

CASUÍSTICA

TABAQUISMO Y GLOMERULOESCLEROSIS

SMOKING AND GLOMERULOESCLEROSIS

Graciela De Rosa ¹, Roberto Ocariz ², Florencia von Stecher ¹

1) Departamento de Patología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Argentina

2) Instituto Materno Infantil, San Carlos de Bariloche, Río Negro, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2016; 36 (4): 241-5

RESUMEN

El tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones vasculares y glomeruloesclerosis. La glomerulopatía nodular relacionada con el tabaquismo es una entidad bien reconocida que simula clínica y patológicamente a la nefropatía nodular diabética. El humo del tabaco altera la hemodinamia intrarrenal por activación simpática y contiene radicales libres que inducen estrés oxidativo, incrementando la matriz extracelular glomerular.

Presentamos un caso de esclerosis glomerular focal y segmentaria e hialinosis arteriolar severa en un hombre de 63 años, con proteinuria en rango nefrótico, hipertensión leve y función renal normal, con una historia de tabaquismo de larga data.

La ausencia de otros factores de riesgo y los hallazgos clinicopatológicos sugieren en este caso, el posible rol del tabaquismo en la patogenia de la esclerosis glomerular focal y segmentaria.

PALABRAS CLAVE: glomeruloesclerosis; glomerulopatía relacionada con el tabaco; tabaquismo crónico; esclerosis glomerular focal y segmentaria secundaria; hipertensión

ABSTRACT

Smoking is a risk factor for the development of vascular lesions and glomerulosclerosis. Nodular glomerulopathy associated with this habit is well known and resembles diabetes nephropathy clinically and pathologically. Tobacco smoke

affects intrarenal hemodynamics through sympathetic activation and contains free radicals inducing oxidative stress, which increases glomerular extracellular matrix.

We report the case of a 63-year-old man with focal segmental glomerulosclerosis, severe arteriolar hyalinosis, nephrotic-range proteinuria, mild hypertension, normal renal function and a long-term smoking history.

The absence of other risk factors and the clinicopathologic findings suggest that in this case smoking may play a role in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis.

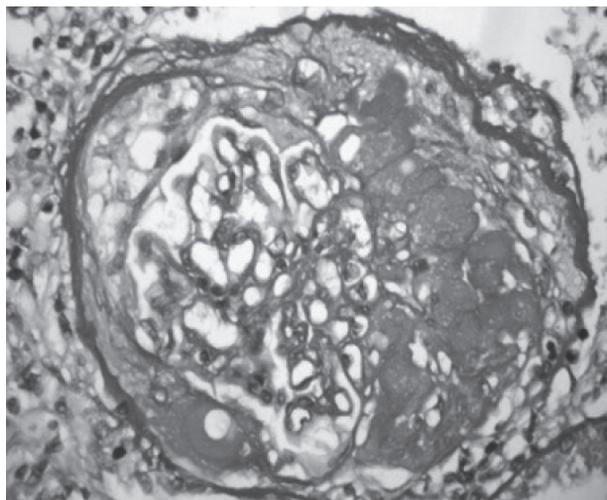
KEYWORDS: glomerulosclerosis; smoking-related glomerulopathy; chronic tabaquism; secondary focal segmental glomerulosclerosis; hypertension

El hábito de fumar cigarrillos que contienen nicotina produce efectos deletéreos sobre la función renal a través de cambios hemodinámicos, estrés oxidativo e inducción de síntesis de la matriz extracelular¹.

Se presenta el caso de un paciente de 63 años de edad, tabaquista severo, a quien se le detectó en 2004 proteinuria de 2g/24hs, microhematuria dismórfica, presión arterial entre 120/80mmHg y 135/90mmHg, glucemia 0.94mg/dl, colesterol total 230mg/dl, triglicéridos 220mg/dl, LDL 170mg/dl, HDL 49 mg/dl y creatinina plasmática 0.95mg/dl. La radiografía de tórax mostró signos de hiperinsuflación, la ecografía renal y

ecocardiograma resultaron normales, como así también el fondo de ojo. Fue medicado con enalapril 2.5mg cada 12 hs. En los controles efectuados entre 2005 y 2008 continuó asintomático, con función renal normal y persistencia de la proteinuria. En 2009 se detectó aumento de la proteinuria (2.7 a 3g/24 hs), clearance de creatinina de 147ml/min, mientras que la glucemia, urea y creatinina plasmáticas, uricemia, proteinograma, lipidograma y hepatograma continuaron normales. Se plantea la biopsia renal que no se concreta. En 2010, el paciente concurre manifestando aumento de 8 kg de peso; no presentaba edemas, nicturia ni disnea y había abandonado la medicación antihipertensiva por intolerancia. Al examen su presión arterial era 140/90mmHg; los estudios de laboratorio mostraron que la proteinuria había ascendido a 3.79g/24 hs, con albuminemia de 3.4g, clearance de creatinina 121ml/24 hs, velocidad de sedimentación globular 15, fondo de ojo normal,

Fig. 1. Esclerosis segmentaria. PAS, 200X



DISCUSIÓN

El hábito de fumar cigarrillos en forma activa o pasiva es un factor de riesgo para daño arterial cuya magnitud es comparable a la hipertensión e hipercolesterolemia. Su asociación con enfermedad coronaria, cerebral y vascular periférica ha sido bien documentada². Los efectos adversos sobre la función renal son menos conocidos, aunque en la actualidad se reconoce su influencia sobre la evolución e historia natural de diversas nefropatías y su participación en cambios

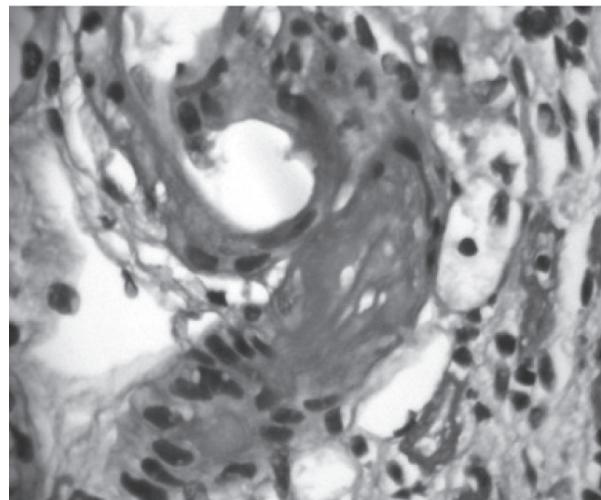
serología viral y marcadores tumorales negativos y resto de exámenes con resultados semejantes a los referidos previamente.

Se realizó punción biopsia renal percutánea, cuyo diagnóstico fue esclerosis glomerular focal y segmentaria (EGFS) y cambios arteriales y arteriolas moderados a severos (**Figura 1 y 2**). La inmunofluorescencia demostró depósitos de IgM y C3 en las áreas de esclerohialinosis glomerular.

La ausencia de síndrome nefrótico, hipoalbuminemia y edemas, sumados a la escasez de daño podocítico (ocasional hipertrofia) en la microscopía óptica, plantean la posibilidad de que se trate de una EGFS secundaria y el rol del tabaquismo como principal factor de riesgo.

El paciente recibió tratamiento con meprednisona (60mg/día) durante 2 meses, que discontinuó debido a efectos adversos gastrointestinales. Desde entonces y hasta la fecha se encuentra en remisión clínica.

Fig. 2. Hialinosis arteriolar con oclusión de la luz. PAS, 400X



hemodinámicos, daño endotelial y fibrogénesis³.

El caso que se presenta es el de un tabaquista crónico que desarrolla proteinuria progresiva sin síndrome nefrótico y la biopsia renal muestra una EGFS de variante no específica (NOS) acompañada de daño vascular severo. La variante NOS de EGFS es la más frecuente y puede ser primaria o secundaria. Determinar si una EGFS es primaria o secundaria no siempre es posible, pero es importante por sus implicancias pronósticas y terapéuticas. La proteinuria es la forma de pre-

sentación más frecuente de la EGFS primaria, formando parte generalmente de un síndrome nefrótico que comúnmente se asocia con hipertensión arterial, microhematuria y algún grado de insuficiencia renal. En la EGFS secundaria, los pacientes suelen tener inicialmente proteinuria subnefrótica (aunque con el tiempo la mayoría alcanza el rango nefrótico), ausencia de edemas, hipoproteinemia o hipoalbuminemia. Dado que este paciente reunía estas condiciones, se investigaron las causas conocidas de EGFS secundaria (virus, drogas, isquemia, adaptativas) hallándose como único antecedente el hábito de fumar cigarrillos, que es considerado un factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular, glomeruloesclerosis y progresión de otras nefropatías primarias o secundarias⁴. La hipertensión arterial no controlada es también causa de EGFS secundaria, pero la ausencia de daño de órganos blanco en este paciente y de antecedentes de hipertensión previos a la aparición de la proteinuria descartaría una asociación causal.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que el tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de enfermedad renal crónica en la nefropatía diabética, enfermedad poliquística, lupus sistémico, enfermedad de Goodpasture, estenosis de la arteria renal, glomerulopatías y disfunción tubular proximal⁵⁻⁷.

En la diabetes mellitus, tanto en el tipo 1 como en el tipo 2, disminuye el intervalo entre el comienzo de la enfermedad y la aparición de albuminuria o proteinuria, acelera la progresión de la microalbuminuria a proteinuria persistente y promueve la evolución de la nefropatía a enfermedad renal terminal⁸. Un estudio retrospectivo realizado en 794 pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente sin proteinuria, demostró que el riesgo relativo de desarrollar proteinuria >300mg/24 hs durante un período de seguimiento de 4 años, fue 2 a 2.5 veces mayor en los fumadores severos que en aquellos que nunca habían fumado⁹.

En las glomerulopatías primarias, el tabaco parece estar relacionado con la severidad, especialmente en el grupo de riesgo representado por hombres cuya enfermedad glomerular comienza después de los 40 años o son hipertensos¹⁰.

Los mecanismos del daño renal inducido por

el tabaquismo incluyen el aumento de la presión arterial, alteraciones hemodinámicas intrarrenales, activación de los nervios simpáticos y de los sistemas renina-angiotensina y endotelina¹.

El impacto negativo de la nicotina sobre la función renal es tanto para individuos sanos como para los que padecen enfermedades crónicas, pero también se ha comprobado que puede exacerbar la injuria renal aguda¹¹.

En relación con el hábito de fumar se ha descrito una glomeruloesclerosis nodular indistinguible morfológicamente de la diabética, que ha sido observada en pacientes con hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad y síndrome metabólico asociados. En estos casos, el diagnóstico ha sido establecido por exclusión, luego de descartar otras causas bien conocidas de glomerulopatía nodular como la nefropatía diabética, amiloidosis, enfermedad por depósito de cadenas livianas, glomerulopatía fibrilar e inmunotactoide, enfermedad por colágeno tipo III, glomerulonefritis membranoproliferativa y arteritis de Takayasu¹².

Diferentes modelos experimentales atribuyen los efectos fibrogénicos a la presencia de receptores nicotínicos de acetilcolina en las células mesangiales y en los fibroblastos; en las primeras, la respuesta sería hipertrofia y proliferación y en los últimos, su transformación en miofibroblastos, proliferación y subsecuente incremento de la síntesis de matriz extracelular¹³.

Jaimes y col¹⁴ demostraron en cultivos de células mesangiales humanas que la nicotina aumenta la expresión y actividad de mediadores inflamatorios como COX2, que inducen la proliferación de las mismas. En un modelo de ratas nefríticas a las cuales se les administró nicotina, se obtuvieron resultados semejantes y un aumento significativo de depósito de fibronectina.

Otro estudio realizado en autopsias demostró asociación entre tabaquismo y engrosamiento intimal de las arteriolas con diámetro <555µm¹⁵, sin embargo, en otro más reciente en el cual se comparó el grado de glomeruloesclerosis, hialinosis arteriolar e hiperplasia miointimal en arterias pequeñas de fumadores y no fumadores, no se hallaron diferencias significativas en el porcentaje de esclerosis glomerular o hialinosis arteriolar, pero sí en la frecuencia de hiperplasia miointimal en las arterias interlobulares

pequeñas (50% versus 25.5%, $p < 0.01$). Estas alteraciones morfológicas estarían vinculadas al incremento de la presión arterial que señalan otros autores¹⁶⁻¹⁸.

Recientemente, Salvatore y col¹⁹ han descrito esclerosis mesangial difusa en un grupo de pacientes no diabéticos, con una larga historia de tabaquismo e hipertensión arterial, que desarrollaron proteinuria e insuficiencia renal. En el 50% de las biopsias se hallaron además lesiones de microangiopatía trombotica crónica, lo cual podría sugerir que la injuria crónica endotelial y mesangial son responsables de la esclerosis glomerular y de las lesiones vasculares.

No hemos encontrado en la literatura referencias específicas sobre EGFS en tabaquistas severos, pero sí mención a su hallazgo²⁰. El desarrollo de glomeruloesclerosis nodular, difusa o EGFS NOS, como sería el caso que aquí se describe, en un bajo porcentaje de pacientes tabaquistas crónicos, la mayoría con hipertensión concomitante, sugiere la participación de factores adicionales, genéticos o ambientales, potenciadores de la injuria mesangial y endotelial, cuya expresión y mecanismos patogénicos aún no han sido identificados.

CONCLUSIONES

El consumo de tabaco es un predictor importante de enfermedad renovascular y de alteraciones patológicas en la microcirculación. Además de ser un factor de riesgo para arterioesclerosis y cáncer, induce estrés oxidativo, causa disfunción endotelial, aumenta transitoriamente la presión arterial, promueve la proliferación mesangial y la síntesis de matriz extracelular, se correlaciona con el desarrollo de albuminuria y deterioro de la función renal en glomerulopatías, aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica y acelera la progresión de la insuficiencia renal.

La ausencia de otros factores de riesgo y los hallazgos clinicopatológicos sugieren en este caso una EGFS secundaria con lesiones arteriolas severas y el posible rol del tabaquismo en la patogenia de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1) Orth SR, Viedt C, Ritz E. Adverse effects of smoking in the renal patient. *Toboku J Exp Med*. 2001;194(1):1-15.

- 2) Gambaro G, Verlato F, Budakovic A, Casara D, Saladini G, Del Prete D, et al. Renal impairment in chronic cigarette smokers. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(4):562-7.
- 3) Obert DM, Hua P, Pilkerton ME, Feng W, Jaimes EA. Environmental tobacco smoke furthers progression of diabetic nephropathy. *Am J Med Sci*. 2011;341(2):126-30.
- 4) Sprangers B, Meijers B, Appel G. FSGS: Diagnosis and Diagnostic Work-Up. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4632768.
- 5) Hua P, Feng W, Ji S, Raji L, Jaimes EA. Nicotine worsens the severity of nephropathy in diabetic mice: implications for the progression of kidney disease in smokers. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(4):F732-9.
- 6) Yacoub R, Habib H, Lahdo A, Al Ali R, Varjabedian L, Atalla G, et al. Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study. *BMC Public Health*. 2010;10:731.
- 7) Orth SR, Stöckmann A, Conradt C, Ritz E, Ferro M, Kreusser W, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int*. 1998;54(3):926-31.
- 8) Hansen HP, Rossing K, Jacobsen P, Jensen BR, Parving HH. The acute effect of smoking on systemic haemodynamics, kidney and endothelial functions in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996;56(5):393-9.
- 9) Klein R, Klein BE, Moss SE. Incidence of gross proteinuria in older-onset diabetes. A population-based perspective. *Diabetes*. 1993;42(3):381-9.
- 10) Stengel B, Couchoud C, Cénéé S, Hémon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int*. 2000;57(6):2519-26.
- 11) Arany I, Grifoni S, Clark JS, Csongradi E, Maric C, Juncos LA. Chronic nicotine exposure exacerbates acute renal ischemic injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(1):F125-33.
- 12) Chandragiri S, Raju S, Mukku KK, Babu S, Uppin MS. Idiopathic nodular glomerulosclerosis: Report of two cases and review of literature. *Indian J Nephrol*. 2016;26(2):145-8.
- 13) Zhang G, Kernan KA, Thomas A, Collins S, Song Y, Li L, et al. A novel signaling pathway: fibroblast nicotinic receptor alpha1 binds urokinase and promotes renal fibrosis. *J Biol Chem*. 2009;284(42):29050-64.
- 14) Jaimes EA, Tian RX, Joshi MS, Raji L. Nicotine augments glomerular injury in a rat model of acute

- nephritis. *Am J Nephrol.* 2009;29(4):319-26.
- 15) Black HR, Zeevi GR, Silten RM, Walker Smith GJ. Effect of heavy cigarette smoking on renal and myocardial arterioles. *Nephron.* 1983;34(3):173-9.
- 16) Lhotta K, Rumpelt HJ, König P, Mayer G, Kronenberg F. Cigarette smoking and vascular pathology in renal biopsies. *Kidney Int.* 2002;61(2):648-54.
- 17) Tamaoki L, Oshiro-Monreal FM, Helou CM. Effects of nicotine exposure on renal function of normal and hypercholesterolemic rats. *Am J Nephrol.* 2009;30(4):377-82.
- 18) Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen KJ. Renal vascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int.* 1995;48(1):171-6.
- 19) Salvatore SP, Troxell ML, Hecox D, Sperling KR, Seshan SV. Smoking-related glomerulopathy: expanding the morphologic spectrum. *Am J Nephrol.* 2015;41(1):66-72.
- 20) Liang KV, Greene EL, Oei LS, Lewin M, Lager D, Sethi S. Nodular glomerulosclerosis: renal lesions in chronic smokers mimic chronic thrombotic microangiopathy and hypertensive lesions. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(4):552-9.

Recibido en su forma original: 7 de julio de 2016
En su forma corregida: 28 de septiembre de 2016
Aceptación final: 3 de noviembre de 2016
Dra. Graciela De Rosa
Departamento de Patología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Argentina
e-mail: gracieladeros@yahoo.com.ar