unión al calcio distribuida en vario tejidos del cuerpo, y específicamente en riñón se la encuentra en el glomérulo y en el túbulo distal. Es un marcador temprano de apoptosis que se usa como método de detección de apoptosis experimentalmente. Su función está ligada a la apoptosis ya que se une a la fosfatidilserina, fosfolipido que se exterioriza en la membrana celular durante la apoptosis[4].

Una hipótesis acerca del origen del lupus eritematoso sistémico (LES) habla de un defecto en la eliminación de células apoptóticas asociado a un aumento de cuerpos apoptóticos circulantes (por defecto en el clearance de cuerpos apoptóticos), en donde estos podrían actuar como autoantígenos generando la creación de anticuerpos antifosfolipídicos, reacción antígeno anticuerpo y reacción inflamatoria[3].

El C1q es uno de los factores tempranos del complemento que participa en el aclaramiento de cuerpos apoptóticos y se demostró que ratones con déficit de C1q (mutados) generan nefritis lúpica, esto se denominó la paradoja del lupus debido que en el ambiente inflamatorio del LES hay consumo de complemento. En ratones deficientes en C1q se presenta también un aumento de células apoptóticas en el glomérulo (sugiriendo células apoptóticas en la periferia), lo que puede ser un resultado directo de la falla en la remoción de cuerpos apoptóticos in vivo[5].

Además, se ha documentado que en el LES hay aumento de cuerpos apoptoticos circulantes y un aumento de células en apoptosis en los centros germinales de los ganglios linfáticos[6-7].

Recientemente se ha encontrado que la falla en la degradación de la cromatina contenida en los cuerpos apoptóticos o la inapropiada remoción de células apoptóticas, contribuye al desarrollo de autoinmunidad. Igualmente se ha encontrado que esta última situación lleva a un desarrollo de fenotipo autoinmune en modelos murinos, ya que estas células al no ser ingeridas, evolucionan hacia una necrosis secundaria, generando señales de peligro, y quedando disponibles para una ingestión por células dendríticas y macrófagos pero bajo un ambiente inflamatorio[1].

Por otra parte, en nefropatía membranosa idiopática se descubrió un target contra el cual se forman anticuerpos, llamado el target "receptor de fosfolipasa A2" (PLA2-R), un receptor transmembrana que se expresa en los podocitos glomerulares y autoanticuerpos que se dirigen contra dicho receptor [8-9]. Dichos receptores se

encuentran aumentados en los riñones de los pacientes con biopsia compatible con nefropatía membranosa[9], siendo la fosfolipasa A2 la encargada de escindir los fosfolípidos internos exteriorizados (fosfatidilserina) de los cuerpos apoptóticos. La fosfolipasa A2 también tiene como función principal actuar sobre fosfolípidos internos de la bicapa lipídica, o sobre éstos mismos fosfolípidos internos exteriorizados por procesos de apoptosis[10].

En mujeres con eclampsia, pérdida de embarazos recurrentes y/o síndrome antifosfolípico se demostró una mutación en el gen de la anexina V con menores niveles de anexina V circulante, además de demostrarse menor cantidad de anexina V en placenta de mujeres con eclampsia y pérdida de embarazos recurrentes, considerandose a la annexina V como una molecula protectora por ser inmunomoduladora y tromboprotectora[11-12].

La anexina V es una molécula que tiene capacidad de unirse a la fosfatidilserina exteriorizada de los cuerpos apoptóticos evitando que este fosfolípido interno exteriorizado actúe como autoantígeno y desencadene la formación de anticuerpos antifosfolipídicos, por lo que se ve como un escudo protector de la formación de autoanticuerpos en síndrome antifosfolipídico. Además, la fosfatidilserina al exteriorizarse también actúa como factor procoagulante desencadenando la activación plaquetaria, siendo la anexina V un factor protector contra trombosis al ocultar la fosfatidilserina exteriorizada[13].

Dado el origen incierto de muchas glomerulopatías, la superposición y difícil clasificación de las mismas, podrían distintas glomerulopatías estar mediadas por mecanismos fisiopatológicos similares? Podría el daño renal glomerular estar asociado a una reacción inflamatoria generada por el depósito de cuerpos apoptóticos circulantes a nivel glomerular? El exceso de cuerpos apoptóticos circulantes (generados por defectos en el clearance de los mismos en LES o por exceso de producción de los mismos en pacientes con tumores o procesos inflamatorios crónicos) se depositaría en la barrera glomerular y generan inflamación y daño renal?. Todos estos son interrogantes que actualmente orientan la investigación en el tema en búsqueda de su respuesta.

REFERENCIAS

1. Yassin LM, García LF, Rojas M, Vásquez G. Fallas en la remoción de cuerpos apoptóticos, una fuente de autoantígenos. Rev Colomb Reum. 200601;13(1):76-84.

2. Mirnikjoo B, Balasubramanian K, Schroit AJ. Mobilization of Lysosomal Calcium Regulates the Externalization of Phosphatidylserine during Apoptosis. J Biol Chem. 13 de marzo de 2009;284(11):6918-23.

3. Wickman G, Julian L, Olson MF. How apoptotic cells aid in the removal of their own cold dead bodies. Cell Death Differ. mayo de 2012;19(5):735-42.

4. Jakubowska A, Kilis-Pstrusinska K. [Importance of annexin V in kidney diseases]. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015;69:153-7.

5. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. Nat Genet. mayo de 1998;19(1):56-9.

6. Perniok A, Wedekind F, Herrmann M, Specker C, Schneider M. High levels of circulating early apoptic peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus erythematosus. Lupus. 1998;7(2):113-8.

7. Gaipl US, Munoz LE, Grossmayer G, Lauber K, Franz S, Sarter K, et al. Clearance deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE). J Autoimmun. mayo de 2007;28(2-3):114-21.

8. Ardalan M. Triggers, Bullets and Targets, Puzzle of Membranous Nephropathy. Nephro-Urol Mon. 2012;4(4):599-602.

9. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. N Engl J Med. 2009;361(1):11-21.

10. Nelson J, Francom LL, Anderson L, Damm K, Baker R, Chen J, et al. Investigation into the Role of Phosphatidylserine in Modifying the Susceptibility of Human Lymphocytes to Secretory Phospholipase A2 using Cells Deficient in the Expression of Scramblase. Biochim Biophys Acta. mayo de 2012;1818(5):1196-204.

11. Udry S, Aranda F, Latino O, Larrañaga G de. [Annexins and recurrent pregnancy loss]. Medicina (Mex). 2013;73(5):495-500.

12. Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N, Tüttelmann F, Markoff A, Thaler C. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study. Fertil Steril. agosto de 2012;98(2):383-8.

13. Cederholm A, Frostegård J. Annexin A5 multitasking: a potentially novel antiatherothrombotic agent? Drug News Perspect. junio de 2007;20(5):321-6.

CORRESPONDENCIA:
Mercedes Capotondo, MD.
Servicio de Nefrología.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Agentina
Email: mercedes.capotondo @ hospitalitaliano.org.ar

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

LESIONES ESTROMALES Y TROFOBLÁSTICAS EN VELLOSIDADES PLACENTARIAS DE GESTANTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN TERAPIA ANTITROMBÓTICA.

Ángela López G[1], Bartolino Pante[2], Leonardo Pereira[3], Arlyn Páez[3], Oriana Tovar[3], Maruvic Ramírez[3], Luis Pérez-Ybarra[4].

Departamentos de [1]Ciencias Morfofisiológicas y [4]Ciencias Básicas, Escuela de Bioanálisis, [2]Gineco-obstetricia y [3]Medicina y Cirugía, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo Sede Aragua. Laboratorio de Microscopía Electrónica del Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA). Maracay-Edo Aragua, Venezuela.

anjoslo75 @ hotmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;2:11-22

Comentario del revisor Prof. Sandro Bustamante, M.Sc. Programa de Farmacología Molecular y Clínica. ICBM, Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

Comentario de la revisora Dra. María Jesús Coma. Especilista en Histopatología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Burgos. España

---

RESUMEN

Objetivo: Describir y cuantificar lesiones estromales y trofoblásticas en vellosidades placentarias de gestantes con síndrome antifosfolípido en terapia antitrombótica

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, de corte transversal en el cual se analizaron dos placentas a término de gestantes con síndrome antifosfolípido y en terapia combinada. Para el control se analizó una placenta a término de gestante sana. Regiones centrales y periféricas de cada placenta fueron procesadas con la técnica de hematoxilina-eosina, evaluándose al microscopio óptico 5 variables cuantitativas las cuales fueron analizadas mediante el ANOVA y la prueba de Tukey.

Resultados: Se observó madurez placentaria. Se encontraron diferencias significativas ($p \leq 0.05$) entre la placenta control y patológicas en relación a la deposición de sustancia fibrinoide, edema, fibrosis y nódulos sincitiales, evidenciándose una mayor proporción de vellosidades afectadas en las placentas asociadas a síndrome antifosfolípido.

En conclusión: Las placentas de gestantes con síndrome antifosfolípido tratadas muestran un porcentaje mayor de vellosidades con lesiones estromales y trofoblásticas, siendo el edema una de las más significativas. Finalmente inferimos que la terapia antitrombótica tuvo un efecto beneficioso en estas pacientes logrando culminar con éxito el embarazo.

PALABRAS CLAVE: Placenta, Anticuerpos antifosfolípidos, Antitrombóticos.

SUMMARY: STROMAL AND TROPHOBLASTIC LESIONS IN PLACENTAL VILLI OF PREGNANT WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN ANTITHROMBOTIC THERAPY.

Objective: Describe and quantify stromal and trophoblastic lesions in placental villi of pregnant with antiphospholipid syndrome in antithrombotic therapy.

Materials and Methods: cross-sectional descriptive study in which two placentas of pregnant women at term associated with antiphospholipid syndrome in therapy combined were analyzed. To control a placenta at term of healthy pregnant women was analyzed. Central and peripheral regions of each placenta were processed with hematoxylin-eosin, evaluating at the optical microscope 5 quantitative variables which were analyzed by ANOVA and Tukey test.

Results: placental maturity was observed. Significant differences ($p \leq 0.05$) were found between the control and pathological placenta in relation to the deposition of fibrinoid material, edema, fibrosis and syncytial nodules, showing a higher proportion of placenta villi affected in the placenta associated with antiphospholipid syndrome.

In conclusion: Placentas of pregnant women with antiphospholipid syndrome treated show a higher percentage of villous stromal and trofoblastic lesions, being the edema one of the most significant. Finally we infer that antithrombotic therapy had beneficial effect in these patients achieving successful completion of pregnancy.

KEY WORDS: Placenta, Antiphospholipid antibodies, Antithrombotic.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un tipo de trombofilia adquirida que afecta principalmente a las mujeres jóvenes, caracterizado por trombosis venosa o arterial, abortos de repetición y la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (AFL) especialmente: anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anticuerpos β2 glicoproteína I[1,2].

Con respecto a los AFL, algunas investigaciones[3-5] han demostrado que estos juegan un papel patogénico en los fracasos reproductivos. Estudios in vitro han propuesto varias teorías, siendo algunas de ellas: la destrucción o muerte del trofoblasto[6-7], la inhibición en la secreción de gonadotrofina coriónica[8] y la expresión anormal de moléculas de adhesión[9], lo cual afecta el proceso de invasión trofoblástica y el desarrollo de una placenta normal. Así mismo, se ha indicado que los AFL inducen la reducción de los valores de Anexina V, provocando trombosis en los vasos uteroplacentarios[10-11].

Debido a que las mujeres con SAF tienen un elevado riesgo de presentar trombosis durante la gestación, se han ensayado diferentes esquemas de tratamiento, siendo uno de los que ofrece mejores resultados, la administración combinada de ácido acetilsalicílico y heparina de bajo peso molecular[12-13]. Aunque estos fármacos pueden aumentar las tasas de embarazos exitosos, los estudios señalan que estos no pueden prevenir la presencia de alteraciones histopatológicas en la placenta, reportándose en estos casos: coagulación perivellosa excesiva, vellosidad terminal avascular, villitis crónica, infartos y fibrosis[14-16].

Si bien, en estos análisis placentarios de gestantes con SAF tratadas se han evidenciado lesiones vasculares e inflamatorias, en los mismos se ha prestado poca atención a otros cambios vellositarios como el edema; lesión placentaria que puede interferir con el transporte de nutrientes y oxígeno, afectando en algunos casos el desarrollo fetal[17, 18]. Por tal motivo, este estudio se planteó describir y cuantificar lesiones estromales y trofoblásticas en vellosidades placentarias de gestantes a término con SAF y tratamiento antitrombótico, permitiendo una mayor comprensión acerca de cómo se afecta la placenta en este tipo de patologías.

MATERIALES Y MÉTODOS

Investigación descriptiva y de corte transversal. El grupo de estudio abarcó las vellosidades placentarias obtenidas de dos (02) gestantes a término con diagnóstico clínico y serológico de SAF primario[19] y tratadas con

terapia antitrombótica combinada: ácido acetilsalicílico y heparina de bajo peso molecular según protocolo[20]. Ambas pacientes fueron evaluadas en la consulta de Prenatal Patológico del Hospital Central de Maracay (HCM). Para el control se analizó una (01) placenta obtenida de una paciente con embarazo a término, sin ninguna patología. A las gestantes se les dio a conocer el consentimiento informado y la aprobación del comité de ética de la institución hospitalaria para la realización de la investigación según la declaración de Helsinki. Una vez culminada la cesárea, se tomaron y evaluaron las placentas. Los pesos de las placentas oscilaron entre 470 y 500 grs. Los pesos de los recién nacidos entre 2750 y 3200 grs. Seguidamente se realizaron en el tejido cortes tipo biopsias: en la región periférica y central, abarcando las dos placas coriónica y basal.

Las piezas obtenidas fueron fijadas en formol al 10% para luego ser procesadas por la técnica de Hematoxilina-Eosina. Las láminas obtenidas (aproximadamente 22 por cada placenta) fueron observadas y fotografiadas usando un microscopio digital compuesto OMAX-MD82ES10.

Las variables analizadas en el estroma velloso fueron: la inmadurez, los cambios fibrinoides, el edema y la fibrosis. Como variable trofoblástica se consideró a los nódulos sincitiales. Para el diagnóstico de cada lesión se siguieron los criterios morfológicos señalados por Benirschke y Kaufmann[21]. Se analizaron 100 vellosidades por cada variable. Con el objetivo de 10X se visualizó: la fibrosis estromal y con el objetivo de 40X: la inmadurez, los cambios fibrinoides, el edema velloso y los nódulos sincitiales. Los datos o porcentajes se registraron en un protocolo y fueron analizados mediante el análisis de varianza [ANOVA] según un arreglo de tratamiento factorial de 2×2 bajo un diseño de parcelas divididas, siendo el primer factor o parcela principal la condición de las placentas y el segundo factor o parcela secundaria, las dos (2) regiones: región central y región periférica. Se extrajeron un número variable de láminas, las cuales representaron las réplicas del estudio. Para verificar si existían diferencias se utilizó la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey. Se trabajó con un nivel de significancia del 5% y los valores de $p \leq 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los datos se procesaron utilizando los programas estadísticos SAS® 9.2 para Windows®.

RESULTADOS

Inmadurez vellosa

Vellosidades intermedias inmaduras

Con respecto a esta variable, se encontraron diferencias significativas entre las placentas asociadas a SAF y la placenta control ($p<0,0001$), pero no entre las regiones analizadas ($p=0,166$). En la tabla 1 se observa que las placentas de pacientes con SAF tratadas mostraron un mayor porcentaje de vellosidades intermedias inmaduras en comparación a la placenta control.

Vellosidades troncales

El ANOVA demostró que no existen diferencias significativas entre las placentas asociadas a SAF y la placenta control ($p=0,5345$), ni para las regiones en estudio ($p=0,4397$), lo cual indica que el comportamiento de esta variable fue homogéneo para todas las placentas analizadas (Tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje de vellosidades en placenta control y placentas asociadas a SAF

Tipos de vellosidades	Placenta Control	N	Tukey	Placentas SAF	Tukey	N
Intermedias inmaduras(%)	0.41	22	B	1.07	A	43
Troncales (%)	3.22	22	A	3.23	A	43
Intermedias maduras (%)	31.32	22	B	36.05	A	43
Terminales (%)	65.05	22	A	59.65	B	43

N = número de láminas observadas

Vellosidades intermedias maduras

Se observaron diferencias significativas entre las placentas asociadas a SAF y la placenta control ($p=0,0001$), así

como entre las regiones analizadas (p=0,0398). En la tabla 1 se muestra que las placentas patológicas presentaron un porcentaje mayor de vellosidades intermedias maduras que la placenta control. Cabe señalar además, que estos altos porcentajes de vellosidades intermedias maduras (36.05%) se encontraron en las porciones centrales de las placentas en estudio (valores no mostrados).

Vellosidades terminales

El ANOVA mostró que existen diferencias significativas entre las placentas asociadas a SAF y la placenta control (p=0,0001), pero no entre la regiones analizadas (p=0,1400). En la tabla 1 se observa que la placenta control presenta una mayor proporción de vellosidades terminales que las placentas patológicas.

Sustancia Fibrinoide

Con respecto a la deposición de sustancia fibrinoide, se encontraron diferencias significativas entre las placentas asociadas a SAF y la placenta control (p=0,0024), pero no entre la regiones en estudio (p=0,2560). En la tabla 2 se observa que las placentas patológicas mostraron un porcentaje mayor de vellosidades afectadas con sustancia fibrinoide (Figura 1) que la placenta control.

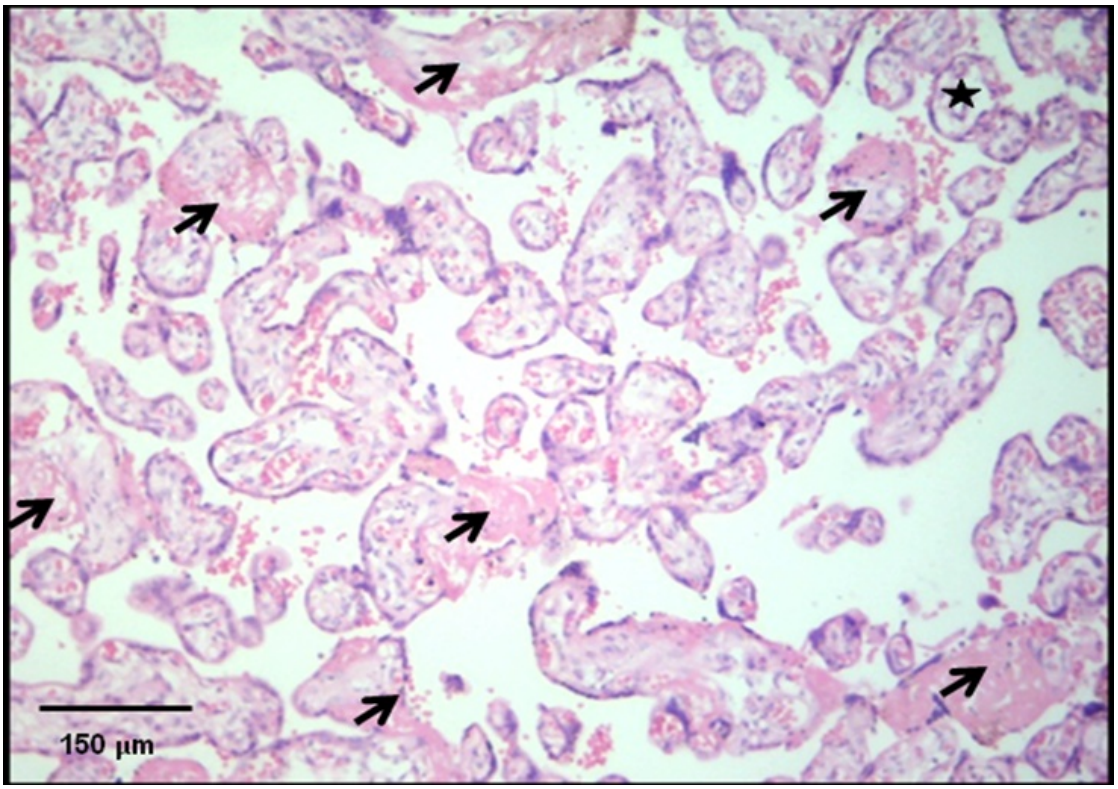


Figura 1. Vellosidades con deposición de sustancia fibrinoide en placentas de pacientes con SAF tratadas (flechas). En la parte superior derecha una vellosidad edematizada (estrella). H-E 10X.

Edema

El ANOVA demostró que existen diferencias significativas entre las placentas asociadas a SAF y la placenta control (p<0,0001), así como entre las regiones analizadas (p=0,0448). En la tabla 2 se muestra que las placentas patológicas presentaron un porcentaje mayor de vellosidades edematizadas (Figura 2) en comparación a la placenta control. Es importante mencionar, que la mayor proporción de estas vellosidades afectadas (8.3%) se concentraron en las regiones centrales de la placenta (datos no mostrados).

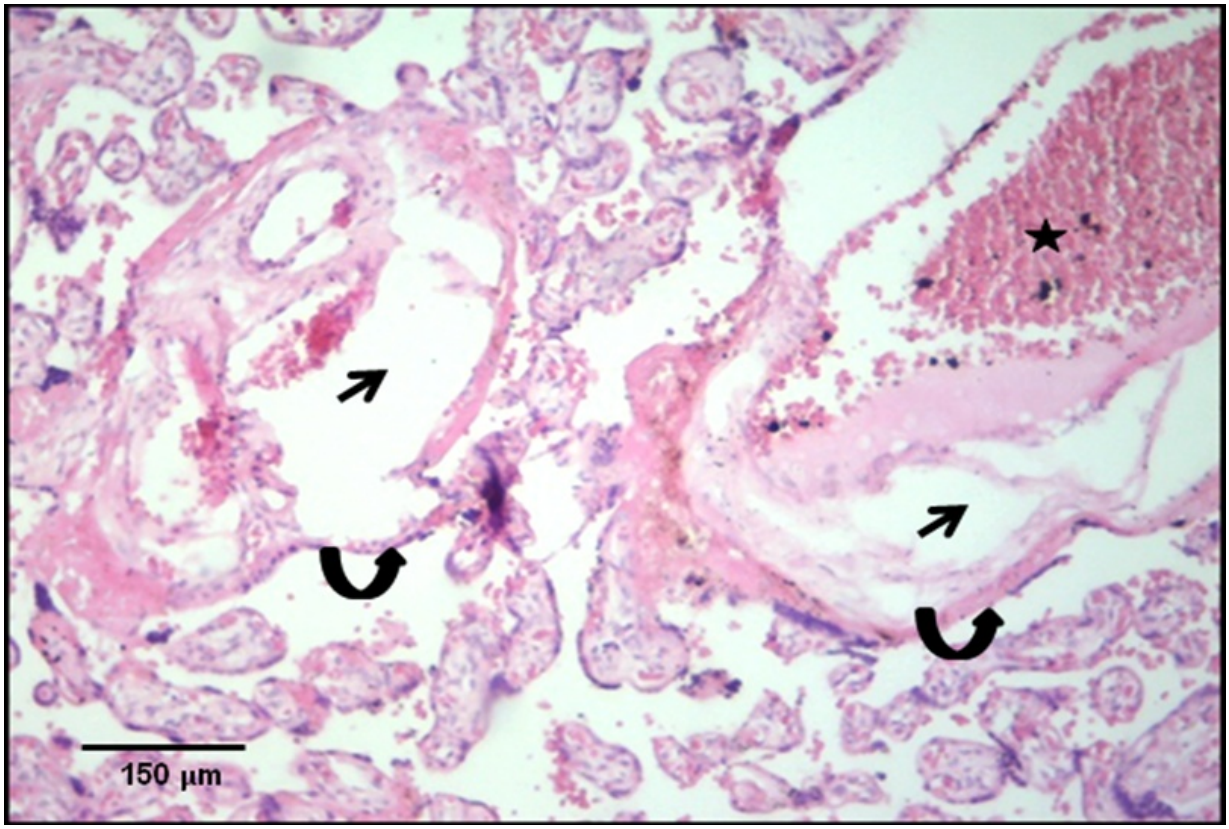


Figura 2. Vellosidades con signos de edema en placentas de pacientes con SAF tratadas (flechas).
Nótese además la degeneración del trofoblasto velloso (flecha curva) y la congestión vascular (estrella). H-E 10X.

Fibrosis

Con respecto a esta variable, existen diferencias significativas entre las placentas asociadas a SAF y la placenta control ($p<0,0001$), así como entre las regiones consideradas ($p=0,0004$). En la tabla 2 se evidencia que las placentas patológicas presentaron un porcentaje mayor de fibrosis (Fig. 3) que la placenta control. Por otra parte, se observó que los cortes histológicos tomados de la región periférica (datos no mostrados) mostraron mayor porcentaje de fibrosis (1.3%) que los tomados de la región central (1.1%).

Tabla 2. Porcentaje de vellosidades afectadas con lesiones estromales y trofoblásticas en placenta control y placentas asociadas a SAF

Lesiones	Placenta control (%)	N	Tukey	Placentas SAF (%)	N	Tukey
Sustancia fibrinoide	9.23	22	B	11.33	43	A
Edema	1.45	22	B	8.77	43	A
Fibrosis	0.96	22	B	1.40	43	A
Nódulos sincitiales	21.68	22	B	34.07	43	A

N = número de láminas observadas

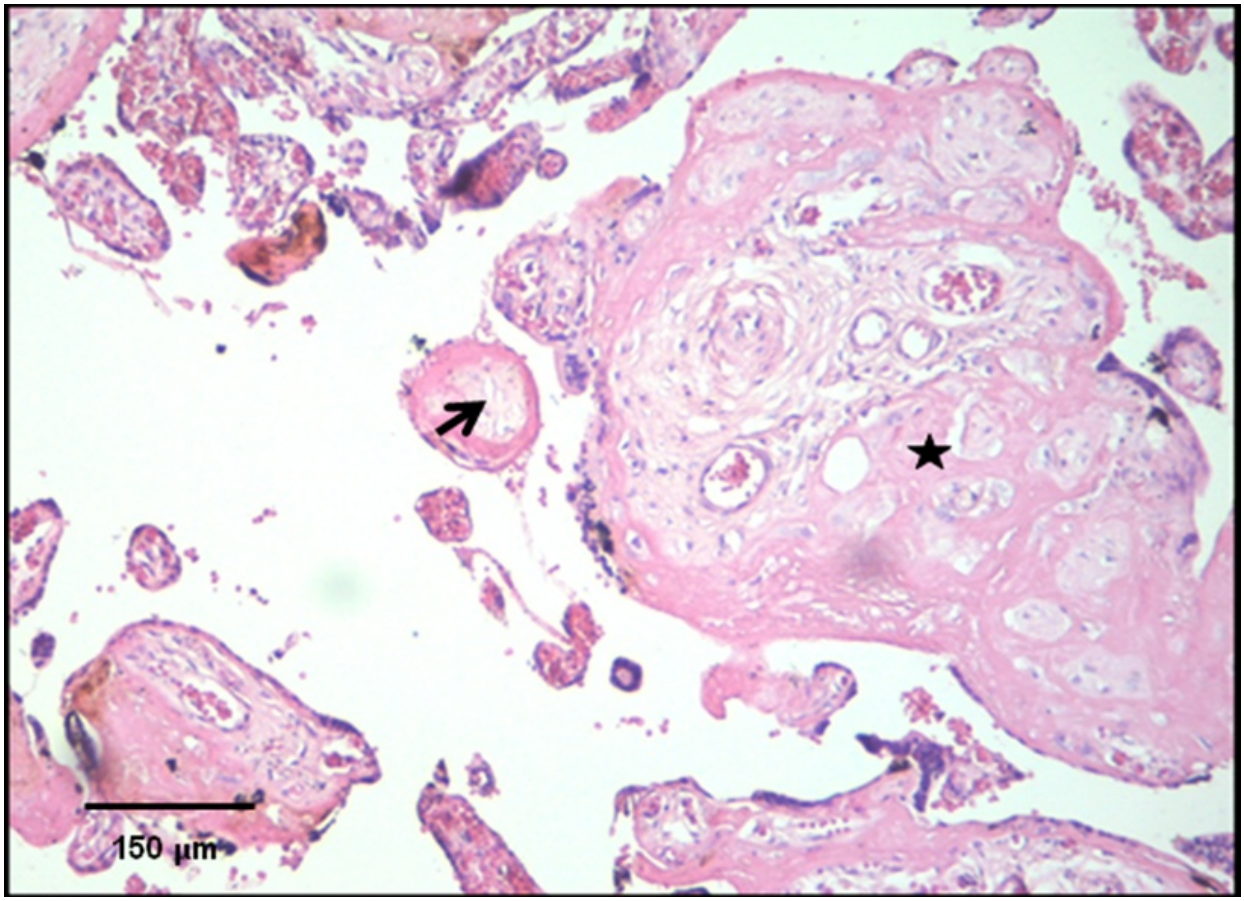


Figura 3. Vellosidad fibrótica en una placenta de gestante con SAF tratada (flecha).

Se muestra además un infarto placentario (estrella). H-E 10X.

Nódulos sincitiales

El ANOVA mostró que existen diferencias significativas entre las placentas asociadas a SAF y la placenta control ($p<0,0001$), pero no entre las regiones ($p=0,7756$). En la tabla 2 se observa que las placentas patológicas mostraron un porcentaje mayor de vellosidades afectadas con nódulos sincitiales (Fig. 4) que la placenta control.

Además de los nódulos sincitiales antes descrito, otras lesiones observadas (más no cuantificadas) en algunas vellosidades asociadas a SAF, fue la degeneración del trofoblasto y la congestión vascular (Fig. 2). Así mismo, en el espacio intervelloso de estas placentas se evidenciaron numerosos infartos (Fig. 3) dispersos en la totalidad de la lámina.

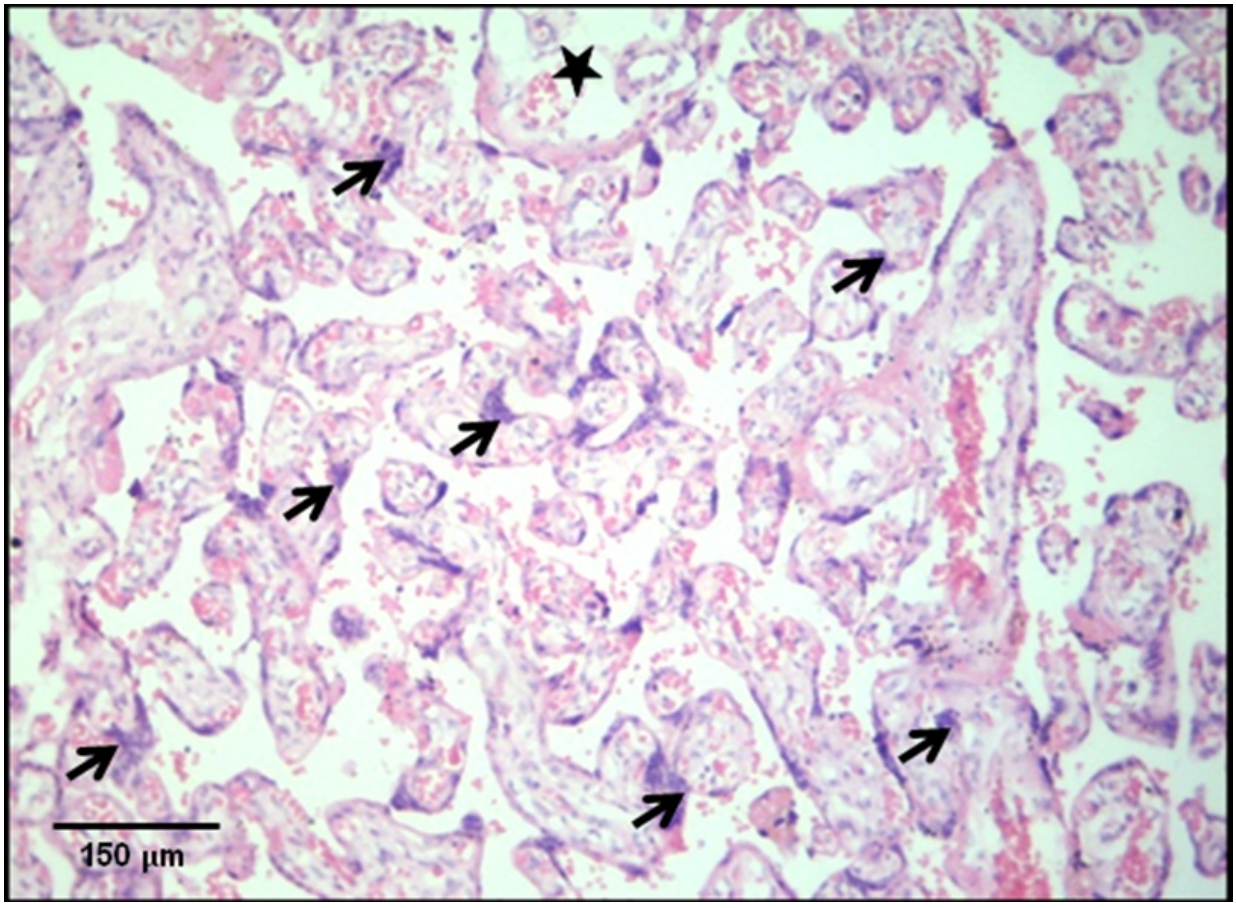


Figura 4. Vellosidades placentarias con nódulos sincitiales (flechas) en gestante con SAF tratada.
En la parte superior una vellosidad con signos de edema (estrella). H-E 10X.

DISCUSIÓN

La arquitectura del árbol velloso cambia drásticamente durante la gestación. En las primeras semanas de desarrollo, la placenta consiste en vellosidades mesenquimáticas, tiempo después se forman las vellosidades troncales, las vellosidades intermedias inmaduras y maduras, para finalmente dar origen a vellosidades terminales con abundantes membranas vasculosincitiales, necesarias para el intercambio de nutrientes y gases entre la madre y el feto. Este proceso de maduración placentaria es un prerrequisito para el desarrollo y crecimiento fetal, es por ello que la primera variable en ser analizada fue la inmadurez, la cual se determina por la prevalencia de vellosidades intermedias inmaduras (>5%).

Al respecto, el análisis estadístico mostró diferencias significativas en tres de los cuatro tipos de vellosidades coriales, evidenciándose en las placentas de gestantes con SAF tratadas, una mayor proporción de vellosidades intermedias inmaduras y maduras, así como un menor porcentaje de vellosidades terminales, en comparación al control. Sin embargo, el porcentaje de vellosidades intermedias inmaduras observado en las placentas patológicas no superaron el 5% (límite de normalidad). De igual manera, el resto de los porcentajes obtenidos se ubicaron dentro de los rangos establecidos[22,23]. Estos resultados indican madurez placentaria de acuerdo a la edad gestacional, tanto en la placenta control como en las asociadas a SAF, lo cual coincide con lo señalado en otros estudios[24,25] en los cuales se reporta predominio de vellosidades terminales y desarrollo placentario adecuado en gestantes con SAF bajo terapia antitrombótica.

En contraste, Vora y col.[26] han reportado insuficiencia placentaria, calcificaciones y fibrosis vellosa, en gestantes con trombofilias no tratadas. Además, se describe que en estos casos, el porcentaje de embarazos exitosos es bajo ubicándose entre 10 y 20%[27]. En nuestro estudio, creemos que la terapia antitrombótica pudo brindar un efecto beneficioso contribuyendo a la maduración de la placenta, y a la obtención de recién nacidos vivos. Sin embargo, cabe señalar que estos tratamientos son empíricos y muchas veces controversiales, puesto que no se conocen con precisión los mecanismos de acción en la placenta[28]. De manera, que la terapia farmacológica debe ser individualizada según las características epidemiológicas y clínicas de cada gestante[29,30].

La sustancia fibrinoide es un componente no fibroso y relativamente homogéneo, que puede ser considerado un producto de secreción del citotrofoblasto o bien un derivado del plasma materno[23]. En la placenta normal a término es común observar pequeños depósitos de fibrinoide o fibrina perivellosa, como consecuencia de áreas

de turbulencia del flujo sanguíneo intervelloso[31,32]. Sin embargo, una deposición excesiva puede estar asociado a una hipo-perfusión placentaria o ser consecuencia de una reacción inmunológica[21,33].

La deposición masiva de fibrina perivellosa (DMFPV) a nivel de la placa basal, es una entidad que ha sido descrita en placentas de gestantes con SAF tratadas, en estos casos, las vellosidades coriales se encuentran sepultadas en dicha sustancia y el espacio intervelloso se oblitera impidiendo el intercambio de gases y nutrientes, asociándose a muerte fetal, restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino[16,25,34,35]. Esta DMFPV está relacionada con las alteraciones en el flujo sanguíneo, el daño del trofoblasto provocado por la unión de los anticuerpos circulantes, y la reducción en la expresión de la proteína anticoagulante placentaria anexina V[10,25].

En este trabajo, el incremento de esta lesión fue leve, no evidenciándose zonas con deposición masiva de fibrina o fibrinoide perivelloso. Este incremento de vellosidades afectadas (11,33%) en las placentas asociadas a SAF, puede deberse a una reacción inmune que no fue extensiva a todo el trofoblasto velloso, así como a una leve hipoxia provocada posiblemente por la congestión vascular y los infartos aquí observados. Ambos eventos conllevan a la degeneración del trofoblasto, con la subsecuente deposición de sustancia fibrinoide, no sólo en la periferia de la vellosidad, sino además en el estroma de la misma.

Una de las lesiones que obtuvo mayor presencia en las placentas asociadas a SAF, fue el edema, afectando aproximadamente a un 8% de las vellosidades coriales. Si bien, la fisiopatología del edema no está totalmente aclarada[36,37], una de las teorías señala que la degeneración o necrosis del sincitio puede conducir a depósitos de fibrina, estos coágulos o tapones formados permiten el paso de macromoléculas y agua desde el espacio intervelloso hacia el estroma[21]. Esta acumulación de fluido puede en el transcurso del tiempo ejercer presión sobre los capilares sanguíneos y colapsarlos, lo cual interfiere con la llegada de nutrientes y gases al feto[38].

En base a este mecanismo, inferimos que los altos porcentajes de edema acá mostrados pueden estar asociados a la degeneración del trofoblasto, ya que se ha postulado que los AFL pueden afectar a estas células, provocando inflamación[39] y muerte[6,40], además de producir daño directo sobre el endotelio vascular conduciendo a la disolución de las uniones o a la formación anormal de éstas[41]. Así mismo, se ha señalado a la vasculitis útero-placentaria[14] como una de las entidades más frecuentes en las gestantes con SAF tratadas, este proceso inflamatorio ocasionaría la disrupción del endotelio vascular y el subsecuente edema.

El edema velloso placentario ha sido correlacionado con la muerte fetal[17] y en los casos en que el feto sobrevive, con daños neurológicos y motores en la infancia[42-45]. Es por ello, que la detección y cuantificación del edema merece especial atención. Ante la presencia de hipoxia antenatal, placentomegalia, corioamnionitis y un alto porcentaje de vellosidades edematizadas, se debe considerar el seguimiento del recién nacido y del infante durante los primeros años de vida, con la participación de un equipo multidisciplinario[44,45].

En cuanto al porcentaje de vellosidades con fibrosis, se encontró una mayor cuantía de vellosidades terminales afectadas en placentas asociadas a SAF que en la placenta control. No obstante, las diferencias son mínimas y no superan los valores establecidos[31]. Resultados similares han sido expuestos por Hasbun y col[46]. Sin embargo, en otros estudios[15,25] se han reportado numerosas vellosidades fibróticas que en algunos casos estaban sepultadas en masiva sustancia fibrinoide, constituyendo verdaderos infartos placentarios, asociándose esto a condiciones de hipoxia grave y muerte fetal. En nuestro caso, los bajos porcentajes expuestos solo hacen referencia a las vellosidades terminales afectadas en forma aislada, sin considerar aquellas incluidas en los infartos.

Los nódulos sincitiales son especializaciones del sincitiotrofoblasto, caracterizados por una acumulación de núcleos con cambios apoptóticos. Al respecto, en las placentas de gestantes con SAF tratadas se evidenció una mayor proporción de vellosidades con nódulos sincitiales (34.07%) en comparación al control (21.68%). Este hallazgo coincide con lo reportado en otros estudios[15,25,47,48] en los que además se señala que el incremento de esta lesión indica hipo-perfusión placentaria, vinculada a la trombosis vascular vellosa observada en gestantes con SAF tratadas y no tratadas. En la presente investigación, no evidenciamos trombosis vascular, pero sí otras lesiones como la congestión y los infartos, las cuales pueden contribuir a establecer un ambiente con bajas tensiones de oxígeno, ocasionando un incremento de vellosidades afectadas con nódulos sincitiales.

En conclusión, ante la evidencia de los resultados aquí expuestos, en las placentas de gestantes a término con SAF tratadas se pudo observar un mayor porcentaje de vellosidades afectadas con deposición de sustancia fibrinoide, fibrosis y nódulos sincitiales, siendo el edema la más significativa. Además se encontró un patrón de maduración vellosa acorde a la edad gestacional. Inferimos que si bien la terapia antitrombótica combinada no logra impedir la aparición de estas lesiones en la placenta, puede reducir su porcentaje e intensidad, lo cual contribuye a la culminación exitosa del embarazo permitiendo la obtención de recién nacidos vivos como se muestra en este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Al personal médico y administrativo que labora en el servicio de prenatal patológico del HCM, al Histo-tecnólogo Otoniel Sandoval por el procesamiento de los tejidos placentarios y a la Coordinación administrativa de la Universidad de Carabobo- Sede Aragua por el fondo institucional de funcionamiento al CIADANA.

REFERENCIAS

1. Meschengieser S, Sánchez-Lucero A. Síndrome antifosfolípido obstétrico. Rev SAEGRE. 2011; 18(3):20-29.

2. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and pregnancy complications. Int J Mol Sci. 2015; 16(12): 28418-28428.

3. Chauleur C, Galanaud JP, Alonso S, Cochery-Nouvellon E, Balducchi JP, Marès P, Fabbro-Peray P, Gris JC. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. J Thromb Haemost 2010; 8(4):699-706.

4. Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, Coulam CB. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. Fertil Steril. 2010; 93(7):2441-2443.

5. Skrzypczak J, Rajewski M, Wirstlein P, Gozdziewicz T, Zimmer M, Wolczynski S, Leszczynska-Gorzelak B, Breborowicz G, Ludwikowski G. Frequency of antiphospholipid syndrome in women with pregnancy loss in multicenter study in Poland. Ginekol Pol. 2011; 82(10):749-754.

6. Viall CA, Chen Q, Liu B, Hickey A, Snowise S, Salmon JE, Stone PR, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies internalised by human syncytiotrophoblast cause aberrant cell death and the release of necrotic trophoblast debris. J Autoimmun. 2013; 47:45-57.

7. Pantham P, Heazell AE, Mullard G, Begley P, Chen Q, Brown M, Dunn WB, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies alter Cell-Death-Regulating Lipid Metabolites in First and Third Trimester Human Placentae. Am J Reprod Immunol. 2015; 74(2):181-199.

8. Schwartz N, Shoenfeld Y, Barzilai O, Cervera R, Font J, Blank M, Yacobi S, Patlas N, Cohen A, Mevorach D, Ornoy A. Reduced placental growth and hCG secretion in vitro induced by antiphospholipid antibodies but not by anti-Ro or anti-La: studies on sera from women with SLE/PAPS. Lupus. 2007; 16(2):110-120.

9. Di Simone N, Castellani R, Caliandro D, Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. Fertil Steril. 2002; 77 (4):805-811.

10. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, Harpel PC. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome- A possible thrombogenic mechanism. N Engl J Med. 1997; 337(3):154-160.

11. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Taatjes DJ. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis. Lupus. 2010; 19(4):460-469.

12. Glasnovic M, Bosnjak I, Vcev A, Soldo I, Kosuta M, Lenz B, Glasnovic-Horvatic E, Soldo-Butkovic S, Micunovic N. Antibody profile of pregnant women with antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome after treatment with low dose aspirin and low-weight-molecular heparin. Coll Antropol. 2007;31(1):173-177.

13. Serrano F, Nogueira I, Borges A, Branco J. Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a portuguese population. Acta Reumatol Port. 2009; 34(3):492-497.

14. Salafia CM, Cowchock FS. Placental pathology and antiphospholipid: a descriptive study. Am J Perinatol 1997; 14(8):435-441.

15. Van Horn JT, Craven C, Ward K, Branch DW, Silver RM. Histologic features of placentas and abortion

specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid like syndromes. Placenta. 2004; 25(7):642-648.

16. Skrzypczak J1, Jasinski P, Wirstlein P, Gozdziewicz T, Rajewski M. Histologic changes in placenta and chorion of women with antiphospholipid syndrome and inherited thrombophilia. Ginekol Pol. 2011; 82(9):652-663.

17. Castejón OC, Ali S, Canache L. El edema de la vellosidad placentaria en los casos de muerte fetal. Gac Med Caracas 2006; 114 (4): 291-299.

18. Pinar H, Goldenberg RL, Koch MA, Heim-Hall J, Hawkins HK, Shehata B, Abramowsky C, Parker CB, Dudley DJ, Silver RM, Stoll B, Carpenter M, Saade G, Moore J, Conway D, Varner MW, Hogue CJ, Coustan DR, Sbrana E, Thorsten V, Willinger M, Reddy UM. Placental findings in singleton stillbirths. Obstet Gynecol. 2014; 123: 325-336.

19. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an International Workshop. Arthritis Rheum 1999; 42(7):1309-1311.

20. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl): e691S-736S.

21. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta. 4ta edición. New York: Springer-Verlag, 2000.

22. Sen D, Kaufmann P, Schweikhart G. Classification of human placenta villi. II Morphometry. Cell Tissues Res. 1979; 200(3): 425-434.

23. Baergen RN. Manual of pathology of the human placenta. 2da edición. New York: Springer, 2011.

24. Correa A, Valderrama O, Angel R, Sáez J, Villablanca E. Síndrome antifosfolípido y embarazo. Rev Chil Obstet Ginecol 2002; 67(3): 196-202.

25. Sebire NJ, Backos M, Goldin RD, Regan L. Placental massive perivillous fibrin deposition associated with antiphospholipid antibody syndrome. BJOG. 2002; 109(5): 570-573.

26. Vora S, Shetty S, Khare M, Ghosh K. Placental histomorphology in unexplained foetal loss with thrombophilia. Indian J Med Res. 2009; 129(2):144-149.

27. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. Hum Reprod 1995; 10(12): 3301-3304.

28. Tong M, Viall CA, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies and the placenta. A systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. Human Reproduction Update. 2015; 21(1): 97-118.

29. Hoppe B, Burmester GR, Dörner T. Heparin or aspirin or both in the treatment of recurrent abortions in women with antiphospholipid antibody (syndrome). Curr Opin Rheumatol. 2011; 23(3): 299-304.

30. Castillo M, Girón J, Cabrera J. Patrón clínico en gestantes con síndrome antifosfolipídico (SAF). Rev Obstet Ginecol Venez. 2014; 74(1): 3-9.

31. Castejón OC, López A, Pérez L, Castejón O. Presencia de alteraciones histopatológicas en vellosidades placentarias normales en Maracay. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2009; 60(3): 237-246.

32. Fox H. Macroscopic abnormalities of the placenta. Pathology of the placenta. London: WB Saunders, 1997.

33. Romero R, Whitten A, Korzeniewski SJ, Than NG, Chaemsaithong P, Miranda J, Dong Z, Hassan SS, Chaiworapongsa T. Maternal floor infarction/massive perivillous fibrin deposition: a manifestation of maternal antifetal rejection?Am J Reprod Immunol. 2013; 70(4):285-298.

34. Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid

antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. Obstet Gynecol. 2003; 101(2): 258-263.

35. Katzman PJ, Genest DR. Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition: histological definitions, association with intrauterine fetal growth restriction, and risk of recurrence. Pediatr Dev Pathol. 2002; 5(2): 159-164.

36. Bellini C, Rutigliani M, Boccardo F, Campisi C, Bellini T, Bonioli E, Fulcheri E. Are there lymphatic vessels in the placenta?. Lymphology. 2012; 45(1):34-36.

37. Roncati L, Barbolini G, Pusiol T, Piscioli F, Maiorana A. New advances on placental hydrops and related villous lymphatics. Lymphology. 2015; 48(1):28-37.

38. Kovalovszki L, Villányi E, Benkó G. Placental villous edema: a possible cause of antenatal hypoxia. Acta Paediatr Hung. 1990; 30(2): 209-215.

39. Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C, Rahman A, Joyce SK, Panda B, Paidas MJ, Abrahams VM. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. Am J Reprod Immunol. 2009; 62(2):96-111.

40. Harper BE, Wills R, Pierangeli SS. Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome. Int J Clin Rheumtol. 2011; 6(2):157-171.

41. Fernández-Llanio N, Alegre-Sancho J, Chalmeta-Verdejo C, Fernández-Carballido C, Román-Ivorra J. Terapias homonales, fertilidad y embarazo en el síndrome antifosfolipídico. Reumatol Clin. 2006; 2 (2): 90-106.

42. Mehta R, Nanjundaswamy S, Shen-Schwarz S, Petrova A. Neonatal morbidity and placental pathology. Indian J Pediatr. 2006; 73(1):25-28.

43. Redline RW, Minich N, Taylor HG, Hack M. Placental lesions as predictors of cerebral palsy and abnormal neucognitive function at school age in extremely low birth weight infants (<1kg). Pediatr Dev Pathol. 2007; 10(4):282-292.

44. Balanian NC, Mazzitelli NG, Solana C, Dinerstein A. Patologías placentarias y lesiones de la sustancia blanca cerebral detectadas por ultrasonografía en recién nacidos prematuros de muy bajo peso dentro de las 72 hs de vida. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sarda. 2007; 26(2): 64-72.

45. Gutiérrez C, Beltramo P, Scavone C. Hallazgos placentarios en casos de parálisis cerebral. Arch Pediatr Urug. 2009; 80(3):178-183.

46. Hasbun J, Conte G, Sepúlveda W, Manríquez M, Martínez J. Síndrome antifosfolípidos y trombocitopenia materna en gemelar bicoriónico con restricción fetal grave. Rev Chil Obstet Ginecol. 2006; 71(6): 417-424.

47. Levy RA, Awad E, Oliveira J, Porto LC. Placental pathology in antiphospholipid syndrome. Lupus. 1998; 7 Suppl 2:S81-85.

48. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. Autoimmun Rev. 2015; 14(5):446-471.

CORRESPONDENCIA:
Lic. Msc. Ángela López.
Profesora Asociada de Morfología del Departamento de Ciencias Morfofisiológicas de la Universidad de Carabobo.
Investigadora del Laboratorio de Microscopía Electrónica del Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA).
Maracay-Edo Aragua.
Venezuela.
Email: anjoslo75 @ hotmail.com

Comentario del revisor Prof. Sandro Bustamante, M.Sc. Programa de Farmacología Molecular y Clínica. ICBM – Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

Se trata de un trabajo en el que los resultados son claros y las tablas están bien elaboradas, son comprensibles y aportan información al lector.
La discusión es consistente con los objetivos y los resultados descritos por los autores.

Comentario de la revisora Dra. María Jesús Coma. Especilista en Histopatología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Burgos. España

Las lesiones vasculares placentarias, ya sea que afecten a los vasos maternos o a los fetales son un tema controvertido tanto para ginecólogos como neonatólogos. Es una entidad muy frecuente que puede poner en riesgo tanto la salud de la madre como del feto.

Son numerosas las enfermedades de la madre que son capaces de provocar cambios vasculares subyacentes a la mala perfusión placentaria, destacando entre ellas desde la pre-eclampsia, a las trombofilias, incluyendo hiperlipidemias diabetes mellitus y coagulopatias requieren estecho control gestacional, pues pueden ser causa tanto de muerte materna como fetal.

Estos trastornos suelen asociarse además a un incremento de la incidencia de parto prematuro, recién nacido con retraso del crecimiento intrauterino y diversas lesiones cerebrales del tipo de encefalopatía hipóxico-isquémica y parálisis cerebral.

Este trabajo consitutye un aportación más al conocimiento de la patología vascular placentaria.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

ENCUESTA TELEFÓNICA DE INCONTINENCIA URINARIA SINTOMÁTICA EN ANCIANOS AMBULATORIOS EN ARGENTINA

Jose R. Jauregui MD. PhD., Carlos G. Musso, MD. PhD.
Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires. Argentina

profejauregui @ gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;2:23-30.

Comentario de la revisora Dra Romina K. Rubin. Especialista en Geriatría y Gerontología. Directora Médica del Hogar Ledor Vador. Buenos Aires, Argentina.

Comentario de la revisora Dra Micaela Tassara. Especialista en Geriatría y Gerontología. Hogar Ledor Vador. Buenos Aires, Argentina

---

RESUMEN

Objetivos: 1) Determinar la prevalencia de la Incontinencia Urinaria, y sus impactos sobre la calidad de vida en una cohorte ambulatoria anciana, afiliada a un gran hospital académico en Argentina. 2) Poner a prueba la viabilidad de una encuesta telefónica en este grupo de edad en nuestro país.

Método: Se realizó una encuesta telefónica estructurada a 400 ancianos seleccionados aleatoriamente de la base de datos del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Los participantes eran elegibles si tenían más de 65 años, con por lo menos un año de atención en la Institución, y eran capaces de responder sin ayuda.

Resultados: Se estableció contacto con 236 sujetos (54% de tasa de respuesta). La prevalencia encontrada fue de 9% en el último mes. Se documentó una alta prevalencia de síntomas de incontinencia urinaria en ancianos en esta muestra argentina, similar a la publicada en otros contextos. Concluimos que este tipo de encuesta que aplicamos a la población es una buena forma de realizar preguntas a los ancianos, lográndose una satisfactoria tasa de respuesta.

PALABRAS CLAVE: Incontinencia urinaria. Ancianos. Ambulatorios

---

SUMMARY:

Purpose: 1) To determine the prevalence of Urinary Incontinence, and it's impacts on quality of life in an elderly ambulatory cohort, affiliated to a large academic hospital in Argentina. 2) To test the feasibility of a telephone survey in this age group in our country.

Method: A structured telephone survey was administered to 400 elderly people randomly selected from Hospital Italiano de Buenos Aires database. Participans were elegible if they were over 65 years old, with at least one year of assistance in our Institution, and were capable of answering without help.

Results: 236 subjects were contacted (54% response rate). The prevalence found was 9% in the last month.is a high prevalence of urinary incountinence symptoms in elderly people in this Argentinean sample, similar to that published in other settings. We conclude that this kind of survey we applicate to the population is a good way of performed questions to elderly people, and the rate of response was satisfactory.

KEY WORDS: Urinary incontinence. Elderly. Ambulatory.

INTRODUCCIÓN

La Incontinencia de orina (IO) en personas mayores de 65 años es considerada uno de los grandes síndromes geriátricos debido a que comparte sus características de múltiples causalidades, no tener tratamientos simples o únicos, y siempre necesitar soporte humano en algún momento de su evolución[1].

La ocurrencia de la misma en la población mayor en diferentes estadísticas consultadas oscila desde un 5% a un 100% dependiendo de la población evaluada, en mujeres varía entre 25 y 45% al menos una vez en el último año, y entre 17 y 21% en hombres mayores de 60 años. La relación entre hombres y mujeres es de un tercio hasta los 80 años, y luego tiende a converger[2].

La IO permanece poco detectada o reconocida por el personal de salud en todo el mundo El conocimiento general del problema de parte de los médicos generales, clínicos o médicos de familia es pobre, es un tema sobre el cual no se indaga y los pacientes en general y sobre todo al principio de los síntomas no consultan por vergüenza o porque asumen que es un problema de la vejez. Es así que hay series publicadas (Gran Bretaña) donde las enfermeras consultaban a los pacientes que ellas detectaban como incontinentes sobre si lo habían hablado con sus médicos, y solo el 7% de las personas, la mayoría mujeres, contestaban que sí lo habían hablado, o habían sido interrogadas directamente por su médico de cabecera acerca de estos síntomas[3].

En una encuesta en Estados Unidos de Norteamérica (Harris et al) hecha en una población multiétnica, solo el 45% de las mujeres y 22% de los hombres que reportaron

incontinencia al menos una vez por semana, nunca consultaron por ella en el sistema de salud. En pacientes sanos ambulatorios la prevalencia es más baja, 5-30%, y en internaciones de pacientes con demencia senil avanzada, su ocurrencia es en el 100% de los casos. La severidad de los casos también aumenta con la edad[4].

En la Argentina no hay estudios de prevalencia de síntomas de incontinencia de orina en población anciana ambulatoria autónoma de ambos sexos. Es por eso que decidimos realizar una encuesta de prevalencia, por vía telefónica, para detectar la prevalencia y el impacto que genera la incontinencia de orina en nuestra población. Es necesario también conocer que en la Argentina la población mayor de 65 años es el 10% de la población general, que en las grandes ciudades se acerca al 17% y que los patrones demográficos del país se están comportando como los países desarrollados.

Objetivos

1) Determinar la prevalencia de Incontinencia Urinaria, y su impacto en la calidad de vida, en una población de ancianos ambulatorios afiliados a un Plan de Salud pre-pago en Argentina.

2) Testear la utilidad de una encuesta telefónica en este grupo de edad en nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del trabajo es de tipo corte transversal. Se administró una encuesta estructurada vía telefónica a 400 personas ancianas, seleccionadas aleatoriamente por randomización de la base de datos del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Los participantes eran elegibles si eran mayores de 65 años, sanos y autónomos, que llevaran al menos un año de afiliados al Plan de Salud y que fueran capaces de constatar la encuesta sin asistencia. Con una muestra de 400 personas y una tasa de respuesta estimada del 50%, el estudio tenía un poder de 80% con un alfa = 0.05 para detectar la prevalencia de incontinencia urinaria en una cohorte ambulatoria de pacientes ancianos sanos y autónomo.

La encuesta se diseño en base a las preguntas clásicas del ICIQ-IU acerca de síntomas compatibles con pérdidas urinarias involuntarias (ICQ-IU, Avery et al, 2004) y los síntomas de esfuerzo o urgencia se definieron de acuerdo a si las pérdidas estaban relacionadas con el esfuerzo o con urgencia o ambas.

Se definió como episodio de incontinencia urinaria a aquel que era involuntario, por uretra, objetivable por la persona y que le causaba alguna molestia psicológica o social, de acuerdo a la definición de la SIC, 2002.

Se definió incontinencia de urgencia (IOU) como aquella pérdida producida involuntariamente asociada a urgencia miccional, falta de capacidad para posponer el vaciado vesical y necesidad imperiosa de orinar.

Se definió incontinencia de esfuerzo o por stress (IOE) como aquella pérdida producida involuntariamente al realizar actividades que aumentan la presión intraabdominal, tales como toser, reírse o agacharse.

Se definió incontinencia por rebosamiento (IOREBO) como aquella pérdida involuntaria de orina producida por goteo y asociada a retención urinaria.

Se definió incontinencia funcional (IOF) como aquella pérdida de orina involuntaria asociada a situaciones externas al aparato urogenital de la persona, y relacionada con su entorno u limitación en su movilidad. Y finalmente se definió incontinencia de orina mixta (IOM) a aquella que reportaba síntomas de urgencia y esfuerzo[5].

El personal que administró la encuesta eran enfermeras del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires y médicos de familia del mismo hospital. Se entrenaron por una semana con un médico geriatra para realizar las preguntas de la misma manera y sin apreciaciones subjetivas. Los administradores eran dos médicos de familia y dos enfermeras especializadas en medicina familiar y comunitaria.

La encuesta se realizó juntamente con preguntas sobre prácticas preventivas de vacunación, mamografías periódicas entre otras otras para evitar el rechazo de la misma por vergüenza o incomodidad de los encuestados sobre este tópico en particular. A todos los encuestados se les envió un sobre por correo un mes antes avisándoles que se los iba a llamar desde el hospital, y dándoles los nombres de quiénes lo iban a llamar, agradeciendo su participación. En el momento que contestaban el teléfono y daban su acuerdo se tomó esto como su consentimiento para realizar las mismas.

RESULTADOS

De 400 personas contactadas por teléfono, 136 no pudieron ser contactados después de tres intentos o llamados, 264 contestaron el teléfono (tasa de respuesta del 66%), 48 rehusaron hacerla (12%), y 216 aceptaron contestar y completar la encuesta (54%) (Tabla 1).

Tabla 1: Selección de la muestra

	Número	Proporción
Población randomizada total	400	100
No contactados en tres intentos telefónicos	136	44%
Contactados	264	66%
Rehusaron hacerla	48	46%
Respondieron	216 (140 hombres, 76 mujeres)	54% (65% hombres, 35% mujeres)

Los pacientes que rechazaron tenían características sociodemográficas similares a los que participaron. edad media fue de 71 años, con una variabilidad entre 65 y 93. 140 (65%) de los participantes fueron mujeres y 76 (35%) hombres.

La incidencia a lo largo de la vida de incontinencia urinaria fue de 30% en las mujeres y 10% en hombres (20% global). Durante el año previo la incidencia fue de 21% y 5% respectivamente, y durante el mes previo 16% en mujeres y 2% en hombres tuvieron al

menos un episodio. Si tomamos ambos sexos es del 20, 13 y 9% respectivamente. Nosotros decidimos que este dato del mes anterior era nuestra prevalencia de incontinencia de orina (Tabla 2).

Tabla 2: Incidencia de incontinencia de orina

Incidencia	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
A lo largo de la vida	10%	30%	20%
Año previo	5%	21%	13%
Mes previo	2%	16%	9%

De las 216 personas, solo 63 (29%) fueron interrogados por sus médicos de cabecera acerca del problema, 15 (7%) de ellos había consultado espontáneamente por este trastorno. 17 (8%) personas estaban bajo algún tipo de tratamiento por incontinencia urinaria, 13 (6%) había alterado su vida social y 11 (5%) había alterado específicamente su vida íntima por su incontinencia. 4 (2%) tenían síntomas de incontinencia funcional, y 13 mujeres (6%) tenían pérdidas nocturnas (Tabla 3).

Tabla 3: Síntomas urinarios y relacionados

Fueron interrogados alguna vez por IO	63	29%
Habían consultado espontáneamente	15	7%
Estaban bajo tratamiento	17	8%
Habían alterado su vida social	13	6%
Habían alterado específicamente su vida íntima por su incontinencia	11	5%

Síntomas de incontinencia por esfuerzo o stress fueron detectados en 39 mujeres (18%), y en 6 hombres (3%), Síntomas de urgencia fueron detectados en 26 mujeres (12%), y en 7 hombres (2%) respectivamente. De las personas que contestaron afirmativamente en las respuestas de IOU y en las de IOE, 13 (6%) de las mujeres y 2 (1%) de los hombres tenían síntomas superpuestos entre dos tipos de incontinencia (Tabla 4).

Tabla 4: Evaluación de los síntomas de infección de orina (IO) telefónicamente

Evaluación de Incontinencia de Stress			
IOE	Mujeres (39)	Hombres (6)	Totales (45)
	18%	3%	21%
Evaluación de incontinencia de Urgencia			
IOU	Mujeres (26)	Hombres (7)	Totales (35)
	12%	2%	18%
Otros síntomas	Mujeres	Hombres	Totales
IOREBO	0%	0%	0%
IO funcional	2%	0%	2%
IO Mixta	6%	1%	7%
Pérdidas nocturnas	6%	0%	6%

IOE: incontinencia de esfuerzo o por stress
IOU: incontinencia de urgencia
IOREBO: incontinencia por rebosamiento

Se asumió en esta encuesta que estos casos podían ser catalogados también como incontinencia mixta. No se hallaron respuestas para incontinencia por rebosamiento.

DISCUSIÓN

A pesar de que el método de encuesta telefónica en salud no es común en poblaciones hispánicas y en la Argentina, la tasa de respuesta obtenida del 66% fue satisfactoria, más aún si consideramos que el 54% de las personas encuestadas contestó la misma. Estos sujetos eran todos similares a los excluidos.

La relevancia de poder obtener respuestas en población anciana por un método accesible y de bajo costo como el teléfono, para poder tener datos sobre prácticas preventivas o detección de un problema de salud de alta prevalencia como la incontinencia de orina, hace de este método una alternativa válida en la detección y el manejo de los mismos. Poder preguntar a distancia sobre síntomas que habitualmente en nuestra población generan verguenza o disconfort, evita el rechazo a dar una respuesta negativa en la consulta clínica habitual.

La prevalencia de incontinencia urinaria en la literatura oscila entre un 5% y un 45% en población sana y autónoma[4]. Nuestros resultados están dentro de este rango (16%-2%); en mujeres y hombres respectivamente. Los síntomas de los diferentes tipos de incontinencia son menos claros a la hora de enunciar prevalencia, pero nos muestran que un 40% de las personas que padecen incontinencia son mujeres, y que la más frecuente es la por esfuerzo o sus formas mixtas.

Un hecho importante es que solo 63 personas (29%) habían consultado o habían sido interrogados por el problema por sus médicos de familia y 153 no se les había consultado nunca, o nunca se les había pesquizado este problema. Por lo tanto es remarcable el bajo interés en preguntar y buscar los síntomas de incontinencia urinaria por parte de los médicos de familia. Entonces concluimos que una encuesta telefónica es un método útil para obtener información en población anciana en la Argentina.

La prevalencia de incontinencia urinaria va desde 5% a 45% en diferentes poblaciones;

nuestros resultados muestran, en personas ancianas sanas y autónomas, estar dentro de este rango concordante con de la literatura, 2% y 16% en hombres y mujeres respectivamente, aunque impresionan ser un poco menor.

Cabe señalar el poco interés que los médicos de familia parecieron tener en preguntar y en buscar síntomas de incontinencia urinaria en nuestro sistema de salud.

Concluimos que este tipo de encuesta que aplicamos a la población es una buena forma de realizar preguntas a los ancianos, lográndose una satisfactoria tasa de respuesta.

CONFLICTOS DE INTERÉS: Los autores no comunican conflictos de interés en la realización de este trabajo

REFERENCIAS

1) Ingber M, Nagaraju P, Diokno A. Incontinence in the elderly. In Macias-Nuñez JF, Cameron S, Oreopoulos D (Eds.). The ageing kidney in health and disease. Philadelphia. Springer. 2008

2) Forciea MA, Lavizzo-Mourey R, Schwab E. Geriatric secrets. Philadelphia. Hanley & Belfus. 2000

3) Musso CG. Geriatric nephrology and the 'nephrogeriatric giants'. Int Urol Nephrol. 2002;34(2):255-6

4) Harris SS, Link, CL, Tennstedt, SL, et al. Care seeking and treatment dor urinary incontinence, in a diverse population, J Urol 2007;177(2):680-4

5) Jauregui JR, Sarsoti C, Lamm M. Incontinencia urinaria en el anciano. Buenos Aires. Delhospitalediciones. 2009

CORRESPONDENCIA:
JR Jauregui MD, PhD
Unidad de Biología del Envejecimiento
Hospital Italiano de Buenos Aires
Argentina
Mail: profejauregui @ gmail.com

Comentario de la revisora Dra Romina K. Rubin. Especialista en Geriatría y Gerontología. Directora Médica del Hogar Ledor Vador. Buenos Aires, Argentina.

El envejecimiento de la población no solo cambia la estructura de la pirámide poblacional, también genera el incremento de la prevalencia de patologías tales como la Incontinencia urinaria (IU). Si bien es cierto que existen cambios fisiológicos que favorecen su aparición, la IU no debe ser considerada como "normal" de la vejez. A pesar

de su alta prevalencia, este problema es subdiagnósticado y subtratado.

La IU es uno de los síndromes geriátricos más frecuentes en adultos mayores, impacta en muchos aspectos medico-sociales de las personas que la padecen, tales como la calidad de vida, la sexualidad, la morbilidad, y la sobrecarga de trabajo del cuidador. La valoración clínica inicial debe incluir desde evaluación, ponderación de la gravedad clínica del cuadro hasta la apreciación de las expectativas del paciente.

La vergüenza de padecer IU hace que la mayoría de los pacientes no busquen solución ni consulten, motivo por el cuál es el médico quien debe preguntar y pesquisar la presencia de signos y síntomas de este problema. El médico de atención primaria debe ser capaz de identificar apropiadamente las causas de IU de manera suficiente como para iniciar su manejo en la mayoría de los pacientes, y de poder discutir con él/ella las distintas opciones terapéuticas.

Comentario de la revisora Dra Micaela Tassara. Especialista en Geriatría y Gerontología. Hogar Ledor Vador. Buenos Aires, Argentina

La incontinencia urinaria es un problema frecuente en el adulto mayor. Se define como la perdida involuntaria de orina que origina un problema social e higiénico.

Se trata de una disfunción que se produce en personas sanas o asociada a alguna enfermedad. Aunque no se correlaciona con un pronóstico de gravedad, altera la autonomía del paciente, disminuye la autoestima y deteriora la calidad de vida. Su aparición se ve facilitada por la presencia de enfermedades cognitivas o alteración del aparato locomotor.

Es importante hacer diagnostico de esta entidad, el cual se basa en una historia clínica completa, análisis complementarios y en algunos casos procedimientos urológicos. El diagnostico de su mecanismo fisiopatológico es fundamental para poder realizar su tratamiento adecuado.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

ESCLEROSIS TUBEROSA Y AFECCIÓN RENAL: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Mariana Ciocchini[1], Sebastián Lescano[2], Andrés Rebaudi[3], Eduardo Rodriguez[4], Ricardo Heguilén[5]

[1]DAOMI, Centro Integral de Nefrología, Institución afiliada a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires, Argentina [2]Resonancia Magnética, [3]Unidad de Urología, [4]Unidad de Dermatología y [5]Unidad de Nefrología Hospital Juan A. Fernández. Buenos Aires, Argentina

Email: marianaciocchini @ gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;2:31-36.

RESUMEN

Una mujer de 27 años fue derivada a nefrología por poliuria, presentaba antecedentes de quistes renales y no tenía compromiso neurológico. Se realizó el diagnóstico de certeza de esclerosis tuberosa en la adultez a partir de dos criterios clínicos mayores conforme al "International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference" de 2012: angiomiolipomas renales y angiofibromas faciales.

La Esclerosis tuberosa es una enfermedad multisistémica, de herencia autosómica dominante con una penetrancia casi completa siendo "de novo" en la mayoría de los casos y pudiendo manifestarse de muy diversas maneras aun dentro de un mismo linaje. La morbimortalidad en los adultos está dominada por el cuadro renal seguida del respiratorio.

Este caso ilustra sobre el alto nivel de sospecha que se debe tener ante pacientes con lesiones compatibles con esta enfermedad y la importancia de la colaboración entre los especialistas para alcanzar su diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis tuberosa; Angiomiolipoma; Enfermedades renales quísticas; Angiofibroma; Hamartoma; Enfermedades pulmonares intersticiales.

SUMMARY:

A 27 year-old woman was initially referred to the division of nephrology because of polyuria and the finding of renal cysts. She did not have nervous system manifestations. According to the "2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference" the diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex (TSC) was completed.

TSC is an autosomal dominant inherited multisystem disease with nearly complete penetrance. Clinical manifestations can vary widely even in patients belonging to a same linage. The morbidity and mortality depends on renal or respiratory complications on adulthood.

This report highlight the need of a high level of suspicions in patients with manifestations compatible with this disease and shows the importance of a multidisciplinary team working together to arrive to the appropriate diagnosis.

KEY WORDS: Tuberous Sclerosis; Angiomyolipoma; Kidney Diseases, Cystic; Angiofibroma; Hamartoma; Lung Diseases, Interstitial.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa, o enfermedad de Bourneville, descripta en 1862 por von Recklinhausen, es una enfermedad multisistémica, autosómica dominante, producida por muta-ciones en el gen "tuberous sclerosis complex 1" (TSC1) localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34) que codifica la hamartina o en el gen TSC2 ubicado en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.3) que codifica la tuberina[1]; dos tercios de las mutaciones son "de no-vo" con una penetrancia cercana al 100%[2]. La incidencia es de 1/6.000 -10.000 neonatos vi-vos y la prevalencia es de 1/20.0001. La pérdida del complejo hamartina-tuberina produce la activación constitutiva del mammalian target of rapamicyn complex (mTORC); por ello, los fármacos inhibidores del mTORC han surgido como alternativas terapéuticas[3-9].

En 2012, se realizó la "International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conferen-ce" que actualizó los criterios diagnósticos y el manejo clínico de los pacientes con esclerosis tuberosa (TSC). Los criterios diagnósticos pueden ser genéticos o clínicos, dividiéndose éstos últimos en mayores y menores. El diagnóstico de certeza se realiza con el criterio genético, o con dos criterios clínicos mayores, o con un criterio clínico mayor y dos menores; en tanto que, con un criterio clínico mayor y otro menor, o con dos criterios clínicos menores, el dia-gnóstico es solo probable.

El criterio genético implica una mutación patogénica del gen TSC1 o del gen TSC2, la cual no se detecta en el 10 al 15 % de los pacientes y, justamente por ello, su ausencia no ex-cluye el diagnóstico de TSC (bajo valor predictivo negativo).

Los criterios clínicos mayores son:

1) Máculas hipomelanóticas (≥3 de al menos 5 mm);

2) Angiofibromas (≥ 3) o placa cefálica fibrosa;

3) Fibromas ungueales (≥ 2);

4) Shagreen patch (placas elongadas, generalmente en localización dorso lumbar, con aspecto de piel de naranja);

5) Hamartomas retinianos (≥ 2);

6) Displasia cortical (sistema nervioso central);

7) Nódulos subependimarios;

8) Astrocitoma de células gigantes subependimario;

9) Rabdomioma cardíaco;

10) Linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM);

11) Angiomiolipomas renales o hepáticos (>2).

Mientras que los criterios clínicos menores comprenden:

1) Lesiones en "confetti"

2) "Pits" en el esmalte dentario (>3);

3) Fibromas orales (≥2);

4) Parches arómicos retinianos,

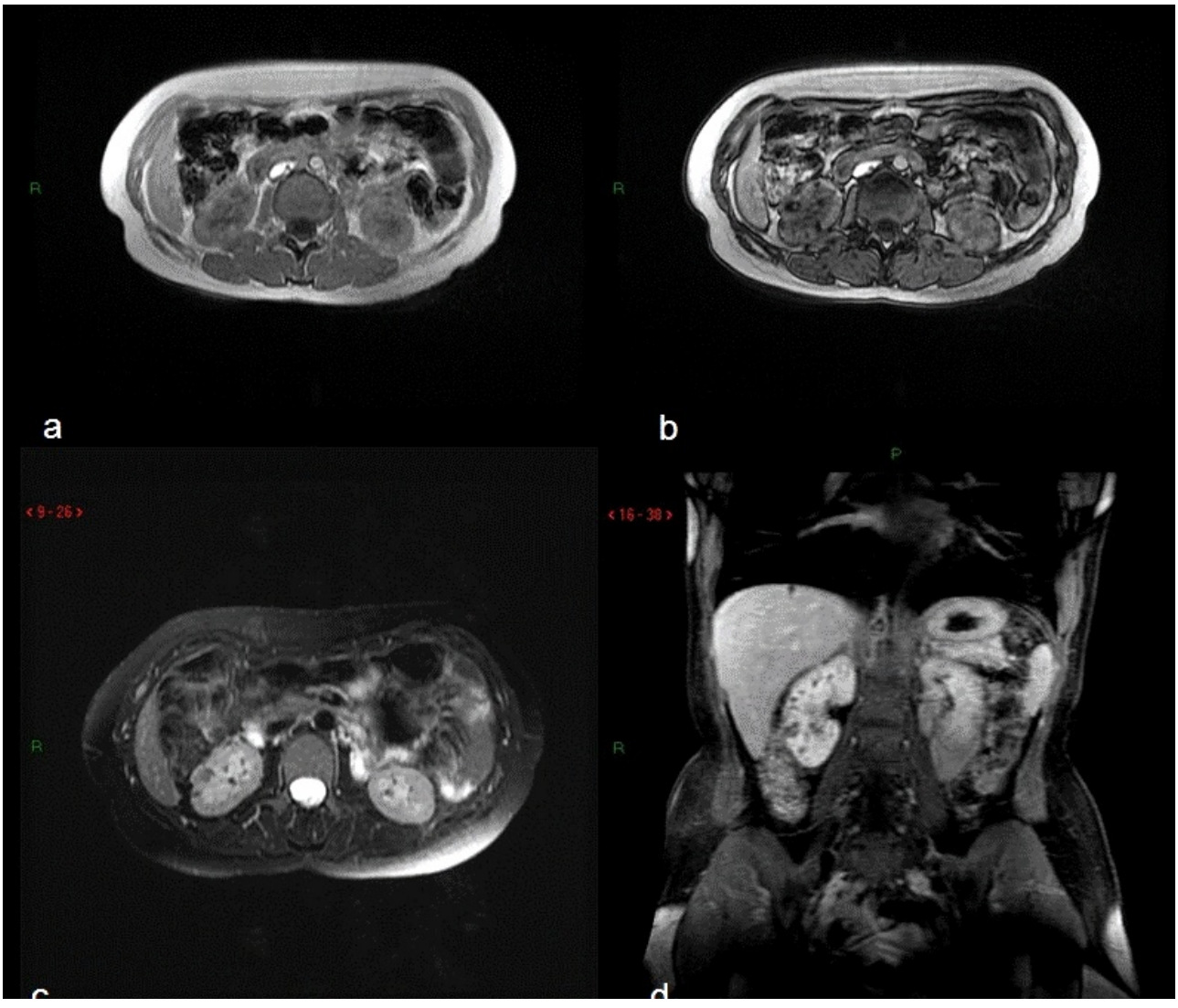
5) Quistes renales múltiples;

6) Hamartomas no renales[1].

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 27 años, argentina, oriunda de la provincia de Buenos Aires, que realizó una consulta nefrológica por poliuria con antecedentes de quistes renales diagnosticados cinco años atrás. Por ser contacto de tuberculosis (TBC) estaba recibiendo quimioprofilaxis con isoniazida (indicada en otra institución). Los antecedentes familiares relevantes incluían: madre (58 años) con ecografía renovesical normal; tía materna (61 años) con quistes y angiomiolipomas renales; tío materno (65 años) nefrectomizado en diálisis; abuela materna (fallecida) con cuadro pulmonar obstructivo; padre (64 años) con TBC pul-monar de reciente diagnóstico en tratamiento.

Los laboratorios de sangre y orina de 24 horas solamente evidenciaron poliuria acuosa y ferropenia absoluta; el sedimento urinario no presentó alteraciones; la ecografía renovesical mostró riñones de tamaño normal con quistes bilaterales y lesiones hiperecogénocas compati-bles con angiomiolipomas, la resonancia magnética (RM) de abdomen y pelvis con gadolinio (Gd) puso de manifiesto riñones de tamaño normal con angiomiolipomas renales bilaterales destacándose el de mayor tamaño de 21x17 mm en el riñón derecho, quistes renales simples y un quiste Bosniak tipo IIF en el polo inferior del riñón izquierdo, junto con tres quistes hepáticos simples (Figura 1). La prueba de restricción hídrica ratificó la sospecha de poliuria secundaria a polidipsia primaria en los meses estivales asociada a polaquiuria secundaria a uretritis.



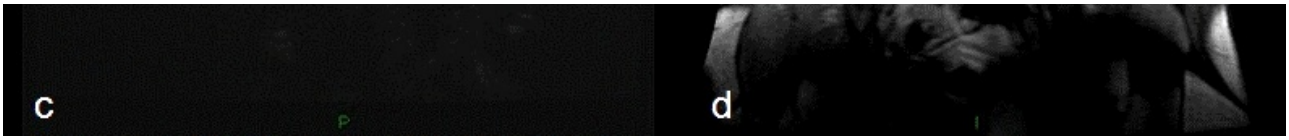


Figura 1.- Angiomiolipomas con imagen dominante en el riñón derecho,
a) Secuencia T1 en fase muestra imagen dominante con señal espontaneamente interintensa.
b) Secuencia T1 fuera de fase evidencia señal hipointensa por contenido graso. c) Secuencia T2 con supresión de la grasa muestra cancelación de la señal que indica contenido de grasa macroscópica en la lesión.
d) Secuencia T1 con contraste endovenoso, muestra ausencia de captación de gadolíneo.

La evaluación dermatológica[1,4] reveló más de tres angiofibromas faciales confirmados con biopsia cutánea (Figura 2.a).

La tomografía computada de tórax sin contraste endovenoso evidenció un patrón nodu-lillar difuso pulmonar (Figura 2.b) compatible con hiperplasia neumocística micronodular multifocal (MMPH) confirmada luego de descartar TBC por fibrobroncoscopía con lavado broncoalveolar (dado el antecedente de contacto de TBC) con test de la marcha normal[1,4].

Figura 2.- Angiofibromas faciales. Tomografía de tórax con reconstrucción coronal, muestra múltiples imágenes nodulares, de contornos bien definidos, de tamaño variable, aunque menores a 10 mm, con distribución difusa en ambos campos pulmonares con predominio de los lóbulos superiores.

Desde la perspectiva neurológica[1,4], la paciente era políglota, carecía de antecedentes neuropsiquiátricos y la RM de sistema nervioso central con Gd fue normal.

A nivel ocular[1,4], se hallaron un hamartoma retininiano en el ojo izquierdo que no presentó cambios en los controles sucesivos, descartando su posible origen infeccioso, y una cicatriz en la retina derecha. No presentó alteraciones cardiológicas[1,4], ni arritmias en el electro-cardiograma ni rabdomiomas en el ecocardiograma trasntorácico. El examen odontológico[1,4] mostró hipoplasia dentaria y gingivitis. No se encontraron hamartomas en otras localizaciones[1,4].

Se realizó diagnóstico de certeza de TSC con dos criterios clínicos mayores: angiomiolipomas renales ($\geq$ 2) y angiofibromas ($\geq$ 3).

Por los angiomiolipomas renales, se le propuso a la paciente realizar tratamiento con everolimius, el cual rechazó. El quiste Bosniak tipo IIF no presentó cambios en los controles sucesivos. Se le contraindicaron los anticonceptivos hormonales, ya que los hamartomas son tumores derivados de las células epiteloides perivasculares (PEComas) con receptores hormonales[4]; se le indicaron medidas de nefroprotección, se le

explicó el riesgo de transmitir la en-fermedad a su descendencia y la importancia de estudiar a sus familiares.

DISCUSIÓN:

Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de certeza de TSC efectuado en la adultez a partir de un cuadro nefrológico. Por los antecedentes familiares recabados, se sospecha que se trata de una mutación heredada por línea materna que habría comprometido, al menos, a dos generaciones (tíos maternos con cuadro renal y abuela materna con cuadro respiratorio), a diferencia de la mayoría de los casos que obedecen a mutaciones "de novo"2.

En contraste con los niños en quienes la morbimortalidad está dominada por el cuadro neurológico, en los adultos con TSC, ésta depende en primer lugar del compromiso renal se-guido del pulmonar[4].

A nivel renal, los pacientes con TSC pueden presentar angiomiolipomas múltiples, con su variante epitelioide, quistes renales, carcinoma de células claras, oncocitomas, linfangio-leiomiomatosis y glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria[1,3,4,9]. Los angiomiolipomas renales pueden causar insuficiencia renal, hipertensión arterial, dolor y hemorragias retroperitoneales con compromiso vital por ruptura de los aneurismas que se desarrollan debi-do al componente epitelial de éstos[3-6].

En el 50% de los pacientes se asocian angiomiolipomas y quistes renales lo que se con-sidera virtualmente patognomónico de TSC3 (como en nuestra paciente); de éstos, alrededor de 30 casos reportados a nivel mundial10, se deben al síndrome de genes contiguos TSC2-PKD1 (policystic kidney disease type 1) consecuencia de la deleción de los genes TSC2 y PKD1 ubicados adyacentemente en el brazo corto del cromosoma 16, con daño renal severo y precoz, llegando a la adultez con riñones aumentados de tamaño y deformados, y con deterio-ro de la función renal[11-13] (lo que no fue el caso de nuestra paciente).

En los pacientes con TSC, la principal lesión pulmonar es la LAM, la cual es un criterio clínico mayor, mas si se la encuentra asociada a angiomiolipomas renales, ambos deben con-siderarse como un único criterio dado que un tercio de los pacientes con LAM esporádica tienen angiomiolipomas renales. A nivel pulmonar también pueden encontrarse la MMPH (como en nuestra paciente) y el tumor de células claras[1,4].

El uso de everolimus (un inhibidor del mTORC) a dosis de 10 mg/día por vía oral como tratamiento de los angiomiolipomas renales en pacientes con TSC que no presentan criterio quirúrgico está avalado por revisiones sistemáticas y un ensayo clínicos controlado aleatori-zados doble ciego[4-6].

CONCLUSIÓN:

La TSC tiene una presentación mucho más variable de lo que se sospechaba hasta hace algunos años aun dentro de un mismo linaje. Desde la década del ochenta se sabe que, si bien, sigue siendo una enfermedad de las consideradas raras, su prevalencia es mayor a la estimada inicialmente, a partir de que se reconociera la existencia de casos con cuadros menos floridos o de distinta presentación, lo cual se ha visto favorecido por los consensos internacionales de 1998 y 2012[1,4].

Este caso resalta la importancia del alto índice de sospecha que deben tener los distintos especialistas ante pacientes adultos con lesiones compatibles con esta enfermedad, así como la importancia de la buena comunicación entre las distintas especialidades para poder alcanzar un diagnóstico de certeza.

Conflicto de Interes: todos los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous

sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 Iinternational Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neu-rol. 2013;49:243-54.

2. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Au K. Tuberous sclerosis comlpex. En: Gene Review. NCBI Bookshelf.2015. [Acceso 5/2/2016].

3. Torres VE, Grantham JJ. Cystic Diseases of the Kidney. En: Brenner & Rector' The Kidney. Philadelphia: Elsevier. 2012:1646-7.

4. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol.2013;49:255-65.

5. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet.2013;381:817-24.

6. Peng ZF, Yang L, Wang TT, Han P, Liu ZH, Wei Q. Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: a systematic review. J Urol 2014;5:1424-30.

7. Henske EP, Rasooly R, Siroky B, Bissler J. Tuberous sclerosis complex, mTOR, and the kidney: report of an NIDDK-sponsored workshop. Am J Physiol Renal Physiol 2014;306:F279-83

8. Malinowska IA, Lee N, Kumar V, Thiele EA, Franz DN, Ashwal S, et al. Similar trends in serum VEGF-D levels and kidney angiomyolipoma responses with longer duration sirolimus treatment in adults with tuberous sclerosis. PLoS One 2013;8:e56199.

9. Liang S, Salas T, Gencaslan E, Li B, Habib SL. Tuberin-deficiency downregulates N-cadherin and upregulates vimentin in kidney tumor of TSC patients. Oncotarget 2014;5:6936-46.

10. Autosomal dominant polycystic kidney disease type 1 with tuberous sclerosis. In: http://www.orpha.net. [Acceso 31/1/2016].

11. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Hughes J, Maheshwar MM, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kid-ney disease: a contiguous gene syndrome. Nat Genet 1994;8:328-32.

12. Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, Thompson P, Cheadle JP, Ravine D, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. Am J Hum Genet.1997;61:843-51.

13. Martignoni G, Bonetti F, Pea M, Tardanico R, Brunelli M, Eble JN. Renal disease in adults with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. Am J Surg Pathol 2002;26:198-205.

CORRESPONDENCIA:
Mariana Ciocchini
Montañeses 2731, 4to B,
Belgrano, CP 1428, CABA
Argentina
Email: marianaciocchini @ gmail.com

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

SÍNDROME DE ALPORT.

II.- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Natalia Zabala MD.
Sanatorio de la Trinidad Palermo.
Buenos Aires, Argentina

natalialzabala @ hotmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;2:37-45.

Comentario del revisor Prof. Dr. Juan F. Macías Núñez. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Salamanca. España

Comentario del revisor Dra. Mariana Ciocchini. Instituto Daomi - Facultad de Medicina (UBA). Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

---

RESUMEN

El diagnóstico del síndrome de Alport puede basarse en diversas medidas terapéuticas que oscila desde los inhibidores de enzima convertasa, ciclosporina, espironolactona, el trasplante renal y hasta tratamientos en fase experimental, tales como los inhibidores de 3-hidroxi-3-metaglutaril coenzima A reductasa o el trasplante de células madres.

PALABRAS CLAVE: Asíndrome de Alport, diagnóstico, tratamiento.

SUMMARY:

Alport syndrome diagnose is based on a combination of clinical, genetic and histopathologic data. Treatment may be based on various therapeutic measures ranging from inhibitors of convertase enzyme, cyclosporine, spironolactone, kidney transplantation

KEY WORDS: Alport syndrome, diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

En la primera parte de este artículo se ha desarrollado todo lo referido a su fisiopatología y manifestaciones clínicas. En esta segunda parte se desarrollará lo referido a su diagnóstico y tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos generales

En el caso que existan antecedentes familiares, para que un paciente sea diagnosticado definitivamente de Síndrome de Alport (SA) debe cumplir, al menos, dos de los siguientes criterios diagnósticos y al menos cuatro si no existen dichos antecedentes:

1. Historia familiar de nefropatía o hematuria idiopática en un familiar de primer grado del paciente índice o en un familiar hombre emparentado con él a través de cualquier número de generaciones de mujeres.

2. Hematuria persistente sin la evidencia de cualquier otra posibilidad de nefropatía hereditaria, como la enfermedad de la membrana basal delgada, poliquistosis renal o la nefropatía por IgA.

3. Hipoacusia bilateral neurosensorial en el rango de 2.000-8.000 Hz. La hipoacusia se desarrolla gradualmente, no está presente en la infancia temprana y suele presentarse antes de los 30 años.

4. Una mutación en COL4An

5. Evidencia inmunohistoquímica de ausencia parcial o total del epítopo de Alport en la MBG, en la membrana basal epidérmica (MBE), o en ambas.

6. Anomalías ultraestructurales repartidas por toda la MBG, en particular, engrosamiento, adelgazamiento y lamelación.

7. Lesiones oculares entre las que se incluyan: lentícono anterior, catarata subcapsular posterior, distrofia polimórfica posterior y flecos retinianos.

8. Progresión gradual a IRCT en el paciente índice o como mínimo en dos de los miembros de su familia.

9. Leiomiomatosis difusa del esófago, genitales femeninos o ambas.

Biopsia Renal: Diagnostico Histopatológico:

El procedimiento diagnóstico habitual que confirma la sospecha clínica es la biopsia renal[1-5].

- Microscopia de luz

  En varones con SALX y en las mujeres portadoras los cambios son mínimos al inicio de la enfermedad, posteriormente hay aumento leve de la celularidad del mesangio, que puede ser focal o segmentaria. En estados más avanzados de la enfermedad se puede encontrar glomeruloesclerosis segmentaria o difusa, acompañado de atrofia tubular y fibrosis intersticial junto con células espumosas[2-4].

- Inmunofluorescencia

  Se pueden encontrar depósitos no específicos de IgG, IgM y fibrinógeno, además de IgA, C3, C4 y C1q, aunque en menor grado. La inmunofluorescencia para colágeno tipo IV en piel o biopsia renal puede ser útil para hacer el diagnóstico.

  En pacientes con SALX, las cadenas α3 (IV), α4 (IV) y α5 (IV) de colágeno en la mayoría de los glomérulos, túbulos y cápsula de Bowman son indetectables por inmunohistoquímica, pero sí expresan las cadenas α1 (IV) y α2 (IV). Las mujeres heterocigotas frecuentemente muestran tramos de la MBG que fallan en la expresión de las cadenas α3 (IV), α4 (IV) y α5 (IV). En pacientes con SAAR, existe colágeno tipo α5 (IV) en la cápsula de Bowman, pero no se identifican las cadenas de colágeno α3 (IV) y α4 (IV) en la MBG, en la membrana basal tubular, o en la de epidermis. La razón de esta diferencia estriba en que la cadena de colágeno α5 (IV) se encuentra compartida por dos protómeros (uno en la MBG y otro en la cápsula de Bowman)[2-4].

- Microscopia electrónica

  Las alteraciones consisten en áreas de adelgazamiento irregular y otras de engrosamiento variable, difuso o focal de la MBG, con un borde subepitelial irregular y complejo, con una replicación entretejida de la lámina densa, resultando en aspecto hojaldrado. Las áreas claras que se observan entre las ramas de la lámina densa a menudo contienen partículas densas. En etapas tempranas de la enfermedad (niños y mujeres portadoras de la forma ligada a X), la membrana basal sólo puede parecer adelgazada. Los hallazgos ultraestructurales no necesariamente correlacionan con un tipo de mutación y puede haber diferencias aún en la misma familia[2-5].

Actualmente, debido a que la cadena del colágeno α5 (IV) también está presente en la MBE, se están realizando estudios de inmunohistoquímica en biopsias de piel como procedimiento poco invasivo y alternativo a la biopsia renal.

En la mayor parte de las biopsias de piel realizadas a hombres con SALX, se ha comprobado que existe una ausencia completa de esta cadena; sin embargo, en las mujeres portadoras de SALX se ha observado un mosaicismo en la expresión de la cadena α5 (IV) en la piel (dos tercios de las mujeres portadoras presentan un patrón inmunohistoquímico anormal), lo que concuerda con el fenómeno de inactivación del

cromosoma X que puede ser diferente en cada una de sus células.

No hay acuerdo sobre si la mayor o menor expresión de las cadenas α5 (IV) en la piel, se correlaciona en mujeres con la gravedad de la afectación renal[1-5].

Diagnóstico Molecular

Debe tenerse en cuenta la historia familiar de cada paciente índice para utilizar mejor las técnicas de biología molecular.

- Análisis de ligamiento (indirecto)
  El análisis de ligamiento está totalmente basado en el diagnóstico clínico, por lo que es de vital importancia disponer de una historia clínica lo más completa posible de la familia que debe estudiarse. Este análisis permite identificar el patrón de herencia de una enfermedad mediante el establecimiento del haplotipo de riesgo en una familia[1-5].

- Análisis mutacional (directo)
  Los genes del colágeno tipo IV son de gran longitud (una media de 50 exones por gen) y con una gran complejidad, que dificulta su estudio exhaustivo para la detección de la mutación causante de la enfermedad. No existe ninguna técnica rápida aplicable en el ámbito asistencial para el diagnóstico mutacional del SAAR, mientras que el estudio de ARN a partir de raíz de cabello permite el diagnóstico mutacional del gen *COL4A5*.

Aproximadamente un 10% de las mutaciones en el gen *COL4A5* son de novo, pero está por demostrarse qué porcentaje de estos casos pueden deberse a mosaicismo germinal/genosómico en los progenitores.

Es muy importante el diagnóstico de portadoras de SALX. Por lo tanto, ante el diagnóstico de un hombre-caso índice debe procederse a descartar que las mujeres sean portadoras. Este diagnóstico tiene trascendencia de cara a que estas mujeres presentan el riesgo de tener hijos afectos, deben ser seguidas en una consulta de nefrología y debe considerarse que no son idóneas como donantes.

El diagnóstico de SALX en familias en las que no hay hombres afectados resulta difícil y, si no se piensa en esta posibilidad, las familias pueden ser etiquetadas como afectadas de hematuria familiar, con el riesgo de que una de las mujeres llegue a tener un hijo afectado de SALX[1,6].

EVOLUCIÓN

En los últimos años se ha puesto en claro que las mujeres con SA están en riesgo de progresar a insuficiencia renal crónica, contrario a lo que se pensaba antes. Este riesgo se incrementa con la edad; así, 41% de las mujeres con SA que se encuentren entre la cuarta y sexta décadas de la vida desarrollarán insuficiencia renal crónica terminal[3-5].

Dentro de los factores de riesgo que se han encontrado, destacan el antecedente de haber tenido hematuria macroscópica en la infancia, síndrome nefrótico y

engrosamiento difuso de la MBG en la microscopia electrónica.

Estas observaciones tienen implicaciones clínicas muy importantes para el personal médico en el seguimiento de estas familias y para la selección de donadores relacionados en los pacientes con SA que requieren de un trasplante renal.

Historia natural de la nefropatía por SA

El daño renal del SA puede dividirse en varias fases[5]:

- Fase I: Abarca desde el nacimiento hasta la infancia tardía o adolescencia temprana. La única alteración clínica es la hematuria, con cambios histopatológicos limitados a una proliferación mesangial y adelgazamiento de la MBG, con áreas focales de laminación y podocitos normales.

- Fase II: Estos pacientes presentan proteinuria además de la hematuria, pero la velocidad de filtración glomerular se mantiene aún normal. En la biopsia renal se encuentra proliferación mesangial y puede haber áreas con esclerosis focal y segmentaria; el área tubulointersticial se encuentra intacta. Por microscopia electrónica ya se pueden identificar engrosamiento difuso y laminación de la MBG con áreas extensas de fusión de pedicelos.

- Fase III: Se caracteriza por deterioro en la función renal; en los hallazgos histopatológicos existe daño intersticial y atrofia tubular.

- Fase IV: Los pacientes manifiestan datos clínicos de enfermedad renal terminal.

El tiempo estimado en que un paciente puede pasar de una fase a otra dependerá del tipo de mutación que presente. Pacientes en los que la producción de cualquier proteína funcional se encuentra frenada (deleciones y mutaciones sin sentido) pasan a través de estas fases más rápido que aquéllos en los que las mutaciones permiten una síntesis funcional de una proteína (mutaciones de codón)[3,5]

TRATAMIENTO

No existen estudios clínicos aleatorizados de tratamiento de la nefropatía en el SA.

En el SALX, todos los varones afectados desarrollan uremia terminal; la proporción de mujeres con falla renal varía según el tipo de SA[5,6].

Tanto en hombres como en mujeres, la proteinuria y la hipertensión son los mayores indicadores de progresión de daño renal; por esto, muchos grupos han encaminado el esfuerzo en reducir la proteinuria con fármacos hipotensores[6,7]:

- Inhibidores de enzima convertasa (IECA):

  En un modelo canino de SA ligado al cromosoma X, el tratamiento con IECA tuvo efectos benéficos en la función renal, estructura renal y supervivencia. En la mayoría de los pacientes tratados con IECA, hay una disminución inicial en la

velocidad de filtración glomerular, que se explica por los efectos hemodinámicos del fármaco. Proesmans y Van Dyck reportaron a 10 niños con SA y proteinuria igual o mayor de 350 mg/24 horas, con velocidad de filtración glomerular por arriba de 80 mL/ min/1.73 m2, que recibieron enalapril por cinco años; observaron disminución en la proteinuria y preservación de la velocidad de filtración glomerular; sin embargo, no se trató de un estudio aleatorizado comparativo.

- Ciclosporina:

  En casos de síndrome nefrótico, varios grupos han utilizado ciclosporina. Este es un fármaco que actúa inhibiendo la acción de la calcineurina. Tiene un efecto antiproteinúrico en varias glomerulopatías, tanto humanas como experimentales, y se ha sugerido que el reducir la proteinuria puede retardar la progresión del daño renal; sin embargo, se debe tener cuidado con el uso prolongado por el efecto nefrotóxico del medicamento.

- Espironolactona:

  En un estudio de cinco pacientes con SA, que continuaban con proteinuria a pesar del tratamiento con IECA o con antagonistas de receptores de angiotensina, Kaito y col. agregaron espironolactona como antagonista de receptor de mineralocorticoides; después de un seguimiento a 18 meses observaron reducción significativa en la proteinuria con esta combinación, sin deterioro en la función renal o hiperkalemia.

Trasplante renal

Actualmente, el trasplante renal constituye el único tratamiento eficaz para los pacientes con SA. Un 3-4% de los hombres sometidos a trasplante desarrollan una glomerulopatía por anticuerpos anti-MBG. Este hecho es más frecuente en paciente portadores de mutaciones de cambio de pauta de lectura o deleciones. El daño tisular está mediado por autoanticuerpos que se unen a la membrana basal glomerular. Kalluri, et al. han descripto que todos los pacientes con SA sometidos a trasplantes desarrollan una respuesta inmunitaria humoral contra las cadenas α3(IV), α4(IV) y α5(IV). Sin embargo, no todos desarrollan un síndrome de Goodpasteur, por lo que se cree que el desarrollo de éste debe depender de la capacidad de cada individuo de poner en marcha una respuesta celular contra la cadena α3 (IV) que previamente no poseían o no expresaban y, por lo tanto, se comporta como un nuevo epítopo antigénico[7-8].

Existe una cierta controversia referente al hecho de si una mujer portadora de SALX puede o no ser donante. Teniendo en cuenta que una gran parte de estas mujeres desarrollarán proteinuria y que una parte no despreciable (hasta un tercio a los 60 años) llegarán a alcanzar IRCT, deberían desestimarse como donantes. Sólo en casos que a los 40-50 años no presenten ni microalbuminuria ni hipoacusia podría valorarse que fuesen donantes, pero siempre sería tras haber descartado a otros posibles donantes[7-8].

Tratamientos en experimentación

La disponibilidad de modelos animales de SA, tanto murinos como caninos, ha permitido realizar estudios de tratamiento que en un futuro podrán aplicarse a seres humanos; entre éstos destacan[7].:

- Inhibidores de 3-hidroxi-3-metaglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA).
  Se ha reportado que los hipolipemiantes inhibidores de la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, paso inicial limitante en la síntesis del colesterol, tienen efectos pleiotrópicos, por los que modulan la producción de tejido conectivo; Koepke y col. realizaron un estudio en un modelo murino, en el que se anuló la expresión del gen *COL4A5* (knockout), usando como tratamiento cerivastatina, encontrando que esta terapia prolonga la vida de los ratones, reduce la proteinuria y retarda la uremia. Estos efectos se asociaron a disminución en la fibrosis renal y en el infiltrado inflamatorio por células T, macrófagos y miofibroblastos en el tejido renal[8-11].

- Trasplante de células madre.
  Prodromidi y col. [12]realizaron un estudio en ratones knockout para *COL4A5* que recibieron trasplante de médula ósea de ratones normales (salvajes o Wild type), encontrando que los ratones trasplantados tuvieron expresión de colágena $\alpha 3$ en el glomérulo por inmunofluorescencia; el ARN mensajero de dicha proteína se pudo detectar por PCR, y concluyen que estos alentadores resultados se pueden deber a generación de podocitos sin el defecto genético[8-11, 13].

CONCLUSIÓN:

El síndrome de Alport es una enfermedad hereditaria, usualmente ligada al cromosoma X, que se caracteriza por presentar nefropatía progresiva, sordera y oftalmopatía, y se asocia a una alteración en el colágeno tipo IV.

REFERENCIAS

1.- Pirson Y. Making the diagnosis of Alport's syndrome. Kidney Int 1999;56(2):760-75

2.-) Kashtan C. Alport syndrome: facts and opinions.F1000Res. 2017 Jan 17;6:50. doi: 10.12688/f1000research.9636.1. eCollection 2017

3.- Kashtan CE. Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.2001 Aug 28 [updated 2015 Nov 25

4.- Deltas C, Savva I, Voskarides K, Papazachariou L, Pierides A.Carriers of Autosomal Recessive Alport Syndrome with Thin Basement Membrane

Nephropathy Presenting as Focal Segmental Glomerulosclerosis in Later Life. Nephron. 2015;130(4):271-8

5.- Kashtan CE. Alport syndrome: abnormalities of type IV collagen genes and proteins. Ren Fail 2000;22(6):737-49

6.- Kashtan CE. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. Nephrol Dial Transplant 2007;22(6):1499-505

7.- Cosgrove D, Liu S.Collagen IV diseases: A focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. Matrix Biol. 2017;57-58:45-54

8.- Gross O, Weber M, Fries JW, Muller GA. Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. Nephrol Dial Transplant 2009;24(5):1626-30.

9.-) Byrne MC, Budisavljevic MN, Fan Z, Self SE, Ploth DW. Renal transplant in patients with Alport's syndrome. Am J Kidney Dis 2002;39(4):769-75

10.- Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, et al. Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. Nat Genet 1994;8(1):77-81

11.- Savva I, Pierides A, Deltas C. RAAS inhibition and the course of Alport syndrome. Pharmacol Res. 2016;107:205-10

12.- Prodromidi EI, Poulsom R, Jeffery R, Roufosse CA, Pollard PJ, Pusey CD, Cook HT.Bone marrow-derived cells contribute to podocyte regeneration and amelioration of renal disease in a mouse model of Alport syndrome. Stem Cells. 2006;24(11):2448-2455.

13.- Zhang Y, Wang F, Ding J, Zhang H, Liu X, Wang S, Xiao H, Yao Y, Liu J, Zhong X, Guan N, Su B, Wu G, Yu L.Long-term treatment by ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in children with Alport syndrome.Pediatr Nephrol. 2016;31(1):67-72

CORRESPONDENCIA:
Dra. Natalia Zabala
Sanatorio de la Trinidad Palermo.
Buenos Aires
Argentina
Email: natalialzabala @ hotmail.com

Comentario del revisor Prof. Dr. Juan F. Macías Núñez. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Salamanca. España

En la glomerulopatía del Síndrome de Alport se ha demostrado un incremento significativo de la podocituria con respecto a los valores hallados en la pobla-ción sana, lo cual condice con la hipótesis de la depleción podocitaria como mecanismo fisiopatológico común a las glomerulopaías.

Comentario del revisor Dra. Mariana Ciocchini. Instituto Daomi - Facultad de Medicina (UBA). Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II estabilizan al podocito reduciendo la podocituria y, actualmente, se recomienda emplearlos en pacientes con Síndrome de Alport aun antes de que presente pro-teinuria o hipertensión

Referencias:

1. Wickman L, Farsad Afshinnia F, Su Q. Wang SQ et al. Urine Podocyte mRNAs, Pro-teinuria, and Progression in Human Glomerular Diseases. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 2081-2095.

2. Gross O, Friede T, Hilgers R et al. Safety and Efficacy of the ACE-Inhibitor Ramipril in Alport Syndrome: The Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Phase III EARLY PRO-TECT Alport Trial in Pediatric Patients. ISRN Pediatr 2012:436-46.

3. Savige J, Gregory M, Gross O et al. Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 364-375.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen Volume index

Comité Editorial Editorial Board

Comité Científico Scientific Committee

Normas para los autores Instruction to Authors

Derechos de autor Copyright

Contacto/Contact:

RIÑÓN Y EMBARAZO. I: FISIOLOGÍA Y ENFERMEDAD RENAL DURANTE EL EMBARAZO

Dra. Amelia Bernasconi
Jefa del Departamento de Medicina del Hospital Juan A. Fernández
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

amheguilen @ gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;2:46-51.

Comentario del revisor los G. Musso, MD. PhD. Profesor Asociado de Fisiología Humana. Instituto Universitario del HIBA, Argentina. Buenos Aires , Argentina

Comentario del revisor Vilas Manuel, MD. Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Argentina

---

RESUMEN

Varios e importantes son los cambios estructurales (aumento del tamaño renal, dilatación del sistema excretor urinario) y fisiológicos (hipotensión, hiperfiltración, hipercalciuria, retención hidrosalina, leve proteinuria y glucosuria) que el embarazo ocasiona, siendo su conocimiento de gran importancia cuando el médico clínico o el médico nefrólogo deben asistir a una mujer embarazada que presenta una enfermedad renal.

La fertilidad se encuentra reducida en presencia de fallo renal crónico, mientras que la función renal suele deteriorarse según sea su reserva funcional, documentándose mayor chance de deterioro renal a mayor nivel de creatininemia. Asimismo, se eleva el riesgo de sufrir envejecimiento prematuro placentario, abortos espontáneos, feto muerto o muerte neonatal.

Dentro de las enfermedades del embarazo que suelen agravar el deterioro renal, se encuentra la preeclampsia. Conclusión: Tanto la fisiología como la enfermedad renal adquieren características particulares durante el embarazo, los cuales deben tenerse en cuenta para su óptimo manejo.

PALABRAS CLAVE: Fisiología renal. Enfermedad renal crónica. Embarazo

---

SUMMARY:

There are several important structural (increase in renal size, urinary excretory system dilatation) and physiological (hypotension, hyperfiltration, hypercalciuria, hydrosaline retention, mild proteinuria and glucosuria) changes that pregnancy causes.

Fertility is reduced in the presence of chronic renal failure, whereas renal function usually deteriorates depending on its functional reserve, with a greater chance of renal deterioration being documented at a higher creatinine level. It also increases the risk of placental premature aging, spontaneous abortion, or neonatal death.

Among the diseases of pregnancy that usually aggravate renal deterioration, preeclampsia is found. Conclusion: Both physiology and renal disease acquire particular characteristics during pregnancy, which should be taken into account for its optimal management.

KEY WORDS: Renal physiology. Chronic kidney disease. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Fisiología renal en el embarazo

Varios e importantes son los cambios fisiológicos que el embarazo ocasiona sobre la función renal, siendo su conocimiento de gran importancia cuando el médico clínico o el médico nefrólogo deben asistir a una mujer embarazada que presenta una enfermedad renal. Desde el principio del embarazo y debido a la vasodilatación sistémica inducida por factores predominantemente hormonales, los riñones aumentan de tamaño, se produce una marcada dilatación del sistema excretor, que se acentúa a medida que el útero gestante aumenta su volumen y que persiste hasta dos meses postparto[1].

Funcionalmente, se produce un estado de hiperfiltración, dado el aumento del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular, llegando a su acmé hacia mitades del embarazo. Este incremento se encuentra entre un 50-80% de los valores previos a la gestación y contribuye a que los parámetros de laboratorio relacionados con la función excretora del riñón (uremia, creatininemia, ácido úrico, etc.) se encuentren disminuidos con respecto a los niveles previos, al aumentar la depuración renal de los mismos[1,2]. Al incrementarse la carga filtrada de proteínas plasmáticas, glucosa, aminoácidos y vitaminas, se incrementa su excreción urinaria. Se acepta como normales una excreción de proteínas de 300 mg/ 24 hs y una glucosuria leve. La hipercalciuria es el resultado, del aumento de la carga filtrada de calcio y del incremento de los niveles plasmáticos de 1,25 dihidroxivitamina D3. (hipercalciuria absortiva)[2-4].

Durante la gestación se produce un balance positivo de Na+ de alrededor de 900 meq a través de un complejo interjuego entre factores natriuréticos y antinatriuréticos Estos cambios se produce a fin de asegurar una adecuada perfusión uteroplacentaria y preparar a la madre para las pérdidas del parto. La vasodilatación sistémica provocada por la disminución de la resistencia periférica, (consecuencia del balance operacional de un complicado sistema hormonal, donde intervienen prostaglandinas, óxido nítrico, tromboxanos, endotelinas, etc.) contribuye a la caída de la tensión arterial respecto a los valores previos al embarazo[1,5-6].

Enfermedad renal crónica en el embarazo

La fertilidad se encuentra reducida, en presencia de fallo renal crónico, de modo que la concepción es muy infrecuente en la población de mujeres en tratamiento de reemplazo renal (1 en 200 pacientes). Debido a que la ocurrencia de embarazo, en las pacientes portadoras de enfermedad renal, fue siempre considerada un evento de riesgo para el binomio madre feto, la mayoría de los médicos se acercan al cuidado de la embarazada portadora de nefropatía con gran recelo. Sin embargo, en la actualidad el embarazo se ha convertido en rutina en las pacientes trasplantadas, común en las pacientes portadoras de enfermedad renal y ocasional en pacientes en hemodiálisis. El embarazo, en esta población de mujeres, con frecuencia se diagnostica tardíamente. Las irregularidades menstruales, habituales en la mujer portadora de ERCT (enfermedad renal crónica terminal), hacen difícil detectar los abortos espontáneos.

Las alteraciones en el eje hipotalámico y gonadal son frecuentes, con alteración en la liberación de hormona luteinizante e hiperprolactinemia, ciclos anovulatorios, factores psicológicos, reducción de hormona anti-Mulleriana (marcadora de la reserva ovárica), en mujeres en hemodiálisis, aun con ciclos menstruales regulares[7,8].

La función renal suele deteriorarse, según sea la reserva de la función renal, A mayor aumento de la creatininemia, mayor la chance de deterioro funcional. Menos del 10% con niveles de creatinina <1.5mg/dL, presentan deterioro renal. Con creatininemias entre 1.5 - 2.9 mg/dL, 40-60% presentaran deterioro de la función renal y difícilmente estas últimas recuperen los niveles previos después del parto. Aquellas mujeres que logran el embarazo con creatininemias superiores a 3 mg/dL se estima que perderían la función renal, de ser buenas candidatas al trasplante renal, deberían trasplantarse y luego del año de función renal estable considerar y programar el embarazo para una evolución materno- fetal óptima[9-10].

Un estudio realizado sobre 37 embarazos asociados a nefropatía avanzada mostró que del 75% al 80% terminaron en abortos espontáneos, feto muerto o muerte neonatal. Las anormalidades placentarias incluyeron abrutio placentae, infartos, y necrosis, con placentas pequeñas y prematuramente envejecidas. Sin embargo, en la actualidad, el embarazo se observa entre el 1 y el 7% de las mujeres en hemodiálisis y su frecuencia parece estar incrementándose. En caso de lograrse la gestación, existen riesgos para el binomio madre feto. Para el feto, el mayor riesgo es la muerte, la prematuridad o la restricción de crecimiento intrauterino. Dentro de las complicaciones maternas tanto la proteinuria como la hipertensión arterial suelen agravarse y ser difíciles de controlar. Dentro de las enfermedades del embarazo que suelen agravar el deterioro renal, se encuentra la preeclampsia, que afecta entre el 5 al 10 % de las embarazadas sin patologías previas conocidas, siendo una de las causas principales de

morbimortalidad materna y fetal en el mundo[11-12].

Esta enfermedad esta entidad aparece clínicamente luego de las 20 semanas de embarazo, algunos autores atribuyen la etiología a un defecto congénito que se adquiere en el momento de la implantación. Histológicamente, la preeclampsia se acompaña de obstrucción capilar e isquemia glomerular, glomeruloendoteliosis, hallazgo característico de la disfunción endotelial. En su génesis influyen las alteraciones del metabolismo del óxido nítrico, contribuyendo a la disminución del filtrado glomerular y del coeficiente de ultrafiltración. Las lesiones desaparecen a la semana del postparto. Para otra parte, la enfermedad podría deberse a un fenómeno inmunológico que altera la implantación en el que intervienen factores antiangiogénicos. Implica un trastorno multisistémico endotelial, que potencialmente afecta el cerebro, el sistema de coagulación sanguíneo, el hígado y los riñones maternos. La hipertensión arterial, la proteinuria o en ausencia de ésta la disfunción orgánica ya sea renal, hepática o pulmonar son parte del síndrome, siendo la podocituria y la hiperuricemia un indicador precoz de esta enfermedad. Las pacientes presentan una exagerada retención de sodio y mayor sensibilidad al sistema renina angiotensina aldosterona[3,13].

La presencia de contracción de volumen y la mayor sensibilidad al sistema renina angiotensina aldosterona puede contribuir a la sobreimposición de necrosis tubular aguda. Cabe señalar que los inhibidores de la enzima convertidora están contraindicados debido a su asociación con pérdida fetal e injuria renal aguda neonatal. La oliguria per se no es indicación de finalizar el embarazo en ausencia de elevación de la creatininemia, dado que puede estar reflejando una pronunciada retención de sodio y de agua, a pesar de que esto indica una forma severa de la enfermedad, en esa instancia aún puede revertirse con el uso de vasodilatadores y restaurando el volumen intravascular. No debe indicarse dieta hiposódica, ni diuréticos para no acentuar la contracción de volumen presente y precipitar así la injuria renal. Es frecuente que, en mujeres portadoras de enfermedad renal, produzca un deterioro de función renal severo que requiera tratamiento hemodiálitico. Según el grado de viabilidad fetal, puede interrumpirse el embarazo, indicándose habitualmente maduración pulmonar fetal con corticoesteroides[3,14].

CONCLUSIÓN:

Tanto la fisiología como la enfermedad renal adquieren características particulares durante el embarazo, los cuales deben tenerse en cuenta para su óptimo manejo.

REFERENCIAS

1.- Voto LS, Bernasconi AR, Manual de Obstetrícia Asistencial. Buenos Aires. Asociación. de Médicos Municipales de la Ciudad de Buenos Aires. 2012

2.- Voto LS. Hipertension en el embarazo. Rosario. Corpus. 2008

3.- Lindheimer M, Roberts J, Cunningham G, Chesley L. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Amsterdam. Elsevier. 2009

4.- Habli M, Sibai B, Sibahi B, Wilcox B. Therapy in Nephrology and hypertension. In Brenner B, Barry M, Rector M, Floyd C (Eds). Brenner & Rector's the kidney. Philadelphia. Saunders. 2008

5.- Heguilén,R, Liste,A, Bellusci AD, Lapidus A, Bernasconi, A. Renal response to an acute protein challenge in pregnant women with borderline hypertension. Nephrology.2007;12:254-260

6.- Karumanchi SA, Lindheimer MD.Preeclampsia and the kidney: footprints in the urine. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(4):287-8

7.- Romao J.E, JR; Luders,S; Kahhale, I.J.F, Pregnancy in women on chronic dialysis, Nephron. 1998;78: 416-422

8.- Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Giannattasio M, Gregorini G, Giacchino F, Attini R, Loi V, Limardo M, Gammaro L, Todros T, Piccoli GB. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy, J Nephrol.2015; 28:279-288

9.- Holley JL, Reddy SS. Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications, and management. Semin Dial. 2003;16(5):384-8

10.- Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy After Organ Transplantation: A Report from the U.K. Transplant Pregnancy Registry. Transplantation. 2007. 27;83(10):1301-7

11.- Hou, S. Modification of dialysis regimens for pregnancy. Int J Artif Organs. 2002;25(9):823-6

12.- Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, Vasario E, Attini R, Deagostini MC, Bontempo S, Todros T. Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(1):62-71

13.- Chari RS, Friedman SA, Sibai BM. Antihypertensive therapy during pregnancy. Fed. Mat. Med. Rep.1995; 7: 61-75

14.- Kanasaki K, Kalluri R, New insights into preeclampsia. Kidney Intern.2009; 76: 831-837

CORRESPONDENCIA:
Dra. Amelia Bernasconi
Jefa del Departamento de Medicina
Hospital Juan A. Fernández
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Mail: amheguilen @ gmail.com

Comentario del revisor Carlos G. Musso, MD. PhD. Profesor Asociado de Fisiología Humana. Instituto Universitario del HIBA, Argentina. Buenos Aires , Argentina

Algunos de los cambios fisiológicos nefro-urológicos producto de la situación de embarazo, tales como la hipercalciuria e hiperuricosuria, así como la reducción del peristaltismo ureteral, predisponen al aumento de riesgo de desarrollar litiasis renal (o de empeorarla si la litiasis ya existiese). Este fenómeno determina que la nefrolitiasis sea la causa más frecuente de dolor abdominal no-obstétrico en la mujer embarazada.

Comentario del revisor Vilas Manuel, MD. Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Argentina

Otro de los cambios fisiológicos significativos propios del embarazo consiste en la instalación de un valor de sodio plasmático de alrededor de 134 mmol/L, cuyo mecanismo se atribuye a un reset del osmostato. Esto explica por qué dicha leve hiponatremia cursa sin alteración en la capacidad de excreción de agua libre.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Letters to the Editor / Cartas al Editor

TARGETOID-LIKE CUTANEOUS AGGRESSIVE EPIDERMOTROPIC CD8+ CYTOTOXIC T-CELL LYMPHOMA

David A. De Luca[1], Gianina M. Alcalá Cepeda[1], Ana C. Torre[1], Hernán García Rivello[2], Paula A Enz[1]

[1]Servicio de Dermatología, [2]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Email: enzpaula @ gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;2:52-55

To the Editor:

Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma (PCAE-TCL) is a rare disease that represents less than 1% of the primary skin lymphomas[1].

Due to its aggressive nature, it can spread rapidly to the lung, central nervous system and oral cavity, without affecting the lymph nodes, with an average survival of 32 months.

Classified as a provisional entity by the World Health Organization - European Organization for Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC 2005), PCAE-TCL has a poor prognosis and blood dissemination to lungs, testis, central nervous system and oral cavity are the rule, although lymph nodes are often spared[2-4].

We report the case of a 73-year-old Caucasian male patient with type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and right carotid endarterectomy, who was referred to our hospital with a one-year history of asymptomatic skin lesions.

On clinical examination he showed multiple round pinkish and purple, targetoid-like and ulcerated, crusted plaques and nodules from 1 to 10 cm in limbs, trunk and face (Figure 1). In addition, he presented 8mm-erythematous macules around the urinary meatus and on the hard palate.

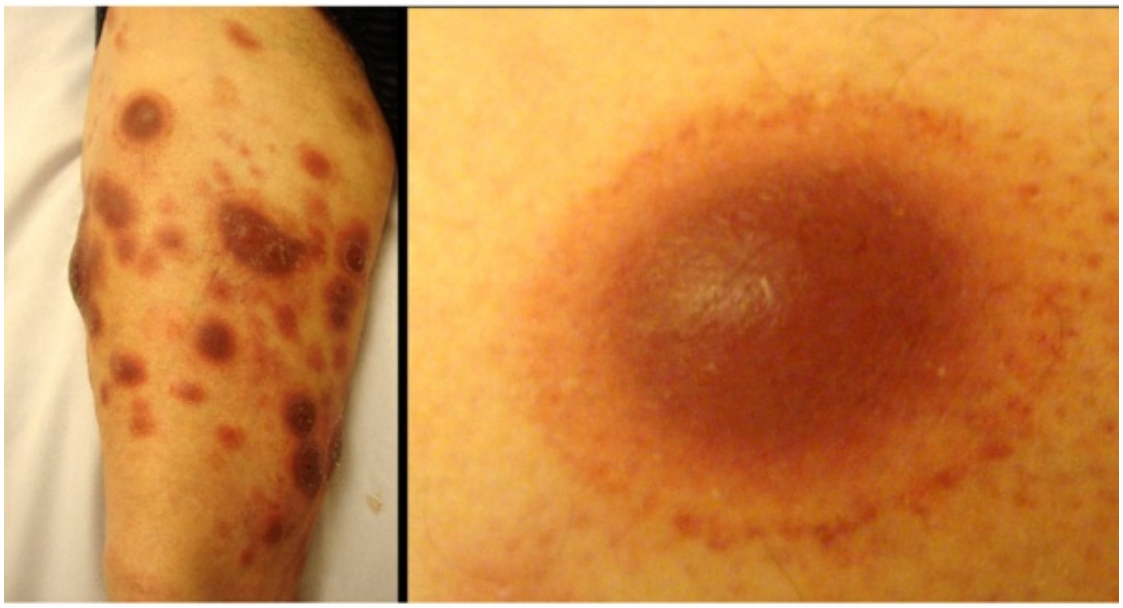


Figure 1: Multiple round pinkish and purple, targetoid-like, crusted plaques and nodules in limbs.

Blood test and whole-body CT scan were normal and HIV, HBV and HCV were negative. Reactive changes without atypia were found on bone marrow aspiration and its biopsy. The histopathology of an excisional biopsy of a lesion showed a cohesive sheet of large and pleomorphic lymphoid cells with a high mitotic index, infiltrating epidermis, dermis and subcutaneous tissue and angiocentricity.

The immunohistochemistry of the skin revealed lymphoid cells CD3+, CD4-, CD8+, CD20-, CD30-, CD56- and the monoclonal T-cell receptor beta-chain gene rearrangement of TCR by PCR was positive (Figure 2). The flow cytometry of the skin showed CD2+, CD4-, CD5+, CD7-, CD8+, TCR α/β+ and TCR γ/Δ.

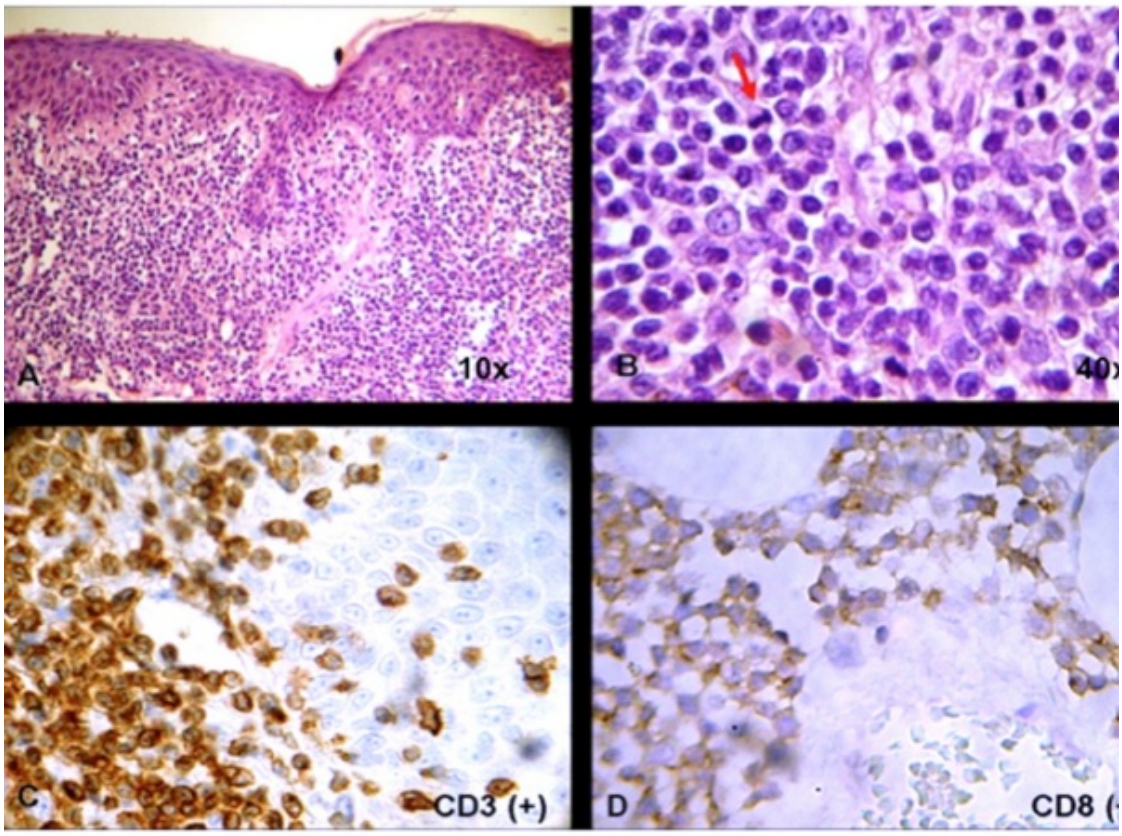


Figure 2: (a) H&E 10x - Cohesive sheet of lymphoid cells infiltrating epidermis, dermis and subcutaneous tissue and angiocentricity. (b) H&E 40x - Large and pleomorphic lymphoid cells with a high mitotic index (red arrow). (c) Skin immunohistochemistry reveals CD3+ and (d) CD8+ lymphoid cells.

The diagnosis of PCAE-TCL was confirmed and he received cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone with partial remission of the skin lesions. After completing two cycles of chemotherapy, the patient died of cardiac causes three months after the diagnosis, without evidence of extracutaneous disease.

PCAE-TCL is a rare and clinical heterogeneous lymphoma in adults with a predominance in male[5].The clinical picture differs in each case, but eruptive papules, hyperkeratotic or ulcerated nodules and tumors with crust and necrosis are often the rule[4,5].

Unlike mycosis fungoides, skin lesions in PCAE-TCL affect sun-exposed skin and mucous membranes.

We describe a patient with an atypical targetoid-like plaques and nodules due to the hemorrhagic component, along with red macules in mouth and penis without systemic disease. Despite the clinical picture or remission to chemotherapy, progressive disease with a median survival from 12 months to 36 months was described[2-6].
Recently, a patient with PCAE-TCL achieved complete remission with an allogenic stem cell transplantation and he was 36 month free of disease[7].

Conclusion: the inspection of skin lesions and their histopathological and immunohistochemical examination are crucial for primary cutaneous T-cell lymphoma diagnoses.

REFERENCES

1. Gormley RH, Hess SD, Anand D, Junkins-Hopkins J, Rook AH, Kim EJ. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2010;62:300-307.

2.- Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105:3768-3785.

3.- Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. Br J Dermatol 2005;153:874-880.

4.- Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. Am J Pathol 1999;155:483-492.

5.- Robson A, Assaf C, Bagot M, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. Histopathology 2015;67:425-441.

6.- Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, Salah E, Abd-Elazim H. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic challenge. Int J Dermatol 2014;53:76-81.

7.- Wehkamp U, Glaeser D, Oschiles I, Hilgendorf I, Klapper W, Wichenthal M. Successful stem cell transplantation in a patient with primary cutaneous aggressive cytotoxic epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. Br J Dermatol 2015;173:869-871.

CORRESPONDENCE:
Paula Enz
Servicio de Dermatología
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina
Buenos Aires.
Argentina
Email: enzpaula @ gmail.com