

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRÍCIA I
GINECOLOGIA I DE MEDICINA PREVENTIVA

**GLOMERULOESCLEROSI SEGMENTÀRIA I
FOCAL EN NENS.
ESTUDI DESCRIPTIU DE FACTORS
CLÍNICS, BIOLÒGICS I DETERMINACIÓ
DE FACTORS PRONÒSTICS D'EVOLUCIÓ A
INSUFICIÈNCIA RENAL CRÒNICA**

TESI DOCTORAL

Montse Esquerda i Aresté
Barcelona, 2002

**GLOMERULOESCLEROSI SEGMENTÀRIA I
FOCAL EN NENS.
ESTUDI DESCRIPTIU DE FACTORS
CLÍNICS, BIOLÒGICS I DETERMINACIÓ
DE FACTORS PRONÒSTICS D'EVOLUCIÓ A
INSUFICIÈNCIA RENAL CRÒNICA**

Treball de recerca que presenta, per optar al títol de Doctor en Medicina i Cirurgia, MONTSE ESQUERDA sota la direcció del Dr CALLÍS i la tutorització del Dr CASALDÀLIGA.

"El hombre es siempre un naufrago
en el mar de lo que no sabe
o de lo que no puede"
Ortega y Gasset

AGRAÏMENTS

Al Dr Callís, que amb els seus coneixements, la inquietut científica i el seu entusiasme ha dirigit aquesta tesi.

Al Dr Casaldàliga, que amb la seva rigurositat metodològica i els comentaris precisos ha encaminat i pulit el treball.

Al Dr Vila, Dr Nieto i Dr Vilalta que m'han ensenyat a comprendre i estimar la nefrologia pediàtrica.

A tot l'equip de nefrologia pediàtrica de l'Hospital Vall d'Hebró, infermeria, supervisora i secretària, que m'han acompanyat i recolzat en tot el camí.

Als meus professors de pediatria de la Facultat de Medicina de Lleida, especialment al Dr Gomà, per haver-me iniciat en la pediatria i, amb els seus coneixements i el seu exemple científic i humà ha influït en la meva decissió de fer de pediatra.

Al Dr Xavier Gómez, per l'ajut en la part estadística i metodologia

A l'enyorat Prof Montoliu, per haver fet assequible i interessant el feixug món de la nefrologia.

Als companys de pediatria de Lleida, per acollir-me i encoratjar-me a tirar endavant.

Als meus pares, pel seu recolzament incondicional, els seus consells i totes les seves ensenyances, que m'han donat el bagatge per arribar fins aquí.

Al Josep, veritable ànima i motor de la meva vida.

Al Francesc, per la nova il·lusion que ha aportat en tota la meva vida.

Als amics, companys i tots aquells que s'alegren de veure que aquest projecte ha arribat a la seva fi i que, sense saber-ho, m'han ajudat en la seva realització.

A tots els pacients, que m'han ensenyat molt més que tots els llibres i articles que hagi pogut llegir.

ÍNDEX

ÍNDEX

1. Abreviatures emprades.....	11
2. Introducció.....	15
3. Bases teòriques i fets coneguts fins ara....	19
4. Objectius.....	57
5. Hipòtesis.....	63
6. Material i mètode.....	67
7. Relació dels resultats de l'estudi.....	127
8. Discussió.....	177
9. Verificació de les hipòtesis.....	197
10. Conclusions.....	203
11. Bibliografia.....	207

ÍNDEX AMPLIAT

1. Abreviatures emprades.....	11
2. Introducció.....	15
3. Bases teòriques i fets coneguts fins ara.....	19
3.1 GSSF. Definició i perspectiva històrica.....	23
3.2 GSSF primària.....	25
3.3 Descripció anatomopatològica.....	27
3.4 Variants morfològiques.....	31
3.4.1 Hipercel·lularitat mesangial difusa.....	31
3.4.2 Esclerosi segmentària hilar versus perifèrica.....	32
3.4.3 Lesió glomerular "tip".....	32
3.4.4 Lesió inicial.....	33
3.4.5 Glomerulopatia col·lapsant....	33
3.5 Fisiopatologia.....	34
3.6 Factors de progressió.....	41
3.6.1 Factors de creixement.....	41
3.6.2 Hipertensió arterial.....	44
3.6.3 Proteïnúria i hiperlipidèmia..	45

3.7	Clínica i evolució.....	46
3.8	Tractament.....	49
3.8.1	Glucocorticoides.....	51
3.8.2	Agents citotòxics.....	52
3.8.3	Ciclosporina a.....	53
3.8.4	FK-506.....	53
3.8.5	IECAs.....	54
3.8.6	Altres tractaments.....	54
3.9	Indicadors de pronòstic advers.....	55
3.9.1	Paràmetres associats.....	56
3.9.2	Paràmetres clínic-analítics....	56
3.9.3	Paràmetres morfològics.....	56
4.	Objectius.....	57
5.	Hipòtesis.....	63
6.	Material i mètode.....	67
6.1	Característiques de l'estudi.....	71
6.1.1	Disseny.....	71
6.1.2	Àmbit d'estudi.....	71
6.1.3	Subjectes d'estudi.....	71
6.1.4	Instrumentalització.....	72
6.2	Anàlisi estadística.....	75
6.2.1	Variables quantitatives.....	75
6.2.2	Variables categorials.....	76
6.2.3	Anàlisi de regressió logística.....	76
6.2.4	Anàlisi de supervivència....	76
6.2.5	Nivell de significació.....	77
6.2.6	Resum dels principals estadístics emprats.....	77

6.3 Protocol d'estudi de la GSSF.....	79
6.4 Característiques de la mostra: ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	87
6.4.1 Sexe.....	89
6.4.2 Edat de debut.....	89
6.4.3 Antecedents familiars.....	90
6.4.4 Ètnia.....	90
6.4.5 Consanguinitat.....	90
6.4.6 Simptomatologia de debut.....	91
6.4.7 Nivell de proteïnúria inicial.	93
6.4.8 Hematúria al debut.....	93
6.4.9 Colesterol al debut.....	94
6.4.10 Albúmina sèrica.....	96
6.4.11 Trombocitosi al debut.....	96
6.4.12 Funció renal al debut.....	97
6.4.13 Hipercolesterolèmia durant l'evolució.....	97
6.4.14 Trombocitosi durant l'evolució.....	97
6.4.15 HTA durant l'evolució.....	98
6.4.16 Biòpsia renal.....	99
6.4.17 Immunofluorescència.....	102
6.4.18 Tractament inicial i resposta.....	103
6.4.19 Altres tractaments.....	105
6.4.20 Evolució a 1 any.....	109
6.4.21 Evolució a 5 anys.....	110

6.4.22 Evolució al final de l'estudi.....	111
6.4.23 Evolució renal final.....	113
6.4.24 Evolució segons simptomatologia de debut.....	117
6.4.25 Complicacions.....	123
6.4.26 Mortalitat.....	124
6.4.27 Trasplantament.....	125
7. Relació dels resultats de l'estudi.....	127
7.1 Descripció dels resultats.....	131
7.1.1 Sexe i edat de debut.....	131
7.1.2 Antecedents familiars.....	131
7.1.3 Ètnia.....	132
7.1.4 Consanguinitat.....	133
7.1.5 Simptomatologia de debut....	134
7.1.6 Nivell de proteïnúria.....	135
7.1.7 Hematúria al debut.....	136
7.1.8 Colesterol inicial.....	137
7.1.9 Biòpsia renal.....	138
7.1.10 Immunofluorescència.....	138
7.1.11 Tractament inicial i resposta.....	139
7.2 Factors pronòstics a insuficiència renal.....	141
7.2.1 Sexe.....	143
7.2.2 Edat de debut.....	144
7.2.3 Antecedents familiars.....	147
7.2.4 Consanguinitat.....	149
7.2.5 Ètnia.....	151

7.2.6	Simptomatologia de debut....	153
7.2.7	Hematúria.....	155
7.2.8	Proteïnúria.....	156
7.2.9	Colesterol.....	157
7.2.10	Albúmina sèrica.....	159
7.2.11	Trombocitosi.....	160
7.2.12	HTA durant l'evolució.....	162
7.2.13	Histologia.....	163
7.2.14	Tractament.....	172
7.2.15	Regressió logística.....	175
8.	Discussió.....	177
8.1	Resum dels resultats més rellevants.....	181
8.1.1	Descripció de la mostra.....	181
8.1.2	Factors pronòstics a IRC....	185
8.2	Discussió general.....	187
8.3	Discussió dels diferents resultats.....	189
9.	Verificació d'hipòtesis.....	197
9.1	Revisió dels objectius plantejats a l'estudi.....	199
9.2	Revisió de les hipòtesis plantejades a l'estudi.....	201
10.	Conclusions.....	203
11.	Bibliografia.....	207

ABREVIATURES EMPRADES

1. ABREVIATURES EMPRADES

CFM	Ciclofosfamida
Cy A	Ciclosporina A
ECA	Enzim de conversió de l'angiotensina
GSSF	Glomeruloesclerosi segmentària i focal
HIV	Virus de la immunodeficiència humana
HTA	Hipertensió arterial
IECA	Inhibidor de l'enzim de conversió de l'angiotensina
Ig	Immunoglobulina
IRC	Insuficiència renal crònica
IRCT	Insuficiència renal crònica terminal
ITU	Infecció del tracte urinari
N	Nombre de casos
n/p	No procedeix
ns	No significatiu
p	Nivell de significació estadística
PDGF	Factor de creixement derivat de les plaquetes
r	Coeficient de correlació
SD	Desviació estàndard
SNLM	Síndrome nefròtica per lesions mínimes
TGFβ	Factor transformador beta
vs	versus
X	Mitjana aritmètica

INTRODUCCIÓ

2. INTRODUCCIÓ

Per començar la introducció d'un treball sobre la glomeruloesclerosi segmentària i focal en nens em voldria plantejar primer el com i el perquè de l'interès per aquesta malaltia.

D'una banda, ens trobem davant d'una patologia rara en el camp de la pediatria, en el sentit de poc freqüent. Aquesta mateixa "rareda" fa que no existeixin grans sèries de malalts pediàtrics i que molts aspectes sobre la malaltia estiguin encara poc definits, malgrat que entrem en la època en què ja es parla de poder identificar de forma genètica aquesta malaltia.

D'altra banda, ens trobem de cara a una malaltia heterogènia. Encara que el diagnòstic de la malaltia s'estableixi de forma objectiva segons criteris anatomopatològics, l'evolució dels malalts es presenta de forma molt variable. Una descripció histològica similar ens pot donar lloc des d'una evolució benigna a una altra evolució quasi fulminant cap al fracàs renal. Això ens fa plantejar que malgrat que comparteixin criteris anatomopatològics comuns no podem pluralitzar sobre l'evolució i pronòstic de la malaltia.

O és que hem de parlar de "malalties"? Potser dintre d'aquesta denominació genèrica de glomeruloesclerosi segmentària i focal estem englobant un conjunt divers de patologies una sèrie de característiques comuns i altres de diferenciables.

Aquest treball intenta estudiar alguns aspectes concrets sobre la malaltia, tant pel què fa a la descripció de l'evolució clínica d'una sèrie de malalts com per l'anàlisi dels factors que poden influir en el dispar pronòstic renal.

En relació a la mostra, encara que no molt nombrosa, almenys podem considerar-la significativa, doncs com ja he comentat abans, no existeixen mostres amb alt nombre de pacients en la literatura mundial, i al nostre mitjà no existeix cap estudi sobre aquesta malaltia realitzat en nens. A més a més, aquest estudi té també un pes històric considerable que ens permet realitzar el seguiment dels malalts en períodes de temps llargs, de fins a 17 anys.

Abans de començar l'era de l'enginyeria genètica hem de tenir clar el què volem. Recordo les paraules d'un estimat professor que em va induir l'amor per la nefrologia, que ens solia dir "la medicina és diagnòstic, diagnòstic i diagnòstic", al·ludint a que sols quan tenim clar davant de quin procés ens trobem podem arribar a entendre'l i a partir d'aquí aconseguir l'estratègia terapèutica òptima. Per això crec que, en la malaltia que ens ocupa, primer hem de conèixer les característiques que la defineixen, en el nostre mitjà i en un segon estadi en podem ocupar de realitzar assaigs terapèutics o buscar una base genètica en algun subgrup de malalts.

Amb aquest treball espero poder ajudar a definir el camp d'una malaltia que per la seva poca freqüència sembla una mica oblidada en el panorama de la nefrologia pediàtrica.

BASES TEÒRIQUES I FETS
CONEGUTS FINS ARA

3. BASES TEÒRIQUES I FETS CONEGUTS FINS ARA	
3.1 GSSF. Definició i perspectiva històrica	23
3.2 GSSF primària.....	25
3.3 Descripció anatomopatològica.....	27
3.4 Variants morfològiques.....	31
3.4.1 Hipercel·lularitat mesangial difusa.....	31
3.4.2 Esclerosi segmentària hilar versus perifèrica.....	32
3.4.3 Lesió glomerular "tip".....	32
3.4.4 Lesió inicial.....	33
3.4.5 Glomerulopatia col·lapsant.....	33
3.5 Fisiopatologia.....	34
3.6 Factors de progressió.....	41
3.6.1 Factors de creixement.....	41
3.6.2 Hipertensió arterial.....	44
3.6.3 Proteïnúria i hiperlipidèmia.....	45
3.7 Clínica i evolució.....	46
3.8 Tractament.....	49
3.8.1 Glucocorticoides.....	51
3.8.2 Agents citotòxics.....	52
3.8.3 Ciclosporina a.....	53
3.8.4 FK-506.....	53
3.8.5 IECAs.....	54

3.8.6 Altres tractaments.....	54
3.9 Indicadors de pronòstic advers.....	55
3.9.1 Paràmetres associats.....	56
3.9.2 Paràmetres clínic-analítics....	56
3.9.3 Paràmetres morfològics.....	56

3.1 GLOMERULOESCLEROSI SEGMENTÀRIA I FOCAL (GSSF). DEFINICIÓ I PERSPECTIVA HISTÒRICA

La glomeruloesclerosi segmentària i focal (GSSF) es va descriure per primer cop al 1957 en una sèrie d'autòpsies realitzades per Rich a nens morts per síndrome nefròtica en els 5 primers anys des del debut de la malaltia¹. El 47 % d'aquests nens havien mort d'urèmia, i Rich va pensar que aquestes troballes corresponien al curs progressiu de l'insuficiència renal observat en alguns malalts amb nefrosi lipoidea.

L'aplicació de la biòpsia renal en estudis prospectius en nens va permetre separar la síndrome nefròtica a canvis mínims de la GSSF^{2,3}. Poc a poc es va anar distingint clínicament, ja sigui per la presentació més habitual amb HTA, hematúria i insuficiència renal, com per la mala resposta al tractament corticoideu³.

La GSSF pot correspondre a una entitat primària o al resultat d'un procés secundari, com pot ésser la nefropatia per reflux, nefropatia lúpica, glomerulonefritis membranosa o la disminució de la massa renal⁴.

Es pensa que la GSSF pot correspondre a un punt final comú de diferents entitats, i que aquestes diferents etiologies contribueixen a les diferents formes histològiques, reflectint diversos mecanismes patològics de lesió.

L'estudi següent es dedica tan sols a la forma primària de la GSSF.

3.2 GSSF PRIMÀRIA

La GSSF primària correspon a un quadre clínic-histològic caracteritzat per proteïnúria, normalment en rang nefròtica, aparició precoç d'hipertensió arterial i urèmia, corticoresistència i una lesió glomerular característica.

La GSSF primària representa del 7 al 12 % dels casos de síndrome nefròtica a lesions mínimes (SNLM) del nen^{5,6}. No està ben definit si ambdues malalties, GSSF i SNLM, representen dues entitats ben definides o dues situacions terminals d'una mateixa entitat. El debat sobre si la SNLM podria evolucionar a GSSF ha estat ampli i controvertit. Es basa principalment en l'observació d'alguns casos de GSSF en nens corticosensibles i amb biòpsia inicial suggestiva de SNLM, però que posteriorment han evolucionat a insuficiència renal⁷. Aquest fet es podria explicar per la dificultat inicial de diagnòstic anatomopatològic de la GSSF, tal com es comentarà més endavant.

Però els dos quadres no difereixen tan sols amb la histologia glomerular sinó també en la resposta al tractament i en l'evolució⁸. Encara que existeixen formes de GSSF que responen a corticoides, aquesta resposta pot ésser independent de la progressió de la malaltia i evolució cap a IRCT, mentre que en la SNLM la resposta a corticoides es dóna en més d'un 95% dels casos i ens indica una bona evolució⁷.

La conclusió més apropiada amb les dades actuals seria que la SNLM és una entitat clinicopatològica ben definida i pel què fa a la GSSF es creu que es tracta d'una entitat d'origen heterogeni i multifactorial⁹. Alguns casos de GSSF poden ésser corticosensibles i no progressius, mentre que altres progressen a IRCT.

Molt recentment s'han descrit formes familiars de la malaltia, algunes autosòmiques dominants i d'altres autosòmiques recessives.

Pel què fa a les formes autosòmiques dominants, alguns pacients poden presentar una mutació del gen que codifica l'alpha-actinina 4, localitzat al cromosoma 19¹⁰.

Les formes autosòmiques recessives es caracteritzen per un debut precoç, evolució constant a l'insuficiència renal terminal i l'absència de recidiva després del trasplant renal. S'ha descrit un gen, localitzat al cromosoma 1, identificat com a NPHS2 i que codifica la podocina, una proteïna expressada únicament al podocit^{11,12,13}.

Aquestes troballes recents junt a l'anàlisi dels diferents resultats terapèutics ens fa pensar que, de fet, sota una mateixa denominació ens trobem amb diferents entitats^{7,14}.

3.3 DESCRIPCIÓ ANATOMOPATOLÒGICA

La lesió glomerular característica de la GSSF és la presència d'esclerosi en una porció d'alguns, però no tots, dels glomèruls^{15,16}.

Els glomèruls no afectats d'esclerosi mostren una fusió del podocits. Per diferenciar la malaltia per canvis mínims de la GSSF pot ésser necessari una mostra ben ampla per detectar els glomèruls escleròtics.

La diferència histològica entre la síndrome nefròtica per canvis mínims i la GSSF pot ésser difícil a l'inici de la malaltia, doncs rarament els fragments biòpsics obtinguts arriben a la unió corticomedular, que és on la lesió és manifesta més precoçment^{2,8,17}.

La detecció d'un sol glomèrul amb esclerosi segmentària és suficient per establir el diagnòstic de GSSF enlloc de malaltia de canvis mínims¹⁸.

En la forma descrita clàssicament, la cicatriu esclerosant inclou capil·lars glomerulars col·lapsats, sinèquies entre la lesió i la càpsula de Bowman, i dipòsits hialins. La presència en les lesions de col·làgen intersticial (tipus III) a més a més de col·lagen de la membrana basal (tipus IV), suggereix activitat¹⁹.

La totalitat de troballes anatomopatològiques que poden trobar-se acompanyant pot resumir-se en el llistat següent^{4,15}:

- Glomeruloesclerosi focal i segmentària,
- Hialinosi,

- Patologia de l'epiteli cel·lular glomerular:
 - ➔ Microscopia òptica: hipertròfia, hiperplàsia, vaquolització, i gotes citoplasmàtiques àcid-Schiff positives.
 - ➔ Microscopia electrònica: separació de la làmina basal glomerular, alteracions en els microvilli, esborrament dels peus dels podocits, i replicació de la làmina basal glomerular.
- Cèl·lules glomerulars escumoses (mesangials o endocapil·lars),
- Hipercel·lularitat mesangial,
- Dipòsits glomerulars mesangials o segmentaris d'IgM i C3.
- Nefritis tubulointersticial.

Darrerament s'inclouen altres paràmetres de dany glomerular sota la denominació de GSSF, doncs s'ha vist que aquestes troballes tenen una evolució similar. Aquestes variants inclouen col·lapse capil·lar glomerular, segmentari o global, sense adhesions. El seu significat global i la relació exacta amb la GSSF encara s'estan discutint ara.

Algunes de les lesions que acompanyen l'esclerosi glomerular, com ara són la hipercel·lularitat mesangial global, les cèl·lules escumoses o l'alteració tubulointersticial, no són indispensables per fer el diagnòstic, però no se'ls hi pot negar el seu potencial significatiu. Alguns autors creuen que poden guardar relació amb algun mecanisme fisiopatològic.

Un tret característicament curiós que es pot trobar en la GSSF és la presència d'hipertròfia i hiperplàsia de les cèl·lules de l'epiteli visceral glomerular embolcallant la zona d'esclerosi glomerular. Aquestes cèl·lules apareixen eixamplades, amb un citoplasma gran i basòfil, vaquoles citoplasmàtiques amples i gotes acid-Schiff-positives de

reabsorció. El nucli és vesicular, amb nucleols prominents i algun cop amb mitosi. Encara que aquesta reacció acostuma a estar localitzada, a vegades és important i pot simular una semilluna. Quan s'acompanya d'insuficiència renal, la diferència amb la glomerulonefritis ràpidament progressiva és difícil i es pot realitzar únicament per les dades clíniques.

Els estudis d'**immunofluorescència** no mostren cap patró concret. Fins i tot, alguns glomèruls poden contenir dipòsits i altres no. El patró més comú són dipòsits mesangials, usualment d'Ig M i C3 o dipòsits segmentaris dels segments afectats.

Els **dipòsits d'Ig M** han donat lloc a múltiples controvèrsies, considerats per alguns autors com una entitat pròpia anomenada "Nefropatia per Ig M"²⁰. L'associació de dipòsits d'Ig M amb hipercel·lularitat mesangial pot indicar una resposta pobre als corticoides en pacients afectes de síndrome nefròtica, i alguns malalts han mostrat un canvi histològic en la segona biòpsia després d'una biòpsia inicial de "nefropatia per Ig M". Així i tot, el significat dels dipòsits aïllats d'Ig M en el context d'un glomèrul normal per microscopia òptica s'està discutint encara. Les sèries fins ara estudiades de nens amb GSSF i síndrome nefròtica han fracassat a l'hora de mostrar un valor predictiu específic als dipòsits d'Ig M amb o sense hipercel·lularitat mesangial difusa^{21,22}.

La **microscopia electrònica** mostra els canvis vistos per microscopia òptica i inclou les distorsions arquitectòniques associades amb el col·lapse capil·lar i l'esclerosi, l'expansió mesangial i la hipercel·lularitat, i ocasionalment els dipòsits mesangials electron-densos. La fusió dels podocits de l'epiteli glomerular és normalment difusa.

3.4 VARIANTS MORFOLÒGIQUES

S'han establert cinc grups diferents. En un recent estudi clinicopatològic en adults, Howie i cols., conclouien que podien classificar cinc grups diferents segons diferents fisiopatologies, presentació clínica, indicacions terapèutiques, resposta al tractament i pronòstic²³. Schwartz i cols., en una sèrie posterior, troben pocs pacients que corresponguin a categories pures, i de fet, es trobaven sovint amb lesions mixtes²⁴.

Descrivim a continuació els cinc grups clàssicament anomenats:

3.4.1 Hipercel·lularitat mesangial difusa^{25,26}:

S'ha descrit en GSSF principalment en nens, i és una lesió rara en adults²⁷. Tres sèries publicades entre 1978 i 1979 van mostrar que el 38% dels nens amb forma d'hipercel·lularitat mesangial difusa desenvolupaven insuficiència renal o progressaven a fallida renal. Per contra, sols el 18% dels nens amb forma pura de GSSF desenvolupaven pèrdua progressiva de la funció renal^{25,28}. Dos amplis estudis posteriors no han pogut establir cap relació entre hipercel·lularitat mesangial i el pronòstic en nens^{26,29}. Aquestes observacions poden concloure's en què la presència d'hipercel·lularitat mesangial no pot encara associar-se amb pronòstic pobre.

3.4.2 Esclerosi segmentària hiliar versus perifèrica ^{29,30}:

L'esclerosi segmentària pot estar en diferents localitzacions respecte a la càpsula de Bowman: pot estar adherida al pol tubular (perifèrica) o al vascular (hiliar). Aquesta localització s'ha intentat correlacionar amb diferent pronòstic^{30,31}. Yoshikawa^{29,32} va trobar que els nens amb GSSF de localització perifèrica presentaven remissió completa o mantenien proteïnúria amb funció renal correcta. Per contra, els qui presentaven GSSF hiliar acostumaven a evolucionar cap a la insuficiència renal. Morita i cols.³³, no van trobar cap diferència entre les lesions hiliars o perifèriques i la seva evolució. A més a més, ens trobem amb la dificultat de definir les biòpsies segons la localització de la lesió, trobant-se freqüentment patrons mixtes.

3.4.3 Lesió glomerular "tip":

Howie i Brewer³⁰ van descriure 20 pacients amb cèl·lules escumoses intracapil·lars, intensa vaquolització i tendència a formar adhesions entre el segment glomerular afectat i la càpsula de Bowman del pol tubular; i van denominar aquesta morfologia "tip" lesió, o lesió del cap o de la punta. Aquest tipus de lesió semblava ésser corticosensible i se li va atribuir un bon pronòstic. Encara que algun estudi posterior no ho confirma, es segueix pensant que la "tip" lesió té un millor pronòstic que la GSSF pura.

3.4.4 Lesió inicial ^{30,31}:

La lesió en fase inicial consisteix en una porció col·lapsada o esclerosada de glomèrul. Aquesta lesió es pot trobar aviat en el curs de la síndrome nefròtica, normalment sense esclerosi definitiva ni sinèquies, però es creu que pot evolucionar a GSSF. No hi ha cap data que pugui orientar cap a diferents pronòstics.

3.4.5 Glomerulopatia col·lapsant:

Weiss³⁴ i cols. van descriure sis pacients amb lesió difusa i col·lapse dels capil·lars sense cicatriu definitiva. Tots aquest malalts van desenvolupar una insuficiència renal en poc temps. La seva presència empitjora el pronòstic^{34,35}.

3.5 FISIOPATOLOGIA

La patogènesi de la GSSF primària és encara desconeguda. Malgrat les similituds anatomopatològiques amb les formes secundàries no sembla existir una relació entre la GSSF primària i les formes secundàries. Les dades etiològiques i fisiopatològiques de les formes secundàries i de models animals no poden aplicar-se a la GSSF primària, però ens poden orientar pel què fa a l'evolució i progressió de les lesions¹⁶.

Tant en la síndrome nefròtica a lesions mínimes com en la GSSF s'han implicat múltiples factors etiològics³⁶. En el cas concret de GSSF sembla existir una complexa interacció entre factors etiològics i patogènics, factors de progressió i expressió fenotípica. Els components clau inclouen una predisposició genètica, associada a influència ambiental i a l'impacte de la intervenció farmacològica en el fenotip⁹.

Pel què fa als factors etiològics hi ha múltiples teories. Una dels més conegudes ens parla com a causa de la SNLM d'una activació limfocitària anormal que produiria limfoquines que mitjançarien les manifestacions glomerulars de permeabilitat anormal i esclerosi. Aquesta hipòtesi es recolzaria en fenòmens ben coneguts com són la resposta al tractament immunosupressor, la recaiguda de la síndrome nefròtica amb l'exposició al·lèrgica, l'associació amb la malaltia de Hodgkin i l'alta incidència d'atòpia en nens amb síndrome nefròtica³⁷.

S'ha estudiat també la presència de citoquines anormals en la GSSF. Aquests estudis mostren la presència d'un factor derivat leucocitari que indueix la proteïnúria en estudis experimentals^{38,39}. Actualment s'estan fent esforços per identificar un factor monocitari associat amb GSSF, emprant

tècniques d'anàlisi de RNAm. Malgrat aquests esforços no s'ha trobat encara cap factor. Resta encara incerta la relació entre factors circulants que indueixin una anormalitat en la permeabilitat capil·lar i la producció d'esclerosi.

Altres hipòtesis postulen que el grau de lesions associades amb síndrome nefròtica poden resultar d'un estímul "dosi-depenent" vinculat amb majors quantitats de limfoquines segregades. Una altra hipòtesi ens suggeriria que es tracta de diversos factors qualitativament diferents. Aquesta darrera possibilitat tindria implicacions clíniques importants, seria el fet de què l'eficàcia de la intervenció terapèutica sobre la proteïnúria no influiria en el pronòstic a llarg plaç en l'evolució de l'esclerosi⁴⁰.

La glomeruloesclerosi es desenvoluparia quan un insult inicial activés la complexa interacció de les cèl·lules residents de manera que desenvolupés acumulació a la matriu mesangial i col·lapse capil·lar. Possibles mecanismes intermediaris inclourien, entre altres, factors hemodinàmics, factors de creixement o hiperlipidèmia. A més a més, la lesió inicial pot modificar-se amb l'elaboració de radicals d'oxígen reactius, activació plaquetar i de la coagulació, activació del complement i reclutament dels macròfags^{41,42}. La interacció entre tots aquests factors determinaria el balanç entre creixement cel·lular o proliferació i mort cel·lular per necrosi o apoptosi, així com el balanç entre acumulació de matriu i destrucció. L'apoptosi de les cèl·lules danyades sembla ésser un important mecanisme de remodelació que es donaria fins i tot en fases tardanes d'esclerosi^{43,44}. El resultat final aniria des de la remodelació i resolució, a l'estabilització o a l'esclerosi. La teràpia òptima teòrica haurà de tenir en compte aquests mecanismes promovent l'acumulació de matriu després dels diferents danys inicials⁴⁵.

En aquesta seqüència fisiopatològica sembla tenir un paper predominant el dany a nivell dels podocits. Els podocits tenen diverses funcions incloent la filtració glomerular, la biosíntesi i manteniment de l'arquitectura glomerular capil·lar. En estudis en què es mesura l'excreció urinària dels podocits s'ha comprovat que aquesta és superior en la GSSF que en la nefropatia membranosa o en la SNLM⁴⁶. A més a més, estudiant la recurrència de la GSSF en ronyons trasplantats, s'ha identificat com a primer signe de recurrència una lesió proliferativa a nivell dels podocits^{47,48}.

S'ha intentat relacionar la **localització** de la lesió amb el mecanisme patològic⁴⁹⁻⁵²:

- la lesió predominantment hiliar podria correspondre a una resposta a la disminució de la massa renal;
- lesions de la punta, és a dir, glomeruloesclerosi que sols inclogui el pol tubular dels glomèruls, podrien representar una lesió inicial i amb bon pronòstic, encara que un seguiment posterior ha demostrat un pronòstic no tan bo^{24,53,54};
- lesions perifèriques s'associarien amb millor pronòstic que les hiliars o mixtes, segons alguns estudis recents^{30,32,55}. En aquests estudis, les lesions perifèriques eren més freqüents en nens.

Altres estudis han intentat relacionar el **patró morfològic**⁴ amb la causa, encara que no totes les lesions de la GSSF semblen tenir la mateixa implicació:

Hialinosi:

La hialinosi associada a glomeruloesclerosi segmentària es troba en condicions clíniques de reducció de la massa nefrònica¹⁵, i s'ha identificat el mateix tipus de lesió a rates on s'han realitzat nefrectomies parcials de fins a cinc

sisenes parts dels ronyons⁵⁶. La hiperfunció i hiperfiltració del ronyó residual podria ésser la causa del dany glomerular. La GSSF i la lesió del ronyó residual podrien tenir similituds, però el model no permet explicar la fisiopatologia de la GSSF.

Hipertròfia glomerular:

És present a la majoria de formes secundàries de GSSF⁵⁷. En casos on es troba una reducció de la massa renal té una explicació clara, però la seva patogènesi no està tan clara en casos on no s'hi troba la disminució de massa renal⁵⁸. S'han relacionat diversos factors de creixement implicats en la hipertròfia compensadora, i que podrien relacionar-se amb la hipertròfia en casos com la diabetis, però que també podrien actuar directament com a causa d'esclerosi glomerular alterant el balanç entre producció i destrucció de matriu extracel·lular.

Una causa d'hipertròfia glomerular podria ésser un augment del volum capil·lar, i un dels mecanismes de dany implicats seria l'augment de l'estrès generat pel capil·lar dilatat a conseqüència de la llei de Laplace^{59,60}.

En una altra línia, Fogo i cols.⁶¹ van lligar la patogènesi de la GSSF amb la hipertròfia glomerular experimental, demostrant que els nens i els adults amb GSSF tenien un tamany glomerular mig significativament més gran que els pacients afectes de síndrome nefròtica a lesions mínimes o a controls de la mateixa edat. Van demostrar també que la hipertròfia glomerular precedia a la lesió. Aquest estudi suggereix no només un mètode per identificar quins malalts amb síndrome nefròtica tenen risc de desenvolupar GSSF, sinó que també implica mecanismes fisiopatològics que promourien la hipertròfia glomerular en la patogènesi de la GSSF primària.

Estudis posteriors^{62,63} confirmen la presència de major tamany glomerular en nens afectes de GSSF, possiblement a causa d'una expansió mesangial.

Cèl·lules escumoses i paper dels lípids:

Les cèl·lules escumoses es poden trobar sovint en la GSSF primària^{6,64}. La seva histoquímica és similar als macròfags i poden reclutar-se dels monòcits circulants o residents. D'altra banda aquest tipus de cèl·lules s'ha trobat en multitud de malalties^{65,66}, la qual cosa implicaria que formen part d'un fenomen general i no específic de la GSSF⁶⁷.

En models experimentals de síndrome nefròtica⁶⁸ s'ha trobat una acumulació glomerular de macròfags, colesterol i esters de colesterol en la cicatriu d'esclerosi, i el grau d'esclerosi es correlaciona amb els nivells sèrics de colesterol. Així mateix l'extensió de la lesió pot augmentar amb dieta suplementada amb lípids i millorar amb el tractament dels animals amb hipolipemiants^{65,66,68}. Aquestes observacions suggereixen que la lesió glomerular en el context de la hiperlipidèmia de la síndrome nefròtica, podria seguir una seqüència similar a l'aterosclerosi^{65,66}.

Aquesta analogia amb l'aterosclerosi necessitaria un dany en el glomèrul que iniciés la seqüència patològica. La GSSF es dóna en casos d'obesitat morbosa i síndrome nefròtica⁶⁹, però no es troba en obesitats mòrbides aïllades o hiperlipidèmies en general⁷⁰.

Els estudis que han demostrat un paper dels lípids en la patogènesi de la GSSF s'han realitzat en animals amb lesions glomerulars prèvies. D'aquesta manera, la hipòtesi és conseqüent amb la patologia humana, està recolzada per

observacions experimentals i pot representar un factor general en la progressió a la insuficiència renal, però no s'identifica com lesió inicial en la GSSF primària.

Lesió cel·lular glomerular epitelial:

Hi ha una sèrie de canvis que es produeixen en l'epiteli glomerular en la GSSF que no es coneix ben bé del cert si es tracta de canvis reactius o de dany primari. En la nefropatia associada al virus HIV s'han trobat lesions similars¹⁵.

La recurrència de GSSF en el trasplant renal ens ofereix una oportunitat única per distingir els primers canvis glomerulars en la GSSF primària⁷¹. Aquesta recurrència es dona en una tercera part dels ronyons trasplantats, no respon al tractament i s'associa a pèrdua precoç del trasplant. L'esclerosi glomerular s'ha trobat en el primer any d'aparició de la proteïnúria, però biòpsies inicials suggereixen que la lesió glomerular epitelial és la lesió inicial^{72,73}.

En dos malalts amb GSSF primària recurrent⁷³, s'ha associat proteïnúria massiva amb morfologia glomerular normal, sense canvis epitelials ni fusió dels podocits. Biòpsies successives mostraven lesió glomerular epitelial segmentària. Com a data interessant, cal remarcar que en les àrees afectes es trobava un esborronament dels podocits, mentre que els capil·lars adjacents mostraven una morfologia normal. La absència d'hipercel·lularitat mesangial, reactants immunològics i esborronament difús dels podocits suggereixen que aquestes no són característiques inicials de la GSSF. Altres estudis en la GSSF recurrent corroboren que la lesió epitelial glomerular és el punt inicial de la GSSF, i també suggereixen mecanismes patològics. Estudis preliminars apunten cap a un factor no ben definit en la circulació^{74,75} i possiblement referit a una alteració immunitària⁷⁶. Aquestes

observacions impliquen que els pacients amb GSSF recurrent subministren una oportunitat privilegiada per estudiar la patogènesi de la lesió glomerular epitelial i desenvolupar estratègies terapèutiques basades en mecanismes patogènics. S'ha suggerit també⁷⁵ que quan es troba lesió cel·lular difusa associada a col·lapse capil·lar glomerular constitueix una entitat clinicopatològica diferent amb pitjor pronòstic que la GSSF sense lesió cel·lular.

3.6 FACTORS DE PROGRESSIÓ

3.6.1 Factors de creixement

Alguns estudis⁷⁷⁻⁷⁹ en animals i també en humans semblen identificar factors de creixement específics en la progressió del procés escleròtic. Un creixement glomerular anormal s'ha associat amb la glomeruloesclerosi.

D'aquesta manera es veu que l'estímul hipertròfic experimental accelera l'esclerosi glomerular, i de forma inversa, la disminució de la resposta s'associa amb esclerosi glomerular menys severa⁷⁷⁻⁷⁹.

L'associació entre creixement glomerular anormal i esclerosi s'ha vist també en humans: pacients amb GSSF tenen glomèruls significativament més grans que els pacients amb malaltia de canvis mínims o normals⁶¹⁻⁶³.

Un volum glomerular augmentat podria predir la recurrència de la glomeruloesclerosi en malalts trasplantats. Els nens que desenvolupen GSSF recurrent tenen un creixement glomerular previ marcadament anormal, contrastant amb la pèrdua de creixement glomerular que experimenten els nens que no desenvoluparan recurrència. L'eixamplament glomerular seria un marcador del pronòstic en les primeres fases de la malaltia, abans de què es pugui demostrar l'aparició de l'esclerosi, en el desenvolupament de la malaltia en el ronyó trasplantat⁷⁹.

La lesió inicial a la GSSF és el dany de l'epiteli visceral i a partir d'aquí es desenvolupa la matriu extracel·lular. Aquesta matriu, característica de la GSSF, pot potencialment originar-se des de cèl·lules epitelials,

mesangials o endotelials. La infiltració pels macròfags sembla ésser l'element clau en la formació d'aquesta matriu doncs els macròfags són una font important de nombrosos factors de creixement de la matriu.

Un altre d'aquests factors és el Factor de Creixement Derivat de les Plaquetes (PDGF)⁸⁰ que s'ha estudiat en profunditat i sembla estar implicat tant en l'aterogènesi com en la glomeruloesclerosi.

La inhibició experimental de factors de creixement específics es mostra eficaç en l'aturada de la progressió de la glomerulesclerosi^{81,82}. Així, el PDGF sembla crucial en estadis intermedis del procés d'esclerosi, mentre que el Factor transformador Beta (TGFB) s'associa més amb esclerosi severa. L'expressió del PDGF i TGFB es regula en part per l'angiotensina II. Aquestes observacions poden ésser la base de l'eficàcia dels inhibidors de l'angiotensina II fins i tot quan no hi ha hipertensió, com s'ha vist en alguns estudis on malalts diabètics normotensos disminuïen la velocitat de progressió del filtrat glomerular amb l'administració de inhibidors de l'enzim de conversió de l'angiotensina (ECA)⁸³.

La inhibició de l'angiotensina II regula també funcions cel·lulars com el to vasomotor, incloent creixement cel·lular del múscul llis, vascular i mesangial, elements importants en la progressió de l'esclerosi. El potencial paper del sistema renina-angiotensina en l'esclerosi ha estat remarcat darrerament en estudis de medicina cardiovascular i de nefrologia, apuntant la seva possible contribució en la progressió de l'esclerosi. Aquest sistema està regulat mitjançant un polimorfisme genètic. El fet d'ésser homocigòtic en l'al·lel d'inserció de l'ECA podria tenir un efecte protector en els nens amb GSSF i podria servir com un marcador de pronòstic al moment del diagnòstic, i l'al·lel D podria

tenir un efecte dominant en l'evolució desfavorable⁸⁴. Altres estudis⁸⁵ en nens japonesos associen l'al·lel D amb el risc de desenvolupar la GSSF però no amb la progressió desfavorable de la malaltia.

Un altre factor relacionat amb la GSSF és el factor de creixement endotelial vascular, que s'ha relacionat amb l'aparició de la proteïnúria⁸⁶.

3.6.2 Hipertensió

La hipertensió arterial sistèmica acompanya sovint la malaltia renal i es considera tant una causa com una conseqüència de la progressió de dany renal. Clínicament s'ha evidenciat que la presència d'hipertensió accelera la progressió a insuficiència renal.

S'ha estudiat l'efecte de la hipertensió en models animals d'insuficiència renal crònica i s'ha comprovat que les maniobres per provocar HTA desencadenaven un empitjorament de la funció renal i, per contra, la disminució de la HTA provocava millora de l'esclerosi⁸⁷. S'ha postulat que l'augment de força física al capil·lar glomerular podria activar l'acumulació de matriu extracel·lular promovent algunes citoquines i factors de creixement⁸⁸.

Altres estudis suggereixen que la hiperfiltració glomerular, la hiperperfusió o la hipertensió no són essencials pel desenvolupament de glomeruloesclerosi.

3.6.3 Proteïnúria i hiperlipidèmia

La GSSF comparteix amb la síndrome nefròtica a lesions mínimes tant la proteïnúria de rang nefròtic com certes característiques clíniques. Estudis animals han mostrat com la proteïnúria es produeix a partir de glomèruls normals, no escleròtics; aquesta proteïnúria s'atribueix a un defecte de filtració de la paret glomerular, i es pot millorar ràpidament disminuint la pressió glomerular. El tractament crònic amb IECAs disminueix el shunt i d'aquesta manera disminueix la quantitat de proteïnes que arriben a travessar la paret capil·lar⁸⁹.

Com ja hem comentat, s'ha identificat recentment un factor circulat relacionat amb la GSSF primària i que mitjançaria la permeabilitat proteica *in vivo*^{90,91}. En trasplants practicats a pacients afectes de GSSF primària la presència d'aquest factor de permeabilitat en el sèrum seria un indicador de recurrència⁹².

També s'ha postulat que la proteïnúria "per se" podria promoure l'esclerosi afectant les cèl·lules epitelials, el mesangi o la zona tubulointersticial⁹³. La malaltia glomerular que s'acompanya de proteïnúria severa té pitjor pronòstic que la que té menor proteïnúria, potser per la inducció de mitjancers inflamatoris.

La hiperlipidèmia secundària a hipoproteïnèmia, com ja s'ha esmentat, s'ha proposat també com mecanisme patogènic induint esclerosi en la GSSF⁹⁴. Però, donat el fet que el grau d'hiperlipidèmia és similar en la GSSF i en la malaltia de canvis mínims, es podria suggerir que l'hiperlipidèmia seria tan sols un factor coadjuvant.

3.7 CLÍNICA I EVOLUCIÓ

Pràcticament en tots els malalts amb GSSF es troba proteïnúria, en la majoria de casos donant lloc a una síndrome nefròtica, encara que en alguns es pot presentar com proteïnúria sense arribar al rang nefròtic⁵⁰.

Altres formes de presentació poden ésser com hematúria microscòpica, hipertensió o insuficiència renal.

S'ha senyalat que certes dades clíniques poden tenir significació pronòstica^{6,95-101}.

Una d'elles és el grau de **proteïnúria** al moment de la presentació: la presència de proteïnúria de rang nefròtic (3 a 3'5 gr/dia) pot predir l'evolució de la GSSF i la progressió a insuficiència renal terminal en 6-8 anys^{102,103}. La proteïnúria massiva (>14 gr/dia) té fins i tot un curs pitjor, arribant a l'insuficiència renal terminal abans dels 6 anys. D'altra banda, els malalts amb proteïnúria de rang no-nefròtic tenen una supervivència renal als 10 anys del 80%¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Sembla que els adults presenten síndrome nefròtica amb menys freqüència que els nens (55% vs 76%) i que durant el seguiment segueixen sense presentar síndrome nefròtica que els nens (22% vs 5%)¹⁰⁶.

La **creatinina sèrica** inicial s'ha vist que manté una relació inversa amb l'evolució^{51,100,101,107,108}. Malalts adults amb nivell superior a 1'3 mg/dL al debut tenen pitjor pronòstic que els qui tenen xifres de creatinina inferiors.

Pel que fa a l'edat de debut s'ha apreciat que els qui debuten de forma més tardana (entenent com a tal en majors a 12 anys) tenen una pitjor evolució que els qui debuten de forma precoç (menors a 12 anys). Els de debut precoç presenten a més a més un predomini en nens, una menor prevalença d'hipertensió arterial i d'hematúria macroscòpica, una lesió histològica menys severa i millor resposta al tractament amb corticoides. Segurament aquestes característiques anirien associades al millor pronòstic¹⁰⁹.

Altres paràmetres clínics com el sexe o la presència d'hematúria¹¹⁰ no han mostrat cap valor predictiu pel que fa al pronòstic.

Així mateix se sap que el control de la HTA té importants implicacions en la progressió de la malaltia renal¹¹¹, però l'aparició d'HTA al moment d'inici de la GSSF no s'ha correlacionat amb cap significació pronòstica^{96,106}.

En estudis realitzats als Estats Units s'ha suggerit diferències racials pel què fa a l'evolució. La prevalença de la malaltia en l'ètnia negra s'ha trobat 2-3 cops major que en la població general i s'ha vist que té una pitjor evolució^{17,51,95,107,112}. Ingulli i cols¹⁰⁷ han descrit una evolució a IRT del 50% en 3 anys i del 95% en 6 anys en una població de 57 nens hispans i afroamericans. A més a més, els nens afroamericans tenen el debut de la malaltia més tard que els nens caucasiàns^{112,113}. No disposem de dades sobre la prevalença i evolució de la malaltia en ètnies minoritàries de la nostra àrea geogràfica com és l'ètnia gitana.

Pel que fa a l'evolució en general, l'experiència del Southwest Pediatric Nephrology Group en un grup de 75 nens en els qui es va realitzar seguiment durant 57 mesos va mostrar una progressió a IRT del 21% dels malalts, 23% presentaven

insuficiència renal moderada i 11% estaven en remissió²⁶. El grup de Niaudet mostra una similar evolució renal; van realitzar el seguiment durant un període mínim de 5 anys de 38 nens diagnosticats de GSSF presentant el 48% d'ells evolució a IRCT¹¹⁴. Altres estudis que presenten seguiments de 10 anys coincideixen en presentar una supervivència renal menor del 40%^{6,107,115,116,117}, excepte un estudi recent realitzat al Brasil es presenta una evolució molt més favorable amb una supervivència renal del 86% i 76%, als 10 i 15 anys respectivament¹¹⁸.

3.8 TRACTAMENT

Hi ha diferents pautes de tractaments però, de totes les glomerulopaties primàries, la GSSF és la més resistent al tractament amb corticoides, citotòxics i probablement als inhibidors de l'ECA¹¹⁹.

Encara que un petit percentatge de malalts poden remetre espontàniament o respondre a corticoides¹⁰³, en adults s'obté tan sols un 50% de remissió total o parcial emprant teràpies immunosupressores agressives i/o perllongades^{120,121}.

Les modalitats terapèutiques han canviat poc en la darrera dècada, encara que no cal oblidar que ha millorat la qualitat de vida amb la millora de supervivència dels trasplantaments, i amb la introducció de la ciclosporina, l'hormona de creixement i l'eritropoietina.

No existeix unanimitat en el tractament ideal per a recomanar. En una enquesta realitzada a nefròlegs pediàtrics dels Estats Units l'any 1991 sobre el tractament que empraven en nens amb GSSF¹²², un 35% recomanava vàries combinacions de glucocorticoides i agents alquilants, un 40% recomanava bolus corticoides IV, un 10% ciclosporina i aproximadament un 10% cap teràpia. En una enquesta posterior¹²³ realitzada l'any 1998 s'aprecia que la disparitat en els tractaments emprats per nefròlegs pediàtrics als Estats Units es manté: el 73% recomana sovint ciclosporina A, un 44.3% recomana glucocorticoides intravenosos associats a algun agent alquilant i un 50.3% tractament amb corticoides orals de forma perllongada. Amb freqüència (més d'un 90%) associen també inhibidors de l'ECA, que mostren una disminució de la progressió en GSSF secundària com ara la nefropatia diabètica⁸³ o en la nefropatia per Ig A¹²⁴. L'ús d'IECA ha esdevingut molt

estès, doncs encara que la seva eficàcia no està demostrada en la GSSF primària, no comporten greus efectes indesitjables. Altres tractaments com hipolipemians o plasmafèresi s'empren amb molt poca freqüència.

Aquesta disparitat en el tractament de la GSSF es deu bàsicament a la manca d'informació basada en la evidència i de estudis multicèntrics controlats¹²³.

Una altra qüestió a tenir en compte a l'hora de parlar del tractament de la GSSF, es tracta de considerar si la inducció de la remissió de la proteïnúria altera o no la progressió a insuficiència renal crònica¹⁶. No s'està discutint els indubtables beneficis de la desaparició de la síndrome nefròtica que comporta greus riscos com ara la infecció, trombosi, edema pulmonar o insuficiència renal aguda. Així doncs, s'ha vist que la desaparició de la proteïnúria no s'ha correlacionat amb una remissió morfològica de les anormalitats estructurals^{125,126}, encara que sí que sembla que la remissió de la proteïnúria milloraria el pronòstic renal¹²⁷.

En pacients adults s'ha evidenciat que la bona resposta de la síndrome nefròtica al tractament comporta un millor pronòstic renal respecte als que no responen¹²⁸.

Descriurem a continuació diferents aproximacions terapèutiques que s'han anat assajant amb més o menys èxit:

3.8.1 Glucocorticoides

El mecanisme terapèutic tradicionalment atribuït als corticoides és l'acció immunosupressora i antiinflamatòria, com la inhibició de la producció d'anticossos o la supressió de la secreció de citoquines^{129,130}. Recentment, s'han postulat altres efectes com la inducció d'enzims antioxidants. La resistència als corticoides en nens nefròtics estaria relacionada amb una "down-regulation" dels receptors als limfòcits perifèrics¹³¹. No es coneix si aquesta disregulació reflecteix una alteració pròpia del pacient *per se* o de la forma particular de la malaltia¹³².

El tractament habitual de la síndrome nefròtica primària s'ha mostrat poc efectiva per la GSSF. La pauta inicial emprada en la majoria d'estudis és la recomanada pel grup International Study of Kidney Disease in Children per la síndrome nefròtica i resulta inadequada per la GSSF^{133,134}. La resposta mitja a corticoides segons els resultats de diferents estudis és del 27%, amb un rang tan ampli com del 0 al 70%^{3,26,29,49,106}.

Dos estudis recents suggereixen que els nens amb GSSF poden estar infratractats. Emprant un tractament més llarg amb prednisona en pacients adults, Pei i cols.¹⁰⁶ obtenen una remissió del 44% dels malalts afectes de GSSF primària. La durada mitjana del tractament era 6 mesos i la dosi mitjana de prednisona era 120 mg/kg. El temps mig de remissió era 3 mesos. Cal dir que en la meitat dels pacients s'emprava algun agent citotòxic associat a la prednisona. La supervivència renal als 5 anys dels pacients que van respondre va ser del 96%, contrastant amb el 55% dels qui no van respondre.

Un altre estudi, realitzat pel grup de Mendoza¹³⁴⁻¹³⁸, mostrava bons resultats després d'una teràpia intensiva amb corticoides. Realitzaven un tractament intensiu amb bolus de metilprednisolona seguit de tractament oral a partir de la 3^a

setmana durant 12 mesos. En cas de falta de resposta terapèutica, els autors afegien al protocol ciclofosfamida o clorambucil. En aquesta sèrie l'evolució a insuficiència renal terminal es donava en un 5% dels casos, mentre que en sèries anteriors es trobava una incidència del 40%. Les complicacions associades a aquest tractament eren cataractes (22%), HTA (17%), retard del creixement (17%) i complicacions infeccioses (17%). El risc associat a aquest protocol de tractament podria qüestionar-se arrel dels resultats similars obtinguts amb tractaments més perllongats i amb menys dosi. Però els resultats preliminars d'un estudi multicèntric, amb un nombre de 15 pacients tractats segons aquest esquema no confirmen de moment els resultats¹³⁹.

Alguns autors suggereixen que els casos de GSSF que responen a corticoides són els qui la proteïnúria no es tan elevada com per produir síndrome nefròtica^{7,50}.

3.8.2 Agents citotòxics

Els fàrmacs alquilants emprats amb més freqüència són la ciclofosfamida o el clorambucil¹⁶. Emprats de forma aïllada tenen poca eficàcia en malalts corticoresistents, però s'empren freqüentment associats als corticoides. Encara que es pensava que aquesta combinació augmentava la possibilitat d'induir la remissió, hi ha pocs estudis controlats que ho verifiquin^{140,141,142}.

Altres citotòxics, com la vincristina o l'azatioprina han demostrat pocs efecte^{143,144}, encara que la combinació de vincristina, ciclofosfamida i prednisona (l'anomenada triada de Trompeter) sembla que pot tenir un efecte favorable en alguns malalts¹⁴⁵.

3.8.3 Ciclosporina

Els primers estudis amb ciclosporina en nens han estat decebedors^{146,147}, doncs encara que s'ha evidenciat que s'obté una remissió completa amb més freqüència en nens que en adults amb GSSF, aquesta remissió és curta i els malalts recauen aviat a l'aturar el tractament¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Per evitar la remissió i disminuir els efectes secundaris algun autor recomana una pauta de dosi diària única de ciclosporina¹⁵¹.

Altres estudis proven l'associació de ciclosporina i prednisona¹⁵⁵ o el tractament perllongat amb ciclosporina¹⁵⁶ amb resultats més favorables, com un estudi multicèntric realitzat al Canadà i USA emprant una combinació de glucocorticoides i ciclosporina que obté una remissió completa o parcial en 70% de pacients adults amb GSSF^{152,153,154}.

La ciclosporina provoca sovint un augment de la creatinina sèrica i HTA^{152,157}. La nefrotoxicitat pot ésser difícil de distingir de la disminució de la filtració glomerular secundària al curs de la malaltia. Per contra, les lesions histològiques de nefrotoxicitat poden desenvolupar-se sense repercutir en la funció renal, per la qual cosa es recomana biòpsia renal de control en tractaments perllongats^{158,159}.

3.8.4 FK-506.

Un nou immunosupressor s'ha provat en malalts adults, FK-506. Encara hi ha poca experiència en nens¹⁶⁰.

3.8.5 Inhibidors de l'enzim de conversió de l'angiotensina (IECA)

L'eficàcia dels IECA en la disminució de la proteïnúria en la GSSF secundària està demostrada. La seva eficàcia en la GSSF primària és controvertida^{161,162}. Extrapolant els resultats obtinguts en la GSSF secundària, els IECA no obtindrien la remissió completa de la síndrome nefròtica i sols s'en beneficiarien els pacients sense progressió ràpida¹⁶².

3.8.6 Altres tractaments

S'han assajat altres tractaments com la plasmafèreresi o la plasmaimmunoadsorció que semblen obtenir bons resultats, assolint remissions perllongades¹⁶³, sols o associats a corticosteroides i agents alquilants¹⁶⁴. Encara que el seu ús sembla tenir un paper predominant en la prevenció de la reaparició de la malaltia en el ronyó trasplantat¹⁶⁵. L'eficàcia de la plasmafèreresi es basaria en la capacitat d'extreure una proteïna identificada com factor de permeabilitat, i que seria la responsable de l'augment de permeabilitat glomerular a l'albúmina¹⁶⁶.

Un altre dels tractaments que s'han assajat ha estat amb micofenolat, obtenint-se resultats dispars¹⁶⁷.

3.9. INDICADORS DE PRONÒSTIC ADVERS¹⁶

S'han realitzat nombrosos estudis per definir factors pronòstics de la GSSF en adults i alguns en nens. Alguns d'aquests factors pronòstics són clars, com la persistència de la proteïnúria de rang nefròtic o l'elevació de la creatinina sèrica, però altres dades són en molts casos controvertides. Aquesta controvèrsia es troba per exemple en el cas de l'edat^{4,23,26,51,103}, encara que en general sembla que la malaltia té millor pronòstic en nens que en adults, fins i tot amb formes histològiques similars. En aquesta línia l'aparició de la GSSF de forma tardana (>12 anys) sembla tenir pitjor pronòstic que la forma precoç (<12 anys) tal com s'ha trobat en algun estudi¹⁰⁹.

A continuació es descriuen els factors pronòstics que s'han descrit amb més freqüència i sobre els què hi ha més evidència.

3.9.1 PARÀMETRES ASSOCIATS⁹⁵⁻⁹⁸

- Factors ètnics: descendència africana o hispana
- Debut en l'adult
- Història familiar positiva
- Infecció HIV
- Addicció a heroïna o cocaïna

3.9.2 PARÀMETRES CLINICS I

ANALÍTICS^{4,23,26,51,103,117,118,168,169}

- Elevació de la creatinina sèrica
- Presència de síndrome nefròtica
- Intensitat de la proteïnúria.

3.9.3 PARÀMETRES MORFOLÒGICS^{24,53,62,99,100,128}

- Forma col·lapsant
- Fibrosi intersticial.
- Presència de lesions tubulo-intersticials.
- Volum glomerular augmentat
- Nombre de glomèruls afectats

OBJECTIUS

4. OBJECTIUS

Després de la revisió dels treballs publicats en la literatura s'aprecia que la GSSF és una malaltia complexa amb diferents característiques histopatològiques, clíniques, evolutives i de resposta al tractament. D'altra banda, es tracta d'una malaltia amb un greu pronòstic renal que comporta la pèrdua de la funció renal en gran nombre de malalts, però que segons la població descrita (caucasiana, afroamericana..), el pronòstic sembla variar. També s'han descrit un grup de factors que semblen influir en el pronòstic de la malaltia, com poden ésser la presència d'antecedents familiars o el debut com a síndrome nefròtica.

A partir de les dades conegudes, el present treball pretén en primer lloc descriure aquesta malaltia en el nostre medi i establir quines són les característiques que la defineixen.

Després pretén estudiar la influència que en la nostra mostra tenen diferents factors sobre l'evolució i el pronòstic de la malaltia, intentant arribar a descriure un grup de característiques anatomopatològiques, clíniques o evolutives que ens marcaran una mala evolució.

En la realització d'aquest estudi es pretén:

1. Descriure les característiques clíniques de la glomeruloesclerosi segmentària i focal en nens del nostre medi.
2. Establir quina és l'evolució de la glomeruloesclerosi segmentària i focal en nens del nostre medi.
3. Establir les característiques histològiques pròpies del nostre grup de malalts.
4. Averiguar els factors que en el nostre grup comporten una evolució desfavorable.
5. Determinar quin és el patró característic d'evolució renal desfavorable.
6. Descriure la possible resposta a tractament dels diferents subtipus de malaltia.

HIPÒTESIS

5. HIPÒTESIS

A partir de la revisió bibliogràfica i dels objectius de l'estudi ens plantegem les següents hipòtesis de treball:

1. La glomeruloesclerosi segmentària i focal és una malaltia heterogènia. L'heterogeneïtat de la malaltia comporta una diferent presentació clínica i diferent evolució.
2. La glomeruloesclerosi segmentària i focal presenta una evolució renal amb una alta taxa de pèrdua de la funció renal.
3. Hi ha un conjunt de característiques clíniques, anatomopatològiques i de resposta al tractament que diferencien una millor o pitjor evolució.
La presència d'algun d'aquests factors o d'un conjunt determinat d'ells ens podrà marcar el pronòstic renal.
4. La glomeruloesclerosi segmentària i focal presenta una pobre resposta als diferents tipus de tractaments que s'han assajat.

MATERIAL I MÈTODE

6. MATERIAL I MÈTODE

6.1 Característiques de l'estudi.....	71
6.1.1 Disseny.....	71
6.1.2 Àmbit d'estudi.....	71
6.1.3 Subjectes d'estudi.....	71
6.1.4 Instrumentalització.....	72
6.2 Anàlisi estadística.....	75
6.2.1 Variables quantitatives.....	75
6.2.2 Variables categorials.....	76
6.2.3 Anàlisi de regressió logística.....	76
6.2.4 Anàlisi de supervivència....	76
6.2.5 Nivell de significació.....	77
6.2.6 Resum dels estadístics emprats.....	77
6.3 Qüestionari de recollida de dades.	79
6.4 Característiques de la mostra: ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	87
6.4.1 Sexe.....	89
6.4.2 Edat de debut.....	89
6.4.3 Antecedents familiars.....	90
6.4.4 Ètnia.....	90
6.4.5 Consanguinitat.....	90
6.4.6 Simptomatologia de debut.....	91
6.4.7 Nivell de proteïnúria inicial.	93
6.4.8 Hematúria al debut.....	93
6.4.9 Colesterol al debut.....	94
6.4.10 Albúmina sèrica.....	96
6.4.11 Trombocitosi al debut.....	96
6.4.12 Funció renal al debut.....	97

6.4.13 Hipercolesterolèmia durant l'evolució.....	97
6.4.14 Trombocitosi durant l'evolució.....	97
6.4.15 HTA durant l'evolució.....	98
6.4.16 Biòpsia renal.....	99
6.4.17 Immunofluorescència.....	102
6.4.18 Tractament inicial i resposta.....	103
6.4.19 Altres tractaments.....	105
6.4.20 Evolució a 1 any.....	109
6.4.21 Evolució a 5 anys.....	110
6.4.22 Evolució al final de l'estudi.....	111
6.4.23 Evolució renal final.....	113
6.4.24 Evolució segons simptomatologia de debut.....	117
6.4.25 Complicacions.....	123
6.4.26 Mortalitat.....	124
6.4.27 Trasplantament.....	125

6.1 CARACTERÍSTIQUES DE L'ESTUDI:

• Disseny:

Es tracta d'un estudi de caire retrospectiu. Les dades s'han obtingut a través de la revisió d'històries clíniques i de la recerca en arxiu.

• Àmbit d'estudi:

Pacients atesos en el Servei de Nefrologia Pediàtrica de l'Hospital Universitari Materno-Infantil Vall d'Hebron, des de gener del 1979 fins al desembre del 2000.

L'Hospital Vall d'Hebron és un hospital de referència de tercer nivell.

El servei de Nefrologia pediàtrica consta de les unitats d'hospitalització, consulta ambulatòria, hemodiàlisi i trasplantament.

• Subjectes d'Estudi:

Criteris d'inclusió:

- Pacients diagnosticats de glomeruloesclerosi segmentària i focal mitjançant la biòpsia renal.
- Tots els pacients inclosos estan en el moment del diagnòstic en edats compreses entre els 0 i els 14 anys.
- Tots els malalts inclosos en la mostra tenen un seguiment postdiagnòstic mínim d'un any.

Críteris d'exclusió:

- Presència de comorbiditat amb altres diagnòstics
- Absència de dades clíniques basals associades al resultat de la biòpsia
- Absència de seguiment evolutiu correcte

• Instrumentalització:

S'ha determinat a tots els malalts inclosos en la mostra, un estudi basal que inclou la simptomatologia de debut, la funció renal en el moment del diagnòstic, paràmetres clínics i bioquímics associats, estudi anatomopatològic i control evolutiu.

S'ha diagnosticat de **síndrome nefròtica** als pacients que presentaven edema, proteïnúria major a 40 mg/m²/h i albuminèmia igual o inferior a 2.5 gr/dl^{8,170}. Es considera **remissió** quan desapareix la simptomatologia i les troballes analítiques, i **resposta parcial** quan desapareix la simptomatologia de síndrome nefròtica però persisteix la proteïnúria. Es considera **cortico-resistència** quan no es dóna la remissió de la síndrome nefròtica després de 6 setmanes de teràpia diària amb corticoides.

Es considera **proteïnúria** patològica quan obtenim xifres superiors a 4 mg/m²/h i proteïnúria de rang nefròtic quan supera 40 mg/m²/h.

Es defineix la **hipertensió arterial** com aquelles xifres que excedeixen el percentil 97.5 del corresponent a l'edat i sexe¹⁷¹.

Es considera **insuficiència renal** inicial quan el filtrat glomerular es troba per sota del 50% del corresponent per

l'edat, insuficiència renal crònica quan aquest filtrat es manté durant almenys tres mesos per sota del 25% del corresponent a l'edat, i insuficiència renal crònica terminal quan el filtrat glomerular baixa per sota del 15% del corresponent a un nen sa de la mateixa edat¹⁷².

• Determinacions:

Pacients-estudi basal

S'ha determinat de cada cas:

- ⇒ Presència d'antecedents familiars de la malaltia
- ⇒ Edat de debut, sexe i antecedents previs del malalt
- ⇒ Simptomatologia de debut
- ⇒ Funció renal en el moment del diagnòstic (filtrat glomerular per superfície corporal i per talla, creatinina sèrica, urea sèrica, proteïnúria en 24 h, o altres anomalies renals)
- ⇒ Presència d'altres factors associats (hipertensió arterial, hiperlipidèmia, trombocitosi)
- ⇒ Tractament emprat i resposta al tractament
- ⇒ Complicacions

Descripció anatomopatològica.

Control evolutiu de la funció renal i dels paràmetres esmentats.

Trasplantament i evolució de l'empelt.

Mortalitat i causa de mort.

6.2. ANÀLISI ESTADÍSTICA

L'anàlisi estadística s'ha realitzat mitjançant el paquet de software estadístic SPSS versió 6.0. Concretament, s'han realitzat les següents anàlisis.

6.2.1 Variables quantitatives

a) Estadística descriptiva

S'han emprat mètodes d'estadística descriptiva per les variables quantitatives, de forma que en cadascuna d'aquestes variables es defineix amb la mitjana, la mediana, la desviació estàndard (SD) i el rang. D'aquesta forma s'ha descrit la mostra global pel què fa a variables com sexe, edat, proteïnúria al debut, colesterolèmia, determinació d'albumina sèrica, temps d'evolució a IRC, etc.

Les variables quantitatives es presenten amb la seva distribució de freqüències.

b) Comparació de mitjanes

Per a la comparació de mitjanes, com a prova paramètrica, s'ha emprat la t de student en cas de dos grups i la ANOVA d'un factor (amb anàlisi post hoc de Scheffé) en cas de més de dos grups.

Com alternativa no paramètrica s'ha emprat la prova U de Mann Whitney per comparació de dos grups i la Kruskal-Wallis per més de dos grups.

c)Correlacions

Per a l'anàlisi de parells de variables quantitatives s'ha emprat el coeficient de correlació r de Pearson.

6.2.2 Variables categorials:

a)Estadística descriptiva

Per a definir les variables categorials s'ha emprat la freqüència absoluta, la freqüència relativa en forma de percentatge i la freqüència relativa vàlida (excloent els casos desconeguts).

b)Mesures d'associació

S'ha avaluat l'associació entre variables categorials mitjançant el test de X^2 , i la prova exacta de Fisher quan més d'un 25% dels resultats esperats eren menors a 5 (en cas de taules 2x2).

6.2.3 Anàlisi de regressió logística

S'ha emprat una anàlisi de regressió logística per l'estudi global de factors pronòstic, amb mètode forward conditional.

6.2.4 Anàlisi de supervivència

S'ha realitzat una anàlisi de supervivència, presentant els resultats amb gràfiques de supervivència i analitzant les

dades amb el mètode de Kaplan-Meier. Com estadístic s'ha emprat el log-rank.

6.2.5 Nivell de significació

En tots els contrastes d'hipòtesi s'ha rebutjat l'hipòtesi nul·la amb un **error tipus I o alpha menor 0.05** i amb hipòtesi **bilaterals**. La significació menor de 0.1 s'ha considerat com un valor vàlid quan les diferències de tamany mostral eren petites, tal com accepten alguns estadístics-epidemiòlegs com Greenland¹⁷³.

6.2.6 Resum dels principals estadístics emprats

Comparació de mitjanes	paramètrica: t de student no paramètrica: U Mann Whitney
Correlacions	r de Pearson
Variabls categorials	test de X^2 Correcció exacta de Fisher
Estudi de factors pronòstics	Anàlisi de regressió logística
Anàlisis de supervivència	Taules de supervivència Anàlisi de Kaplan-Meier

6.3 PROTOCOL D'ESTUDI DE LA GSSF

Per recollir les dades s'ha emprat el següent qüestionari, utilitzant com a font de recollida la història clínica del malalt i la recerca en arxiu.

QÜESTIONARI DE RECOLLIDA DE DADES

NOM I COGNOMS

NHC DATA NAIXEMENT

ADREÇA

ÈTNIA

ANTECEDENTS FAMILIARS

- ANTECEDENTS DE GSSF: SI/NO

En cas de positiu: GSSF lleu/ greu

(Lleu = no evolució IRCT

Greu = evolució a IRCT)

- ALTRES ANTECEDENTS:

RENALS.....

ALTRES.....

CONSANGUINITAT SI / NO

PRIMER GRAU / SEGON GRAU

ANTECEDENTS PRENATALS

ANTEC PATOLÒGICS PREVIS

- RENALS :

- ALTRES :

DEBUT MALALTIA:

EDAT (ANY)

- ◆ SÍMPTOMA DEBUT
- ◆ PROTEÏNÚRIA DEBUT (EN MG/M2/H)
- ◆ FUNCIÓ RENAL
- ◆ HTA
- ◆ HEMATÚRIA
- ◆ COLESTEROL
- ◆ TROMBOCITOSI

TRACTAMENT INICIAL:

Dosi Temps
Resposta
Temps de durada de la remissió:

BIÒPSIA RENAL:.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Edat realització
Lloc de realització:

SEGONA BIÒPSIA: SI / NO

Temps entre les dues biòpsies (en mesos):

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Edat realització:

ALTRES TRACTAMENTS

(Edat d'inici, fàrmac, dosi, temps emprat, temps de durada de la remissió)

1.....
.....
.....
.....

2.....
.....
.....
.....

3.....
.....
.....
.....

4.....
.....

EVOLUCIÓ ALS 6 MESOS

- ◆ PROTEÏNÚRIA
- ◆ FUNCIÓ RENAL
- ◆ HTA
- ◆ HIPERCOLESTEROLÈMIA
- ◆ TROMBOCITOSI

EVOLUCIÓ A L'ANY

- ◆ PROTEÏNÚRIA
- ◆ FUNCIÓ RENAL
- ◆ HTA
- ◆ HIPERCOLESTEROLÈMIA
- ◆ TROMBOCITOSI

EVOLUCIÓ A INSUFICIÈNCIA RENAL (FG<75%)

- ◆ EDAT
- ◆ PROTEÏNÚRIA
- ◆ HTA
- ◆ HIPERCOLESTEROLÈMIA
- ◆ TROMBOCITOSI

EVOLUCIÓ A INSUFICIÈNCIA RENAL CRÒNICA (FG<25%)

- ◆ EDAT
- ◆ PROTEÏNÚRIA
- ◆ HTA
- ◆ EDAT INICI HD

EVOLUCIÓ A INSUFICIÈNCIA RENAL CRÒNICA TERMINAL (FG<5-10%)

- ◆ EDAT
- ◆ PROTEÏNÚRIA
- ◆ HTA
- ◆ EDAT INICI HD

PRESENTACIÓ COM SÍNDROME NEFRÒTICA

REMISSIÓ SI/NO

RESPOSTA PARCIAL: SI/NO

Durada remissió:

Durada resp. parcial:

Nº de brots:

TRASPLANT RENAL: SI/NO EDAT

FUNCIONANT SI/NO

CAUSA

DURACIÓ TOTAL

COMPLICACIONS:

INFECCIOSES.....
.....
.....
.....

.....
.....

ALTRES:

- 1.....
.....
- 2.....
.....
- 3.....
.....
- 4.....
.....
- 5.....
.....

MORT SI/NO

EDAT:

CAUSA.....

6.4 CARACTERÍSTIQUES DE LA MOSTRA: ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Una vegada finalitzat l'estudi retrospectiu, s'han localitzat 42 pacients diagnosticats de glomeruloesclerosi segmentària i focal mitjançant biòpsia renal. Tots ells han estat atesos en el servei de Nefrologia de l'Hospital Universitari Materno-Infantil Vall d'Hebron.

D'aquests 42 pacients, en alguns d'ells no s'han aconseguit obtenir totes les dades, per la qual cosa no totes les anàlisis es fan amb el grup complert. En tot moment s'especificarà el número de mostra, i s'especificarà si apareixen diferències significatives respecte les altres variables entre els diferents subgrups de pacients.

6.4.1. Sexe

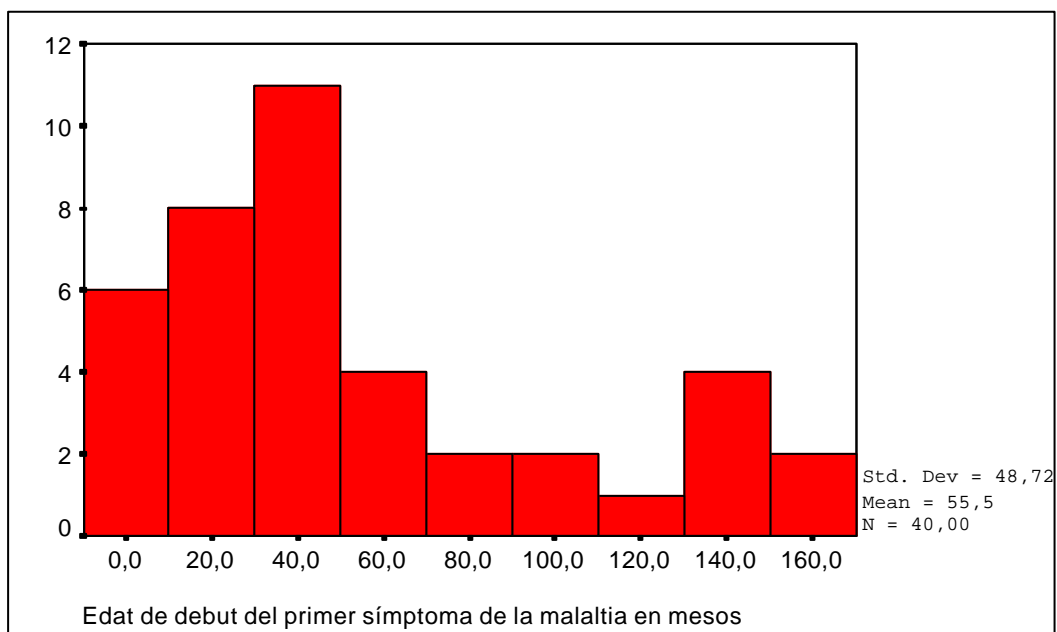
La mostra es compon de 22 nens (53%) i 20 nenes (47%).

6.4.2. Edat de debut

L'edat de debut mitjana és als 4 anys i 7 mesos, mediana= 3 anys i 2 mesos, SD=4 anys, rang= 2 mesos-14 anys. En 2 casos les dades retrospectives no són fiables, per la qual cosa aquests pacients (nums 23 i 24) no s'han inclòs en aquesta anàlisi.

En la figura 1 es mostra un histograma de les edats, destacant un debut prototip entre els 18 i 82 mesos (percentils 25 i 75 respectivament).

Figura 1



6.4.3. Antecedents familiars

Pel que fa a antecedents familiars de malaltia destaquen la presència d'antecedents de glomeruloesclerosi en 8 dels malalts. Dels 8 pacients amb antecedents familiars, n'hi ha 6 que tenen antecedents de forma greu de GSSF (entenent forma greu la que comporta mort renal). En 32 dels pacients no existeix cap precedent familiar rellevant i en 2 es desconeix la presència d'antecedents familiars.

Dels pacients amb antecedents familiars positius, 6 són nens i 2 són nenes.

6.4.4. Ètnia

Dels nens diagnosticats, 37 pertanyen a l'ètnia caucasiana i 5 a ètnia gitana.

Dels 5 pacients que pertanyen a l'ètnia gitana, 4 són nens i una és nena. En quatre d'aquests pacients hi ha antecedents familiars de la malaltia i en aquests 4 destaca l'existència de consanguinitat en la família.

6.4.5. Consanguinitat

En 4 dels malalts existeix consanguinitat de primer grau entre els pares. Tots ells pertanyen a ètnia gitana, com ja s'ha comentat i en tots ells hi ha antecedents familiars de la malaltia. Pel què fa al sexe, 3 són nens i una és nena.

En un nen es desconeixia la possibilitat de consanguinitat en els pares.

6.4.6. Simptomatologia inicial de debut

Els símptoma inicial més freqüent és la síndrome nefròtica. Cal destacar, però, que fins un 33% dels casos varen debutar amb una altra simptomatologia. A la taula 1 podem apreciar la freqüència d'aparició de cada tipus de debut.

Taula 1

<i>Tipus de debut</i>	<i>Freqüència</i>	<i>(%)</i>	<i>(% vàlid)</i>
Síndrome nefròtica	25	59.5	64.1
Proteïnúria aïllada	7	16.7	17.5
Hematúria	3	7.1	7.7
Proteïnúria + hematúria	3	7.1	7.7
Insuficiència renal	2	4.8	5.1
Desconegut	2	4.8	
Total:	42	100	100

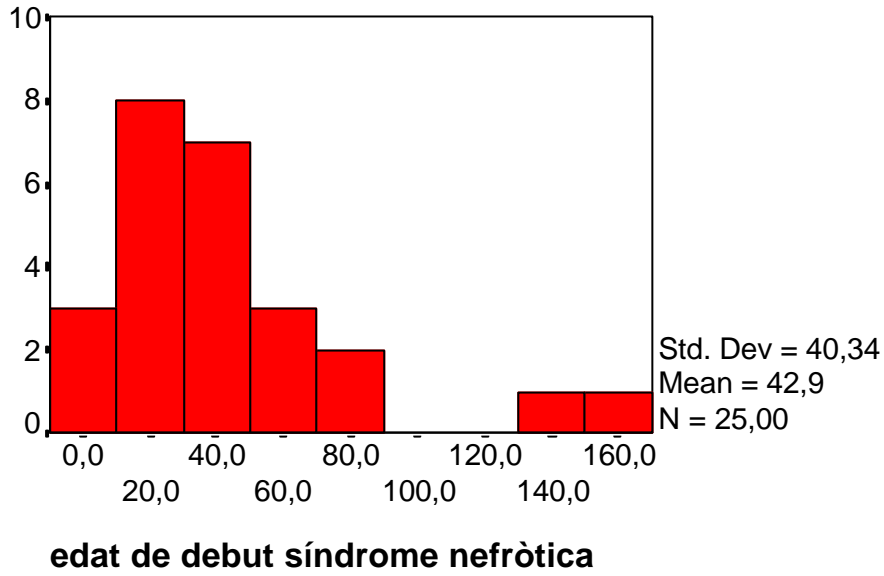
En la taula 2 es mostra l'edat de debut mitjana i la desviació estàndard segons la simptomatologia de debut.

Taula 2

<i>Tipus debut / Edat</i>	<i>Mitjana (SD)</i>	<i>Mediana</i>	<i>Rang</i>
Síndrome nefròtica	42.9 (63.4)	30	2-168
Proteïnúria	75.0 (58.2)	78	2-144
Hematúria	106.0 (33.9)	120	42-156
Proteïnúria + hematúria	28.7 (20.0)	36	5-45
Insuficiència renal	120.0(33.9)	120	96-144

La distribució per edats dels 25 nens que van debutar amb síndrom nefròtic s'aprecia a la figura 2.

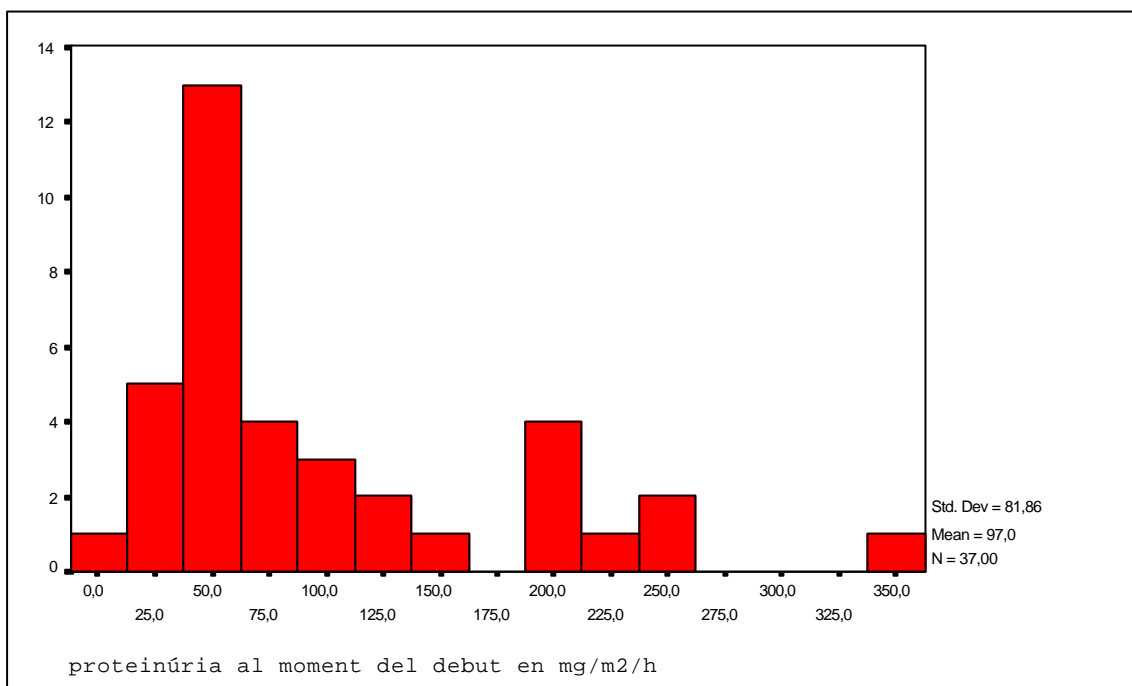
Figura 2



6.4.7. Nivell de proteïnúria inicial

Els nivells de proteïnúria inicial varien entre 0 i 360 mg/m²/h (mitjana= 97.0, SD=81.9, Mediana= 60) tal i com es pot veure a la figura 3. En dos pacients no es tenia aquesta dada (pacients num 23 i 24). Els tres pacients que varen debutar amb hematúria sense proteïnúria no s'han inclòs tampoc en aquest histograma.

Figura 3



6.4.8. Hematúria a l'inici

En el moment inicial s'ha constatat hematúria en 15 casos, essent en 6 casos macroscòpica i en altres 9 microscòpica. L'edat d'inici no difereix entre els tres subgrups (no hematúria {x=55.5, SD=49.0}, hematúria microscòpica {x=46.7; SD=46.7} i hematúria macroscòpica {x=68.5, SD= 56.2}) (F= 0.35, ns). Tampoc s'han trobat diferències respecte al sexe. En dos pacients (num 23 i 24) tampoc es tenia aquesta dada.

Entre els 25 pacients que han debutat amb síndrome nefròtica, 18 no presenten hematúria, 6 tenen hematúria microscòpica i només un pacient presenta hematúria macroscòpica.

Dels dos nens que han debutat amb insuficiència renal un presenta hematúria i l'altre no.

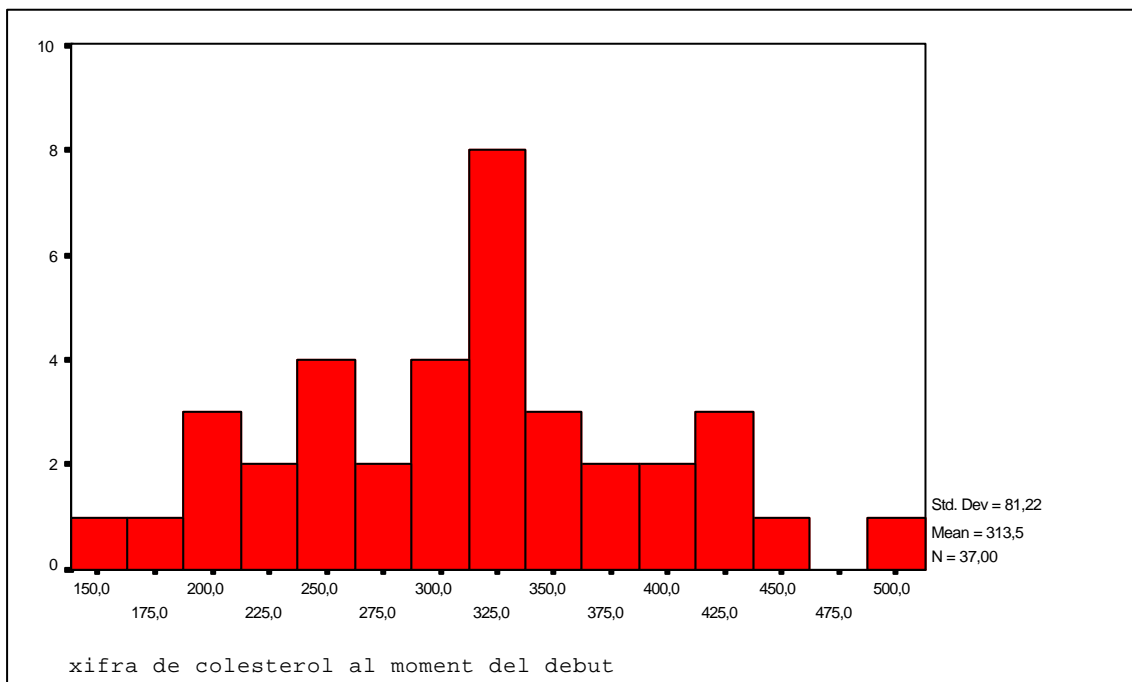
6.4.9. Nivell de colesterol

En 37 pacients s'ha obtingut el nivell de colesterol al debut del trastorn. La mitjana obtinguda ha estat de 311 mg/dl, mediana de 322.5, SD de 90 i rang entre 200 i 501 mg/dl.

Presenten xifres de colesterol elevades 28 nens, no sobrepassen el límit 9 i no es coneix en 5.

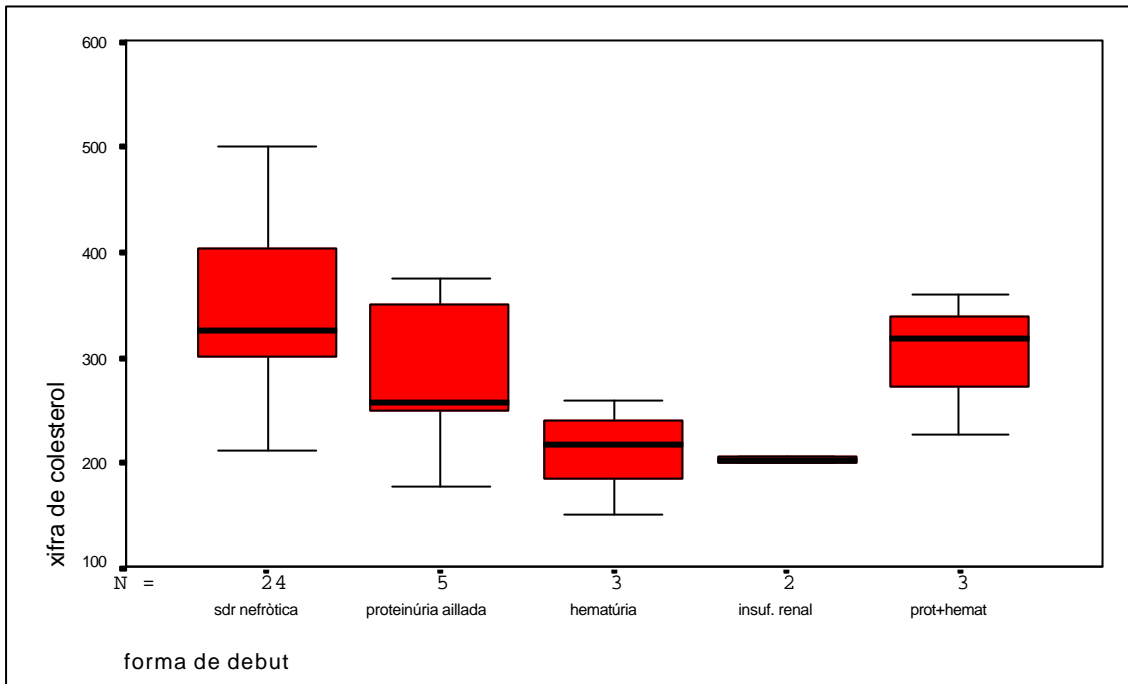
En la figura 4 podem apreciar la distribució dels nivells de colesterol.

Figura 4



En la figura 5 podem apreciar un diagrama de caixes amb les xifres de colesterol segons el símptoma de debut.

Figura 5

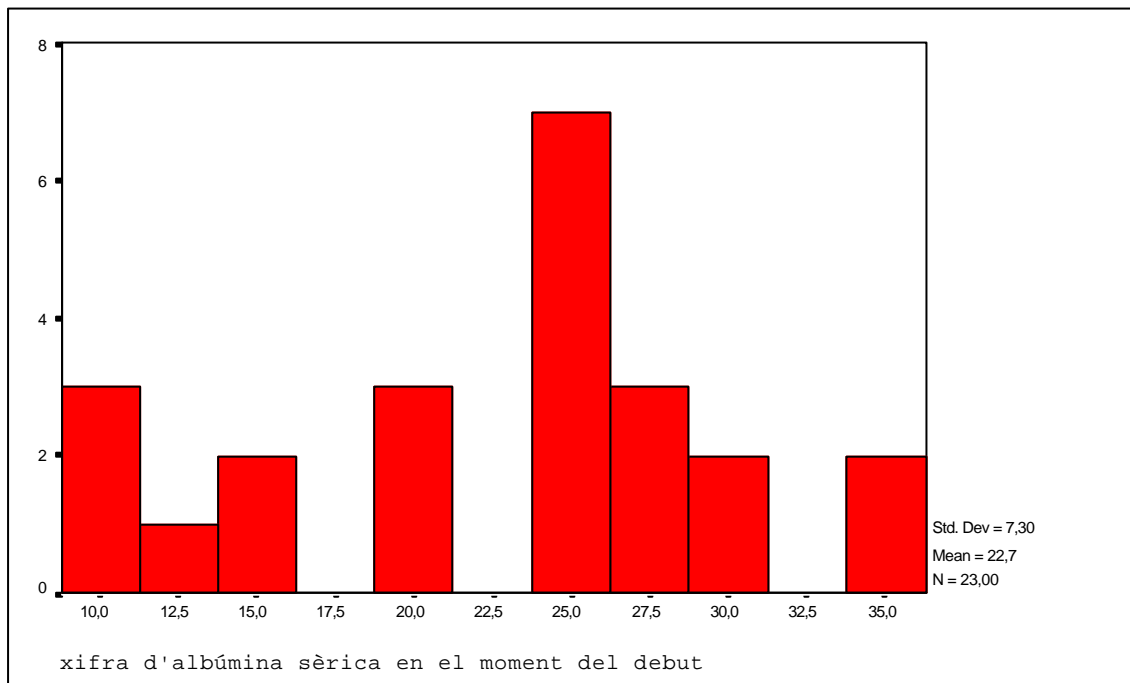


6.4.10. Albúmina sèrica

Els pacients que han debutat amb síndrome nefròtica (n=25) presenten una xifra mitjana d'albúmina de 22.7 g/l, SD 7.3, rang 11-35. En dos pacients (num 9 i 39) no es tenia aquesta dada.

En la figura 6 podem apreciar la distribució de la xifra d'albúmina al debut.

Figura 6



6.4.11. Trombocitosi al debut

Dels 42 pacients, al moment del debut n'hi ha 13 que presenten trombocitosi, 27 presenten xifres de plaquetes normals i en 2 (pacients num 23 i 24) no consta la xifra inicial de plaquetes.

Dels 13 malalts que al debut presenten trombocitosi, 8 corresponen a malalts amb síndrome nefròtica, 3 a malalts amb proteïnúria aïllada i 2 amb proteïnúria + hematúria.

6.4.12. Funció renal al debut

En el moment del debut 38 nens presenten una funció renal normal. Presenten insuficiència renal crònica terminal 2 pacients i en altres 2 es detecten xifres suggestives d'insuficiència renal inicial.

6.4.13. Hipercolesterolèmia durant l'evolució

Durant l'estudi evolutiu han presentat hipercolesterolèmia persistent 15 pacients. Uns altres 22 nens han presentat colesterol normal i en 3 es desconeix (s'han exclòs els 2 pacients que han debutat amb insuficiència renal).

6.4.14. Trombocitosi durant l'evolució

Durant l'estudi evolutiu han presentat trombocitosi persistent 4 pacients i no s'ha detectat en 33. En 3 pacients es desconeix i s'han exclòs els dos malalts que van debutar amb insuficiència renal.

Dels 4 pacients que s'ha detectat trombocitosi persistent, 3 corresponen a malalts amb síndrome nefròtica i 1 a un malalt que presentava proteïnúria aïllada.

6.4.15. Hipertensió arterial durant l'evolució

Durant l'estudi evolutiu han presentat hipertensió arterial prèvia a l'evolució a insuficiència renal terminal 14 malalts. En 24 no se n'ha detectat i s'han exclòs els 2 malalts que han debutat amb insuficiència renal. En dos pacients es desconeixia aquesta dada.

En la taula 3 es pot apreciar l'aparició d'hipertensió arterial en relació a la simptomatologia present (exclosos els dos pacients que varen debutar amb insuficiència renal i els altres pacients en els qui es desconeixia la HTA evolutiva).

Taula 3

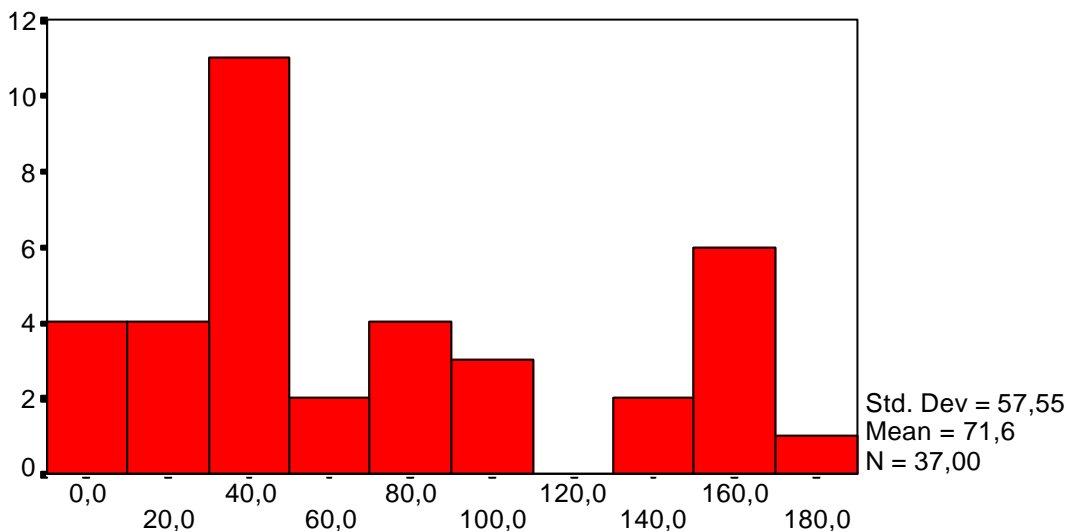
<i>Simptomatologia debut/HTA</i>	<i>no HTA</i>	<i>HTA</i>
Síndrome nefròtica	15	10
Proteïnúria aïllada	3	4
Hematúria	3	-
Prot + hemat	3	-

6.4.16. Biòpsia renal

En tots els casos el diagnòstic s'ha realitzat per biòpsia renal.

L'edat mitjana de realització de la biòpsia renal ha estat de 71.6 mesos, SD 57, rang 3-180 mesos. En la figura 7 podem apreciar la distribució de l'edat en el moment de realització de la biòpsia renal. En 5 pacients no coneixem l'edat exacta en que es va realitzar la biòpsia renal.

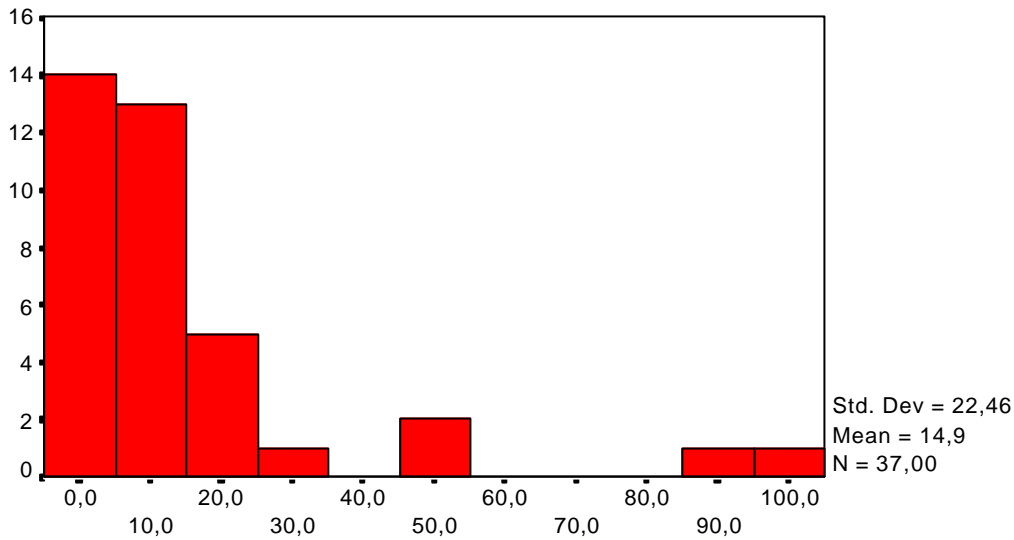
Figura 7



edat al moment de realització de la bx renal en mesos

El temps que ha transcorregut entre el debut de la malaltia i la realització de la biòpsia ha estat: temps mig de 14.9 mesos, SD 22, rang 0-96 mesos, mediana= 6 mesos. En la figura 8 podem apreciar la distribució del temps transcorregut entre el debut de la malaltia i la realització de la biòpsia renal.

Figura 8



temps des del debut fins que es realitza la biopsia

En 33 casos s'ha establert el diagnòstic de la malaltia en la primera biòpsia renal efectuada, mentre que en 9 dels casos s'ha requerit la realització d'una segona biòpsia renal.

En tres malalts la biòpsia s'ha realitzat en un altre centre i encara que el diagnòstic és de glomeruloesclerosi, no es disposa de les dades complertes, per la qual cosa les observacions següents es realitzaran sobre 39 pacients.

Pel que fa a la classificació biòpsica segons la classificació de Howie, en la taula 4 podem apreciar el nombre de casos i la seva freqüència.

Taula 4

<i>Tipus</i>	<i>n. casos</i>	<i>freq</i>
Lesió inicial	9	21.4 %
Hipercel·lular Mesangial	10	23.8 %
Esclerosi global	5	11.9 %
Forma col·lapsant	2	4.8 %
No filiat	13	30.9%
Altre centre	3	7.2%

Les característiques de les mostres anatomopatològiques són les següents:

- **Glomèruls:** el nombre mig de glomèruls és de 44, SD 29, rang 5-100.
- **Presència d'esclerosi segmentària:** s'ha detectat la presència d'esclerosi segmentària en 34 biòpsies i no es va detectar en 3. En 2 casos no consta aquesta dada.
- **Presència d'esclerosi difusa:** s'ha detectat la presència d'esclerosi difusa en 21 mostres i no se n'ha trobat en 15. En 3 casos no consta aquesta dada.
- **Presència d'hialinosi focal:** s'ha detectat la presència d'hialinosi focal en 20 mostres i no se n'ha detectat en 16. En 3 casos no consta aquesta dada.
- **Presència de fibrosi intersticial:** s'ha detectat la presència de fibrosi intersticial en 14 biòpsies i no se n'ha detectat en 21. En 4 casos no consta aquesta dada.
- **Presència d'hipercel·lularitat intersticial:** s'ha detectat la presència d'hipercel·lularitat intersticial en 20 biòpsies i no se n'ha detectat en 16. En 3 casos no consta aquesta dada.

6.4.17. Immunofluorescència

S'ha obtingut el resultat de la immunofluorescència en 38 dels 42 casos tal com es pot apreciar en la taula 5.

Taula 5

<i>Immunofluorescència</i>	<i>Freqüència</i>	<i>(%)</i>	<i>(% vàlid)</i>
Negativa	23	54.8	60.5
Ig M	7	16.7	18.4
Ig G + c3 + Ig M	8	19.0	21.1
Desconegut	4	9.5	
Total:	42	100	100

6.4.18. Tractament inicial i resposta

A 35 dels pacients el tractament inicial s'ha realitzat amb corticoides a dosi 2'5 mg/kg/dia.

A 2 dels pacients s'ha realitzat tractament pal·liatiu de la insuficiència renal crònica i a 4 no s'ha realitzat cap tractament d'entrada. En 1 dels malalts es desconeix el tractament inicial.

Els 4 malalts que no han rebut cap tractament inicial havien debutat 3 amb hematúria aïllada i un amb proteïnúria aïllada.

En la taula 6 podem apreciar el tipus de tractament segons la forma de debut.

Taula 6

	NO TRACTAMENT	CORTICOID	TRACTAMENT IRC
<i>Síndrome</i>			
<i>nefròtica</i>	0	25	-
<i>Proteïnúria</i>			
<i>aïllada</i>	1	7	-
<i>Hematúria</i>			
<i>aïllada</i>	3	0	-
<i>Insuficiència</i>			
<i>renal</i>	0	0	2
<i>Proteïnúria i</i>			
<i>hematúria</i>	0	3	-

Dels 35 malalts que han rebut tractament amb corticoides, 26 no han presentat cap millora, 2 han presentat resposta parcial i 7 han realitzat remissió de la simptomatologia.

Es considera **remissió** quan desapareix la simptomatologia i **resposta parcial** quan desapareix la simptomatologia de síndrom nefròtica però persisteix la proteïnúria.

La resposta al tractament segons la simptomatologia inicial de debut dels pacients que varen rebre corticoides (n=35) es descriu a la taula 7.

Taula 7

	REMISSIÓ	RESPOSTA PARCIAL	NO RESPOSTA
Síndrome			
nefròtica	6	2	17
Proteïnúria			
aïllada	-	-	7
Hematúria			
aïllada	-	-	-
Insuficiència			
renal	-	-	-
Proteïnúria i			
hematúria	1	-	2

Dels 6 pacients que han presentat remissió, 5 d'ells han presentat recaiguda de la síndrom nefròtica i un continua en remissió en el moment de tancar l'estudi.

La durada de la remissió dels 5 pacients amb síndrom nefròtica que han recaigut ha estat: mitjana de 4 mesos, mediana 5, SD 1.8, rang 1-6 mesos.

En els 2 casos que s'ha obtingut resposta parcial aquesta ha durat 3 i 12 mesos respectivament.

6.4.19. Altres tractaments

En els malalts que no han presentat resposta al tractament amb corticoides, s'han provat diferents tractaments. Un mateix pacient ha pogut rebre més d'un d'aquests tractaments d'una manera seqüencial en el temps. A continuació es descriu cadascun dels tractaments i la resposta:

1. Clorambucil

S'ha emprat tractament amb clorambucil en 21 malalts, amb els següents resultats:

- Remissió: 5 malalts
- Resposta parcial: 7 malalts
- Cap resposta: 9 casos.

La resposta segons la simptomatologia de debut es descriu a la taula 8.

Taula 8

	<i>N</i> <i>pacients</i>	<i>Remissió</i>	<i>Resposta</i> <i>parc</i>	<i>No</i> <i>resposta</i>
Sdr.Nefròtic	18	5	7	6
a				
Proteinúria	2	-	-	2
Prot + hemat	1	-	-	1

Dels 12 malalts afectes de síndrome nefròtica que responen a clorambucil, ja sigui amb remissió o amb resposta parcial, 5 són malalts que no havien respost a corticoides i 7 són malalts que encara que havien respost a corticoides, presentaven corticodependència.

2. Ciclofosfamida

S'ha emprat tractament amb ciclofosfamida en 7 malalts amb els següents resultats:

- Remissió: cap cas
- Resposta parcial: 1 malalt
- Cap resposta: 6 casos

La resposta segons la simptomatologia de debut es descriu a la taula 9.

Taula 9

	<i>N malalts</i>	<i>Remissió</i>	<i>Resposta parc</i>	<i>No resposta</i>
Sdr.Nefròtic a	7	-	1	6

3. Ciclosporina A

S'ha emprat tractament amb ciclosporina A en 7 malalts amb els següents resultats

- Resposta parcial: 3 malalts
- Cap resposta: 4 casos

La resposta segons la simptomatologia de debut es descriu a la taula 10.

Taula 10

	<i>Malalts</i>	<i>Remissió</i>	<i>Resposta parc</i>	<i>No resposta</i>
Sdr Nefròtica	5	-	3	2
Prot + hemat	2	-	-	2

4. Vincristina, ciclofosfamida i corticoides

S'ha emprat tractament amb la triple teràpia en 6 malalts amb els següents resultats:

- Resposta parcial: 3 malalts
- Cap resposta: 3 casos

La resposta segons la simptomatologia de debut es descriu a la taula 11.

Taula 11

	<i>N malalts</i>	<i>Remissió</i>	<i>Resposta parc</i>	<i>No resposta</i>
Sdr.Nefròtic	6	-	3	3
a				

5. Micofenolat

S'ha emprat tractament amb micofenolat en un malalt sense obtenir-se cap resposta.

6. IECAs

S'ha emprat tractament amb Inhibidors de l'Enzim de conversió de l'Angiotensina en 5 malalts

- Resposta parcial: 1 malalt
- Cap resposta: 4 malalts

La resposta segons la simptomatologia de debut es descriu a la taula 12.

Taula 12

	<i>N</i>	<i>remissió</i>	<i>resposta parc</i>	<i>no resposta</i>
	<i>pacients</i>			
Sdr.Nefròtic	1	-	-	1
a				
Proteïnúria	2	-	-	2
Prot + hemat	2	-	1	1

7. Bolus corticoides

S'ha emprat tractament amb corticoides en bolus segons la pauta de Mendoza¹³⁸ en un malalt sense obtenir-se cap resposta.

6.4.20. EVOLUCIÓ A UN ANY

L'evolució de la mostra estudiada a mig plaç (un any) ha estat la que es descriu a la taula 13.

Taula 13

<i>Evolució a un any</i>	<i>Freqüència (%)</i>	<i>(%) vàlid</i>
Asimptomàtic	2	4.8
Proteïnúria no nefròtica	13	31.0
Proteïnúria rang nefròtic	5	11.9
Brots síndrome nefròtica	7	16.7
Insuficiència renal	8	19.0
Mort	2	4.8
Hematúria	3	7.1
Desconegut	2	4.8
Total:	42	100

6.4.21. EVOLUCIÓ A 5 ANYS

Dels 42 malalts de la mostra, 33 s'han seguit durant un període superior a 5 anys. La seva evolució es descriu a la taula 14.

Taula 14

<i>Evolució als 5 anys</i>	<i>Freqüència (%)</i>		<i>(%) vàlid</i>
Asimptomàtic	4	9.5	12.9
Proteïnúria	8	19.0	25.8
Brots síndrome nefròtica	5	11.9	16.1
Insuficiència renal	6	14.3	19.4
Trasplant	6	14.3	19.4
Mort	2	4.8	6.5
Seguiment menor a 5 anys	9	21.4	-
Desconegut	2	4.8	-
Total:	42	100	100

6.4.22. EVOLUCIÓ AL FINAL DE L'ESTUDI

L'evolució de la mostra estudiada al final de l'estudi es descriu a la taula 15.

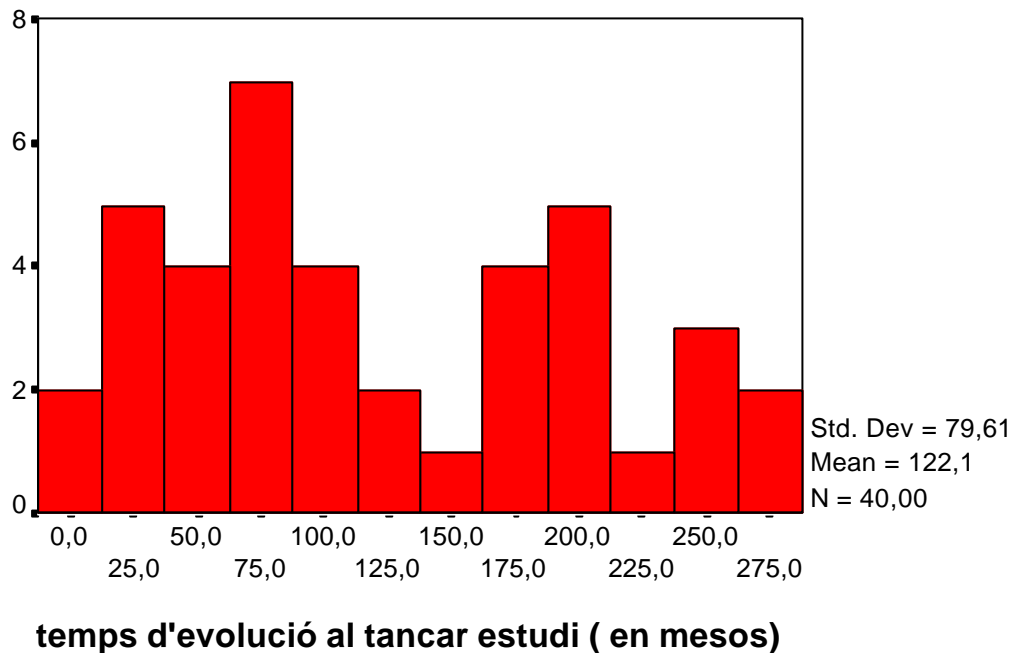
Taula 15

<i>Evolució final de l'estudi</i>	<i>de</i>	<i>Freqüència (%)</i>	<i>(%) vàlid</i>
Asimptomàtic	3	7.1	7.5
Proteïnúria	9	21.4	22.5
Brots síndrome nefròtica	5	11.9	12.5
Insuficiència renal	13	31.0	32.5
Trasplant	6	14.3	15.0
Mort	3	7.1	7.5
Hematúria	1	2.4	2.5
Desconegut	2	4.8	
Total:	42	100	100

Dels 3 pacients que varen morir, 2 d'ells presentaven IRCT en el moment de la mort.

Pel què fa al temps de seguiment de l'estudi (expressat en mesos) és de: mitjana de 122 mesos, mediana 97, SD 79.6, 12-276 mesos. En la figura 9 podem apreciar la distribució del temps de seguiment dels malalts.

Figura 9



6.4.23. EVOLUCIÓ RENAL FINAL

Del total de pacients, n'hi ha 21 que al tancar l'estudi presentaven mort renal (IRCT=13, trasplantament=6 o IRCT en el moment de la mort=2). Les característiques d'aquests malalts són les següents:

CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS AMB MORT RENAL AL FINAL DE L'ESTUDI (N=21)

- **Sexe:** 12 nens i 9 nenes.
- **Edat de debut de la malaltia (en mesos):** edat mitjana de debut 57.2, SD 50.2, rang 2-144.
- **Antecedents familiars:** 14 no en tenen, 6 tenen antecedents familiars de GSSF i 1 malalt té antecedents familiars d'altres malalties (lupus). Dels 6 que tenen antecedents de GSSF, 4 tenen familiars en els què la malaltia ha comportat mort renal.
- **Ètnia:** 18 malalts pertanyen a l'ètnia caucasiana i 3 a ètnia gitana.
- **Consanguinitat:** 18 malalts no tenen antecedents de consanguinitat i 3 tenen antecedents de consanguinitat.
- **Proteïnúria al moment del debut (mg/m²/h):** mitjana 80, mediana 66, SD 61, rang 11-250.
- **Hematúria al moment del debut:** 6 malalts presenten hematúria microscòpica al moment del debut i 15 malalts no en presenten.

- **Simptomatologia de debut:**

- ⇒ *Síndrome nefròtica*: 12 pacients

- ⇒ *Proteïnúria aïllada*: 6 pacients

- ⇒ *Insuficiència renal al debut*: 2 pacients

- ⇒ *Proteïnúria i hematúria*: 1 pacient.

- **Hipercolesterolèmia:** En 15 malalts s'ha detectat hipercolesterolèmia al moment del debut i en 4 no, mentre que en 2 malalts es desconeix.

La xifra mitjana de nivell de colesterol (mg/dl) al debut d'aquest grup de malalts és de 331, mediana 329, SD 86.12, rang 178-501.

Durant l'evolució, han mantingut hipercolesterolèmia en 12 pacients i no s'en troba en 6. En un pacient es desconeix. S'han exclòs els 2 que han debutat amb insuficiència renal.

- **Hipoalbuminèmia:** Al moment inicial, dels nens que han debutat com a síndrome nefròtica, 9 han presentat hipoalbuminèmia severa i 3 no.

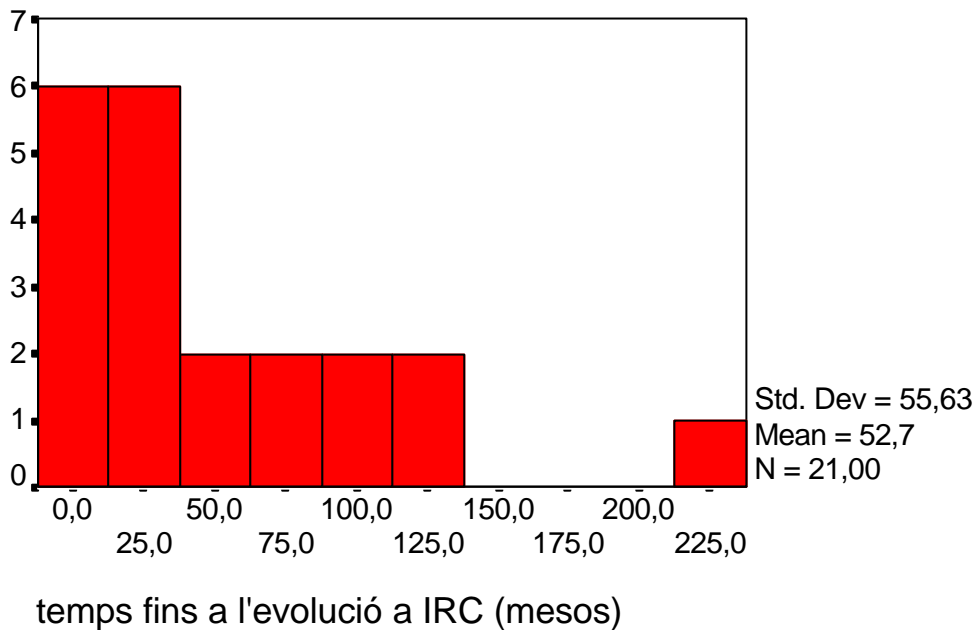
- **Trombocitosi:** En el moment del debut han presentat trombocitosi 9 malalts i no s'ha detectat en 12.

Durant l'evolució de la malaltia, 3 malalts han presentat trombocitosi i no se n'ha trobat en 15. En un pacient es desconeix aquesta dada. S'han exclòs els 2 que han debutat amb insuficiència renal.

- **Hipertensió arterial:** Durant l'evolució de la malaltia 13 pacients han presentat HTA, prèvia a l'evolució a IRC. No n'han presentat 6 malalts. Els 2 malalts que han debutat amb insuficiència renal s'han exclòs.

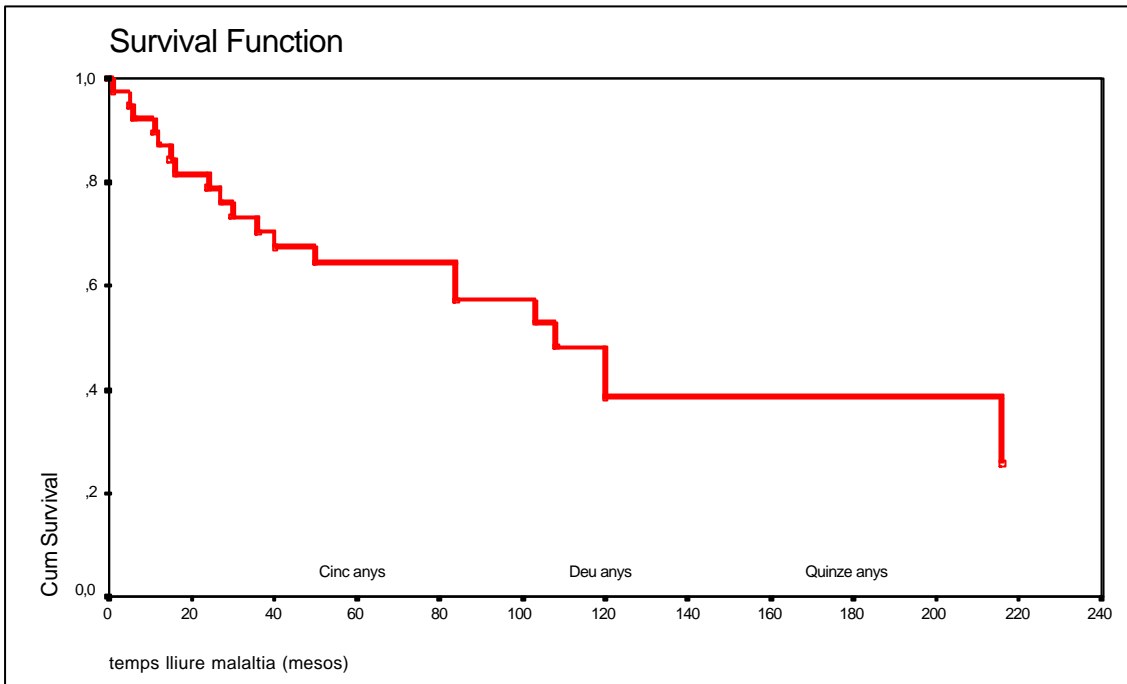
- El **temps** que ha passat des del debut de la malaltia fins a l'evolució cap a mort renal ha estat el següent (en mesos): temps mig 52.7, mediana 30, SD 55, rang 0-216. La distribució es pot apreciar en la figura 10.

Figura 10



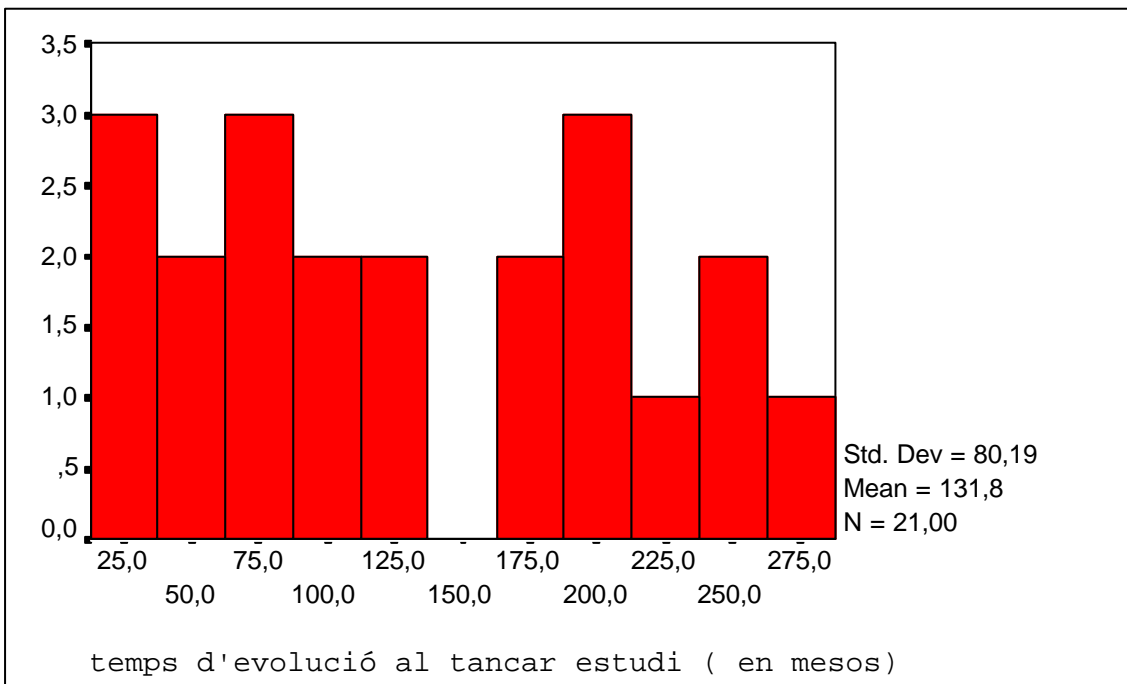
- La supervivència renal (utilitzant l'estimador de Kaplan-Meier), mostra una supervivència renal de 64% als 5 anys, 48% als 10 anys i de 38% als 15 anys, tal com es pot apreciar en la figura 11.

Figura 11



El temps de seguiment del grup de 21 pacients que ha evolucionat a IRCT és el següent (en mesos): Mitjana 131.8, mediana 132, SD 80.19, rang 18-264. La distribució del temps de seguiment es pot veure a la figura 12.

Figura 12



6.4.24. EVOLUCIÓ SEGONS LA SIMPTOMATOLOGIA DE DEBUT

1. PACIENTS QUE HAN DEBUTAT AMB SÍNDROME NEFRÒTICA

S'han trobat 25 malalts que han debutat amb síndrome nefròtica.

L'evolució d'aquests malalts a 1 any, 5 anys i al final de l'estudi es descriu en la taula 16.

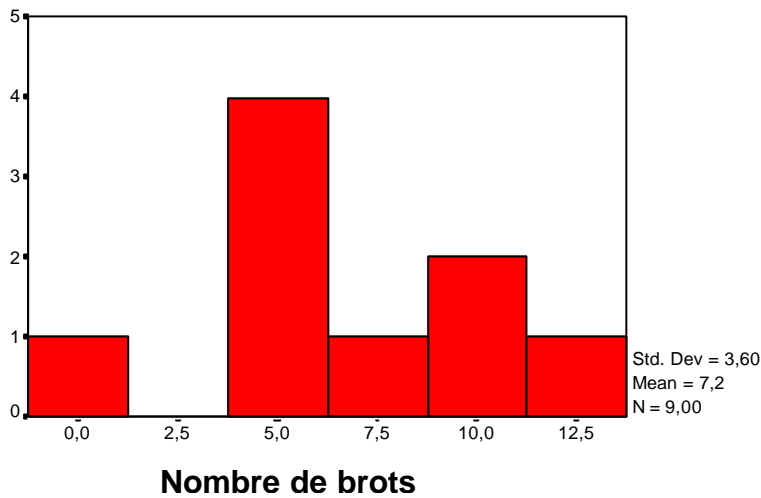
Taula 16

	<i>Evolució a</i>	<i>Evolució a</i>	<i>Evolució final</i>
	<i>1 any</i>	<i>5 anys</i>	
Asimptomàtic	1 (4%)	1 (5%)	1 (4%)
Proteïnúria	11 (36%)	6 (30%)	6 (24%)
Brots sdr nefr.	7 (8%)	5 (25%)	5 (20%)
IRC	4 (28%)	2 (10%)	10 (40%)
Trasplant	-	4 (20%)	1 (4%)
Mort	2 (16%)	2 (10%)	2 (8%)
n/p	-	5	-

El temps de seguiment de l'estudi d'aquests malalts ha estat: mitjana 142 mesos, mediana 89, SD 121, rang 12-450.

Els nens que han cursat en forma de brots de síndrome nefròtica han presentat una mitjana de brots de 7.2, mediana de 6, SD 3.6, rang 1-13. La distribució del nombre de brots es pot veure a la figura 13.

Figura 13



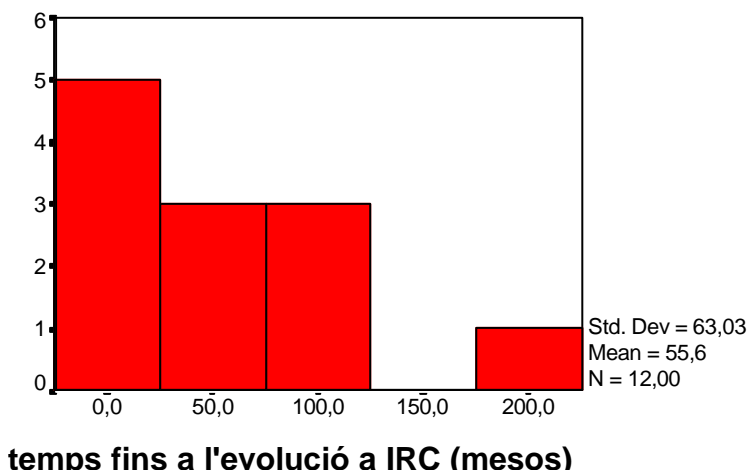
Pel què fa a l'evolució renal final dels malalts que han debutat amb síndrome nefròtica, es descriu a la taula 17.

Taula 17

	<i>mort renal</i>	<i>no mort renal</i>
evolució renal final	12 (48%)	13 (52%)

Dels malalts que han evolucionat a IRC, el temps mig d'IRC ha estat: mitjana 55.6 mesos, mediana 28.5, SD 63. La distribució es pot apreciar a la figura 14.

Figura 14



2. PACIENTS QUE HAN DEBUTAT AMB PROTEÏNÚRIA AÏLLADA

S'han trobat 7 malalts que han debutat amb proteïnúria aïllada.

L'evolució d'aquests malalts a 1 any, 5 anys i al final de l'estudi es pot apreciar a la taula 18.

Taula 18

	Evolució a 1 any	Evolució a 5 anys	Evolució final
Proteïnúria	5 (71.4%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)
IRC	2 (28.6%)	3 (42.8%)	5 (71.4%)
Trasplant	-	2 (28.6%)	-
Mort	-	-	1 (14.3%)
n/p	-	1 (14.3%)	-

El temps de seguiment de l'estudi d'aquests malalts ha estat: mitjana 135 mesos, mediana 134, SD 70, rang 12-216.

Pel que fa a l'evolució renal final, es descriu en la taula 19.

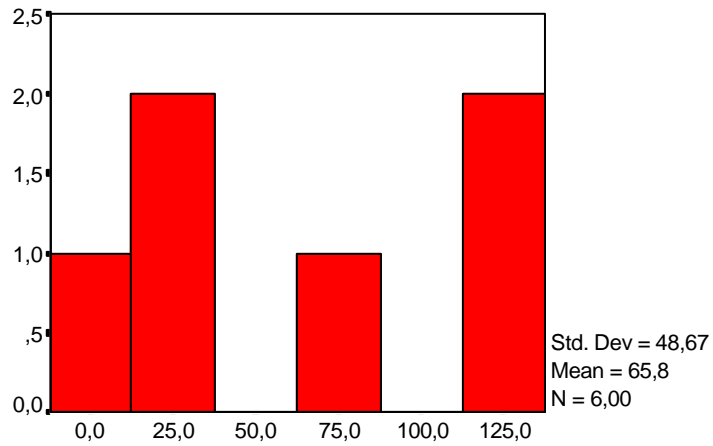
Taula 19

	Mort renal	No mort renal
Evolució renal final	6 (85.7%)	1 (14.3%)

Dels malalts que han evolucionat a IRC, el temps mig d'IRC mitjana 65.8 mesos, mediana 60, SD 48.6, rang 11-120. La

distribució del temps d'evolució a IRC es pot veure en la figura 15.

Figura 15



temps fins a l'evolució a IRC (mesos)

3. PACIENTS QUE HAN DEBUTAT AMB HEMATÚRIA AÏLLADA

S'han detectat 3 malalts que han debutat amb hematúria aïllada.

L'evolució a 1 any, 5 anys i final es pot apreciar en la taula 20.

Taula 20

	Evolució a 1 any	Evolució a 5 anys	Evolució final
Hematúria	3	0	1
Asimptomàtic	-	3	2

En cap dels malalts que han debutat amb hematúria aïllada s'ha detectat mort renal.

5. PACIENTS QUE HAN DEBUTAT AMB PROTEÏNÚRIA + HEMATÚRIA

S'han detectat 3 nens que han debutat amb proteïnúria + hematúria.

L'evolució a 1 any, 5 anys i final es pot apreciar en la taula 21.

Taula 21

	Evolució a 1 any	Evolució a 5 anys	Evolució final
Asimptomàtic	1	1	0
Proteïnúria	2	1	2
IRC	0	0	1
n/p	-	1	-

Pel que fa a l'evolució renal final es descriu a la taula 22.

Taula 22

	Mort renal	No mort renal
Evolució renal final	1 (33.3%)	2 (66.7%)

6.4.25. COMPLICACIONS

Com a complicacions remarcables durant l'evolució de la malaltia cal destacar:

- Complicacions infeccioses: s'han donat en 25 malalts.

Neumonia: 8 casos

Sèpsia: 6 casos

ITU: 3 casos

Bronquiolitis Virus Respiratori Sincitial: 2 casos.

Peritonitis: 1 cas

Infeccions per Citomegalovirus: 2 casos.

Altres: 3 casos.

- HTA greu i de difícil control: 7 malalts.
- Leucopènia/pancitopènia: 3 pacients
- Hipotiroïdisme: 1 pacient
- Pericarditis: 1 pacient.
- Pancreatitis: 1 pacient

6.4.26. MORTALITAT

Durant l'evolució 3 malalts han mort, tots ells per causa infecciosa.

Dos malalts han mort com a complicació d'una neumònia, amb pulmó de shock i síndrome de destret respiratori de l'adult. La causa de la neumònia va ésser en un cas per pneumocisti carinii i en l'altre desconeguda.

El tercer malalt va morir a causa d'un shock sèptic per proteus mirabilis.

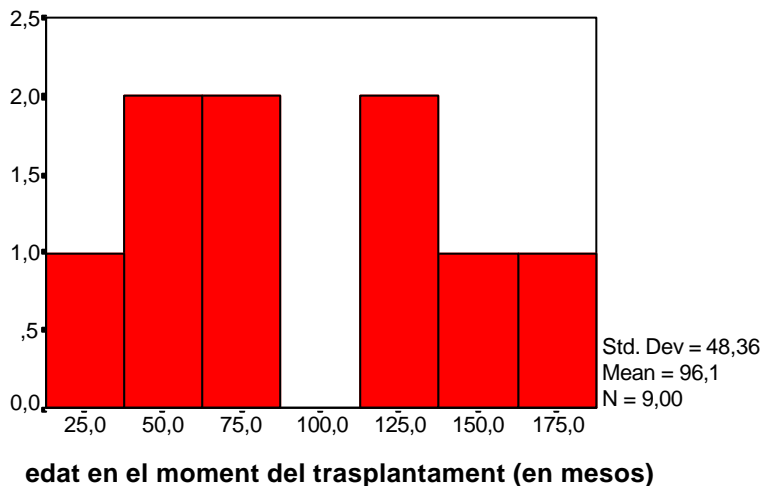
D'aquests tres malalts, dos estaven en IRCT i el tercer presentava la funció renal conservada.

6.4.27. Trasplantament

Dels malalts que han presentat insuficiència renal crònica s'han realitzat 12 trasplantaments renals en 9 malalts. D'aquests 9 malalts: 6 han rebut un sol trasplantament i 3 dos trasplantaments.

L'edat dels pacients en el moment de rebre el primer trasplantament (en mesos) ha estat: mitjana 96.1, mediana 79, SD 48, rang 35-180. En la figura 16 es pot apreciar la distribució de l'edat en el moment del trasplantament.

Figura 16



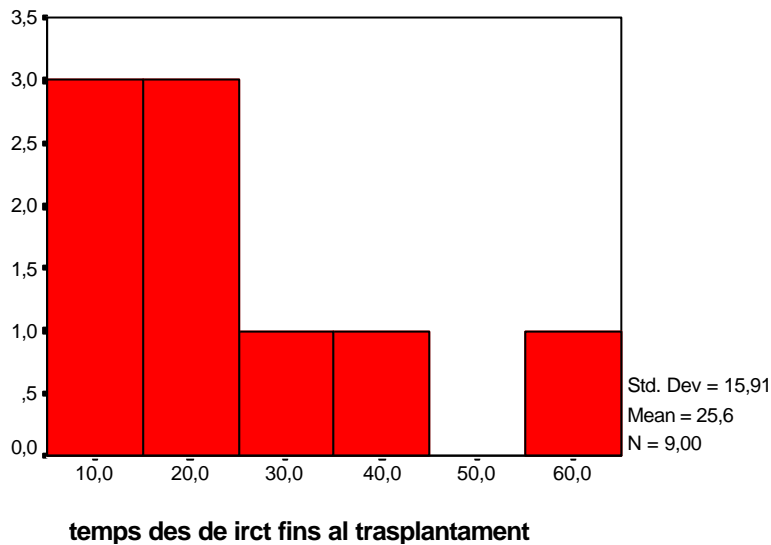
La simptomatologia de debut dels pacients que han rebut un trasplantament ha estat:

- Síndrome nefròtica: 7 pacients
- Proteïnúria aïllada: 2 pacients

L'edat de debut de la malaltia dels pacients que han rebut un trasplantament ha estat de: mitjana 44 mesos, SD 42, rang 2-141 mesos.

El temps en mesos que ha passat entre l'evolució a IRCT i el trasplantament ha estat: mitjana 25'5, mediana 23, SD 15'9, rang 11-61. En la figura 17 es pot apreciar la distribució del temps d'evolució entre l'IRCT i el trasplantament.

Figura 17



En el moment de tancar l'estudi, 6 malalts gaudien d'un trasplantament funcionant i s'havien perdut uns altres 6: 5 per rebuig crònic o recurrència de la malaltia i un per rebuig agut.

Del primer trasplantament (9 casos) el temps mig de durada ha estat de 18.4 mesos, SD 25.44 (rang 8-144 mesos).

RELACIÓ DELS RESULTATS DE
L'ESTUDI

7. Relació dels resultats de l'estudi

7.1 Descripció dels resultats.....	131
7.1.1 Sexe i edat de debut.....	131
7.1.2 Antecedents familiars.....	131
7.1.3 Ètnia.....	132
7.1.4 Consanguinitat.....	133
7.1.5 Simptomatologia de debut....	134
7.1.6 Nivell de proteïnúria.....	135
7.1.7 Hematúria al debut.....	136
7.1.8 Colesterol al debut.....	137
7.1.9 Biòpsia renal.....	138
7.1.10 Immunofluorescència.....	138
7.1.11 Tractament inicial i resposta.....	139
7.2 Factors pronòstics a insuficiència renal.....	141
7.2.1 Sexe.....	143
7.2.2 Edat de debut.....	144
7.2.3 Antecedents familiars.....	147
7.2.4 Consanguinitat.....	149
7.2.5 Ètnia.....	151
7.2.6 Simptomatologia de debut....	153
7.2.7 Hematúria.....	155
7.2.8 Proteïnúria.....	156
7.2.9 Colesterol.....	157
7.2.10 Albúmina sèrica.....	159
7.2.11 Trombocitosi.....	160
7.2.12 HTA durant l'evolució.....	162
7.2.13 Histologia.....	163
7.2.14 Tractament.....	172
7.2.15 Regressió logística.....	175

7. RESULTATS

7.1 RESULTATS DE LA MOSTRA

7.1.1. Sexe i edat de debut

No hi ha diferències entre sexes respecte l'edat de debut (edat debut en nens 58.1 mesos, SD=54.3, edat de debut en nenes 52.7 mesos, SD=43.6; $t=0.35$, $p=0.7$, ns).

7.1.2. Antecedents familiars

No hi ha diferència respecte l'edat de debut entre els pacients amb antecedents familiars i els qui no en tenen (amb antecedents familiars 44.7 mesos SD=53.0, sense antecedents 58.1, SD=48.1 ; $t=0.65$, $p=0.53$, ns).

S'ha trobat una diferència estadística respecte a l'ètnia en relació a la presència d'antecedents familiars, evidenciant-se una major proporció d'antecedents en els pacients d'ètnia gitana, tal com es pot apreciar a la taula 23.

Taula 23

Ètnia		Antecedents familiars	No antec. familiars
caucasiana	35 malalts	4	31
gitana	5 malalts	4	1

(Chi Quadrat, Fisher, $p=0.003$)

7.1.3. Ètnia

No s'ha trobat cap diferència respecte al sexe en relació a l'ètnia (Chi Quadrat, Fisher, $p=0.34$).

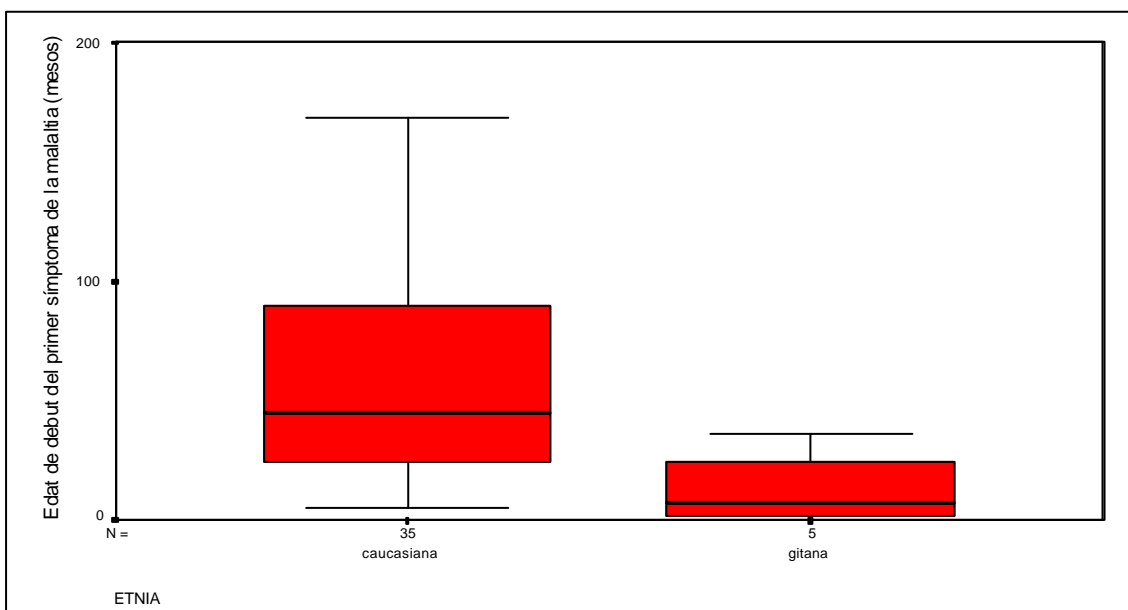
Pel que fa a l'edat de debut s'ha trobat una diferència significativa respecte a l'edat de debut de la malaltia entre nens d'ètnia gitana i els d'ètnia caucasiana, debutant de forma més precoç els nens d'ètnia gitana que els d'ètnia caucasiana, tal com es pot apreciar a la taula 24 i a la figura 18.

Taula 24

Ètnia		mitjana edat debut	SD edat debut
caucasiana	35 malalts	61'3 mesos	49'08 mesos
gitana	5 malalts	14'2 mesos	15'07 mesos

($U=23$, $p=0,0083$)

Figura 18



7.1.4. Consanguinitat

Pràcticament tots els pacients consanguinis presenten antecedents familiars i pertanyen a l'ètnia gitana , tal com es pot apreciar a les taules 25 i 26.

Taula 25

Consang.		ètnia	
		caucasiana	gitana
sí	4 malalts	0	4
no	37 malalts	36	1

(Chi Quadrat, Fisher, $p < 0.005$)

Taula 26

Consang.		Antecedents familiars	
		familiars	No antec. familiars
sí	4 malalts	4	0
no	36 malalts	4	32

(Chi Quadrat, Fisher, $p < 0.005$)

Pel que fa a l'edat de debut s'ha trobat una diferència significativa respecte a l'edat de debut de la malaltia en pacients consanguinis, debutant aquests de forma més precoç, tal com es pot apreciar a la taula 27.

Taula 27

Consang.		mitjana SD	
		edat debut	edat debut
sí	4 malalts	11.75 mesos	48'7 mesos
no	36 malalts	60.3 mesos	16'33 mesos

(U=15.5, $p = 0,0065$)

7.1.5. Simptomatologia inicial de debut

No s'han trobat diferències respecte a l'edat en relació amb la simptomatologia del moment del debut, tal com es pot apreciar en la taula 28.

Taula 28

<i>Tipus debut / Edat</i>	<i>n</i>	<i>Mitjana (SD)</i>	<i>Mediana</i>	<i>Rang</i>
Síndrome nefròtica	25	42.9 (63.4)	30	2-168
Proteïnúria	7	71.6 (58.2)	78	2-144
Hematúria	3	106.0 (33.9)	120	42-156
Proteïnúria + hematúria	3	28.7 (20)	36	5-45
Insuficiència renal	2	120 (33.9)	120	96-144

(Chi - quadrat, Kruskal-Wallis= 8.1, ns)

Tampoc s'han evidenciat diferències respecte el sexe (X^2 Pearson= 0.85, ns), l'ètnia (X^2 Pearson= 2.8, ns), la consanguinitat (X^2 Pearson= 3.7, ns), ni la presència d'antecedents familiars (X^2 Pearson= 5.5, ns), en relació a la simptomatologia de debut.

7.1.6. Nivell de proteïnúria inicial

El nivell de proteïnúria inicial no es relaciona amb l'edat de debut ($r=-0.24$, ns) ni amb el sexe ($t=0.21$, ns).

S'han trobat diferències entre el nivell de proteïnúria i el símptoma de debut ($X^2=10.2$, test de Kruskall-Wallis; $p=0.017$).

A l'analitzar dos a dos aquests subgrups es troba que les diferències venen donades entre els següents subgrups: síndrome nefròtica amb proteïnúria + hematúria ($U=6$, $p=0.01$) i síndrome nefròtica amb insuficiència renal ($U=4$, $p=0.05$).

No s'ha trobat en canvi cap diferència significativa entre el nivell de proteïnúria entre els nens que han debutat com a síndrome nefròtica i els qui han debutat com a proteïnúria aïllada (t student, $t=1.22$, $p=0.23$, ns). Tampoc s'han trobat diferències entre els altres subgrups.

A la taula 29 podem apreciar la mitjana, mediana i rang de proteïnúria segons la forma de debut.

Taula 29

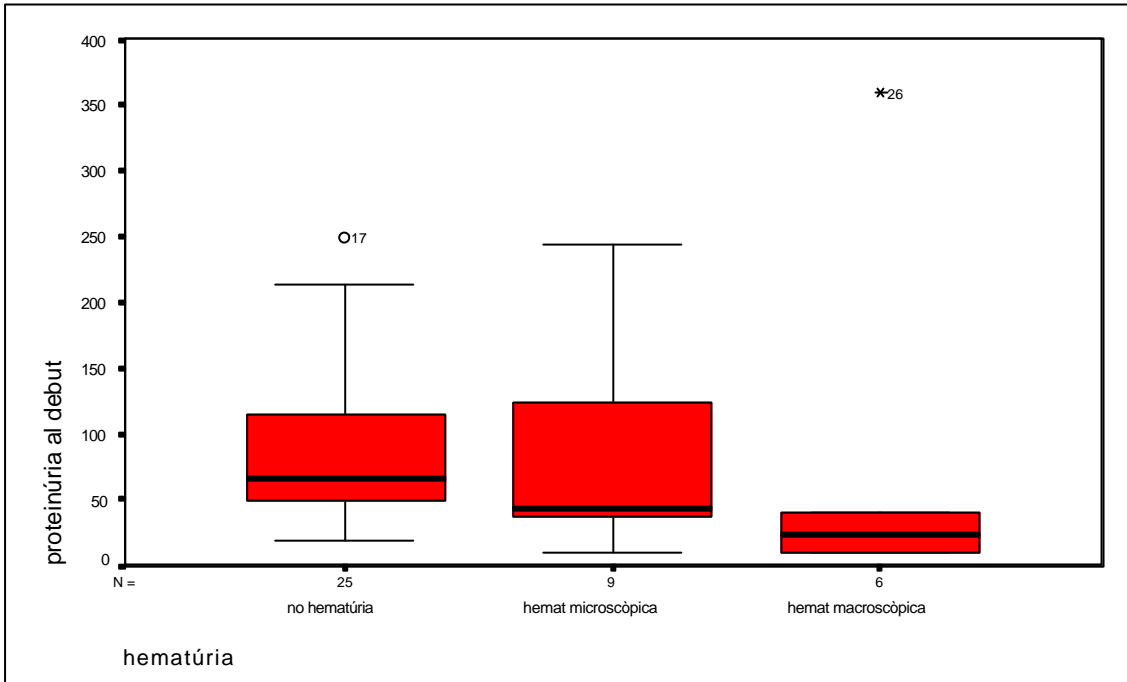
<i>Proteïnúria debut</i>	<i>n</i>	<i>Mitjana (SD)</i>	<i>Mediana</i>	<i>Rang</i>
Síndrome nefròtica	25	116.8 (17.2)	92	30-360
Proteïnúria aïllada	7	73.7 (79.0)	50	20-250
Hematúria	3	0	0	0
Proteïnúria + hematúria	3	29.7 (16.2)	38	11-40
Insuficiència renal	2	31 (17.0)	31	19-43

(Chi Quadrat, Kruskall-Wallis = 10.2, $p=0.017$)

7.1.7. Hematúria al debut

No s'ha trobat diferències significatives entre la proteïnúria i hematúria ($F=0.11$, $p=0.89$, ns), tal com es pot apreciar a la figura 19.

Figura 19



7.1.8. Nivell de colesterol inicial

En nivell de colesterol no es relaciona amb l'edat de debut ($r=-0.30$, ns), sexe [324 mg/dl (SD 95.9) en nens versus 300.7 mg/dl (SD 59.7) en nenes, $t=0.91$, ns], ni la proteïnúria inicial ($r=0.04$, ns).

Existeixen diferències significatives entre les xifres de colesterol i el símptoma de debut (X^2 , Kruskal-Wallis= 12.3, $p=0.01$). Els pacients que han debutat amb síndrome nefròtica ($x=343.8$ mg/dl, SD=69.6) presenten un colesterol inicial més alt que aquells que debuten amb proteïnúria aïllada ($x=282.2$ mg/dl, SD=80.1), proteïnúria + hematúria ($x=301.3$ mg/dl, SD=69.2), hematúria aïllada ($x=209.3$ mg/dl, SD=55.5) i insuficiència renal ($x=202.5$ mg/dl; SD=3.5).

D'altra banda, també hi ha diferències entre el nivell de colesterol al debut i la presència i el tipus d'hematúria al debut (X^2 , Kruskal-Wallis= 8.7, $p=0.01$). Així, els pacients que en el moment del debut presenten hematúria macroscòpica (independentment de què aquest fos o no l'únic símptoma de debut) presenten una xifra de colesterol menor que el grup de microhematúria ($U=5$, $p=0.01$). Els pacients sense hematúria presenten valors intermedis. A la taula 30 podem valorar la mitjana, mediana i rang de colesterol en cada grup.

Taula 30

<i>Colesterol (mg/dl)</i>	<i>n</i>	<i>Mitjana (SD)</i>	<i>Mediana</i>	<i>Rang</i>
No hematúria	23	324.5 (78.6)	320	200-501
Hematúria microscòpica	8	344.4 (69.7)	343.5	205-436
Hematúria macroscòpica	6	230.3 (56.2)	221.5	150-319

(Chi Quadrat, Kruskal-Wallis = 8.7, $p = 0.013$)

7.1.9. Biòpsia renal

En relació amb els 9 malalts que es van diagnosticar mitjançant una 2^a biòpsia no difereixen de la resta respecte el sexe (X^2 , Fisher, $p=0.7$, ns), l'edat de debut ($t=-1.07$, $p=0.37$, ns) ni la simptomatologia de debut ($X^2=1.8$, $p=0.77$, ns).

Tampoc s'ha trobat cap relació significativa amb temps d'evolució de la malaltia al moment de fer la biòpsia ($t=1.12$, $p=0.27$, ns) ni amb el nombre de glomèruls ($t=0.16$, $p=0.87$, ns).

Pel que fa al patró histològic no s'ha trobat cap relació estadística pel que fa al sexe (X^2 , Pearson=6.33, $p=0.26$, ns) antecedents familiars (X^2 , Pearson=2.5, $p=0.14$, ns), ètnia (X^2 , Pearson=0.73, $p=0.88$, ns) edat de debut ($F=0.56$, $p=0.64$, ns) ni simptomatologia de debut (X^2 , Pearson=17.3, $p=0.12$, ns)

7.1.10. Immunofluorescència

El resultat de la immunofluorescència no es relaciona amb l'edat de debut ($F=0.71$, $p=0.49$, ns) sexe (X^2 , Pearson=1.9, $p=0.93$, ns), antecedents familiars (X^2 , Pearson=2.42, $p=0.12$, ns), ètnia (X^2 , Pearson=1.5, $p=0.22$, ns), símptoma d'inici (X^2 , Pearson=10.8, $p=0.84$, ns), tipus d'hematúria (X^2 , Pearson=1.7, $p=0.84$, ns) ni nivell de proteïnúria inicial ($F=0.56$, $p=0.57$, ns).

7.1.11. Tractament inicial i resposta

La bona resposta als corticoides no es relaciona amb el sexe (X^2 , Pearson=0.31, $p=0.67$, ns), els antecedents familiars (X^2 , Pearson=3.02, $p=0.21$, ns), la consanguinitat (X^2 , Pearson=2.39, $p=0.32$, ns) ni l'ètnia (X^2 , Pearson=3.07, $p=0.26$, ns)

Pel que fa a l'edat de debut, els nens que debuten amb menor edat presenten millor resposta als corticoides que els qui debuten més tard tal com es descriu a la taula 31

taula 31

<i>Resposta corticoid.</i>	<i>n</i>	<i>edat mitjana</i>	<i>SD</i>
sí	9	30.11	19.8
no	26	55.3	51.3

(t student = 2.1, $p=0.04$)

En relació a la simptomatologia de debut, sols responen a corticoides els pacients que han debutat com a síndrome nefròtica i un pacient que ha debutat amb proteïnúria i hematúria (taula 7, pàg. 103), mentre que cap pacient dels qui han debutat en forma de proteïnúria aïllada respon al tractament amb corticoides.

Pel que fa a la relació entre patró histològic i resposta a corticoides, s'aprecia una relació entre la presència d'hialinosi focal i una mala resposta al tractament amb corticoides, tal com es veu a la taula 32.

taula 32

<i>Resposta corticoid.</i>	<i>hialinosi focal</i>	<i>No hial.focal</i>
sí	3	6
no	16	7

(Chi Quadrat, Fisher, p=0.07)

En relació a la resposta amb clorambucil, no es relaciona amb el sexe (X^2 , Pearson= 1.47, p= 0.47, ns), l'edat de debut (t= -0.8, p= 0.43, ns), els antecedents familiars (X^2 , Pearson= 4.59, p= 0.42, ns), la consanguinitat (X^2 , Pearson= 7.25, p= 0.25, ns) ni l'ètnia (X^2 , Pearson= 11.02, p= 0.12, ns).

Tal com els malalts que responen als corticoides, sols responen a clorambucil els malalts que han debutat amb síndrome nefròtica (taula 8, pàg. 105).

7.2.FACTORS PRONÒSTICS A INSUFICIÈNCIA RENAL

7.2.1. Sexe

No s'han trobat diferències significatives respecte sexe dels pacients i l'evolució de la malaltia.

En la taula 33 podem comparar l'evolució renal segons el sexe.

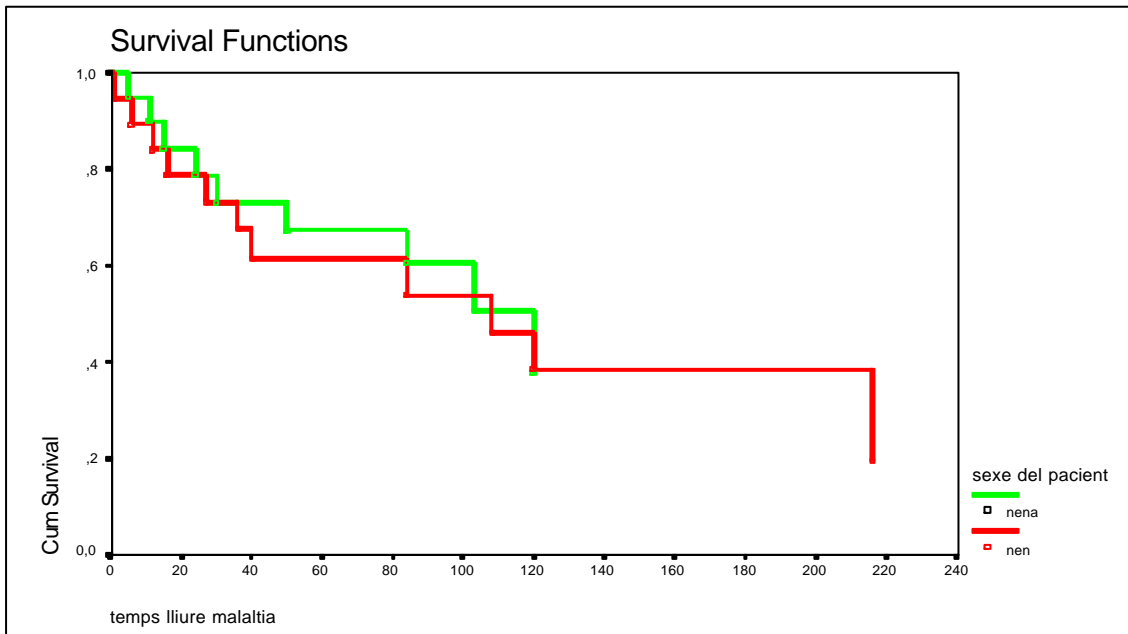
Taula 33

Sexe	Mort renal	No mort renal
Nen	12	8
Nena	9	11
Tota	21	19
1		

(Chi-Quadrat, Pearson=0.9, p=0.342, ns)

En la figura 20 podem apreciar la gràfica de supervivència renal segons el sexe.

Figura 20



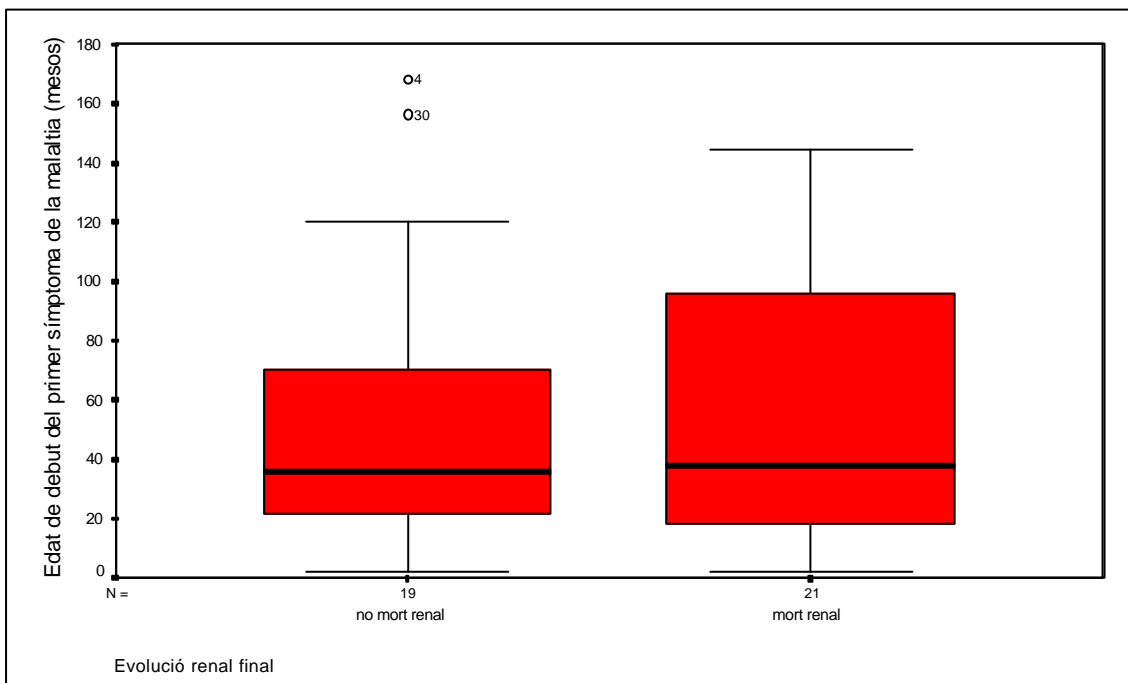
(Log Rank=0.14, p=0.7103, ns)

7.2.2. Edat de debut

Pel que fa a l'edat de debut, no s'han trobat diferències significatives entre la mitjana d'edat de debut en el grup de nens que van evolucionar cap a l'insuficiència renal crònica i els nens que no hi van evolucionar.

En la figura 21 representada amb un diagrama de caixes, podem veure que no existeix cap diferència entre ambdós grups, entre la mediana ni els percentils.

Figura 21



Separant el grup de nens que van debutar per sota de l'any d'edat (n= 9 pacients) no han presentat cap diferència respecte als nens que han debutat per sobre de l'any d'edat (n= 31 malalts).

A la taula 34 podem comparar l'evolució renal segons el debut abans o després de l'any d'edat.

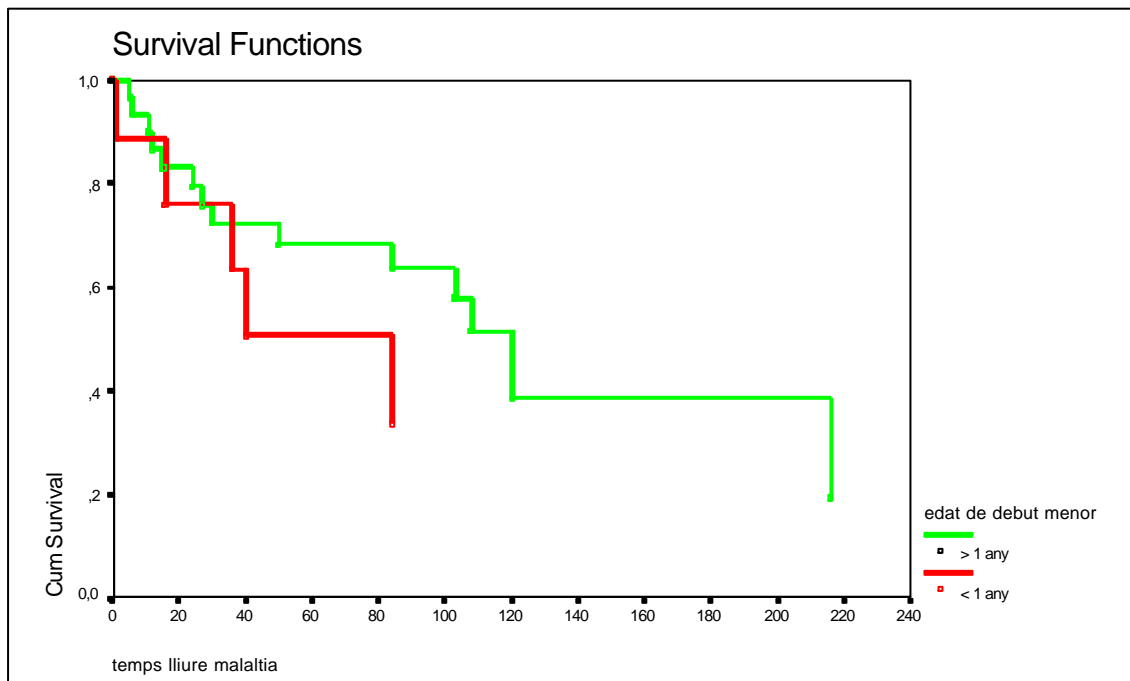
Taula 34

Edat		Mort renal	No mort renal
Edat < 1 any	9 casos	5	4
Edat > 1 any	31 casos	16	15
		21	19

(Chi Quadrat, $p=0.8$, ns)

En la figura 22 es pot veure la gràfica de supervivència renal segons el debut abans o després de l'any d'edat.

Figura 22



(log rank=0.19, $p=0.6651$, ns)

Pel què fa al debut de la malaltia, separant entre els nens que van debutar abans o després dels 5 anys tampoc s'han trobat diferències significatives respecte a l'evolució renal, tal com es pot apreciar a la taula 35.

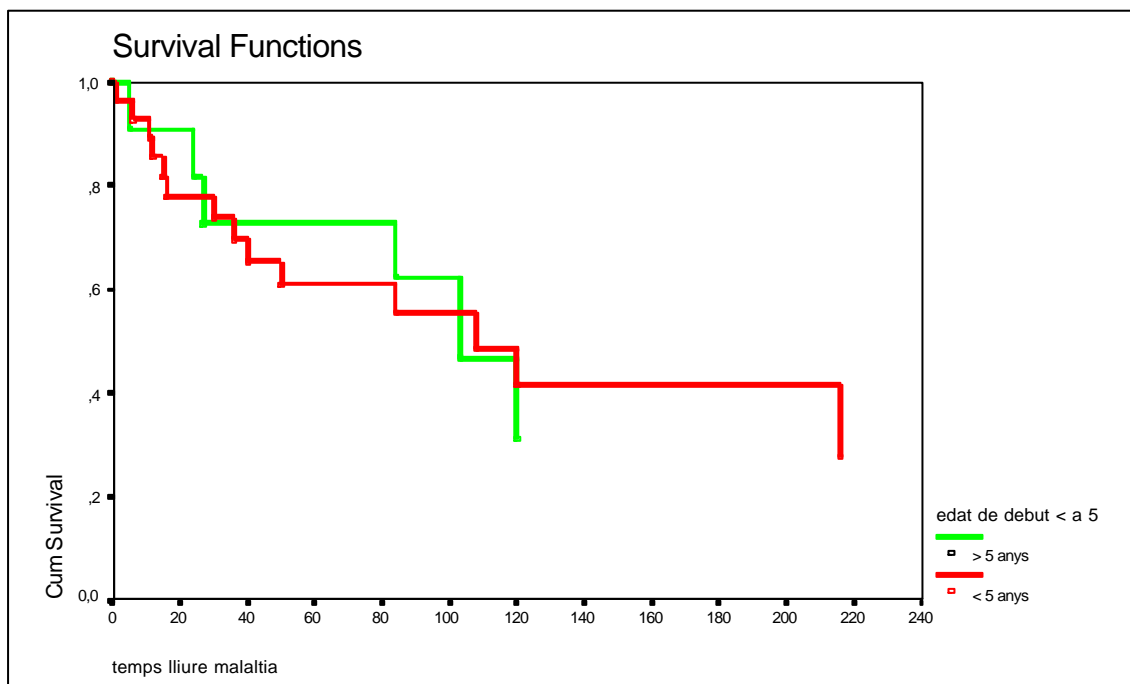
Taula 35

<i>edat debut</i>	<i>n</i>	<i>mort renal</i>	<i>no mort renal</i>
edat < 5 anys	28 casos	14	14
edat > 5 anys	12 casos	7	5
		21	19

(Chi Quadrat, $p=0.62$, ns)

La figura 23 ens mostra la gràfica de supervivència renal dels malalts segons van debutar abans o després dels 5 anys.

Figura 23



(log rank=0.00, $p=0.9681$, ns)

7.2.3. Antecedents familiars

Pel què fa als antecedents familiars, els 8 nens que tenen antecedents de GSSF tenen un risc augmentat de desenvolupar GSSF de forma greu i d'arribar a l'insuficiència renal crònica.

En la taula 36 podem comparar l'evolució renal segons la presència d'antecedents familiars.

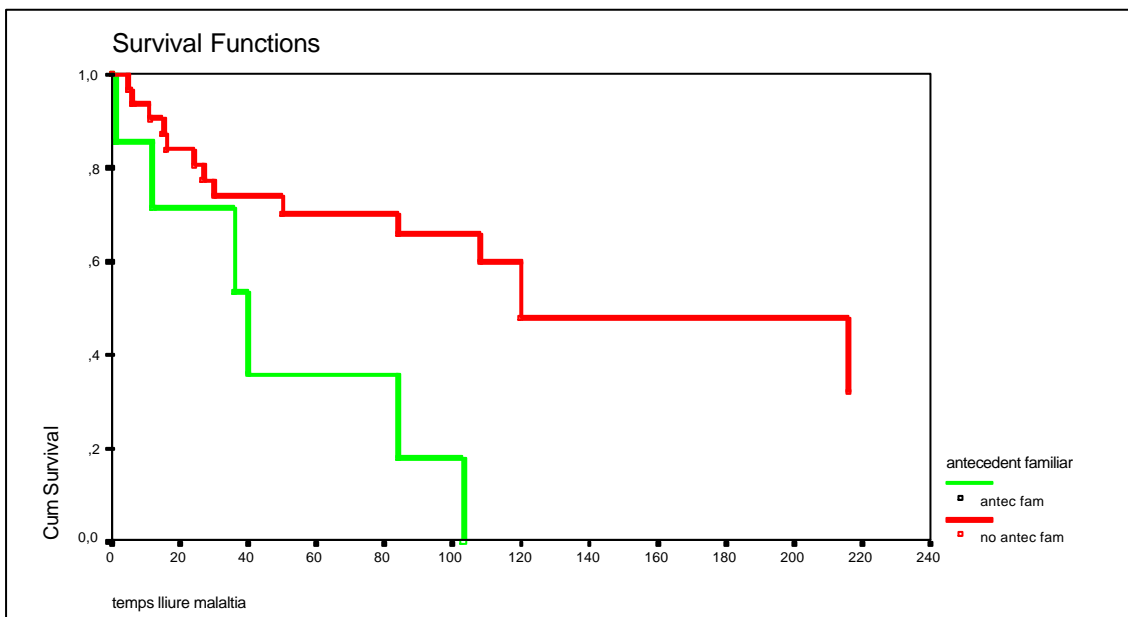
Taula 36

Antec.fam.		Mort renal	No mort renal
Si	8 casos	7	1
No	32 casos	14	18
		21	19

(Chi-Quadrat, $p=0'046$)

La figura 24 ens mostra la gràfica de supervivència renal segons la presència o no d'antecedents familiars.

Figura 24



(log rank=7.78, $p=0.0053$)

El temps d'evolució a insuficiència renal crònica no difereix entre els qui tenen antecedents familiars i els qui no en tenen, tal com es pot apreciar a la taula 37

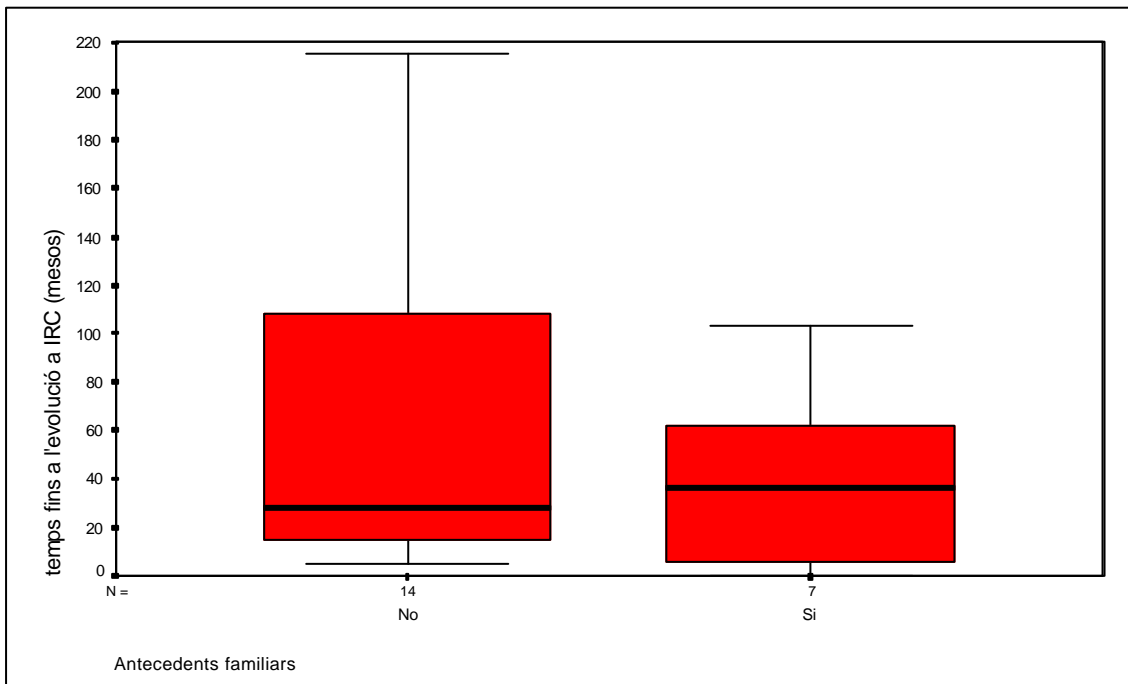
Taula 37

<i>Antecedents familiars</i>	<i>Temps mig a IRC (mesos)</i>	<i>Mitjana</i>	<i>SD</i>	<i>Rang</i>
Si	39.2	36	40.62	0-103
No	65.8	28	62.07	5-216

(t de student, p=0.2, ns)

En la figura 25 es compara amb un diagrama de caixes el temps d'evolució a IRC dels malalts amb i sense antecedents familiars.

Figura 25



7.2.4. Consanguinitat

S'han trobat diferències significatives respecte a l'evolució dels pacients amb antecedents de consanguinitat, respecte a l'evolució a insuficiència renal crònica. Si bé no es troben diferències significatives mitjançant la taula de contingència, aquestes diferències es detecten al realitzar una anàlisi de supervivència, de forma que els malalts que presenten consanguinitat tenen un pitjor pronòstic renal.

En la taula 38 podem comparar l'evolució renal segons la presència de consanguinitat.

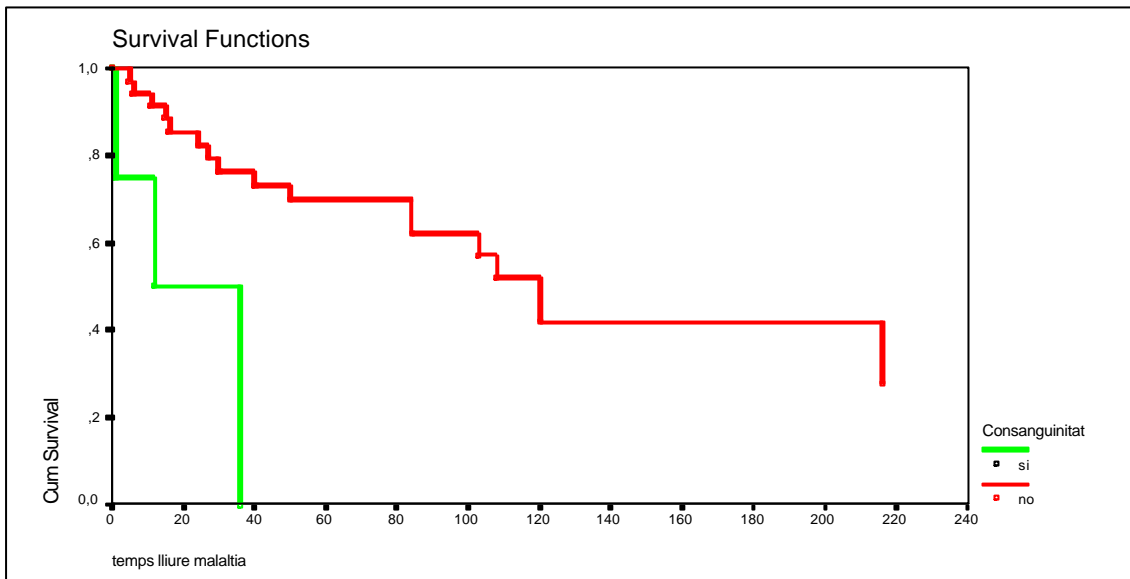
Taula 38

Consanguin.		Mort renal	No mort renal
No	36 casos	18	18
Si	4 casos	3	1
		21	19

(Chi-Quadrat, Pearson=0.9, p=0.342, ns)

La figura 26 ens mostra la gràfica de supervivència renal ens mostra la gràfica de supervivència renal dels malalts consanguinis i no.

Figura 26



(log rank=9.34, p=0.0022)

7.2.5. Ètnia

S'han trobat diferències significatives respecte a l'evolució dels pacients segons l'ètnia, respecte a l'evolució a insuficiència renal crònica. Si bé no es troben diferències significatives mitjançant la taula de contingència, aquestes diferències sí es detecten al realitzar una anàlisi de supervivència, de forma que els malalts d'ètnia gitana tenen un pitjor pronòstic renal.

En la taula 39 podem comparar l'evolució renal segons l'ètnia.

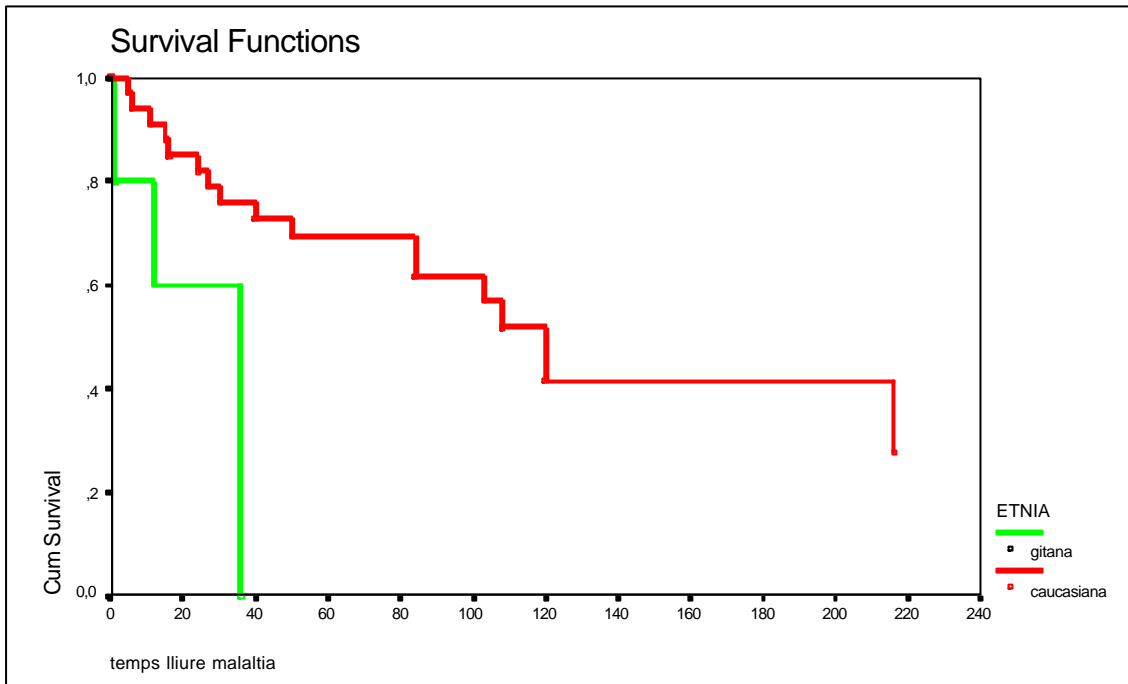
Taula 39

Ètnia		Mort renal	No mort renal
Caucasiana	35 casos	17	18
Gitana	5 casos	4	1
		21	19

(Chi-Quadrat, Fisher, $p=0.55$, ns)

La figura 27 ens mostra la gràfica de supervivència renal en els malalts d'ètnia gitana i caucasiana.

Figura 27



(log rank=6.13, p=0.0133)

7.2.6. Simptomatologia de debut

L'evolució dels malalts segons la simptomatologia de debut es reflecteix a la taula 40.

Taula 40

<i>Síntoma debut</i>	<i>n</i>	<i>Mort renal</i>	<i>No mort renal</i>
Sdr nefròtica	25	12 (48%)	13 (52%)
Proteïnúria aïllada	7	6 (85,7%)	1 (14,3%)
Proteïnúria + hematúria	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Hematúria	3	0 (0%)	3 (100%)
Insuf. renal	2	2 (100%)	0 (0%)
Total:	40	21 (52,5%)	19 (47,5%)

Comparant els dos grups de pacients amb simptomatologia de debut més nombrosa (síndrome nefròtica i proteïnúria), trobem una diferència significativa (criteris de Greeland¹⁷³) pel que fa a pronòstic renal, a la taula de contingència.

En la taula 41 podem comparar l'evolució renal segons la presentació clínica en forma de síndrome nefròtica i de proteïnúria aïllada.

Taula 41

<i>Síntoma debut</i>	<i>Nº pacients</i>	<i>Mort renal</i>	<i>No mort renal</i>
Sdr nefròtica	25	12	13
Proteïnúria aïllada	7	6	1

(Chi-Quadrat, p=0,08)

No es troben en canvi diferències entre ambdós grups pel què fa al temps d'evolució a insuficiència renal crònica des del debut de la malaltia. A la taula 42 podem apreciar el temps mig i desviació estàndard d'evolució a IRC segons la forma clínica.

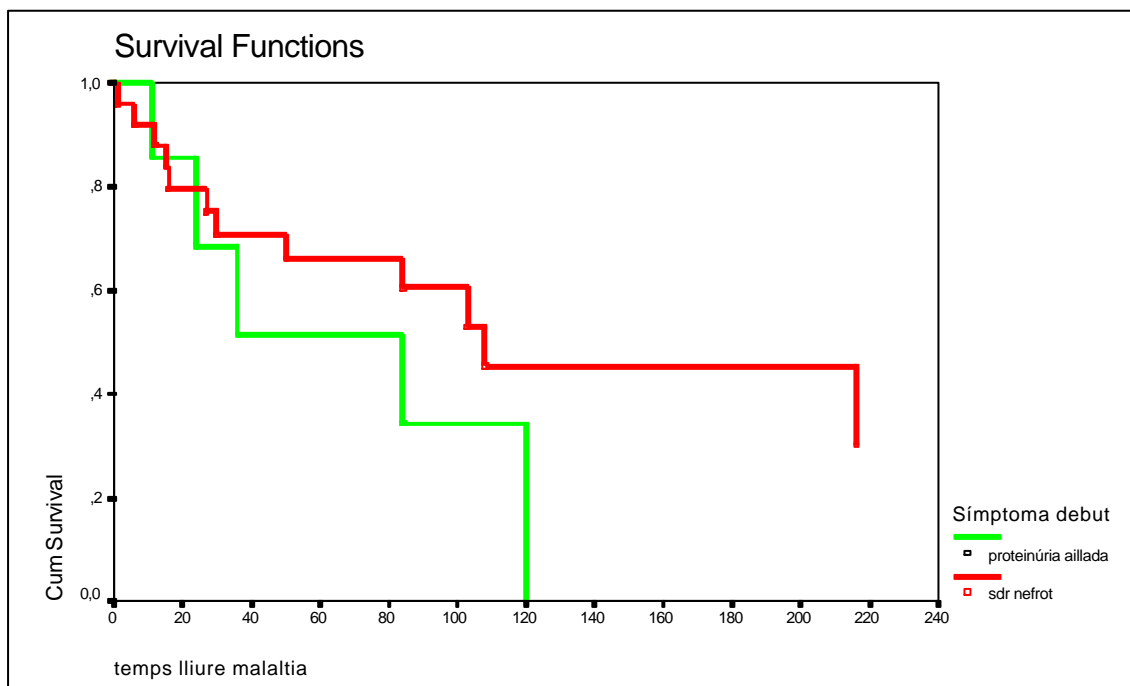
Taula 42

<i>Síntoma debut</i>	<i>Temps mig a</i>	<i>SD</i>
	<i>IRC (mesos)</i>	
Sdr nefròtica	55.6	63
Proteïnúria	65.8	48

(t-student, $p=0.73$, ns)

En la figura 28 es mostra la gràfica de supervivència renal segons la forma de presentació com síndrome nefròtica o com proteïnúria aïllada.

Figura 28



(log rank=2.19, $p=0.1389$, ns)

7.2.7.Hematúria

No s'ha trobat cap diferència significativa entre la presència d'hematúria al moment del debut i l'evolució cap a insuficiència renal crònica.

En la taula 43 podem comparar l'evolució renal segons la presència d'hematúria.

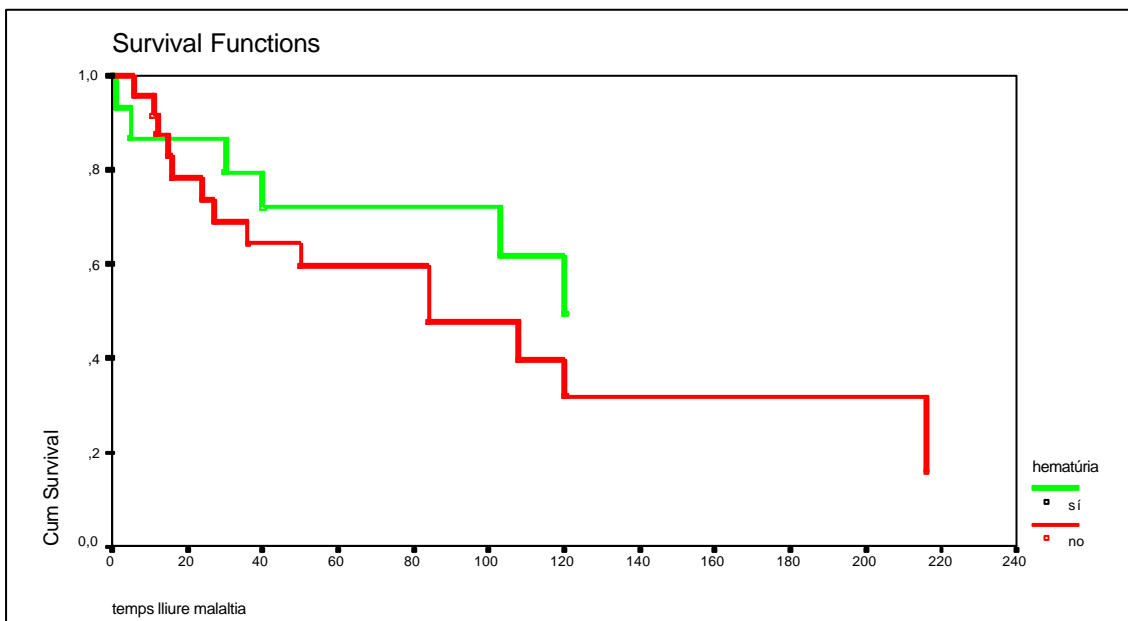
Taula 43

Hematúria		Mort renal	No mort renal
Sí	15 casos	6	9
No	25 casos	15	10
		21	19

(Chi Quadrat, $p=0.22$, ns)

En la figura 29 es mostra la gràfica de supervivència renal segons la presència d'hematúria.

Figura 29



7.2.8. Proteïnúria

No s'han trobat diferències significatives pel què fa al nivell de proteïnúria al moment del debut respecte l'evolució desfavorable.

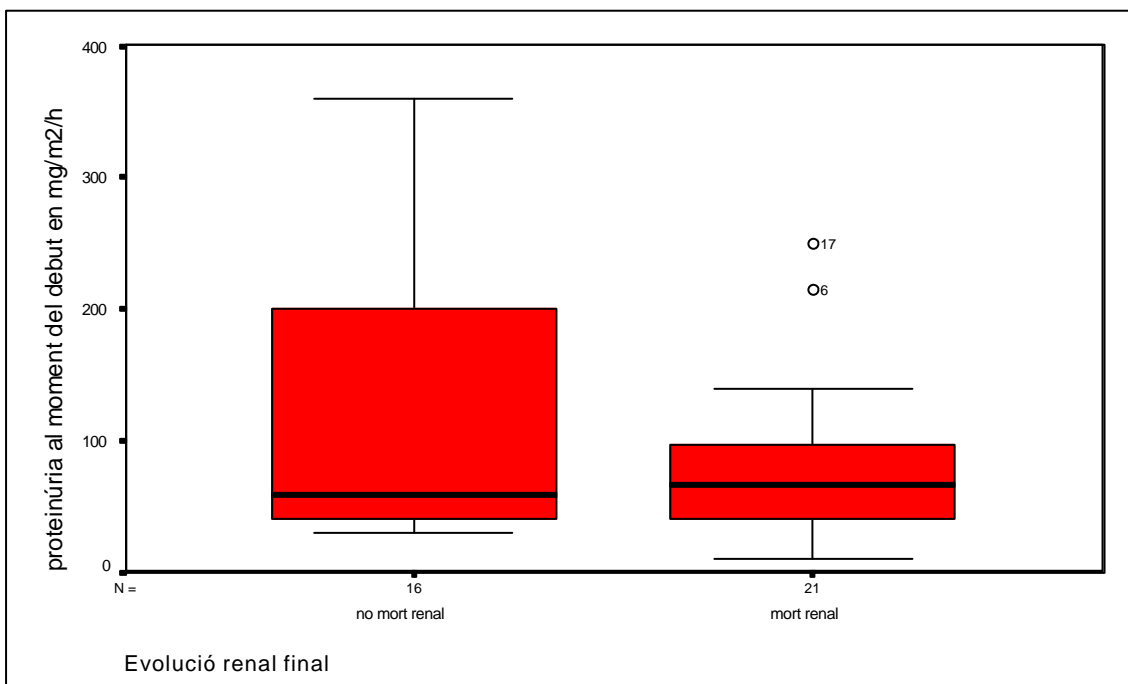
En la taula 44 i en la figura 30 podem comparar el nivell de proteïnúria segons l'evolució renal.

Taula 44

Proteïnúria (mg/m ² /h)	Mitjan	SD
	a	
Mort renal	80.19	61.44
No mort renal	119.0	100.7

(t student, p=0.19, ns)

Figura 30



7.2.9. Colesterol

Pel què fa al nivell de colesterol al moment de debut, aquest no guarda cap relació significativa respecte a l'evolució renal.

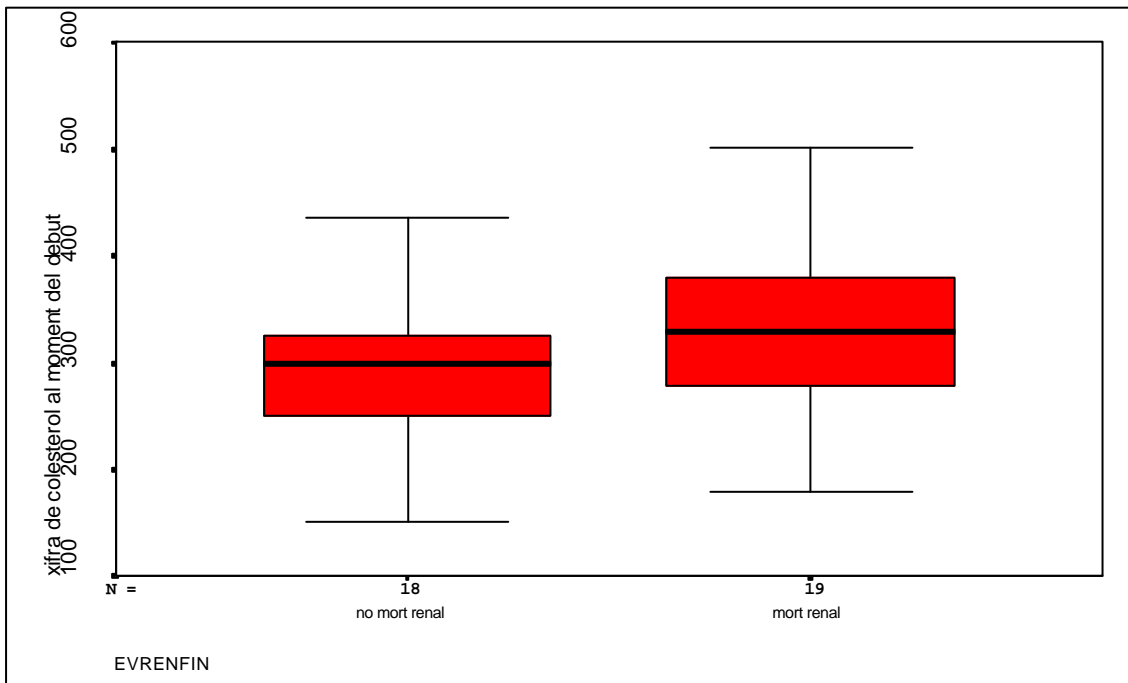
En la taula 45 i en la figura 31 podem comparar el nivell de colesterol inicial i l'evolució renal.

Taula 45

Colesterol al debut	Mitjan	SD
	<i>a</i>	
Mort renal	331.1	86.1
No mort renal	295	73.5

(t student, p=0.18, ns)

Figura 31



Pel què fa a l'hipercolesterolèmia mantinguda durant l'evolució de la malaltia, s'ha trobat una diferència significativa, presentant pitjor pronòstic els malalts que

mantenen xifres de colesterol elevades, segons la taula de contingència.

En la taula 46 podem comparar l'evolució renal segons la presència d'hipercolesterolèmia mantinguda.

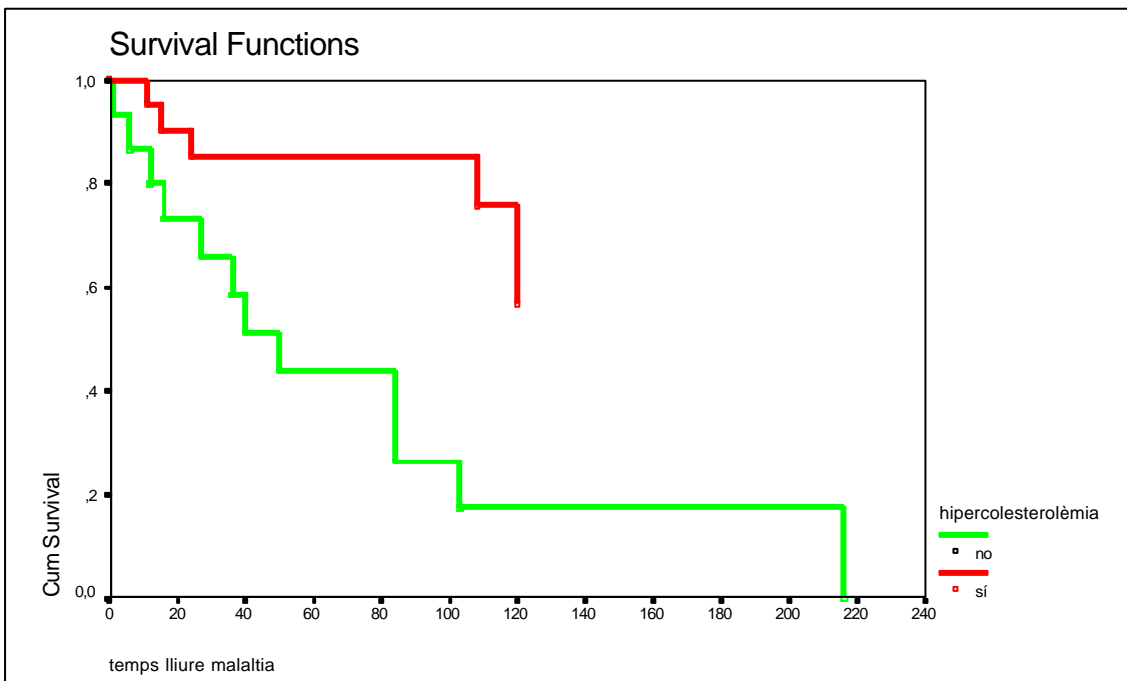
Taula 46

Hipercolest		Mort renal	No mort renal
SÍ	15 pacients	12	3
No	22 pacients	6	16
		18	19

(Chi-Quadrat, p=0,001)

La figura 32 mostra la gràfica de supervivència renal segons la presència o no d'hipercolesterolèmia mantinguda.

Figura 32



(log rank=10.34, p=0.0013)

7.2.10. Albúmina sèrica.

No s'ha trobat cap diferència significativa pel què fa a l'evolució renal en relació amb la presència d'hipoalbuminèmia severa (per sota de 20g/l).

En la taula 47 podem comparar l'evolució renal segons la presència d'hipoalbuminèmia severa.

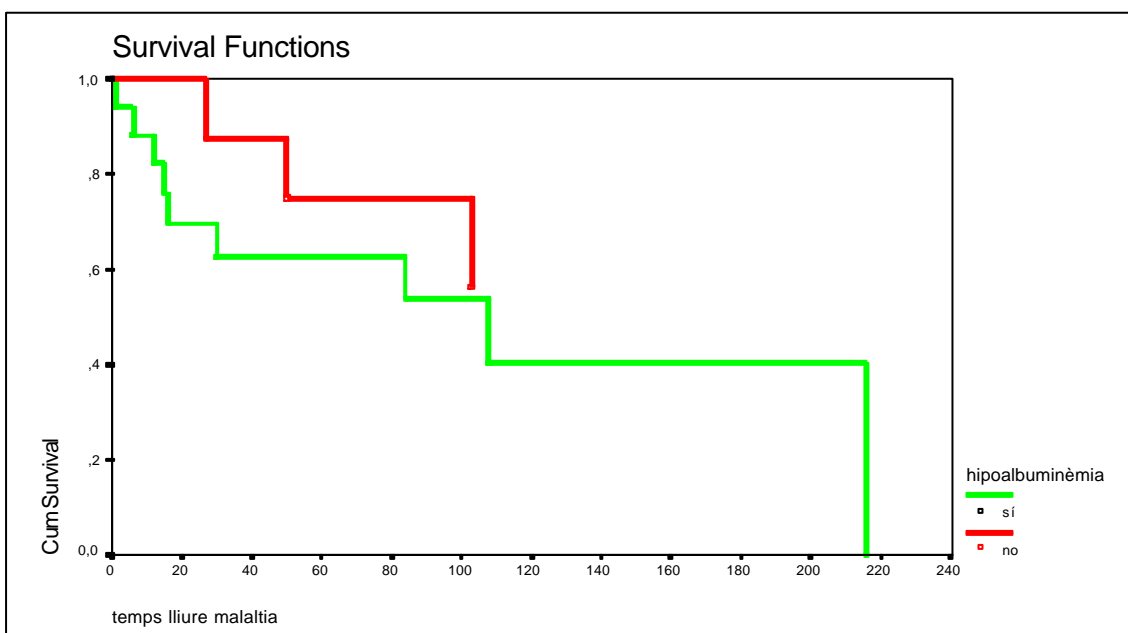
Taula 47

Hipoalbuminèmia severa		Mort renal	No mort renal
Sí	8 casos	5	3
No	15 casos	6	9
		11	12

(Pearson 0.519, p 0.67, ns)

La figura 33 mostra la gràfica de supervivència renal segons la presència o no d'hipoalbuminèmia.

Figura 33



(log rank=1.58, p=0.2091, ns)

7.2.11. Trombocitosi

No s'ha trobat cap diferència significativa pel què fa a evolució renal en relació amb la presència de trombocitosi al moment del debut, però sí que s'han detectat diferències significatives en relació amb la presència de trombocitosi mantinguda durant l'evolució i el pronòstic renal, en l'anàlisi de supervivència.

En la taula 48 podem comparar l'evolució renal segons la presència de trombocitosi en el debut.

Taula 48

<i>Trombocitosi al debut</i>		<i>Mort renal</i>	<i>No mort renal</i>
Sí	13 casos	9	4
No	27 casos	12	15
		21	19

(Chi Quadrat, $p=0.14$, ns)

En la taula 49 podem comparar l'evolució renal segons la presència de trombocitosi mantinguda.

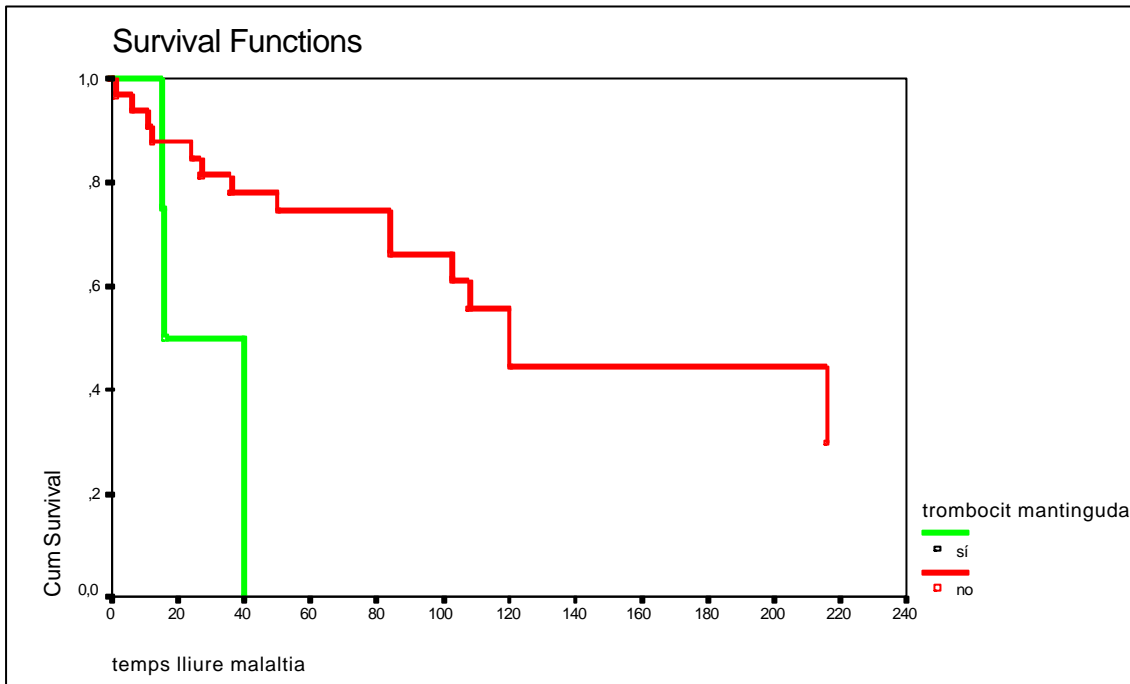
Taula 49

<i>Trombocitos i evolució</i>		<i>Mort renal</i>	<i>No mort renal</i>
Sí	4 casos	3	1
No	33 casos	15	18
		18	19

(Chi Quadrat, Fisher, $p=0.34$ ns)

La figura 34 mostra la gràfica de supervivència renal segons la presència o no de trombocitosi mantinguda.

Figura 34



(log rank=6.26, p=0.0123)

7.2.12. HTA durant l'evolució

Pel què fa a la presència d'hipertensió arterial que apareix durant l'evolució, prèvia al desenvolupament de l'IRC, es constata una diferència significativa, presentant un pitjor pronòstic en els malalts en els què apareix HTA.

En la taula 50 podem comparar l'evolució renal segons l'aparició d'hipertensió arterial.

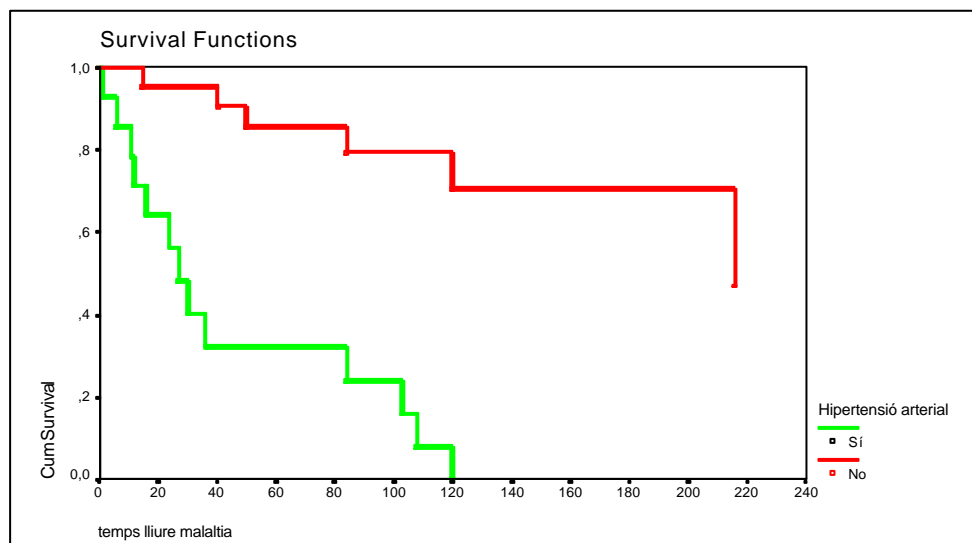
Taula 50

Hipertensió arterial		Mort renal	No mort renal
Sí	14 casos	13	1
No	24 casos	6	18
		29	19

(Chi-Quadrat, Pearson 16.2, $p < 0,001$)

La figura 35 mostra la gràfica de supervivència renal en malalts que presenten hipertensió arterial i els qui no en presenten.

Figura 35



(log rank=23.79, $p < 0.001$)

7.2.13. Histologia

• Forma histològica

L'evolució renal segons la classificació histològica es mostra en la taula 51 i en la figura 36.

Taula 51

<i>Tipus histològic</i>		<i>Mort renal</i>	<i>No mort renal</i>
Lesió inicial	9 casos	3	6
Hiperce·l·lul mesangial	10 casos	1	9
Esclerosi global	5 casos	2	3
Forma col·lapsant	2 casos	2	0
	26 casos	8	18

No s'ha trobat cap diferència significativa pel que fa a l'evolució renal en relació a les formes histològiques de lesió inicial, hiperce·l·lularitat mesangial i esclerosi global.

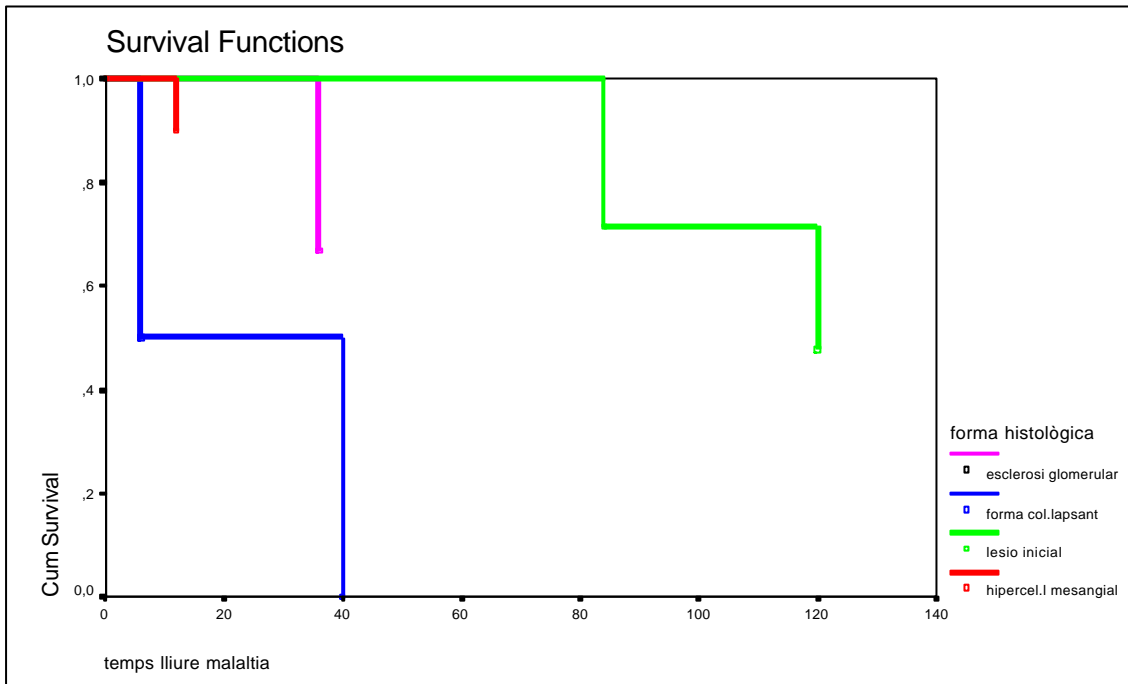
Es constata una pitjor evolució renal davant la presència de la forma col·lapsant, tal com es pot apreciar a la taula 52 i en l'anàlisi de supervivència de la figura 36.

Taula 52

<i>Tipus histològic</i>		<i>Mort renal</i>	<i>No mort renal</i>
forma col·lapsant	2 casos	2	0
resta de variants	24	6	18

(Chi Quadrat, Fisher, $p=0.08$)

Figura 36



Log rank (significació)	hipercel·lular mesangial	lesió inicial	forma col·lapsant
lesió inicial	0.93 (0.3359)		
forma col·lapsant	8.31 (0.0039)	11.11 (<0.001)	
esclerosi glomerular	0.48 (0.4864)	0.59 (0.4423)	1.86 (0.1730)

Fibrosi intersticial

No s'ha trobat cap diferència significativa entre la presència de fibrosi intersticial en la biòpsia i l'evolució renal.

En la taula 53 podem comparar l'evolució renal segons la presència de fibrosi intersticial.

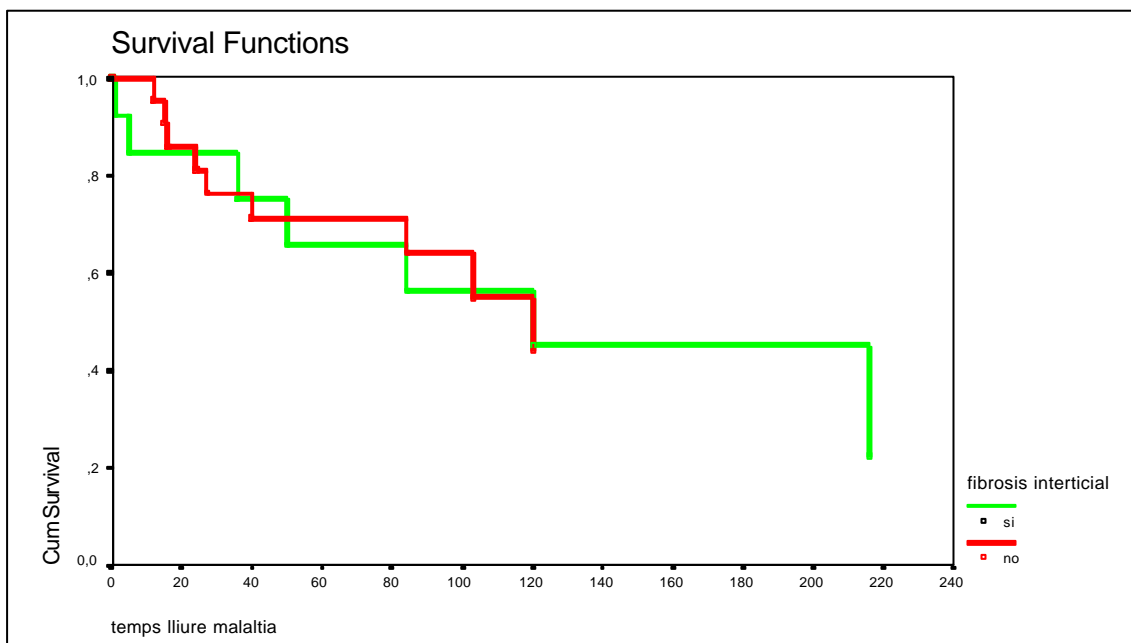
Taula 53

<i>Fibrosi intersticial</i>		<i>Mort renal</i>	<i>No mort renal</i>
SÍ	14 casos	8	6
No	21 casos	9	13
		17	19

(Chi-Quadrat, Pearson 0,9, ns)

En la figura 37 podem apreciar la gràfica de supervivència renal segons la presència de fibrosi intersticial.

Figura 37



(log rank=0.1, p=0.7575, ns)

•Hipercel·lularitat intersticial

S'han trobat diferències significatives entre la presència d'hipercel·lularitat intersticial en la biòpsia i l'evolució renal, segons l'anàlisi de supervivència, presentant una pitjor evolució renal amb l'absència d'hipercel·lularitat en la mostra anatomopatològica.

En la taula 54 podem comparar l'evolució renal segons la presència d'hipercel·lularitat intersticial.

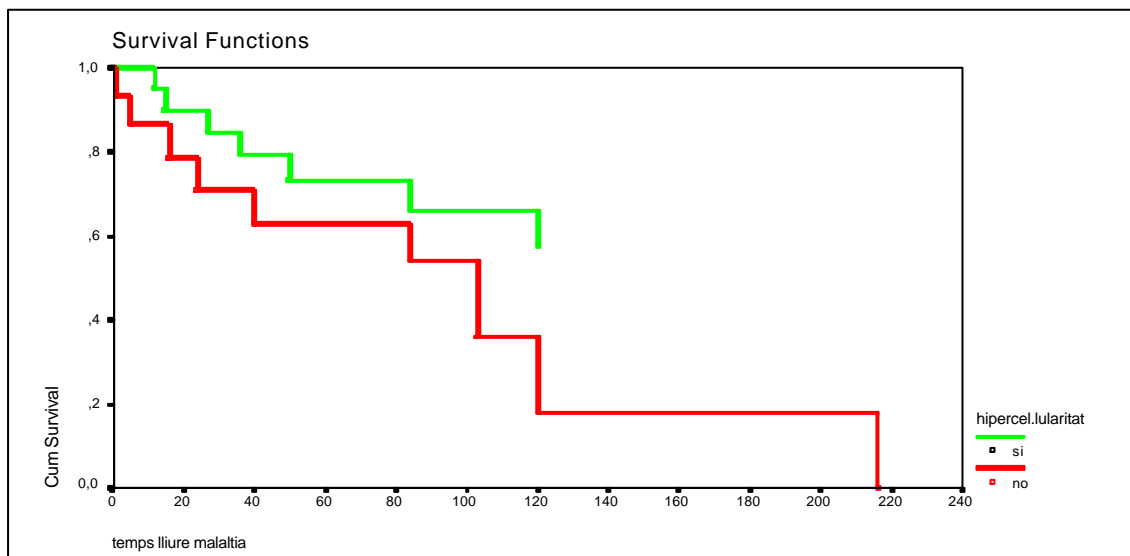
Taula 54

hipercel·lularitat intersticial		mort renal	no mort renal
sí	20 casos	13	7
no	16 casos	10	6
		23	13

(Chi-Quadrat, pearson 2,6, p=0,100, ns)

En la figura 38 podem apreciar la gràfica de supervivència renal segons la presència d'hipercel·lularitat intersticial.

Figura 38



(log rank=3.23, p=0.0724)

• **Hialinosi focal**

La presència d'hialinosi focal en la biòpsia representa un pitjor pronòstic renal.

En la taula 55 podem comparar l'evolució renal segons la presència d'hialinosi focal.

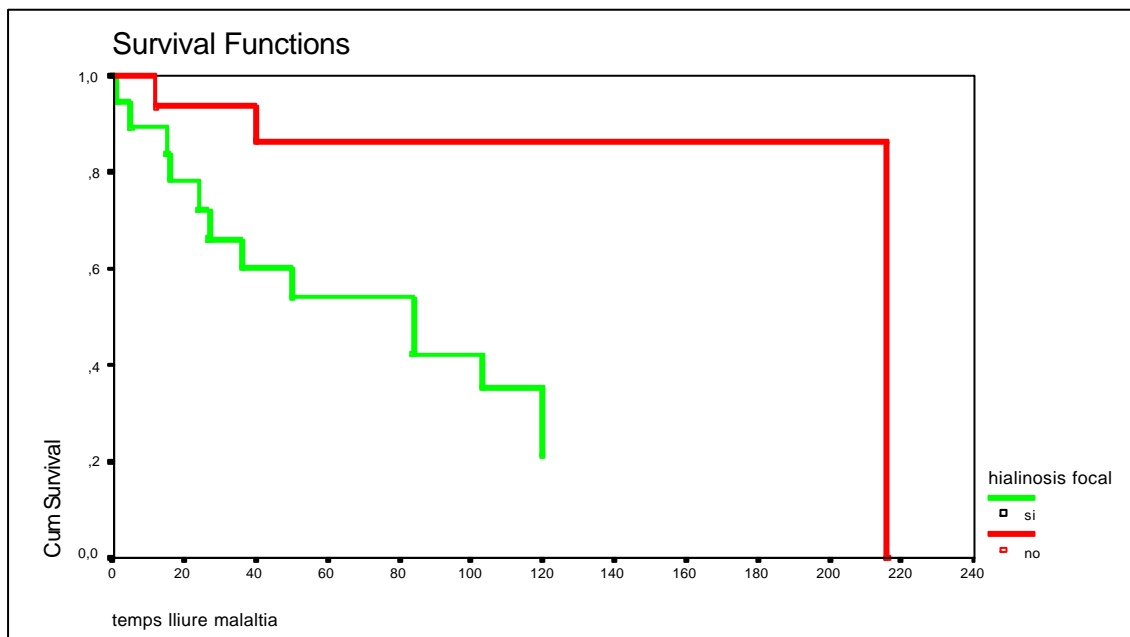
Taula 55

Hialinosi focal		Mort renal	No mort renal
SÍ	20 casos	14	6
No	16 casos	3	13
		17	19

(Chi-Quadrat, pearson 9.3, p=0,002)

En la figura 39 podem apreciar la gràfica de supervivència renal segons la presència de fibrosi intersticial.

Figura 39



(log rank=6.06, p=0.0138)

• **Esclerosi glomerular difusa**

S'ha detectat una diferència significativa entre la presència d'esclerosi glomerular difusa en la biòpsia i l'evolució renal, segons l'anàlisi de supervivència.

En la taula 56 podem comparar l'evolució renal segons la presència d'esclerosi glomerular difusa.

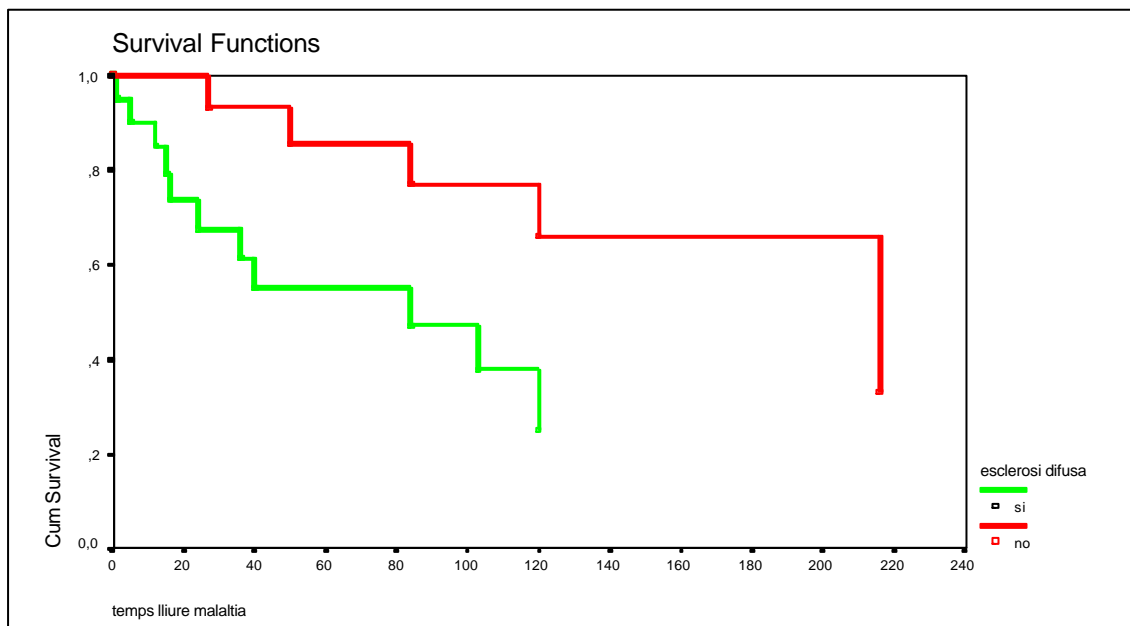
Taula 56

Esclerosi glomerular		Mort renal	No mort renal
SÍ	21 casos	12	9
No	15 casos	5	10
		17	19

(Chi-Quadrat, pearson 1.99, p=0,15, ns)

En la figura 40 podem apreciar la gràfica de supervivència renal segons la presència de d'esclerosi difusa.

Figura 40



(log rank=4.25, p=0.0393)

• **Esclerosi segmentària**

No s'ha trobat cap diferència significativa entre la presència d'esclerosi segmentària en la biòpsia i l'evolució renal.

En la taula 57 podem comparar l'evolució renal segons la presència d'esclerosi segmentària.

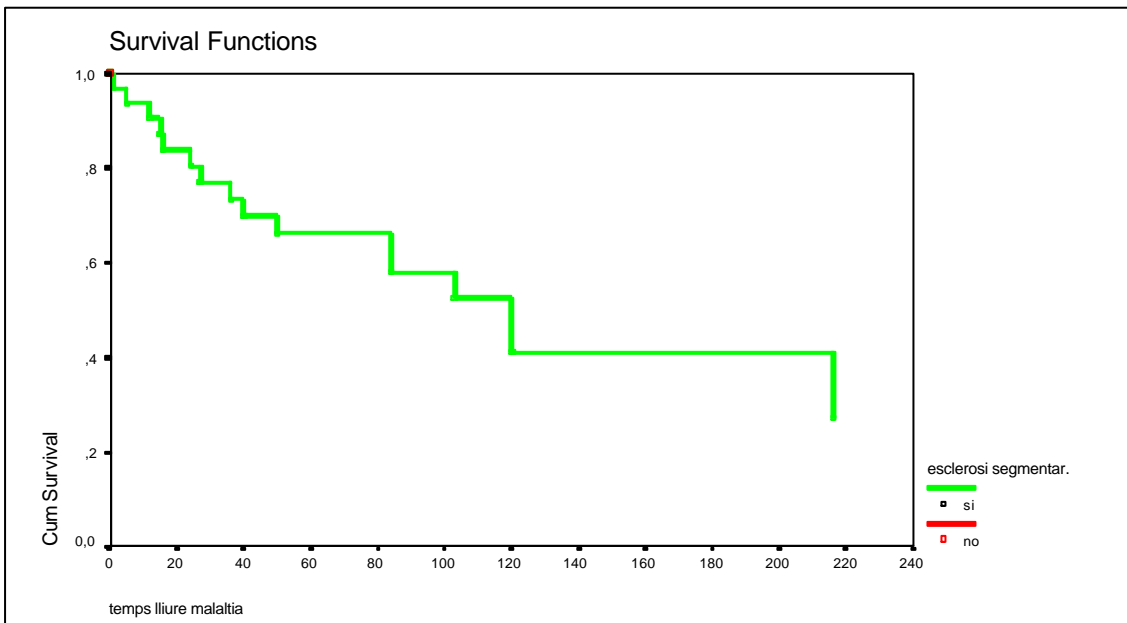
Taula 57

Esclerosi segmentària	Mort renal	
	No mort renal	Mort renal
SÍ	33 casos	17
No	3 casos	0
		17
		19

(Chi-Quadrat, Fisher, p=0,23, ns)

En la figura 41 podem apreciar la gràfica de supervivència renal segons la presència de fibrosi intersticial.

Figura 41



(log rank=1.58, p=0.2087, ns)

• **Immunofluorescència**

En relació a la presència d'immunofluorescència a la biòpsia, no s'ha trobat cap relació significativa entre el pronòstic renal desfavorable i la presència d'immunofluorescència.

En la taula 58 podem comparar l'evolució renal segons la immunofluorescència.

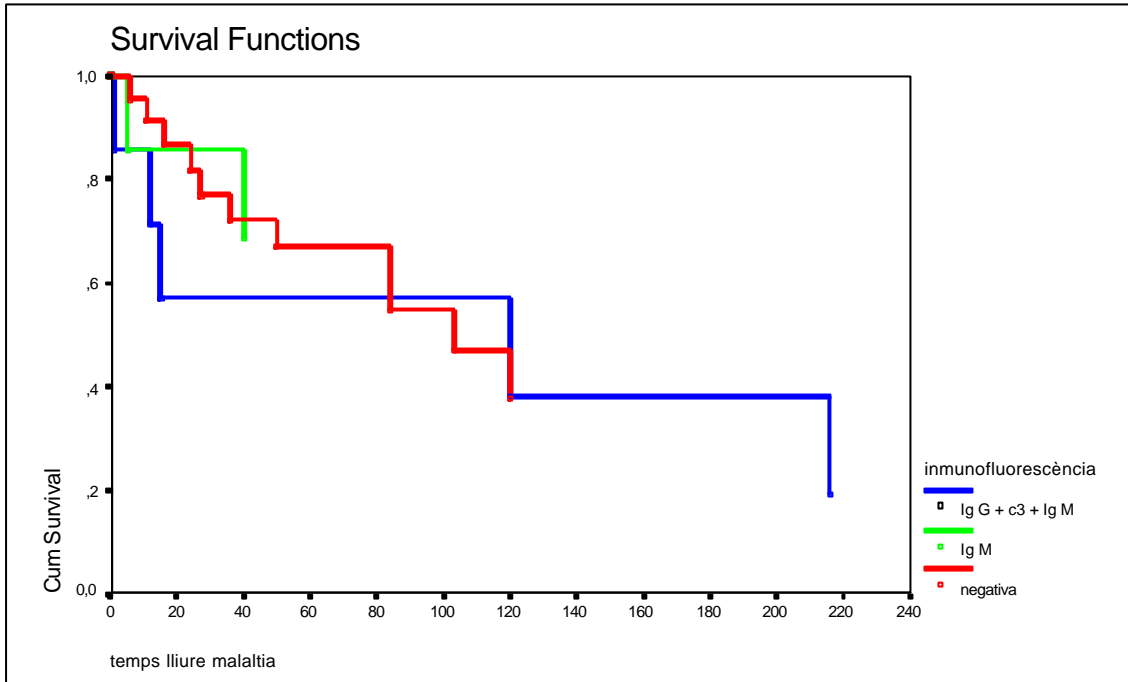
Taula 58

<i>Immunofluorescència</i>	<i>Mort renal No mort renal</i>	
<i>a</i>		
Negativa	23	12
Ig M	7	5
IgG + c3 + IgM	8	2
	38	19

(Chi-Quadrat, Pearson, $p=0,19$, ns)

En la figura 42 podem comparar les diferents gràfiques de supervivència renal segons el patró d'immunofluorescència.

Figura 42



log rank (significació)	Immunofluorescència negativa	Immunofluorescència positiva Ig M
Immunofluorescència positiva Ig M	0.40 (0.5279)	
Immunofluorescència Ig G + Ig M + c3	0.11 (0.7385)	1.15 (0.2833)

7.2.14. Tractament

En relació al tractament, s'ha trobat una relació inversa entre resposta al tractament inicial amb corticoides i evolució renal final.

En la taula 58 podem comparar l'evolució renal segons la resposta al tractament amb corticoides.

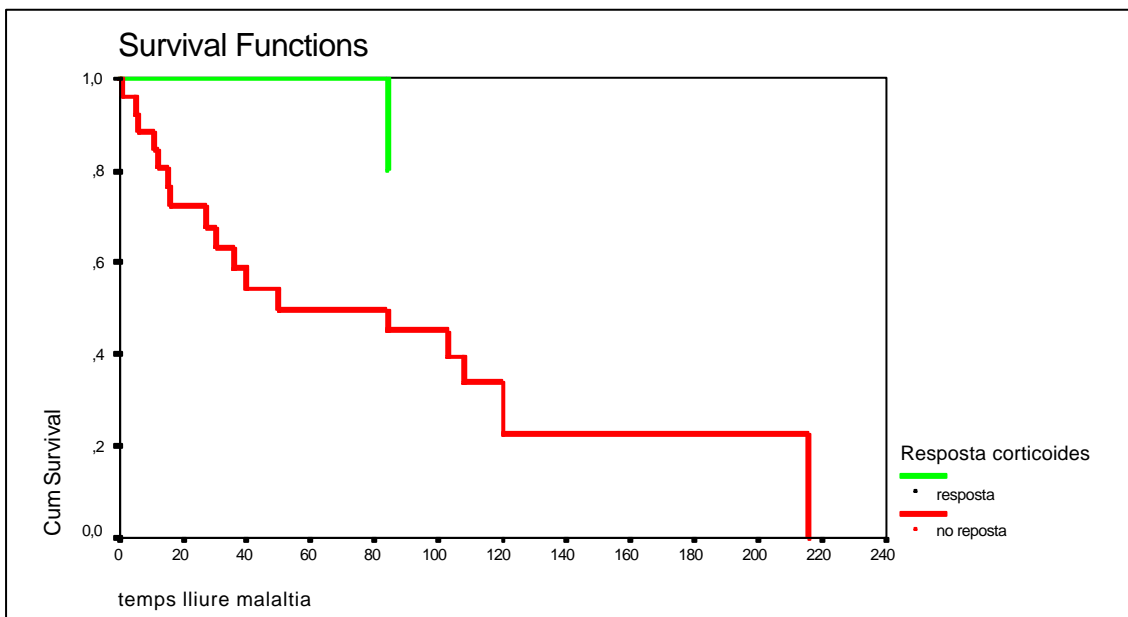
Taula 59

Resposta corticoides		Mort renal	No mort renal
Sí	9 casos	1	8
No	26 casos	18	8
		19	16

(Chi Quadrat, correcció Fisher, p=0.04)

En la figura 43 podem apreciar la gràfica de supervivència renal segons la resposta a corticoides.

Figura 43



(log rank=7.39, p=0.0066)

Pel que fa al tractament amb clorambucil s'ha evidenciat també una relació inversa entre resposta al tractament i evolució renal final, tal com es pot apreciar a la taula 60. Cal recordar que dels 12 malalts que responen a clorambucil, 7 pacients ja havien presentat resposta favorable a corticoides.

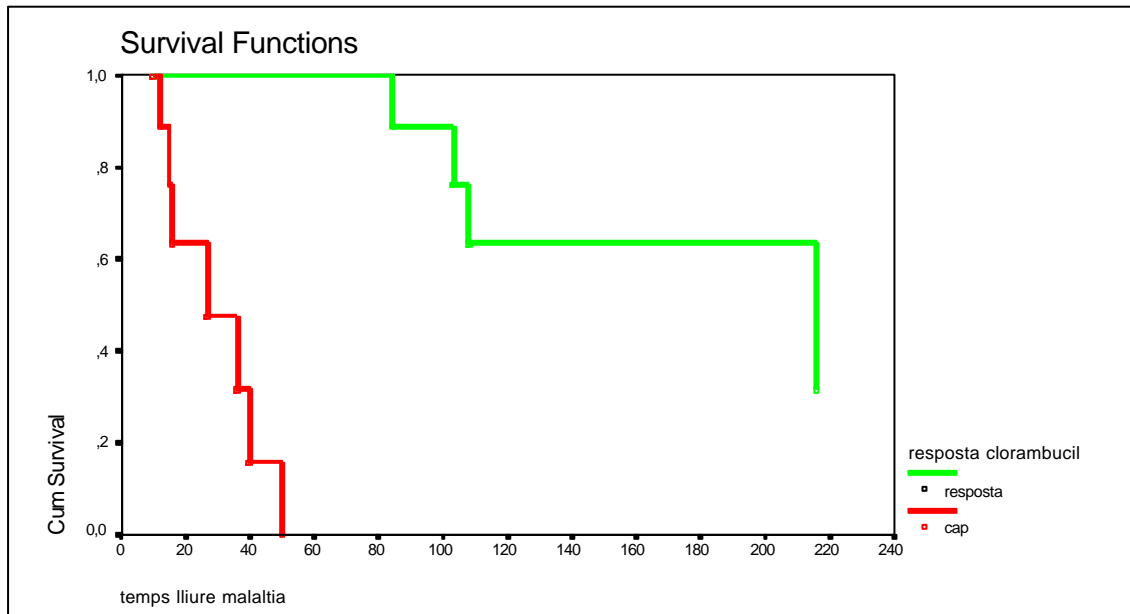
Taula 60

Resposta clorambucil		Mort renal	No mort renal
Sí	12 casos	4	8
No	9 casos	7	2
		11	10

(Chi Quadrat, correcció Fisher, $p=0.08$)

En la figura 44 podem apreciar la gràfica de supervivència renal segons la resposta a clorambucil.

Figura 44



(Log rank=21.41, $p<0.001$)

No s'ha trobat cap relació significativa pel què fa a altres tractaments i evolució a IRCT.

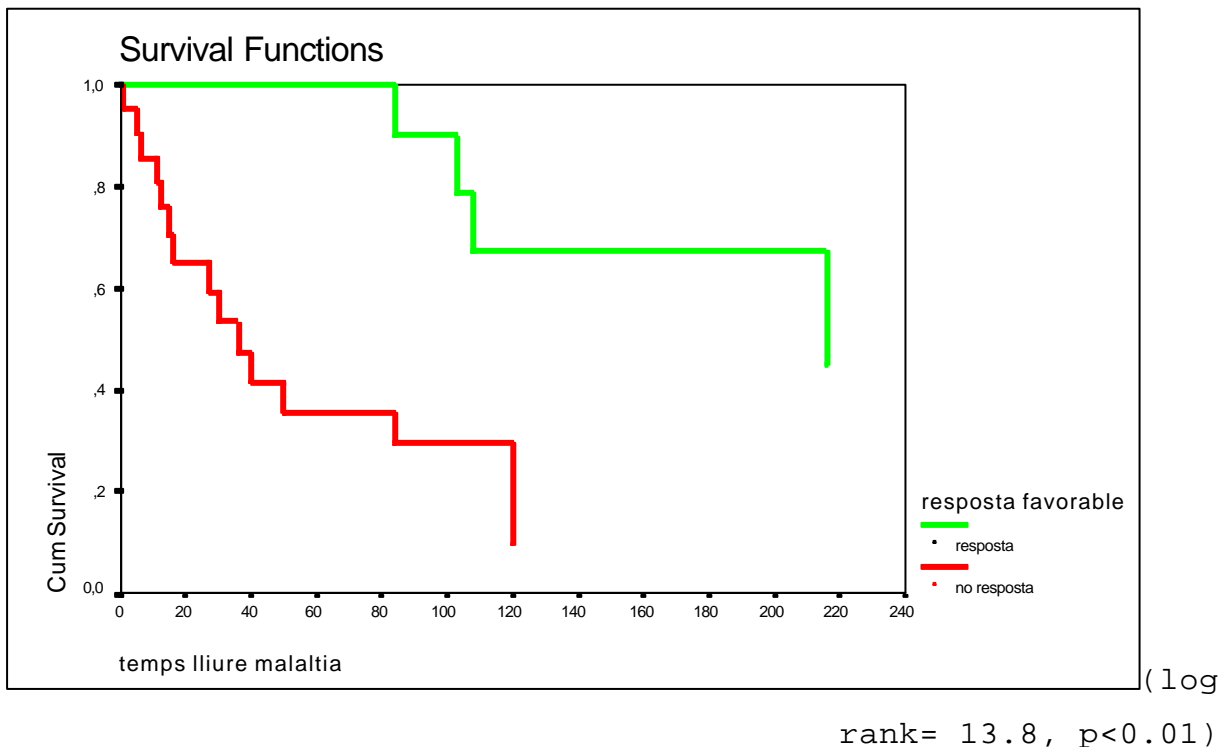
Si tenim en compte als malalts que han respost a algun dels tractaments, ja sigui corticoides, clorambucil o a ambdós tractaments, tenen millor pronòstic respecte als que no han respost a cap tractament, tal com podem apreciar a la taula 61 i a la figura 45.

Taula 61

<i>Resposta favorable a algun tractament</i>		<i>Mort renal</i>	<i>No mort renal</i>
SÍ	14 casos	4	10
No	21 casos	15	6
		19	16

(Chi Quadrat, Pearson=6.2, p=0.01)

Figura 45



7.2.15. Regressió logística

S'ha realitzat una anàlisi amb regressió logística amb les variables que han resultat significatives en l'anàlisi bivariat, emprant com a variable dependent l'evolució renal final definida com a mort renal.

Les variables independents han estat: antecedents familiars, consanguinitat, ètnia, HTA, hipercolesterolèmia mantinguda, trombocitosi mantinguda, resposta favorable al tractament amb corticoides i/o clorambucil.

L'equació de regressió obtinguda prediu correctament un 91.89% dels casos, emprant les següents variables: consanguinitat, ètnia, HTA, hipercolesterolèmia mantinguda i trombocitosi mantinguda. Aquesta equació té una sensibilitat= 89.5%, especificitat= 94.4%, valor predictiu positiu=94.4% i valor predictiu negatiu= 89.5%.

A la taula següent es mostren resumits els resultats de la regressió logística (mètode forward-conditional).

Variable	B	S.E.	Wald	Sig
Hipercolesterolèmia mantinguda	-1.56	0.69	5.1023	0.0239
Consanguinitat	-17.95	249.34	0.0052	0.9426
Ètnia	21.27	254.36	0.0070	0.9334
HTA	-8.30	71.43	0.0135	0.9075
Trombocitosi mantinguda	-6.67	98.77	0.0045	0.9462
Constant	10.50	111.04	0.0089	0.9247

DISCUSSIÓ

8. Discussió

8.1 Resum dels resultats més rellevants.....	181
8.1.1 Descripció de la mostra.....	181
8.1.2 Factors pronòstics a IRC.....	185
8.2 Discussió general.....	187
8.3 Discussió dels diferents resultats.....	189

8.1 RESUM DELS RESULTATS MÉS RELLEVANTS

Abans de plantejar-nos la discussió del treball, presentarem un resum dels resultats més rellevants trobats en l'estudi realitzat.

8.1.1 Descripció de la mostra

- **Sexe**: 22 nens (52%) i 20 nenes 48%)
- **Edat de debut**: mitjana 4'5 anys, però mediana als 3 anys.
- **Antecedents familiars**: 8 nens amb antecedents de GSSF (20%)
- **Ètnia**: 37 casos d'ètnia caucasiana (88.1%) i 5 d'ètnia gitana (11.9%). Menor edat de debut en els nens d'ètnia gitana. Els nens malalts d'ètnia gitana tenen amb més freqüència antecedents familiars positius.
- **Consanguinitat**: 4 nens amb consanguinitat de primer grau (10%). Els nens consanguinis són amb més freqüència d'ètnia gitana i amb antecedents familiars positius. Menor edat de debut en pacients consanguinis.
- **Síntoma de debut**: les formes de debut principals són la síndrome nefròtica (64%) i la proteïnúria aïllada (17.5%).
- **Proteïnúria al debut**: mitjana 97 mg/m²/h
- **Hematúria**: es detecta al debut hematúria en 15 nens.

- **Hipercolesterolèmia:** al moment del debut presenten hipercolesterolèmia 28 nens i aquesta es manté durant l'evolució en 15 nens (39%).
- **Trombocitosi:** al moment del debut presenten trombocitosi 13 pacients (33.3%) i ho mantenen durant l'evolució 4 nens (10.8%).
- **Funció renal:** en el moment del debut 4 nens (9.5%) presenten insuficiència renal, 2 inicial i 2 terminal.
- **Biòpsia diagnòstica:** el diagnòstic es va realitzar en una 1^a biòpsia en 33 nens i en una 2^a biòpsia en 9 nens.
- **Classificació histològica:** la forma més freqüent de diagnòstic és la hipercel·lularitat mesangial (10 casos, 23.8%), i la segona més freqüent la forma inicial (9 casos, 21.4%).
- **Immunofluorescència:** en la majoria de malalts la immunofluorescència és negativa (60.5%), en segon lloc IgG+c3+IgM (21%) i IgM en tercer lloc (18.4%).
- **Tractament:** en la majoria de malalts s'inicia el tractament amb corticoides però només s'obté resposta en el 20% dels tractats. Els pacients que responen bé a corticoides han debutat amb síndrome nefròtica i tenen menor edat al moment del debut que els qui no responen.
La presència d'hialinosi focal indica una mala resposta al tractament amb corticoides.
També s'ha intentat tractament amb clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina a, Vincristina + ciclofosfamida + corticoides, micofenolat i IECAs amb escassa resposta.

- **Evolució al final de l'estudi:** del total de malalts, al tancar l'estudi 21 han evolucionat a IRCT (50%), d'aquests 13 estan en tractament d'IRC, 6 amb trasplant funcionant i 2 han mort.
De la resta n'hi ha tan sols 3 que resten asimptomàtics (7.5%), 9 segueixen amb proteïnúria (22.5%) i 5 segueixen presentant brots de síndrome nefròtica (12.5%).
- **Supervivència renal:** s'ha trobat una supervivència renal del 64% als 5 anys, del 48% als 10 anys i del 38% als 15 anys.
- **Temps de seguiment:** la mitjana de seguiment dels malalts ha estat 122 mesos i la mediana de 97.
- **HTA:** s'ha detectat HTA prèvia a l'IRC en 14 nens (35%):
- **Complicacions:** les més remarcables han estat infeccioses, que s'han trobat en 25 casos (59%).
- **Mortalitat:** durant l'evolució han mort 3 malalts, tots ells per causa infecciosa.
- **Trasplantament:** s'han practicat 12 trasplantaments en 9 malalts, dels què segueixen funcionants 6. La causa més freqüent de pèrdua del trasplantament ha estat el rebuig crònic / recurrència de la malaltia.

8.1.2. Factors pronòstics a IRC

- No s'ha trobat cap diferència significativa pel que fa a l'evolució a IRC segons el **sexe** o l'**edat de debut**.
- La presència d'**antecedents familiars de la malaltia, consanguinitat i ètnia gitana** marquen un pitjor pronòstic.
- Ni la presència d'**hematúria** ni el nivell de **proteïnúria** empitjoren el pronòstic.
- Pel que fa a la simptomatologia de debut, els malalts que debuten amb **proteïnúria aïllada** presenten un pitjor pronòstic renal que els qui debuten amb **síndrome nefròtica**.
- La presència d'**hipercolesterolèmia** al moment del debut no representa un empitjorament del pronòstic renal, però sí que l'empitjora l'**hipercolesterolèmia mantinguda**.
- La **trombocitosi** al moment del debut no representa un pitjor pronòstic, però sí la persistència de trombocitosi durant l'evolució.
- La presència d'**hipertensió arterial** és significativa pel que fa a evolució a IRC, de manera que els pacients amb HTA tenen un pitjor pronòstic renal.
- De les troballes histològiques, les què tenen pitjor pronòstic renal són la presència **hialinosi focal, esclerosi glomerular difusa i l'absència d'hipercel·lularitat intersticial**, mentre que no s'ha trobat cap diferència significativa respecte la presència de fibrosi intersticial o esclerosi segmentària.

- En relació a les formes histològiques, la **forma col·lapsant** sembla presentar una pitjor evolució, mentre que no s'han trobat diferències significatives respecte a la forma com a lesió inicial, hipercel·lularitat mesangial difusa ni esclerosi segmentària.
- No s'ha trobat tampoc cap relació significativa entre pronòstic renal i **immunofluorescència**.
- En relació al tractament, la resposta inicial a **corticoides** o a **clorambucil / corticoides** guarda una relació significativa amb millor evolució renal. Els nens que debuten a una edat menor presenten millor resposta al tractament amb corticoides.
- Mitjançant una anàlisi de regressió logística el patró característic de mala evolució renal és: nen consanguini, d'ètnia gitana, que presenta HTA, trombocitosi persistent i hipercolesterolèmia.

8.2 DISCUSSIÓ GENERAL

Abans de començar la discussió d'aquest tema m'agradaria fer uns quants comentaris sobre l'estudi:

* En primer lloc cal tenir en compte que es tracta d'un estudi retrospectiu, amb els avantatges i els desavantatges que això implica. D'una banda podem obtenir dades de molt llarga evolució d'alguns malalts (fins més de 20 anys), però d'altra banda hi ha alguns paràmetres que avui en dia es poden considerar molt rellevants i no tenim forma d'aconseguir-los perquè quan el malalt va debutar no es feien (com estudi genètic familiar) o perquè no han quedat reflectits en la història del malalt i no es poden recuperar.

* També s'ha de considerar l'idiosincràsia de la mostra aportada: és representativa dels nens malalts de GSSF del nostre medi o és una mostra esbiaixada?

Cal remarcar que no es disposa de mostres similars sobre aquesta malaltia en el nostre medi en nens i molt poques en adults, per la qual cosa hi ha poc on comparar. Però hem de tenir en compte que la mostra correspon a un servei de nefrologia pediàtrica amb unitat d'hemodiàlisi i de trasplantament que és de referència per a la nostra població.

* Una altra consideració a fer a l'hora de tenir en compte els resultats obtinguts en el present estudi, és que la mostra es compon únicament de pacients diagnosticats en edat pediàtrica, entenent com a tal a pacients que han debutat amb una edat igual o inferior a 14 anys. Aquesta puntualització s'ha de considerar al comparar el present

estudi amb altres de previs, en què les dades aportades s'obtenen de grups de malalts on es barregen pacients pediàtrics amb adults o en què es consideren pacients pediàtrics els qui han debutat en una edat per sota dels 18 anys.

- * Amb les dades que s'han pogut obtenir crec que ja ens podem fer una idea més o menys general de l'evolució i pronòstic dels nens afectes de GSSF en el nostre medi i a partir d'aquest treball iniciar estudis prospectius que confirmin o ampliïn alguns dels aspectes que han quedat poc definits o que s'esbossen en aquest estudi.

8.3 DISCUSSIÓ DELS DIFERENTS RESULTATS

1) Sexe

No hem trobat diferències significatives entre els dos sexes, com ja s'ha descrit en estudis previs¹¹⁰, a diferència de la síndrome nefròtica a lesions mínimes on la proporció de sexe masculí-femení és de 2 a 1.

2) Edat

L'edat de debut mostra un pic als 20-40 mesos, si bé a partir d'aquest pic hi ha una distribució uniforme de debuts fins als 14 anys.

El pic d'edat de debut seria similar al de l'edat de debut de la síndrome nefròtica a lesions mínimes però no la seva distribució posterior.

No s'ha trobat cap relació entre edat de debut, fins i tot edat de debut en nens menors a un any, i pronòstic renal, com ja s'havia descrit en estudis previs¹¹⁰.

Tampoc hem trobat cap relació entre el pronòstic renal i el debut en edat més tardana (major a 10 o a 12 anys) respecte al debut en edats més joves¹⁰⁹. Creiem que això es pot deure a que altres estudis inclouen pacients fins a 18 anys, amb la qual cosa amplien el grup de majors de 12 anys, mentre que en el nostre estudi aquest grup queda reduït al nens que debuten dels 12 als 14 anys, un grup per tant molt més petit.

3) Antecedents familiars

Destaca que fins un 20% de la mostra presenta antecedents familiars positius. Aquesta data és especialment rellevant tenint en compte que és una patologia d'una prevalença molt baixa en la població general. Cal remarcar que la presència d'antecedents familiars es relaciona en la nostra mostra amb l'existència de consanguinitat.

S'han trobat diferències significatives en quant al pronòstic entre pacients amb antecedents familiars positius i negatius, amb pitjor pronòstic en els primers.

Aquesta significació respecte a la presència d'antecedents familiars ens indicaria una possible heredabilitat del trastorn, com ja s'ha descrit en recents estudis. La tendència a un pitjor pronòstic en els pacients amb antecedents familiars aniria a favor d'aquesta hipòtesi, tal i com afirmen alguns estudis previs¹⁰⁻¹².

4) Ètnia i consanguinitat

Destaca que un 12% dels pacients presenten una ètnia gitana, proporció molt més gran que la existent en el nostre medi entre la població general del nostre medi¹⁷⁴.

L'ètnia gitana està relacionada en la nostra mostra amb la consanguinitat i l'existència d'antecedents familiars positius.

A més a més, els pacients amb ètnia gitana presenten un debut més precoç, i una evolució renal desfavorable. Cal recordar que dels 5 malalts d'ètnia gitana, 4 han arribat a IRC (80%) enfront a 35 d'ètnia caucasiana dels qui han evolucionat a IRC només 17 (48.6%). L'únic malalt d'ètnia

gitana que no ha arribat a l'IRC és un pacient que al moment de tancar l'estudi tenia un temps de seguiment de 18 mesos, relativament curt i encara té un risc molt alt de desenvolupar IRC (edat de seguiment menor al temps d'evolució mig a IRC en ètnia gitana (14 mesos) + una desviació estàndard (15 mesos)).

Encara que no es disposa d'estudis sobre aquesta malaltia en aquesta ètnia en concret, sí que s'ha detectat un pitjor pronòstic en EEUU en ètnia negra i hispana^{51,95,107}. Encara que no són poblacions comparables el què crida l'atenció és que tots ells pertanyen a grups minoritaris i sovint endogàmics.

Revisant el grup de pacients consanguinis ens adonem que tots ells pertanyen a l'ètnia gitana, per la qual cosa podria ser el factor consanguinitat i no el factor ètnia el responsable d'aquest aparent pitjor pronòstic entre els pacients d'ètnia gitana. Podria correspondre a una forma de la malaltia que es transmetés d'una forma autosòmica recessiva, relacionada amb la marcada endogàmia que es dona entre individus d'aquesta ètnia.

5) Síntoma de debut

Encara que la simptomatologia de debut podria semblar variada destaquen els qui debuten amb síndrome nefròtica (64.1%) i proteïnúria aïllada (17.5%), confirmant-se el debut més freqüent en forma de síndrome nefròtica en nens respecte als adults¹⁰⁶.

Curiosament, els pacients amb proteïnúria aïllada presenten una tendència a pitjor pronòstic (Chi-Quadrat, $p=0,08$). Aquest fet creiem que és d'especial interès, especialment a partir dels resultats previs d'altres estudis¹⁶ en els què la presència de síndrome nefròtica representava un

pitjor pronòstic renal. En la nostra mostra, evolucionen a IRCT un 85.7% dels malalts que han debutat amb proteïnúria aïllada en relació a un 48% dels què debuten amb síndrome nefròtica.

No hi ha, en canvi, cap diferència sobre el temps d'evolució a IRC pel què fa als pacients que debuten amb proteïnúria aïllada respecte als que debuten amb síndrome nefròtica.

La presència d'hematúria no sembla presentar cap relació amb l'evolució de la malaltia, com ja s'havia descrit en adults¹¹⁰.

6) Proteïnúria

Un nivell més elevat de proteïnúria, a diferència del què senyalaven estudis previs, no representa en la nostra mostra una pitjor evolució a IRC^{102,103}.

7) Hipercolesterolèmia

Encara que l'hipercolesterolèmia al moment del debut no guarda cap relació amb l'evolució posterior, la presència d'hipercolesterolèmia mantinguda sí que marca un pitjor pronòstic tal com es descriu en estudis previs al realitzar un paper de factor de progressió de la lesió renal^{65,66,68,94}.

8) Trombocitosi

La trombocitosi inicial no guarda relació amb l'evolució posterior.

Però, en canvi, la presència de trombocitosi persistent representa un pitjor pronòstic renal, tal com ja havia estat descrit com a factor de progressió ^{41,42,80}.

9) Hipertensió arterial

La presència d'hipertensió arterial durant l'evolució representa un clar factor de mal pronòstic renal, encara que es difícil destriar si correspon a causa o conseqüència de la fallida renal ^{87,88}. L'aparició d'hipertensió arterial en el curs de la malaltia és un dels factors pronòstics a insuficiència renal més importants.

10) Histologia

Pel què fa a les troballes anatomopatològiques cal constatar en primer lloc que pocs dels pacients es poden filiar segons la classificació de Howie ²³. Tan sols 26 malalts s'hi poden classificar i no representen formes pures, tal com ja havia esmentat Schwartz ²⁴. A més a més, algunes de les lesions estan ben representades i d'altres no n'hem trobat cap malalt, com són les formes de lesió en punta o hiliars. Creiem que això es pot deure senzillament al fet de què en les descripcions anatomopatològiques del nostre estudi no es descriu la localització de la lesió, per la qual cosa no es pot valorar.

La forma col·lapsant és la que representa pitjor pronòstic renal tal com ja s'havia descrit en estudis previs ^{34,35}.

S'ha trobat relació també entre la presència d'hipercel·lularitat mesangial i un bon pronòstic renal corroborant altres estudis ^{26,29}, a diferència d'alguns treballs

inicials que suggerien que l'hipercel·lularitat s'associava a un mal pronòstic^{25,28}.

En relació a les troballes histològiques i el seu pronòstic, destaca com a troballa de mal pronòstic la presència d'hialinosi focal. En canvi, la presència de fibrosi intersticial no representa en la nostra mostra un factor de pronòstic advers malgrat que així es descriu en altres mostres^{24,53}.

11) Tractament

En relació al tractament, amb el següent estudi es confirma la resistència de la malaltia a diferents fàrmacs.

Pel què fa a tractament amb corticoides, els pacients que inicialment responen a corticoides o a l'associació clorambucil/corticoides tenen un millor pronòstic que la resta, malgrat que molts cops aquesta resposta sigui poc duradora.

El tractament amb corticoides a altes dosis (pauta de Mendoza) s'ha emprat tan sols en un pacient i, per tant, no podem valorar la seva efectivitat.

Els malalts de menor edat responen millor a corticoides tal com ja havia estat descrit¹⁰⁹.

S'obtenen en canvi respostes parcials amb la resta de tractaments: ciclofosfamida, ciclosporina A, triada de Trompeter (vincristina, ciclofosfamida, corticoides), micofenolat i IECAs. El fet de què aquests tractaments s'hagin aplicat a pocs malalts en cada grup i de forma no aleatoritzada no ens permet establir cap conclusió.

Una altra qüestió que crida l'atenció és que sols obtenim resposta en els malalts que han debutat amb síndrome nefròtica i que, en canvi és molt difícil induir cap resposta dels malalts que han debutat amb proteïnúria aïllada, a diferència d'altres estudis en que insinuaven que la resposta favorable a la corticoteràpia podia estar relacionada amb la proteïnúria aïllada sense síndrome nefròtica⁵⁰.

Aquesta mala resposta al tractament dels malalts que es presenten amb proteïnúria aïllada pot guardar relació amb el pitjor pronòstic renal.

12) Complicacions i mortalitat

Les complicacions més rellevants són infeccioses, segurament relacionades amb la immunosupressió deguda al tractament, a la pèrdua d'immunoglobulines per la proteïnúria i per la insuficiència renal.

La mortalitat global de la mostra és del 7%. En els tres casos de mort la causa d'aquesta ha estat per una complicació infecciosa, un punt important a tenir en compte en el seguiment d'aquests malalts.

VERIFICACIÓ DE LES HIPÒTESIS

9. VERIFICACIÓ DE LES HIPÒTESIS

9.1 Revisió dels objectius plantejats en aquest estudi

Revisant els objectius que ens hem plantejat a l'inici de l'estudi:

1. Hem descrit les característiques clíniques dels nens afectes de GSSF en la nostra mostra (veure Estadística descriptiva, pàg 87-126 i descripció dels resultats, pàg 129-139).

2. Hem establert l'evolució de la GSSF en nens en el nostre medi, evidenciant una evolució a IRCT en 21 pacients: 50% del global de la mostra. Segons els resultats de l'anàlisi de supervivència, la mort renal és de: 36% als 5 anys, 52% als 10 anys i 62% als 15 anys.

3. Hem establert les característiques histològiques pròpies del nostre grup de malalts, descrivint les formes histopatològiques trobades: lesió inicial (21.4%), hipercel·lularitat mesangial (23.8%), esclerosi segmentària (11.9%) i forma col·lapsant (4.8%).

4. Hem estudiat quin són els factors que comporten evolució desfavorable com són: presència d'antecedents familiars, consanguinitat, ètnia gitana, presentació com a proteïnúria aïllada, hipercolesterolèmia mantinguda, trombocitosi persistent, HTA, presentació anatomopatològica com a forma col·lapsant, presència d'hialinosi focal, esclerosi difusa o absència d'hipercel·lularitat en la biòpsia i mala resposta inicial al tractament.

5. S'ha determinat mitjançant una anàlisi de regressió logística el patró característic de mala evolució renal que és: nen consanguini, d'ètnia gitana, que presenta HTA, trombocitosi persistent i hipercolesterolèmia.

6. La resposta al tractament de la GSSF és en general molt pobre. Amb el tractament inicial amb corticoides s'obté remissió tan sols en un 20% dels pacients i resposta parcial en un 5%. Els pacients que responen al tractament han debutat com a síndrome nefròtica, no obtenint-se cap resposta en els altres tipus de debut.

Els pacients que responen al tractament tenen menor edat que els qui no responen.

La presència d'hialinosi focal a la biòpsia és un marcador de pobre resposta al tractament.

9.2 Revisió de les hipòtesis plantejades

1. Les troballes del nostre estudi són compatibles amb la hipòtesi que la glomeruloesclerosi segmentària i focal és una malaltia heterogènia. L'heterogeneïtat de la malaltia es manifesta amb una diferent presentació clínica (síndrome nefròtica, proteïnúria amb o sense hematúria o IR) i diferent evolució, des d'una evolució benigna fins a l'evolució a mort renal.

2. La glomeruloesclerosi segmentària i focal presenta una evolució renal amb una pèrdua de funció renal del 36% als 5 anys, 52% als 10 anys i 62% als 15 anys.

3. Hi ha un conjunt de característiques clíniques, anatomopatològiques i de resposta al tractament que diferencien una millor o pitjor evolució.
La presència d'algun dels següents factors ens marcarà el pronòstic renal desfavorable: presència d'antecedents familiars, consanguinitat, ètnia gitana, presentació com a proteïnúria aïllada, hipercolesterolèmia mantinguda, trombocitosi persistent, HTA, presentació anatomopatològica com a forma col·lapsant, presència d'hialinosi focal, d'esclerosi difusa o l'absència d'hipercel·lularitat en la biòpsia i mala resposta inicial al tractament.

4. S'ha comprovat que la glomeruloesclerosi segmentària i focal presenta una pobre resposta als diferents tipus de tractaments que s'han assajat.

CONCLUSIONS

10. CONCLUSIONS

1. La GSSF és una agrupació sindròmica heterogènia amb diferents debuts, característiques clíniques, resposta a tractament i patró evolutiu.

2. La GSSF en el nostre mitjà presenta les següents característiques: no hi ha predomini de sexes, l'edat típica de debut és als 3 anys i mig, un 20% presenta antecedents familiars, les formes de debut principals són la síndrome nefròtica (64.1%) i la proteïnúria aïllada (17.5%). Un 37.5% dels malalts presenten associada hematúria.

3. En relació a la classificació histològica, les formes més freqüents de diagnòstic en el nostre medi són la hipercel·lularitat mesangial (23.8%) i la forma inicial (21.4%). La immunofluorescència en la majoria de malalts és negativa (60.5%).

4. Com a factors de progressió de la malaltia s'han trobat: HTA en 35% de casos, hipercolesterolèmia en un 40% i trombocitosi en un 10.8%.

5. Responen al tractament amb corticoides un 20% dels malalts. Aquests han debutat majoritàriament com a síndrome nefròtica, presenten una edat menor que els qui no responen i no s'ha detectat hialinosi focal en la biòpsia.

També s'ha intentat tractament amb clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina a, Vincristina + ciclofosfamida + corticoides, micofenolat i IECAs amb escassa resposta.

6. L'evolució de la GSSF és variable, si bé el seu pronòstic global és d'un 50% d'evolució a insuficiència renal terminal.

L'evolució a IRCT segons l'anàlisi de supervivència als 5 anys és del 36%, als 10 anys del 52% i als 15 anys del 62%.

7. S'han descrit com factors de mal pronòstic els següents: presència d'antecedents familiars, consanguinitat, ètnia, presentació com a proteïnúria aïllada, hipercolesterolèmia mantinguda, trombocitosi persistent, HTA, presentació anatomopatològica com a forma col·lapsant, presència d'hialinosi focal, d'esclerosi difusa o l'absència d'hipercel·lularitat en la biòpsia i mala resposta inicial al tractament.

8. S'ha determinat mitjançant una anàlisi de regressió logística el patró característic de mala evolució renal que és: nen consanguini, d'ètnia gitana, que presenta HTA, trombocitosi persistent i hipercolesterolèmia.

9. El fet de pensar en la heterogeneïtat d'aquesta síndrome i establir subgrups de la malaltia facilitarà la recerca en aquest camp i la probable descripció de diferents entitats actualment englobades totes com GSSF.

BIBLIOGRAFIA

11. BIBLIOGRAFIA MÉS RELLEVANT

1. Rich AR: A hitherto undescribed vulnerability of the yuxta-medullary glomeruli in lipoid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 100: 173-186, 1957.
2. Churg J, Habib R, White RHR: Pathology of the nephrotic syndrome in children: A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1:1299-1302, 1970.
3. White RHR, Glasgow EF, Mills RJ: Clinicopathologic study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1:1353-1359, 1970.
4. Schwartz MM, Korbet SM: Primary focal segmental glomerulosclerosi: pathology, histological variants and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 22:874-883, 1993.
5. Habib R, Kleinknecht C: The primary nephrotic syndrome of childhood. *Pathol Annu* 6:417-474, 1971
6. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M: Focal glomerulosclerosi: Natural History and treatment. *Nephron* 21:75-85, 1978.
7. Mallick N, Brenchley PC, Webb NJ. Minimal change nephropathy and focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 51: 80-82, 1997.

8. Callis L.M: El síndrome nefrótico idiopático. En: Garcia Nieto V, Santos F (eds). *Nefrologia pediátrica*. De Aula Médica, 2000: 142.
9. Bolton WK, Abdel-Rahman E. Pathogenesis of focal glomerulosclerosis. *Nephron* May; 88(1):6-13, 2001.
10. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Renke II. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin 4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 24: 251-6, 2000.
11. Fuchshuberg a, Jean G, Grivoual O, Broyer N, Antignac C. Mapping a gene (SRN 1) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 4:2155-2158, 1995.
12. Boute N, Grivoual O, Rosselli S, Benessy F, Niaudet P, Antignac C. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 24: 349-354, 2000.
13. Tsukaguchi H, Yager H, Dawborn J, Jost L, Cohlma J, Abreu PF, Pereira AB, Pollack MR. A locus for adolescent and adult onset familial focal segmental glomerulosclerosis on chromosome 1q25-31. *J Am Soc Nephrol* Sep; 11(9):1674-80, 2000.
14. Niaudet P. Traitement du syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant chez l'enfant. *Progresos en Nefrologia Pediátrica*, 2000.

15. Rennke HG, Klein PS: Pathogenesis and significance of non-primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 13:443-456, 1989.
16. Ichikawa I, Fogo A: Focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 10:374-391, 1996.
17. International Study of Kidney disease in Children: Nephrotic Syndrome in Children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-165.
18. Corwin HL, Schwatz MM, Lewis EJ: The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol* 8:85-89, 1988.
19. Striker LM, Killen PD, Chi E, Striker GE: The composition of glomerulosclerosis. Studies in focal sclerosis, crescentic glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulo-nephritis. *Lab Invest* 51:181-192, 1984.
20. Saha H, Mustonen J, Pasternack A, Helin H: Clinical follow-up of 54 patients with IgM-nephropathy. *Am J Nephrol* 9:124-128, 1989.
21. Cohen AH, Border WA, Glassock R, Trysgtad C: Glomerulonephritis with mesangial IgM deposits. *Lab Invest* 38:610-619, 1978.
22. Tejani A, Nicastri AD: Mesangial IgM nephropathy. *Nephron* 35:1-5, 1983.

23. Howie AJ, Lee SJ, Green NJ, Newbold KM, Kizaki T, Koram A: Different clinicopathologic types of segmental sclerosing glomerular lesions in adults. *Nephrol Dial Trasplant* 8:590-599, 1993
24. Schwartz et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: prognostic value of histologic variants. *Am J kidney dis.* vol 25, 6:845-852, 1995.
25. Schoeneman MJ, Bennett B, Greifer I: The natural history of focal segmental glomerulosclerosis with and without hipercellularity in children. *Clin Nephrol* 9:45-54, 1978.
26. Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 27:442-449, 1985.
27. Schwartz MM, Lewis EJ: Focal segmental glomerular sclerosis: the cellular lesion. *Kidney Int* 28: 968-974, 1985.
28. Gluber MC, Waldherr R, Levy M, et al: Idiopathic nephrotic syndrome with focal and segmental sclerosis and/or hyalinosis: Clinical course, response to therapy and longterm outcome, in Strauss J (ed): *Nephrotic syndrome: Current concepts in Diagnosis and Management*. New York, NY, Garland, 1979, pp 193-205.
29. Yoshikawa N, Ito H, Akamatsu R, Matsuyama S: Focal segmental glomerulosclerosis in children with or without nephrotic syndrome. *J Pediatr* 109: 65-70, 1986.

30. Howie et al. The glomerular tip lesion: a previously undescribed type of segmental glomerular abnormality. *J Pathol* 142, 205-220, 1984.
31. Howie AJ, Brewer DB: Further studies on the glomerular tip lesion: Early and late stages and life table analysis. *J Pathol* 147: 245-255, 1985.
32. Ito H, Yoshikawa N, Aozai F, Hazikano H, Sakaguchi H: 37 children with focal and segmental glomerulosclerosis: correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis. *Clin Nephrol* 22:9-14, 1984.
33. Morita , White RH, Coad NA, Raafat F: The clinical significance of the glomerular location of segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 33:211-219, 1990.
34. Weis MA, Daquiaoag E, Margolin EG, Pollak VE: Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure and glomerular collapse: a new clinicopathologic entity? *Am J Kidney Dis* 7: 20-28, 1986.
35. Detwiler et al. Collapsing glomerulopathy: a clinical and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 1994, 45, 1416-1424.
36. Devarajan P, Spitzer A. Towards a biological characterization of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* Mar; 39(3):625-36, 2002.

- 37.Thomson PD, Stokes CR, Barratt TM, Turner MW, Soothill JF: HLA antigens and atopic features in steroid-responsive nephrotic syndrome in children. *Lancet II*: 765-768, 1976.
- 38.Schnaper HW: The soluble immune response suppressor pathway in nephrotic syndrome. *Semin Nephrol* 9: 107-111, 1989.
- 39.Takeda T, Nakagawa Y, Narita I, Kimura H: Identification and characterization of specifically expressed genes in mononuclear cells from patients with glomerulosclerosis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:854, 1995.
- 40.Tanaka T, Sugihara K, Tatematsu A, Fogo A: Internephron heterogeneity of growth factors and sclerosis - modulation of platelet derived growth factor by angiotensin II. *Kidney Int* 47:131-139, 1995.
- 41.Pesce CM, Striker LJ, Peten E, Elliot SJ, Striker GE: Glomerulosclerosis at both early and late stages is associated with increased cell turnover in mice transgenic for growth hormone. *Lab Invest* 65:601-605, 1991.
- 42.Oikawa T, Kkughi J, Fogo A: Interleukin 1b converting enzim (ICE) is increased in association with pathological apoptosis in the sclerotic kidney (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:1026, 1995.
- 43.Baker AJ, Mooney A, Hughes J, Lombardi D, Johnson RJ, Savill. Mesangial cell apoptosis: the major mechanism for resolution of glomerular hypercellularity in experimental mesangial proliferative nephritis. *J Clin Invest* 94:2015-2116, 1994.

44. Kitamura H, Shimizu A, Masuda Y, Muroga K, Ishizaki M: *Capillary regeneration during progression or recovery of glomerulonephritis (abstract)*. *J Am Soc Nephrol* 6:872, 1995.
45. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Ichikawa I, Sakai O: *Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy*. *J Clin Invest* 96: 2161-2169, 1995.
46. Hara M, Yanagihara T, Kihara I. *Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis*. *Nephron* Nov; 89(3):342-7, 2001.
47. Schwartz M. *The role of podocyte injury in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis*. *Ren Fail* Nov; 22(6):663-84, 2000.
48. Noel LH. *Morphological features of primary focal segmental glomerulosclerosis*. *Nephrol Dial Transplant* 14 Suppl 3:53-7, 1999.
49. Korbet et al. *Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy*. *Am J Kidney Dis* 23, 6: 117-783, 1994.
50. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM: *Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course and response to treatment*. *Am J Kidney Dis*, 25:534-542, 1995.
51. Korbet et al. *The prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in adulthood*. *Medicine*, 65:304-311, 1986.

52. Bariéty J et al. Diversité et unité des hyalinoses segmentaires et focales des glomérules. Actualités néfrologiques 1998.
53. Korbet SM. The treatment of focal segmental glomerulosclerosis: steroid-resistance or steroid-reluctance? *Kidney Int*, 1:2-3, 1992.
54. Morita M, Whiter RHP, Coad NAG, Raafat F: the clinical significance of the glomerular location of segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 33:211-219, 1990.
55. Beaman M, Howie AJ, Hardwicke J: the glomerular tip lesion: a steroid responsive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 27:217-221, 1987.
56. Olson JL, De Urdaneta AG, Heptinstall RH: glomerular hyalinosis and its relation to hyperfiltration. *Lab Invest* 52: 387-399, 1985.
57. Barakat AJ, Arianas P, Glick AD, Butler MG: Focal sclerosing glomerulonephritis in child with Laurence-Moon-Bield. *Child Nephrol Urol* 10:109-111, 1990.
58. El Nahas AM: Growth factor and glomerular sclerosis. *Kidney Int Suppl* 36: S15-S20, 1992.
59. Schwartz MM, Bidani AK: Mesangial structure and function in the remnant kidney. *Kidney Int* 40:226-237, 1991.
60. Schwartz MM, Churchill M, Bidani AK, Churchill PC: Reversible compensatory hypertrophy in transplanted Brown

Norway rat kidney: Morphometric characterization. *Kidney Int* 43: 610-614, 1993.

61. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, Ichikawa I: Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 38:115-123, 1990.

62. Lee HS, Lim SD: The significance of glomerular hypertrophy in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 44: 349-355, 1995.

63. Kim JY, Kim MK, Lee HS: Glomerular growth in childhood focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr nephrol* 12:108-112, 1998.

64. Hyman LR, Burkholder PM,: Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental hyalinosis. *Lab Invest* 28: 533-544, 1973.

65. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cowardin W, Keane WF: Lipids and the kidney. *Hypertension* 15:443-450, 1990.

66. Diamond JR: Analogous pathobiologic mechanism in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int Suppl* 31: S29-S34, 1991.

67. Baldwin DS: Chronic glomerulonephritis: Non-immunologic mechanism of progressive glomerular damage. *Kidney Int* 21:109-120, 1982.

68. Grond J, Van Goor H, Elema JD: Histochemical analysis of focal segmental hyalinosis and sclerosis lesions in various

- rat models of experimental nephrotic syndrome. *Kidney Int* 29: 443-451, 1989.
- 69.Kasiske BL, Crossan JT: Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 146:1105-1109, 1986.
- 70.Kasiske BL, Napier J: Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J nephrol* 5:45-50, 1985.
- 71.Porter KA: Renal Transplantation in Heptinstall RH (ed):pathology of the kidney. Boston MA, Little, Brown, 1992, p 1887.
- 72.Verani RR, Hawkins EP: Recurrent focal segmental glomerulosclerosis: A pathological study of the early lesion. *Am J Nephrol* 6:263-270, 1986.
- 73.Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Recurrent nephrotic syndrome in renal allografts. *Am J Kidney Dis* 11: 270-276, 1988.
- 74.Zimmerman SW: Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 22:32-38, 1984.
- 75.Savin VJ, Chonko AM, Sharma R, Gunwar S, Sharma M : Factor present in serum of patients with minimal change nephrotic syndrome or focal sclerosing glomerulopathy causes an immediate increase in glomerular protein permeability in vitro (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1:567, 1990.

76. Matsumoto K, Osakabe K, Katayama H, Yoshizawa Y, Hatano :
Impaired cell-mediated immunity in focal segmental
glomerular sclerosis. *Nephron* 34:220-223, 1983.
77. Suzuki J, Yoshikawa N, Nakamura H: A quantitative analysis
of the glomeruli in focal segmental glomerulosclerosis.
Pediatr Nephrol 8: 416-419, 1994.
78. Nyberg E, Bohman SO, Berg U: Glomerular volume and renal
function in children with different types of the nephrotic
syndrome. *Pediatr Nephrol* 8:285-289, 1994.
79. Vats AN, Basgen JM, Steffes M, Mauer M: Mean glomerular
volume in minimal change nephrotic syndrome, focal segmental
glomerulosclerosis, normal children and adults (abstract). *J
Am Soc Nephrol* 5:797, 1994.
80. Johnson RJ: The glomerular response to injury: progression
or resolution? *Kidney Int* 45:1769-1782, 1994.
81. Border WA: Distinguishing minimal-change disease from
mesangial disorders. *Kidney Int* 34:419-434, 1988.
82. Johnson RJ, Raines EW, Floege J, Yoshimura A, Ross R:
Inhibition of mesangial cell proliferation and matrix
expansion in glomerulonephritis in the rat by the antibody
to platelet-derived growth factor. *J Exp Med* 175: 1413-1416,
1992.
83. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of
angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic
nephropathy. *N Eng J Med* 329:1456-1462, 1993.

84. Frishberg Y, Becker-Cohen R, Halle D, Feigin E, Eisenstein B, Halevy R, Lotan D, Juabeh I, Ish-Shalom N, Magen D. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Kidney Int Dec*; 54(6):1843-9, 1998.
85. Hori C, Hiraoka M, Yoshikawa N, Tsuzuki K, Yoshida Y, Yoshioka K, Fujisawa K, Tsukahara H. Significance of ACE genotypes and medical treatments in childhood focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Aug*; 88(4):313-9, 2001.
86. Cheong HI, Lee JH, Hahn HW, Ha IS, Choi Y. Circulating VEGF and TGF beta1 in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Nephrol Jul-Aug*; 14(4):263-9, 2001.
87. Yoshida Y, Fogo A, Shiraga H, Glick AD, Ichikawa I: Serial micropuncture analysis of single nephron function in the rat model of subtotal ablation. *Kidney Int* 33:855-867, 1988.
88. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I: Glomerular hemodynamic changes vs. hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 35:645-660, 1989.
89. Morelli E, Loon N, Meyer T, Peters W, Myers BD: Effects of converting-enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 39:76-82, 1990.
90. Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vicenti F: Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 23:574-581, 1994.

91. Sharma M, Sharma R, Gunwar S, Vicenti F, Artero M, Savin V: Partial purification and characterization of a circulating protein that increases glomerular albumin permeability in human focal segmental glomerular sclerosis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 3:751, 1992.
92. D'Agati et al. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46:1223-1241, 1994.
93. Benigni A, Zoja C, Remuzzi G: The renal toxicity of sustained glomerular protein traffic. *Lab Invest* 73:461-468, 1995.
94. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP: Hyperlipidemia and progression of renal disease. *Am J Clin Nutr* 7:157-160, 1988.
95. Bakir AA, Bazilinski NG, Rhee HL, Ainis H, Dunea G: Focal segmental glomerulosclerosis. A common entity in nephrotic black adults. *Arch Int med* 149: 1802-1804, 1989.
96. Schulman SL, Vaniska J, Kaplan B: Two populations of focal segmental glomerulosclerosis in children (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:432, 1995.
97. Pesce C, Schmidt K, Fogo A, Okoye MI, Kim R, Striker GE. Glomerular size and the incidence of renal disease in African Americans and Caucasians. *J Nephrol* 7:355-358, 1994.
98. Cortes et al. Dilemma in focal segmental glomerular sclerosis. *Kidney Int. Vol 49, supl 53 (1996), 57-63.*

99. Wherman M, Bohle A, Held H, Schumm G, Gendziorra H, Pressler H: Long-term prognosis of focal segmental glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 33: 15-122, 1990.
100. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E: The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Nephrol* 36:53-59, 1991.
101. Newman WJ, Tisher CC, McCoy RC, Gunnells JC, Krueger RP: Focal glomerular sclerosis: contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine* 55: 67-87, 1976.
102. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP: Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 58:568-577, 1983
103. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG: The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 10:213-218, 1978.
104. Brown CB, Cameron JS, Turner DR, Chantler C, Ogg CS, Williams DG, Bewick M: Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function ("malignant FSGS"). *Clin Nephrol* 10:52-62, 1978.
105. Velosa JA, Torres VE, Donadio JV, Wagoner RD, Holley KE, Offord KP: Treatment of severe nephrotic syndrome with micofenolate: An uncontrolled pilot study. *Mayo Clin Proc* 60: 586-592, 1985.

106. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P: Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 82:938-944, 1987.
107. Ingulli E, Tejani A: racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 5:393-397, 1991.
108. Chan PCK, Chan KW, Cheng IKP, Chan MK: Focal sclerosing glomerulopathy: Risk factors of progression and optimal mode of treatment. *Int Urol Nephrol* 239: 619-629, 1991.
109. Gulati S, Elhence R, Kher V, Sharma RK, Jain M, Gupta A, Gupta RK. Early versus late-onset idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 14: 960-4, 2000.
110. Korbet S et al. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kid Dis*, vol 23, 6, 1994, 773-783.
111. Breyer JA: Diabetic Nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 20:533-547, 1992.
112. Srivastava T, Simon S, Alon U. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr Nephrol* 13:13-18, 1999.
113. Sorof Jm, Hawkins EP, Brewer E, oydstun I, Kale A: Age and ethnicity affect the risk and outcome of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 12:764-768, 1998.

114. Niaudet P. Síndrome nefròtic corticorresistente. XXVIII Congreso Nacional de Nefrologia Pediátrica. 2002, Eivissa.
115. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classical focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 32:72-79, 1998.
116. Tejani A, Nicastri AD, Sem D, Chen CK, Phadke K, Adamson O, Butt KMH. Long-term evaluation of children with nephrotic syndrome and focal segmental glomerular sclerosis. *Nephron* 35:225-231, 1983.
117. Mongeau JG, Robitaille PO, Clermont MJ, Merouani A, Russo P. Focal segmental glomerulosclerosis 20 years later. From Toddler to grown up. *Clin Nephrol* 40:1-6, 1993.
118. Martinelli R, Okumura AS, Pereira LJ, Rocha H. Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors. *Pediatr Nephrol* 16:658-661, 2000.
119. Praga M, Hernandez E, Montoyo C, Andres A, Ruilipo LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20:240-248, 1992.
120. Schena FP. Primary glomerulonephritis with nephrotic syndrome. Limitations of therapy in adult patients. *J Nephrol* 12(suppl 2):125-130, 1999.
121. Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* May 20 (3):309-17, 2000.

122.Primack WA, Schulman SL, Kaplan BS: An analysis of the approach to management of childhood nephrotic syndrome by pediatric nephrologist. *Am J Kidney Dis* 23:524-527, 1994.

123.Vehaskari VM. Treatment practices of FSGS among North American pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol* 13:301-303, 1999.

124.Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S: Long-term benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe IgA nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 23: 247-254, 1994.

125.Diamond JR, Bonventre JV, Karnovsky MJ: A role for oxygen free radicals in aminoglycosids nephrosis. *Kidney Int* 29:478-483, 1986.

126.Yoshioka T, Shiraga H, Yoshida Y, Fogo A, Renke HG, Deen WM, Hoyer JR, Ichikawa I: "Intact nephrons" as the primary origin of proteinuria in chronic renal disease: a study in the rat model of subtotal nephrectomy. *J Clin Invest* 82:1614-1623, 1988.

127.Korbet SM. The treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail* Nov, 22(6):685-96, 2000.

128.Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou M. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental

- glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant Sep*; 15(9):1348-56, 2000.
129. Holdsworth SR, Bellomo R: Differential effects of steroids on leukocyte-mediated glomerulonephritis in the rabbit. *Kidney Int* 26: 162-169, 1984.
130. Kawamura T, Yoshioka T, Bills T, Fogo A, Ichikawa I: Glucocorticoid activates glomerular antioxidant enzymes and protects glomeruli from oxidant injuries. *Kidney Int* 40:291-301, 1991.
131. Tsunoda Y, Iwamoto N, Shiraga H, Kawaguchi H, Ito K: Down regulation of glucocorticoidal receptor expressions in young patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:433, 1995.
132. Fuiano et al. Serial morphometric analysis of sclerotic lesions in primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7, 49-55.
133. Nash MA, Edelman Jr CM, Burnstein J: Minimal Change Nephrotic syndrome, diffuse mesangial hypercellularity and focal glomerular sclerosis. En *Pediatric Kidney disease*. De Edelman. Boston Little, Brown and company. 1992
134. Mendoza SA, Tune BM: Management of the difficult nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 42: 1459-68, 1995
135. Tune BM, Mendoza: treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimen and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 5:824-832, 1997.

136. Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA: Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 10:772-778, 1996.
137. Tune BMN, Kirpeker R, Sibley RK, Mendoza SA: Intravenous methylprednisolone and oral alkilating therapy of prednisone resistant pediatric focal and segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 43:84-88, 1995.
138. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR: Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methyl prednisolone and alkilating agent. *Pediatr Nephrol* 4:303, 1990.
139. Guillot AP, Kim MS: Pulse steroid therapy does not alter the course of focal segmental glomerulosclerosis. *J AM Soc Nephrol* 4: 276, 1993.
140. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelman CM: Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney disease in Children. *Pediatr Nephrol* 10:590-593, 1996.
141. Elhence R, Gulati S, Kher V et al: Intravenous pulse cyclophosphamide, a new regimen for steroid resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 8: 1-3, 1994.
142. Rennert WP, Kala UK, Jacobs D, Goetsch S. Pulse of cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 13:113-116, 1999.

143. Almeida MP, Almeida HA, Rosa FC: Vincristine in steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol* 8:79-80, 1994.
144. Goonasekera C, Koziell AB, Hulton A, Dillon M. Vincristine and focal segmental scleriosis: do we need a multicentre trial? *Pediatr Nephrol* 12:284-9, 1998.
145. Trompeter RS: Immunosuppressive therapy in the nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 3(2):194-200, 1989.
146. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ: Cyclosporine-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *J Pediatr* 111:1056-62, 1987.
147. Niaudet P: Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society Pediatric Nephrology. J Pediatr* 125: 981-986, 1994.
148. Walker RG, Kincaid-Smith P: The effect of treatment of corticosteroid idiopathic focal and segmental hyalinosis with ciclosporin. *Nephron* 54: 117-121, 1990.
149. Lieberman et al. A randomized doubled-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic GSSF in children. *J Am Soc Nephrol*. vol 7, 1, 1996, 56-62.
150. Cameron JS. The enigma of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 1996, 50, 119-131.
151. Chishti AS, Sorof JM, Brewer DE, Kale AS. Long-term treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children

- with cyclosporine given as a single daily dose. *Am J Kidney Dis* oct, 38(4):754-60, 2001.
152. Cattran D, Greenwood C, Hebert L, Pohl M, Hunsicker L, Kunis C: Follow-up results from a randomized controlled trial of cyclosporine vs placebo in adults with steroid resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:144, 1995.
153. Cattran D, Greenwood C, Berstein K, Hebert L, Pohl M, Matwell D, Appel G, Hegeman R for the North American Nephrotic Syndrome Study Group: Results of a 6 month randomized controlled trial of ciclosporine vs placebo in adults with steroid resistant idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:415, 1995.
154. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int*, Dec;56(6):2220-6, 1999.
155. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman: long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J An Soc Nephrol* 7:543-549, 1996.
156. Artero et al. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *Am J Med*, 1992, 92, 375-383.
157. Ingulli E, Singh A, Baqi N: Aggressive long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 5:1820-1825, 1995.

158. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P: Long term renal tolerance of ciclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 45: 1446-1456, 1994.
159. Habib R, Niaudet P: comparison between pre and posttreatment renal biopsies in children receiving ciclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 42, 141-146, 1994.
160. Mc Cauley J, Saphiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A: Pilot trial of FK 506 in the management of steroid resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Trasplant* 11: 1286-1290, 1993.
161. Milliner DS, Morgenstern BZ: Angiotensin-converting enzyme inhibitors for the reduction of proteinuria in children with steroid nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 5: 587-590, 1991.
162. Tanaka R, Kon V, Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A: angiotensin-converting enzyme inhibitor modulates glomerular function and structure by distinct mechanisms. *Kidney Int* 45: 537-543, 1994.
163. Franke D, Zimmering M, Wolfish N, Ehrich J, Filler G. treatment of FSGS with plasma exchange and immunoadsorption. *Pedriatr Nephrol* 14:965-69, 2000.
164. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to costicosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Trasplant Jun; 13* (6):1524-8, 1998.

165. Moriconi L i cols. Apheresis in primary focal segmental glomerulosclerosis of native and transplanted kidneys: a therapeutic protocol. *J Nephrol* 13:347-351, 2000.
166. Moriconi L, Lenti C, Puccini R, Pasquariello A, Rindi P, Batini V, Carraro M, Zennaro C. Proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach. *Ren Fail* May-Jul; 23(3-4): 533-41, 2001.
167. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, Briggs WA. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* Mar; 61(3):1098-114, 2002.
168. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Dial Transplant* 14 Suppl 3: 68-73, 1999.
169. Shiiki H, Nishino T, Uyama H, Kimura T, Nishimoto K, Iwano M, Kanauchi M, Fujii Y, Dohi K. Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* Dec; 46(6):362-8, 1996.
170. Callis LM, Garcia-Garcia L, Martín Govantes J: Síndrome nefrótico: Informe oficial de la sección de Nefrología pediátrica. *An Esp Pediatr* 17:354-58, 1982.
171. Fernández-Goula ME, Callis Lm i cols. Taules de pressió sistòlica. Protocols de medicina preventiva a l'edat pediátrica. Programa de Seguiment del nen sa. Pub

Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya, 1995.

172. Orejas G, Cobo A. *Fallo renal crónico. En: Garcia Nieto V, Santos F (eds). Nefrologia pediátrica. De Aula Médica, 2000: 279.*

173. Greenland S. *Randomization , statistics and casual inference. Epidemiology 1990; 1: 421-429.*

174. Dominguez O. *Enquesta sobre la minoria gitana, La Paheria, 1993.*