

Variantes histológicas da glomeruloesclerose segmentar e focal primária: casuística e evolução clínica

Histologic variants of primary focal segmental glomerulosclerosis: presentation and outcome

Autores

Luis F. Arias¹

Carlos A. Jiménez²

Mariam J. Arroyave¹

¹ Departamento de Patologia, Universidade de Antioquia.

² Departamento de Patologia, Universidade de Antioquia (Departamento de Patologia, Fundação Valle del Lili).

Data de submissão: 16/01/2013.

Data de aprovação: 20/04/2013.

Correspondência para:

Luis F. Arias.
PRYT Group, Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Antioquia, Medellín, Colômbia.
PRYT Group, Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Antioquia, Medellín, Colômbia Carrera 51D, n° 62-29, Medellín, Colômbia.
E-mail: lfarias@kidneypathology.com
Tel: (+57) 4219-2412.
Fax: (+57) 4263-0253.
Universidade de Antioquia.

DOI: 10.5935/0101-2800.20130019

RESUMO

Introdução: O significado clínico das variantes histológicas da glomeruloesclerose segmentar e focal primária (GESF) ainda é pouco claro. Com o objetivo de determinar a frequência das variantes da GESF e sua evolução clínica em uma população hispânica, analisamos nossos casos desta glomerulopatia. **Métodos:** Neste estudo retrospectivo, biópsias renais com diagnóstico de GESF (de 1998 a 2009) foram analisadas e classificadas acordo com os critérios da classificação de Columbia. Os dados clínico-evolutivos foram analisados e comparados entre as variantes. **Resultados:** Do total de 291 casos, 224 (77,0%) corresponderam a variante sem especificação (NOS), 40 casos (13,7%) a forma com lesão no polo urinário (TIP), 14 casos (4,8%) a lesão perihiliar (PH), 10 casos (3,4%) ao tipo colapsante (COLL) e três casos (1,0%) a variante celular (CEL). A idade média de apresentação foi de 26 anos (intervalo de 1 a 79), sendo 74 pacientes (25,4%) com idade inferior a 15 anos. Hipertensão arterial e disfunção renal foram os achados mais frequentes nos casos de PH e COLL. A variante PH apresentou-se, frequentemente, com proteinúria não nefrótica. Notou-se menos lesões histológicas de cronicidade em casos TIP. Houve remissão clínica em 57% dos pacientes com TIP, 23,5% dos pacientes com NOS, 22,2% dos pacientes com COLL e em nenhum paciente com PH ($p < 0,01$). Doença renal crônica (DRC) foi menos frequente no grupo TIP comparativamente as outras variantes ($p = 0,03$). Não houve diferença estatística na evolução para estágio final da doença renal entre as variantes. **Conclusões:** A aparência histológica não parece ser um bom marcador clínico de prognóstico na GESF. A forma COLL é uma doença com muitas diferenças para as outras variantes e pior prognóstico. A variante PH ocorre principalmente de adultos, com evolução frequente para DRC. A lesão do tipo TIP parece ser menos agressiva que as outras variantes, embora sua evolução não seja benigna.

Palavras-chave: glomeruloesclerose segmentar e focal; glomérulos renais; podócitos; síndrome nefrótica.

ABSTRACT

Introduction: The clinical significance of histologic variants of primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) remains unclear. With the aim to determine presentation and outcome of the variants of FSGS in a hispanic population, we studied our cases of this glomerulopathy. **Methods:** In this retrospective study, all renal biopsies with FSGS (1998-2009), were classified according to the Columbia's classification. We analyzed histological, clinical and follow-up data and compared among variants. **Results:** Among 291 cases, 224 (77.0%) corresponded to NOS variant, 40 cases (13.7%) to tip variant (TIP), 14 cases (4.8%) to perihilar (PH), 10 cases (3.4%) to collapsing (COLL) and three cases (1.0%) to cellular variant (CELL). Median age: 26 years (range 1 to 79); 74 patients (25.4%) were < 15 years of age. Hypertension and renal dysfunction were more frequent in PH and COLL cases. PH presented frequently as non-nephrotic proteinuria. There were fewer histologic chronic lesions in TIP cases. There was remission in 23.5% of patients with NOS, 57.7% of patients with TIP, 22.2% of patients with COLL and 0 patients with PH ($p < 0.01$). Chronic kidney disease (CKD) was less frequent in TIP than in the other variants ($p = 0.03$). There were not statistical differences for end-stage renal disease among variants. **Conclusions:** Glomerular histological appearance is not a good indicator of outcome. COLL is a disease with many differences to the other variants and bad prognosis; PH is a variant mainly of adults, with frequent evolution to CKD. TIP appears as a less aggressive, although not benign, variant.

Keywords: glomerulosclerosis, focal segmental; kidney glomerulus; nephrotic syndrome; podocytes.

INTRODUÇÃO

Apesar de nos referirmos a “glomeruloesclerose segmentar e focal” (GESF) como uma doença glomerular, hoje, esta “mudança morfológica” glomerular é considerada um “padrão de lesão”¹ associado a diversos fatores (secundária) ou sem qualquer fator associado “conhecido” ou causa (primária); na verdade, é uma apresentação morfológica comum a diversos mecanismos de doença. Seu diagnóstico é baseado em alterações morfológicas: esclerose focal e segmentar esclerose e/ou hialinose e ausência de depósitos imunes difusos em imunopatologia. No futuro, quando soubermos mais sobre sua etiologia e patogenia, o termo “GESF” estará obsoleto, e cada caso será renomeado de acordo com a sua causa ou fisiopatologia.² O termo “GESF” é um equívoco, já que a doença nem sempre é focal ou segmentar, ou mesmo esclerótica (em alguns casos, as lesões são hialinas ou colapsantes)³; no entanto, a denominação “GESF” é largamente utilizada. A GESF é considerada a principal causa da síndrome nefrótica, em alguns grupos étnico-geográficos, e é uma das três principais causas da síndrome em todo o mundo^{4,8}. Em nosso país e na América Latina, a GESF é a mais frequente glomerulopatia primária diagnosticada por biópsia.^{4,5}

É tarefa das mais difíceis definir, diagnosticar e tratar uma doença que é heterogêneo em morfologia e apresentação clínica, assim como comparar o seu prognóstico e tratamento nos diferentes centros. Nossa ignorância nos levou a tentar classificar a doença de acordo com as suas características morfológicas. Diversas variantes histológicas já foram descritas, e agora a classificação morfológica mais utilizada é conhecida como “a classificação de Columbia” da GESF⁹, com cinco variantes patológicas: colapsante (COL), celular (CEL), apical (TIP), peri-hilar (PHI) e usual (NOS). No entanto, a utilidade prognóstica e terapêutica desta classificação ainda não está clara, em grande parte porque os estudos que avaliaram a relevância clínica das variantes histológicas de GESF primária são poucos e conflitantes, e muitos com pouco tempo de seguimento.

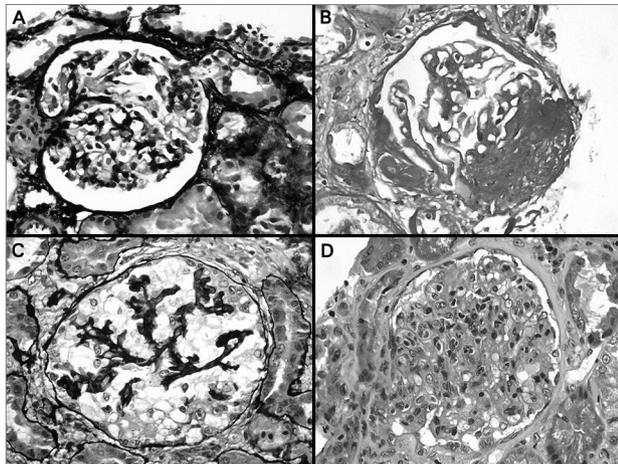
O objetivo deste trabalho retrospectivo foi determinar as características clínicas e histológicas, e o desfecho das variantes morfológicas da GESF em uma população geográfica diferente.

MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo descritivo, clínico-patológico. Todas as biópsias renais nativas diagnosticadas como GESF em nosso departamento entre agosto de 1998 e dezembro de 2009 foram revisadas e classificadas de acordo com a classificação de Columbia da GESF.⁹ O exame das lâminas à microscopia óptica (21 a 42 cortes), coradas com hematoxilina e eosina, tricrômico de Masson, PAS e prata metenamina, proporcionou o diagnóstico de GESF e sua classificação em uma das cinco variantes. A imunofluorescência (para IgA, IgG, IgM, C3, C1q, κ e λ) e informação clínica foram utilizadas para excluir causas não primárias de GESF ou outras glomerulopatias. Foram excluídos os casos com baixos níveis séricos de complemento, sem proteinúria, doença sistêmica, infecção viral crônica, qualquer suspeita de doença imuno-mediada, síndrome nefrótica congênita, ou história familiar de doença renal sugerindo uma glomerulopatia hereditária. Todos os casos diagnosticados como doença de lesão mínima também foram revistos, e indivíduos com lesões apicais (n = 3) foram incluídos no estudo como casos TIP. Todos os espécimes foram cilindros obtidos por biópsia de fragmento. Os critérios usados para atribuir cada caso a uma categoria da classificação Columbia foram baseados exclusivamente no trabalho de D'Agati *et al.*⁹ (a publicação original da classificação) (Figura 1), para diagnosticar TIP ou PHI foi necessário identificar o polo tubular proximal ou polo vascular glomerular, respectivamente, nos glomérulos definidos. Os glomérulos com esclerose global (EG) e glomérulos com lesões segmentares foram quantificados quanto à porcentagem de glomérulos totais ou percentual de glomérulos viáveis, respectivamente. A porcentagem de fibrose intersticial foi semi-quantitativa calculado como ausência de fibrose ou fibrose discreta, moderada ou grave, de acordo com o esquema de Banff para classificação de enxerto renal.¹⁰ A hialinose arteriolar foi registrada como presente ou ausente. A avaliação histológica foi cega quanto aos dados clínicos e de seguimento.

Todas as biópsias veio de pacientes considerados hispânicos, de acordo com a origem geográfica, aparência física/cor da pele e auto identificação; apesar de sabemos que essas características não indicam exatamente origem racial/étnica porque heterogeneidade genética existe e os pacientes poderiam ter associações

Figura 1. A: Glomérulo com sinéquias do tufo apenas na origem tubular, uma lesão que define a variante apical; B: Esclerose glomerular e hialinose no polo vascular; em alguns casos são necessários cortes seriados para identificar o polo vascular; C: Lesão colapsante com notadas hipertrofia e hiperplasia de podócitos; D: Proliferação endocapilar segmentar e focal. Em um adequado contexto clínico e imunopatológico, esta alteração pode corresponder à variante celular de GESF; A-C: Coloração por metenamina-prata; B: Coloração por PAS, e D: Coloração por hematoxilina-eosina, todos x400.



genéticas Caucasianas ou Africanas;^{11,12} A raça/etnia hispânica é uma mistura de ancestrais de diferentes raças.

Obtivemos informações clínicas e laboratoriais no momento da biópsia renal e no seguimento (quando possível), a partir dos prontuários médicos de cada paciente. Os dados dos pacientes incluíram: gênero, idade, pressão arterial, nível de excreção de proteína, creatinina sérica (CS) e *clearance* de creatinina (ClCr) na apresentação. A apresentação foi definida como o momento em que a proteinúria foi detectada pela primeira. Hipertensão foi definida como pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica igual ou maior que 90 mmHg, de acordo com o Sétimo Relatório do Comitê Misto Nacional de Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial.¹³ Ao final do período de seguimento, registramos os valores de CS, ClCr, e presença ou não de doença renal crônica (DRC) e doença renal terminal (DRT). A DRC foi definida como ClCr persistentemente < 60 mL/min. A remissão completa foi definida como proteínas na urina < 0,3 g/24h em adultos e < 4 mg/m²/h em < 15 anos de idade; e remissão parcial foi definida como proteinúria entre 0,31 e 2,5 g/24h em adultos e entre 4 e 40 mg/m²/h em < 15 anos. Nós comparamos as características clínicas e morfológicas entre as variantes histológicas da GESF. A DRT foi registrada em todos os casos com este evento, embora para as análises de

desfecho, a DRC foi tomada como endpoint. Para análise do follow-up, incluímos somente os pacientes com pelo menos 2 anos de seguimento, ou pacientes em desenvolvimento do endpoint antes de dois anos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados estão expressos como média \pm DP ou, quando indicado, como mediana e faixas de valores, de acordo com as variáveis e com teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade. O teste χ^2 ou o teste exato de Fisher foi utilizado para comparar as porcentagens. O teste *t* não pareado ou o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as médias, de acordo com o teste de normalidade. Os valores de *p* < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos em testes de duas caudas. Toda a análise foi feita utilizando o *software* SPSS®, versão 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTADOS

Entre 1.412 biópsias renais no período de tempo do estudo, 291 tinham diagnóstico confirmado de GESF primária (20,6%; 27,7% de glomerulopatias). De acordo com a classificação de Columbia, 224 casos (77,0%) correspondem a variante NOS; 40 casos (13,7%) de TIP; 14 casos (4,8%) de PHI; 10 casos (3,4%) de COL e 3 casos (1,0%) de CEL. A idade média dos pacientes foi de 26 anos (faixa de 1 a 79); 74 pacientes (25,4%) tinham < 15 anos de idade; 26 pacientes (8,9%) tinham > 60 anos de idade; e 56,7% eram do sexo masculino. Não houve casos de PHI em pacientes < 15 anos. Como tão poucos pacientes foram identificados com CEL, os dados para este grupo são apresentados, mas não estão incluídos nas comparações estatísticas entre variantes. A Tabela 1 mostra as características clínicas à apresentação. Os pacientes com PHI eram significativamente mais velhos, e os pacientes com as variações apical e COL eram significativamente mais jovens. A hipertensão arterial foi mais frequente em pacientes com as variantes PHI e COL. Além disso, o nível de creatinina sérica e *clearance* de creatinina foram mais alterados nos casos de PHI e COL. Embora o nível de proteinúria tenha sido maior em pacientes COL, isso foi estatisticamente significativo apenas naqueles < 15 anos. A variante PHI apresentou proteinúria não-nefrótica mais frequentemente do que as outras variantes (Tabela 1).

O número de glomérulos para a avaliação à microscopia óptica foi de $16,7 \pm 12,9$ (intervalo de 6-104; mediana: 14) e não houve diferença significativa entre

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS À APRESENTAÇÃO

Características	NOS	TIP	Peri-hilar	Colapsante	<i>p</i>
n	224	40	14	10	-
Homens	54%	60%	78,6%	60%	0,23
Idade ^a	28 (1-79)	17 (1-65)	44 (18-65)	11 (3-66)	< 0,01
Hipertensão ^b	67,1%	50%	83,3%	100%	0,03
Creatinina ^c	1,2 ± 1,0	1,1 ± 1,0	1,4 ± 0,6	2,8 ± 3,8	0,03
Clearance de creatinina ^d	80,5 ± 33,4	92,1 ± 33,0	74,3 ± 32,2	50,1 ± 41,2	0,07
Proteinúria adultos (g/24h) (n = 217)	6,9 ± 5,9	6,3 ± 5,0	3,9 ± 2,4	9,7 ± 6,4	0,45
Proteinúria < 15y (mg/m ² /h) (n = 74)	153 ± 110	127 ± 98	Sem casos	198 ± 104	0,02

^a Idade: Mediana (valores mínimos - máximos); ^b Porcentagem de casos com hipertensão e proteinúria nefrótica, respectivamente; ^c mg/dL; ^d mL/minuto.

os grupos (Tabela 2). Houve significativamente menos glomerulosclerose global, lesões glomerulares segmentares, fibrose intersticial e hialinose arteriolar em casos TIP do que nas outras variantes (Tabela 2). Nos casos COL houve um número significativamente maior de lesões glomerulares segmentares e, naqueles PHI houve significativamente mais hialinose arteriolar do que nas outras variantes (Tabela 2). Nos casos TIP, as lesões glomerulares incluíram lesão do glomerular apical apenas em 25 casos (62,5%) e lesão apical com lesões periféricas e/ou indeterminadas em 15 (37,5%).

EVOLUÇÃO CLÍNICA

Obtivemos informação do seguimento de 151 pacientes (51,9%), oito deles desenvolveram DRT antes dos 2 anos de follow-up (de 6-18 meses). O número de casos com dados de follow-up para variante foi: NOS: 105 (46,9% nesta variante); apical: 26 (65,0%); peri-hilar: 8 (57,1%); COL: 9 (90%). Houve dados de follow-up nos três casos da variante celular (25, 28 e 36 meses). A mediana de seguimento em pacientes que não desenvolveram DRT antes dos 2 anos foi de 40,0 meses (24,3-160,0), 65,2% dos casos com > 36 meses.

O tratamento foi muito variável entre os pacientes, muitos receberam vários agentes imunossupressores, incluindo prednisona, ciclosporina, micofenolato, azatioprina e/ou ciclofosfamida, durante um tempo variável. Embora uma comparação adequada para o tratamento entre as variantes não tenha sido possível, não houve diferença estatística para a porcentagem de pacientes que receberam imunossupressores.

Remissão (total ou parcial) foi alcançado em 23,5% dos pacientes com NOS; 57,7% dos pacientes com apical; 22,2% dos pacientes com COL e em nenhum paciente com PHI ($p < 0,01$) (Tabela 3). A DRC foi significativamente menos frequente na apical do que nas outras variantes ($p = 0,03$). Com o nosso tempo de acompanhamento, não houve diferença estatística para a DRT entre as variantes. As diferenças estatísticas para remissão e DRC foram perdidos no grupo de pacientes < 15 anos de idade (Tabela 3).

A mediana de seguimento em pacientes que desenvolveram doença renal crônica foi de 50,0 meses (24,3-160,0) e em pacientes que não desenvolveram doença renal crônica foi de 49,2 meses (24,4-159) ($p = 0,47$). Não houve diferença estatística para o tempo de seguimento entre os pacientes com e sem doença renal crônica nos grupos com NOS, TIP, PHI,

TABELA 2 COMPARAÇÃO HISTOLÓGICA ENTRE GRUPOS

Características	NOS	TIP	Peri-hilar	Colapsante	<i>p</i>
n	224	40	14	10	-
Total de glomérulos	15,8 ± 12,9	19,4 ± 9,4	16,7 ± 13,5	25,4 ± 19,7	0,06
GS Global (%)	8,0 (0-86)	0,0 (0-30)	9,4 (0-65)	5,0 (0-50)	< 0,01
Lesões segmentares (%)	24,2 (2-100)	16,3 (3-57)	27,9 (14-67)	50,0 (22-100)	< 0,01
Total de glomérulos com lesões (%)	35,8 (3-100)	16,3 (4-70)	42,2 (14-87)	57,8 (22-100)	< 0,01
Fibrose intersticial ^a	18,8	2,5	21,4	20,0	0,03
Hialinose arteriolar ^b	42,4	12,5	78,6	20	< 0,01

^a Porcentagem de casos com fibrose intersticial > 25% (moderada ou grave); ^b % de casos com qualquer grau de hialinose arteriolar.

TABELA 3 COMPARAÇÃO DO DESFECHO ENTRE AS VARIANTES HISTOLÓGICAS

	NOS	TIP	Peri-hilar	Colapsante	p
n	105 (45,5%)	26 (65,0%)	8 (57,1%)	9 (90%)	-
Seguimento (meses)	38 (24-159)	52 (24-87)	44 (27-160)	40 (26-61)	0,34
Remissão	24 (23,5%)	15 (57,7%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)	< 0,01
Completa	12 (11,8%)	8 (30,8%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0,07
Parcial	12 (11,8%)	7 (26,9%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0,16
DRC	55 (53,9%)	8 (30,8%)	7 (87,5%)	5 (55,6%)	0,03
DRT	20 (19,6%)	5 (19,2)	1 (12,5%)	3 (33,3%)	0,74
Adultos (≥ 15 anos)	n = 69	n = 17	n = 8	n = 4	-
Remissão completa	6 (8,7%)	7 (41,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	< 0,01
DRC	44 (63,8%)	3 (17,6%)	7 (87,5%)	3 (75%)	< 0,01
DRT	13 (18,8%)	3 (17,6%)	1 (12,5%)	2 (50%)	0,46
Crianças (< 15 anos)	n = 33	n = 9	n = 0	n = 5	-
Remissão completa	6 (18,2%)	1 (11,1%)	-	1 (20%)	0,95
DRC	11 (33,3%)	5 (55,6%)	-	2 (40%)	0,51
DRT	7 (21,2%)	2 (22,2%)	-	1 (20%)	1,00

NOS: Variante não especificada (usual); TIP: Variante apical; DRC: Doença renal crônica; DRT: Doença renal terminal.

e COL. Em pacientes com CEL, dois desenvolveram DRC, um desenvolveu DRT, o outro teve remissão completa.

DISCUSSÃO

Neste trabalho analisamos a apresentação clínica, achados histopatológicos e desfechos de GESF, de acordo com a variante histológica de glomerulopatia de Columbia, em uma série de pacientes de uma população étnico-geográfica, sem relatórios anteriores sobre estas variantes da GESF; acreditamos ser esta a primeira casuística relatada discutindo a apresentação e o desfecho das diferentes variantes histológicas da GESF na América Latina. Em um relatório anterior do Brasil¹⁴ analisando marcadores imunohistoquímicos de podócitos, os autores relataram frequências percentuais quase semelhantes aos do nosso estudo para as variantes TIP, PHI e CEL (14,5%, 6,9% e 3,8%, respectivamente), no entanto, a frequência percentual para Col (36,6%) foi notadamente superior na casuística brasileira. Nós não sabemos a razão para esta diferença, é possível que as características da população ou fatores ambientais tenham influenciado os resultados destes trabalhos. Nossa casuística contribui para a informação mundial sobre a relevância clínica e prognóstico das variantes da GESF. GESF é a doença glomerular mais frequente em nossa população, mas não conhecemos a causa deste aumento da frequência em nossa região. As proporções de variantes

de Columbia não parecem muito diferentes que em outras séries,^{1,15-17} e vários resultados sobre a apresentação, lesões histológicas crônicas e os desfechos não são diferentes do que em outros trabalhos publicados anteriormente; no entanto, alguns dos nossos resultados mostram aspectos interessantes dessas variantes, como veremos nos próximos parágrafos.

De acordo com a definição de CEL, o diagnóstico requer a presença de hiperplasia endocapilar com oclusão da luz capilar, células espumosas e/ou macrófagos e/ou de células endoteliais e/ou neutrófilos e/ou linfócitos, pode haver detritos picnóticos ou cariorréticos e fibrina endocapilar.⁹ Como podemos deduzir a partir destas características microscópicas, em nossos três casos, as lesões foram semelhantes àquelas da glomerulonefrite proliferativa endocapilar (em doenças glomerulares imunomediadas). Uma vez que nem a “hialinose, nem a esclerose segmentar são características necessários”,⁹ nesses nestes casos foi essencial fazer um rigoroso exame e análise de imunofluorescência (IF), outras características histológicas, manifestações clínicas, e, em dois casos, microscopia eletrônica. As alterações ultra-estruturais podem ser essencial para distinguir a variante CEL de outras glomerulopatias. Não sabemos se a baixa frequência deste diagnóstico é, na verdade, devido à raridade desta variante, ou se a dificuldade no seu diagnóstico contribui para essa baixa frequência. Em nossa casuística, essa variante correspondeu a 1,0%; em todos os três,

o diagnóstico necessitou uma segunda opinião de um nefrologista experiente. Na casuística publicada por Chun *et al.*,¹ com 87 pacientes com diagnóstico de GESF, não houve casos da variante celular, tal como descrito pela classificação de Columbia. A hiper celularidade endocapilar, um critério diagnóstico da variante celular, também pode ser encontrada em casos da variante colapsante.¹⁶ Sobreposições de resultados de achados histológicos nas variantes colapsante e celular por vezes trazem dificuldades na identificação da variante; mais estudos são necessários para identificar as diferenças claras entre essas variantes para se aplicar aos casos com achados histologicamente sobrepostos.^{17,18} Por outro lado, a hiper celularidade endocapilar envolvendo o domínio apical descarta a variante celular, uma vez que a hiper celularidade endocapilar pode caracterizar lesões da variante apical. A variante celular pode incluir casos apicais não amostrados ou lesões colapsantes.¹⁶ As implicações para o diagnóstico da variante celular são desconhecidas, uma vez que a maioria das casuísticas relatadas possuem muitos poucos pacientes. Pelo que sabemos, o trabalho com o maior número de casos foi conduzido por Stokes *et al.* (n = 22),¹⁶ e os autores relataram taxas de remissão e DRT não estatisticamente diferente daquelas de casos da variante NOS. Em nossos três casos, um desenvolveu nefropatia terminal, outro desenvolveu DRC, ainda não terminal (28 meses de follow-up) e o paciente restante apresentou remissão.

Postulou-se que a lesão apical simplesmente representa uma resposta à proteinúria grave,¹⁹ e casos de síndrome nefrótica com lesões apicais, mas sem outras anormalidades histológicas, podem representar uma forma de lesão por lesão mínima.²⁰⁻²² No entanto, outros autores relataram que tais lesões têm um curso clínico semelhante ao da GESF primária.^{1,23} A definição de lesão apical verdadeira nos trabalhos originais publicados tem sido a presença de alterações na origem tubular apenas, e em nenhum outro lugar, em glomérulos normais à microscopia óptica.^{20,24} A classificação de Columbia inclui os casos com lesões periféricas e/ou indeterminadas, o que significa que pelo menos alguns não são a lesão glomerular apical, como inicialmente definido. Descobrimos que havia uma menor percentagem de DRC em pacientes com lesões apicais apenas (nem periférica nem lesões indeterminadas) do que em pacientes com lesões apicais e outras lesões glomerulares segmentares (incluídas na variante TIP, conforme definido na classificação de

Columbia), mas essa diferença não foi estatisticamente significante.²⁵ Parece que a lesão apical glomerular, sendo definida pela definição original^{20,24} ou a menos restritiva na Classificação de Columbia,⁹ representa um grupo heterogêneo de lesões que podem se comportar como glomerulopatias por lesões mínimas ou como GESF.²⁶ Estudos microscópicos ópticos ou eletrônicos de rotina não são capazes de distingui-las, embora no futuro, é possível que os estudos imunohistológicos de proteínas de podócitos, cuja expressão estaria alterada na GESF, mas não a glomerulopatias por lesão mínima, ou vice-versa, pode ser útil a este respeito, por agora, somente o a resposta ao tratamento pode prever o desfecho das lesões apicais glomerulares.²⁷

Vários relatos de pacientes nefróticos com TIP sugerem uma excelente resposta aos corticosteroides e/ou mais cursos mais favoráveis;^{20-22,24,28-30} mas outros autores relataram que a resposta e o curso são semelhantes àqueles de pacientes com NOS e questionam o significado clínico desta característica.^{24,31-34} Descobrimos que, embora a variante TIP apresenta-se com alterações histológicas menos crônicas, as implicações prognósticos para este diagnóstico não foram “favoráveis”: 30,8% dos nossos pacientes desenvolveram DRC 19,2% DRT. Embora o resultado tenha sido pior nas outras variantes, os nossos dados sugerem que a variante apical não deve ser considerada uma doença de prognóstico favorável. Na verdade, ela pode ser uma fase mais precoce de uma doença glomerular grave. Também no trabalho de Howie *et al.*,²⁶ eles concluem que “muitos pacientes têm um bom resultado, mas que alguns vão evoluir clínica e patologicamente” e que “a progressão da lesão glomerular apical para GESF (NOS) não é incomum”; assim sendo, ela não é uma doença “benigna”.

Foi interessante em nosso trabalho que, em casos TIP, a remissão foi menor e a DRC foi maior em < 15 anos de idade em comparação com ≥ 15 anos, mas o número de casos em cada um desses dois grupos foi baixo (9 e 17 pacientes, respectivamente) e essas diferenças podem ser falsas.

O termo “glomerulopatias colapsante” foi utilizado pela primeira vez em 1986,³⁵ e presumiu-se ser uma variante da GESF.^{30,36,37} Entretanto, a COL é frequentemente uma doença agressiva, com proteinúria intensa e rápida progressão da doença renal. Em nossa série, 55,5% dos casos evoluíram para DRC nos 5 anos após a apresentação inicial. O desfecho notadamente mais

agressivo em casos de COL quando comparados às outras variantes da GESF, e as características fenotípicas dos podócitos sugerindo uma patogenia diferente,^{38,39} têm levado alguns autores a propor que a glomerulopatia colapsante não é uma variante da GESF, pensamos que seja uma doença diferente, e não deve ser considerado uma variante da GESF.

Acredita-se que a variante PHI seja comumente associada a formas secundárias de hiperfiltração ou perda de néfrons ou hipertensão glomerular.⁹ Em nossa casuística, a variante PHI foi mais frequente do que as outras variantes com proteinúria não nefrótica: 42,9%. Este baixo nível de proteinúria, também já foi relatado por outros autores.¹⁷ Todos os nossos pacientes tinham > 15 anos (18-65) e 85,0% dos casos com acompanhamento desenvolveram DRC. Lesões histológicas crônicas foram mais graves em casos de PHI do que em NOS e apicais, e próximo daqueles casos de COL. Estes fatos sugerem que as lesões morfológicas se desenvolvem gradualmente e não de forma brusca como nas outras variantes, resultando clinicamente em doenças de início insidioso e progressão lenta mas constante.

A variante NOS é uma glomerulopatia heterogênea; sendo, na verdade, é uma lesão morfológica comum em muitas doenças glomerulares e não glomerulares. É a forma histológica mais comum de GESF: 77% dos nossos casos. É bastante interessante notar que todas as outras quatro variantes podem evoluir para este padrão no curso da progressão da doença e cronicidade crescente: ou seja, é uma glomerulopatia inespecífica com diversas etiologias conhecidas e desconhecidas. É uma “bricolagem” de alterações glomerulares que convergem para um padrão morfológico comum. A variante NOS é uma “gaveta de bagunça” com múltiplas alterações glomerulares com este padrão comum de lesão, com uma mistura de mecanismos fisiopatológicos que não permitem, por enquanto, baseado apenas em dados morfológicos, determinar a etiologia ou tratamento eficaz.

Este trabalho foi baseado em uma coleta retrospectiva de informações clínicas, levando a limitações porque nesta metodologia é muito difícil determinar com precisão o momento da apresentação clínica e a biópsia pode ser variável entre os pacientes, o tratamento é diferente de acordo com o nefrologista que trata o paciente; adesão ao tratamento é muito difícil determinar em prontuários médicos e, possivelmente, há outras limitações inerentes a uma metodologia retrospectiva.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a aparência histológica glomerular não nos permite conhecer a causa da GESF e não é um indicador perfeito de desfecho. É possível que, no futuro próximo, conheçamos um monte de aspectos da GESF que nos proporcionarão melhor perspectiva desta glomerulopatia. Como um ponto de vista pessoal, acreditamos que a variante CEL é rara e de difícil diagnóstico; A COL é uma doença glomerular com diferenças claras e seria melhor separá-la da GESF; a PHI é uma variante principalmente de adultos, com início aparentemente insidioso e frequente evolução para DRC e, finalmente, a variante TIP não deve ser considerada como uma doença benigna.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Luiz A. Moura por sua ajuda na preparação do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2169-77. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000135051.62500.97> PMID:15284302
2. Cameron JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:vi45-51. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg1058> PMID:12953042
3. Meyrier A. Focal and segmental glomerulosclerosis: multiple pathways are involved. *Semin Nephrol* 2011;31:326-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.003> PMID:21839365
4. Arias LF, Henao J, Giraldo RD, Carvajal N, Rodelo J, Arbeláez M. Glomerular diseases in a Hispanic population: review of a regional renal biopsy database. *Sao Paulo Med J* 2009;127:140-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802009000300006> PMID:19820874
5. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:490-6. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp355> PMID:19633091
6. Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM. The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* 1996;27:647-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(96\)90098-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(96)90098-0)
7. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1594-2. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.9.1594> PMID:12198210
8. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP; Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004;66:890-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00831.x> PMID:15327376
9. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-82. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.024> PMID:14750104

10. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-23. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00299.x> PMID:9987096
11. Chernin G, Heeringa SF, Vega-Warner V, Schoeb DS, Nürnberg P, Hildebrandt F. Adequate use of allele frequencies in Hispanics--a problem elucidated in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:261-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-009-1315-6> PMID:19876656 PMCID:2899680
12. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:177-82. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0126614100> PMID:12509516 PMCID:140919
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2> PMID:14656957
14. Testagrossa L, Azevedo Neto R, Resende A, Woronik V, Malheiros D. Immunohistochemical expression of podocyte markers in the variants of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:91-8. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs325> PMID:22859792
15. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69:920-6. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000160> PMID:16518352
16. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. *Kidney Int*. 2006;70:1783-92. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001903> PMID:17021605
17. Taneda S, Honda K, Uchida K, Nitta K, Yumura W, Oda H, et al. Histological heterogeneity of glomerular segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Int Urol Nephrol* 2012;44:183-96. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-011-9932-y> PMID:21424374 PMCID:3253997
18. Schwartz MM, Evans J, Bain R, Korbet SM. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1900-7. PMID:10477141
19. Haas M, Yousefzadeh N. Glomerular tip lesion in minimal change nephropathy: a study of autopsies before 1950. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1168-75. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.33386> PMID:12046027
20. Howie AJ, Brewer DB. The glomerular tip lesion: a previously undescribed type of segmental glomerular abnormality. *J Pathol* 1984;142:205-20. <http://dx.doi.org/10.1002/path.1711420308> PMID:6707787
21. Howie AJ, Lee SJ, Green NJ, Newbold KM, Kizaki T, Koram A, et al. Different clinicopathological types of segmental sclerosing glomerular lesions in adults. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:590-9. PMID:8396741
22. Ito H, Yoshikawa N, Aozai F, Hazikano H, Sakaguchi H, Akamatsu R, et al. Twenty-seven children with focal segmental glomerulosclerosis: correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis. *Clin Nephrol* 1984;22:9-14. PMID:6478668
23. Schwartz MM, Korbet SM, Rydell J, Borok R, Genchi R. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: prognostic value of histologic variants. *Am J Kidney Dis* 1995;25:845-52. [http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90566-9](http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386(95)90566-9)
24. Howie AJ, Brewer DB. Further studies on the glomerular tip lesion: early and late stages and life table analysis. *J Pathol* 1985;147:245-55. <http://dx.doi.org/10.1002/path.1711470403> PMID:4087076
25. Arias LF, Franco-Alzate C, Rojas SL. Tip variant of focal segmental glomerulosclerosis: outcome and comparison to 'not otherwise specified' variant. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2215-21. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq668> PMID:21068139
26. Howie AJ, Pankhurst T, Sarioglu S, Turhan N, Adu D. Evolution of nephrotic-associated focal segmental glomerulosclerosis and relation to the glomerular tip lesion. *Kidney Int* 2005;67:987-1001. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00162.x> PMID:15698437
27. Haas M. The glomerular tip lesion: what does it really mean? *Kidney Int* 2005;67:1188-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00188.x> PMID:15698461
28. Howie AJ, Agarwal A, Sebire NJ, Trompeter RS. Glomerular tip changes in childhood minimal change nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1281-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0823-0> PMID:18446377
29. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004;65:1690-2. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00563.x> PMID:15086908
30. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:399-6. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06100612> PMID:23220425
31. Arias LF, Franco-Alzate C, Rojas SL. Tip variant of focal segmental glomerulosclerosis: outcome and comparison to 'not otherwise specified' variant. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2215-21. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq668> PMID:21068139
32. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:389-95. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0301-5> PMID:17058050
33. Morita M, White RH, Coad NA, Raafat F. The clinical significance of the glomerular location of segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1990;33:211-9. PMID:2354557
34. Hupples W, Hené RJ, Kooiker CJ. The glomerular tip lesion: a distinct entity or not? *J Pathol* 1988;154:187-90. <http://dx.doi.org/10.1002/path.1711540212> PMID:3280767
35. Weiss MA, Daquiao E, Margolin EG, Pollak VE. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular "collapse": a new clinicopathologic entity? *Am J Kidney Dis* 1986;7:20-8. PMID:3510532
36. Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette JC. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994;45:1416-24. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1994.185> PMID:8072254
37. Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D'Agati V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996;50:1734-46. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.493> PMID:8914044
38. Hodgin JB, Borczuk AC, Nasr SH, Markowitz GS, Nair V, Martini S, et al. A molecular profile of focal segmental glomerulosclerosis from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Am J Pathol* 2010;177:1674-86. <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2010.090746> PMID:20847290 PMCID:2947265
39. Shkreli M, Sarin KY, Pech MF, Papeta N, Chang W, Brockman SA, et al. Reversible cell-cycle entry in adult kidney podocytes through regulated control of telomerase and Wnt signaling. *Nat Med* 2011;18:1111-9. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2550> PMID:22138751 PMCID:3272332