

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

EL RIÑÓN EN EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

* Dr. Helmar Rosenberg G.

Aspectos morfológicos y clasificación de la OMS

El lupus eritematoso generalizado es poco frecuente. Su incidencia en Chile se calcula en alrededor de 200 casos nuevos al año (1.6/100.000) y en U.S.A. es de 2.27 a 7.6 casos/100.000 hab/año (1,2).

Clínicamente el 40% de los enfermos tiene compromiso renal antes del primer año de enfermedad (3) y el 70% durante el curso completo de ésta. En cambio, cuando la biopsia renal es estudiada con inmunofluorescencia y microscopía electrónica, el compromiso renal se encuentra en casi el 100% de los casos (4, 5, 6, 7). La nefropatía clínica, que se asocia a lesiones anatomopatológicas importantes, evoluciona hacia la insuficiencia renal en tiempo variable, dependiendo de la magnitud del compromiso glomerular y/o inflamación intersticial y vascular; ella es primera causa de muerte, junto a las infecciones y el compromiso del sistema nervioso central.

Los progresos en los métodos morfológicos (mejor microscopía de luz, empleo de inmunofluorescencia y microscopía electrónica) y serológicos han aumentado nuestro conocimiento de la enfermedad; sin embargo, el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado es básicamente clínico. Para ello todavía es útil usar los criterios de la Asociación Americana de Reumatismo (ARA) (8), de los cuales cuatro o más son necesarios para el diagnóstico (Tabla 1).

* Departamento de Anatomía Patológica,
Escuela de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile.

TABLA I CRITERIOS PRELIMINARES PARA LA CLASIFICACION DEL LEG SEGUN LA ASOCIACION AMERICANA DE REUMATISMO (ARA) (8)*

1. Mariposa Lúpica
2. Lupus discoide
3. Fenómeno de Raynaud
4. Alopecia
5. Fotosensibilidad
6. Ulceras orales
7. Artritis sin deformación
8. Células LE
9. Test serológico para sífilis positivo
10. Proteinuria de más de 3,5 g/día
11. Cilindros celulares
12. Pleuritis - pericarditis
13. Psicosis o convulsiones
14. Anemia hemolítica, leucopenia o trombocitopenia.

Clasificación morfológica de la nefropatía lúpica (OMS)

En septiembre de 1974, en Buffalo, Estados Unidos, en una reunión patrocinada por la Organización Mundial de la Salud se llegó a una clasificación del compromiso renal en el lupus eritematoso generalizado, que describiremos a continuación (Tabla 2).

El uso de esta clasificación requiere:

- una biopsia precoz y útil, es decir lo más cercana posible al comienzo clínico de la enfermedad y en un paciente ojalá sin tratamiento por lo menos durante tres semanas previas;
- el examen mediante microscopía de luz (ML), inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica (ME) (9).

* Cuatro o más criterios son necesarios para el diagnóstico de LEG.

TABLA II
CLASIFICACION MORFOLOGICA DE LA NEFRITIS LUPICA SEGUN LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)*

Clase o Grupo	Microscopia de Luz		Depósitos inmunofluores.	Depósitos en Micr. Electrónica		
	Celularidad y matriz mesangial	Celularidad y esclerosis capilar		Mesangial	Subendo-telial	Subepi-telial
I Normal	—	—	—	—	—	—
II A GN mesangial mínima**	—	—	+	—	+	—
B GN mesangial con glomerulitis	+	—	+	—	+	—
III GN focal (glomerulitis prolif. leve)	+	+ ($< 50\%$ glomérulos)	+	+	+	+
IV GN difusa (glomerulitis prolif. severa)	+	+ ($> 50\%$ glomérulos)	+	+	+	+
V GN membranosa	+	—	+	+	+	—

* (Glassock, 81) (15).

** Alteración mínima glomerular = leve aumento difuso y generalizado de la celularidad mesangio-capilar (para nuestro laboratorio corresponde a menos de 100 células por corte glomerular que pasa por ambos polos del corpúsculo de Malpighi).

Alteraciones glomerulares

En la Figura 1 se presentan esquemáticamente las lesiones glomerulares para las 5 clases o grupos de OMS y sus características correspondientes a la ML, IF y ME.

Clase 1

Todos los glomérulos son normales (ML, IF, ME) (Tabla 2). En este grupo suelen confundirse pacientes ubicados previamente en otras clases (2, 3 o aun 5), pero cuyas lesiones se han reducido casi por completo con el tratamiento. En ellos el estudio parece ser "normal", salvo pequeñas retracciones mesangiales y/o engrosamientos de la lámina densa de la membrana basal y/o algún glomérulo fibroso, que como sabemos es normal hasta en un 10% de la población glomerular por encima de los 50 años, cuando no existe un daño vascular asociado (10). En clase 1 se ubican por lo tanto sólo aquellos ca-

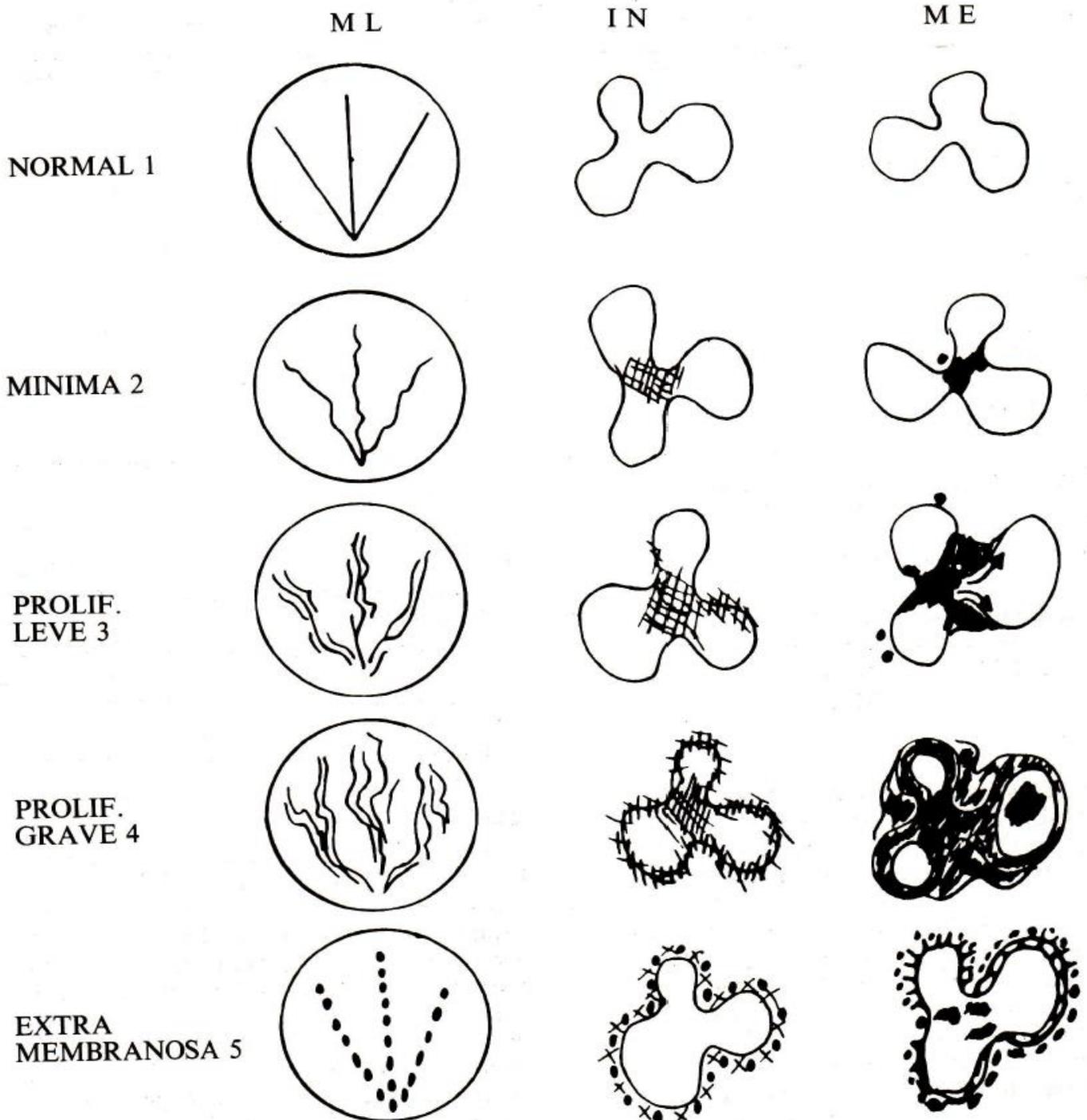
sos no tratados, que al inicio de la enfermedad no tienen lesiones. No está de más recalcar lo imprescindible que resulta poseer antecedentes clínicos completos y precisos para una buena interpretación morfológica de las lesiones. Aparentemente la clase 1 es poco frecuente y probablemente no sobrepase nunca más del 10% de todos los pacientes con lupus eritematoso generalizado.

Clase 2

Se la denomina glomerulonefritis lúpica con lesiones mínimas (Figura 1 y Tabla 2). Tiene otros nombres: alteraciones mesangiales (1) y glomerulitis mesangial (11). La caracteriza una lesión circunscrita del mesangio, difusa y generalizada, consistente en depósitos densos e IF positiva leve para factores del complemento e inmunoglobulinas. Ocasionalmente puede encontrarse algún aislado depósito denso subpedicular paramesangial. Las asas capilares son normales. Al ML se puede presentar normal

FIGURA 1

CLASIFICACION DE LA GLOMERULOPATIA LUPICA



(OMS-clase 2 a) o con leve aumento de la celularidad glomerular —con recuentos menores de 100 células por corte— o como una glomerulonefritis mesangial (OMS-clase 2 b). Generalmente no presenta inflamación intersticial ni alteraciones tubulares ni vasculares. No nos parece justificada la subdivisión en 2 a y 2 b, sólo por un leve aumento de células en microscopía de luz, análisis por lo demás bastante variable de acuerdo al espesor del corte, a las tinciones y otras variaciones de la técnica. A la ME e IF, ambas son básicamente iguales y por ello reconocemos a este grupo como uno solo y homogéneo.

Clase 3

La llamamos proliferativa leve (Figura 1) o mesangio-capilar leve. También se la denomina nefritis lúpica proliferativa leve (11), glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria necrotizante (1) y nefritis lúpica focal (12). Para clasificarla son útiles cortes finos con impregnación argéntica.

Debe evaluarse el número de células por área mesangial (superior a 3 según la OMS) o mejor realizar un recuento celular total. Este generalmente es del orden de 100 a 120 células (glomerulitis proliferativa) para aquellos glomérulos cuyas asas capilares están ensanchadas, presentan delaminaciones o efracciones longitudinales y a veces material homogéneo (asas de alambre). Calculada la extensión de este tipo de lesión mesangio-capilar en el área total de los glomérulos estudiados en la biopsia, ésta no debe exceder el 50% de ella; si es mayor, el caso deberá catalogarse en la clase 4.

El área glomerular restante puede aparecer "normal" mediante el microscopio de luz o con alteraciones mínimas, es decir, con las asas capilares normales y en todo similar a los glomérulos de la clase 2. La IF es siempre positiva, difusa y generalizada para el mesangio y **en menos del 50% del área glomerular se extiende, sa-**

liéndose de ésta y presentándose positiva en algunas asas capilares. La IF es más exacta para evaluar la extensión de la lesión mesangio-capilar que la microscopía de luz, como se ha podido comprobar mediante la microscopía electrónica. Esta última sin duda es más precisa aún, pero tiene el defecto de observar áreas demasiado restringidas, que en el mejor de los casos incluyen unos pocos glomérulos. Sin embargo, resuelve excelentemente bien entre las clases 2 y 3 cuando la IF es dudosa. Presenta depósitos densos en el mesangio, espacio que —aumentado además en su celularidad— se extiende hacia las asas capilares libres en el espacio entre endotelio y lámina densa de la membrana basal. Este proceso se denomina **interposición mesangial**. Esta interposición mesangial no se observa en la clase 2 y en esta clase 3 no debe presentarse en más del 50% del área glomerular estudiada. Otro tipo de evaluación, diferente a la anterior y no contemplada en la clasificación de la OMS, se refiere al compromiso mesangial: éste puede realizarse en forma completa en toda la extensión del asa capilar; en cambio, para otras, ella puede ser sólo inicial, es decir, ubicarse sólo en las zonas más cercanas al mesangio de cada una de las asas capilares. La interposición más completa ocurre generalmente en la clase 3 dentro de las zonas restringidas con lesiones segmentarias glomerulares más acentuadas.

Clase 4

Nefritis lúpica proliferativa grave (Fig. 1): glomerulonefritis lúpica; glomerulonefritis lúpica difusa o mesangio-capilar.

Existe una acentuada lesión mesangial que se extiende hacia las asas capilares libres. La interposición mesangial (con aspecto de "asa de alambre") sobrepasa el 50% de la superficie glomerular estudiada. Estas alteraciones se observaron al ML especialmente con la impregnación argéntica (PASM) y la tinción de PAS. La

IF es positiva en forma difusa y generalizada tanto para los factores del complemento como para las inmunoglobulinas, extendiéndose desde el mesangio a todas las paredes capilares. La antifibrina también puede ser positiva en áreas con proliferación epitelial glomerulocapilar. La ME presenta gran distorsión mesangiocapilar con extensa interposición mesangial hacia las asas capilares y depósitos densos mesangiales subendoteliales, segmentarios intramembranosos y subpediculares.

Clase 5

Llamada nefritis membranosa o nefropatía membranosa (Fig. 1). Presenta lesiones morfológicas similares a la glomerulopatía extramembranosa ideopática.

Se clasifican aquí biopsias que presentan, en forma difusa y generalizada, depósitos densos subpediculares; éstos pueden encontrarse en una fase de evolución determinada (según esquema de Ehrenreich-Churg) (13) o existir simultáneamente más de una fase en la misma asa capilar. El mesangio es normal con ML. La IF es acentuadamente positiva para C₃ e inmunoglobulinas (esp. IgG) difusa y granular en todas las paredes capilares; es escasamente positiva en el mesangio. Con el ME, además de la lesión característica de todas las asas capilares, se observan muy escasos depósitos mesangiales. Algunos autores (14) aceptan para este grupo, cumplidos los requerimientos anteriores, la presencia de escasas lesiones inflamatorias mesangiocapilares y glomerulocapilares focales y segmentarias, hecho que también hemos observado.

Hasta aquí la clasificación de las glomerulopatías. La **inflamación intersticial** y la **esclerosis vascular** son evaluadas, de acuerdo a grados de intensidad arbitrarios, en leve, moderada y acentuada.

Comentario

1. La nefropatía lúpica se caracteriza, en general, por una gran variabilidad en la forma, extensión y evolución de la lesión glomerular. No se ha exagerado, quizás, al afirmar que el lupus es capaz de reproducir cualquier tipo de lesión inflamatoria glomerular. Esta gran diversidad de lesiones hace difícil su clasificación.
2. El compromiso glomerular es siempre difuso (en todos los glomérulos) y generalizado (en todo el glomérulo); esto se demuestra claramente en biopsias practicadas oportunamente y usando la IF y el ME. Las lesiones que se catalogan como focales (por comprometer sólo algunos glomérulos) y segmentarias (por comprometer sólo una parte de un glomérulo), habitualmente al ser examinadas con el microscopio de luz corresponden sólo a zonas de inflamación más acentuada y deberán describirse y cuantificarse para cada caso en particular en forma separada. Pueden encontrarse en las clases 2, 3, 4 y 5 de la clasificación de la OMS.
3. La inflamación glomerular lúpica cambia de tal modo su evolución natural, especialmente bajo la influencia del tratamiento, que de la lesión original puede llegarse a otra diferente que no permite determinar la precedente.
El paso de las clases dos a tres, cuatro o cinco u otras combinaciones han sido descritas en biopsias seriadas y ocurre en, aproximadamente, un 30% de los casos; la transformación es hacia una clase peor (por ej. de dos y cinco a tres o cuatro) en el 15% de los casos (15). Es útil tener por lo tanto una biopsia en el comienzo de la enfermedad o por lo menos de la nefropatía clínica. Las modificaciones producidas en la inflamación glomerular por el tratamiento inmunosupresor (corticoides, azatioprina, ciclofosfamida) son importantes y se manifiestan especial-

mente en una desaparición de los depósitos densos subendoteliales y mesangiales y en forma rápida de la inflamación intersticial y vascular, lo que coincide generalmente también con la normalización de los parámetros serológicos.

4. Se piensa que en la lesión glomerular lúpica pueden distinguirse tres mecanismos patogénicos, que a su vez podrían expresarse morfológicamente en forma diferente:

a) **la glomerulonefritis membranosa:** se debería al depósito de complejos inmunes circulantes pequeños, bajo los podocitos, fuera de la membrana basal, en forma similar a la glomerulopatía ideopática;

b) **la glomerulonefritis mesangial:** sería consecuencia de la presencia de complejos inmunes de mayor tamaño, que drenarían desde el lumen capilar a la lámina rara interna y de allí al mesangio; una exageración de este proceso llevaría a su acumulación en asas capilares (asas de alambre) y aún en el lumen capilar (trombos hialinos);

c) **la lesión segmentaria productiva** (proliferación celular) y/o **exudativa** (polinucleares y material denso), junto a alteraciones celulares (incluso necrosis), representaría otro tipo de reacción glomerular que evolucionaría hacia la fibrosis (neoformación de colágeno) (16).

Aparentemente, tanto la forma a) como la c) son más benignas que b); esta última, en su forma más completa (clásica glomerulonefritis lúpica), sería de peor pronóstico.

5. Indudablemente la clasificación de la OMS es útil, ya que permite realizar series comparativas, evaluar tratamientos, observar la evolución de las lesiones a través de biopsias

renales sucesivas (12). Sin embargo, adolece de pequeños defectos que pueden subsanarse agregando algunos detalles. No considera lo que se ha llamado lesiones glomerulares "activas" e "inactivas" (Tabla III). Es aconsejable evaluar con la ML la extensión de las lesiones "activas" con respecto de la superficie de corte total glomerular estudiada (Fig. 2). Es posible de esta manera orientar mejor un tratamiento más oportuno y adecuado. Un comentario especial merecen a nuestro juicio las adherencias glomérulocapsulares: siempre las evaluamos, expresándolas como un porcentaje del perímetro glomerular total, ya se encuentren en su forma inicial epitelial o en sus diversas etapas evolutivas hasta la fibrosis (Fig. 2); hemos encontrado que, cuando ellas exceden del 40% del perímetro glomerular, se asocian a un mal pronóstico (llevan a insuficiencia renal terminal en forma rápida). Ni la arteritis, ni la inflamación glomerular sin adherencia glomérulocapsular ocasionan una destrucción glomerular tan extensa y tan rápida.

TABLA III (11)

LESIONES GLOMERULARES "ACTIVAS" E "INACTIVAS" RENALES EN EL LEG

Lesiones activas

- ML** Hiper celularidad segmentaria o focal, con o sin polimorfonucleares, con distorsión de la arquitectura mesangiocapilar.
Necrosis segmentaria.
Cuerpos hematxilínicos.
Asas de alambre.
Trombo hialino.
Crecientes epiteliales.
Arteritis y/o degeneración fibrinoide arteriolar.
Inflamación productiva-exudativa periglomerular con o sin lesiones epiteliales tubulares.
- IF** Positividad difusa y acentuada, extensa, en asas de alambre, segmentaria en flóculos, en trombos intracapilares.
Positividad en crecientes.
Positividad en el intersticio.
Positividad arteriolar trans-mural.
- ME** Depósitos densos muy extensos: mesangiales, subendoteliales, subpediculares e intramembranosos.
Interrupción completa de la pared capilar.
Necrosis celular.
Lesiones alterativas celulares.
Lesiones vasculares y túbulo intersticiales.

Lesiones inactivas

- ML** Fibrosis periglomerular y/o intersticial.
Engrosamiento fibroso de la cápsula parietal de Bowman.
Fibrosis segmentaria glomérulo-capsular (adherencias fibrosas).
Crecientes fibrosas.
Esclerosis glomerular.
Arterioloesclerosis.
- IF** Negativa.
Restringida a área mesangial y muy poco acentuada.
- ME** Ausencia de depósitos densos o sólo vestigios de ellos en el mesangio y subpediculares aislados paramesangiales.
Neoformación de fibrillas colágenas mesangiales.
Aumento del espesor en la membrana basal.
Signos de isquemia relativa y colapso mesangiocapsular con neoformación de fibrilla colágena.

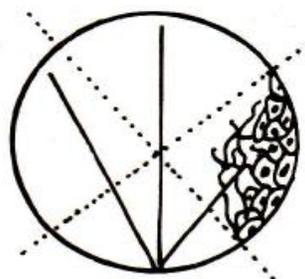
FIGURA 2
LESIONES FOCALES Y SEGMENTARIAS

AREA GLOMERULAR



$1/3$ DEL GLOMERULO = 33%

ADHERENCIA GLOM.-CAPSULAR



$1/4$ DEL PERIMETRO = 25%

Considerando estrictamente las lesiones focales y segmentarias glomerulares en ML (Tabla IV), hemos observado que éstas pueden presentarse en cualquier clase de compromiso glomerular de la clasificación de la OMS, de tal forma que nos parece poco justificado seguir manteniendo un grupo separado con estas características (Fig. 3) (17).

Es probable que los casos así clasificados antiguamente correspondiesen a algunos enfermos de las clases 2 y 3 de la OMS (sin distinción entre estos dos grupos), ya que su apreciación se basaba exclusivamente en sólo un pequeño sector de la inflamación glomerular.

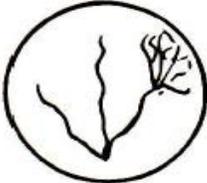
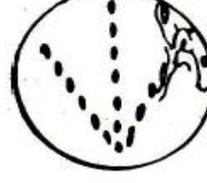
TABLA IV

LESIONES FOCALES Y SEGMENTARIAS GLOMERULARES EN EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (M. DE LUZ)

- Hiper celularidad segmentaria o focal con o sin poli-nucleares
- Necrosis - cuerpo hematxilínico - asa de alambre - trombo hialino y "sustancia fibrinoide"
- Adherencias epiteliales o fibrosas
- Fibrosis glomerular, periglomerular, segmentaria glomerular y engrosamiento fibroso de la C. Bowmann

FIGURA 3

FRECUENCIA DE LAS LESIONES FOCALES Y SEGMENTARIAS GLOMERULARES EN EL L.E.D. (MICROSCOPIA DE LUZ) (17)

GRUPO	Nº DE CASOS	CASOS CON LESIONES FOCALES Y SEGMENT.
1	1	—
2	4	 1
3	9	 5
4	28	 26
5	3	 2
TOTAL	45	34 (75%)

REFERENCIAS

1. Pirani C.L. y col.: The kidneys in systemic lupus erythematosus and other collagen diseases; recent progress. Chapter V p. 98-135 in "Kidney Disease: present status" ed. by J. Churg, B.H. Spargo, F.K. Mostoji and M.R. Abell, The Internat. Academy of Pathology Monograph vol. 20, Williams-Wilkins Co., 1979.
2. Spargo B.H. y col.: Systemic lupus erythematosus. p. 219-253 in "Renal biopsy pathology with diagnostic and therapeutic implications", J. Wiley Sons, N. York, 1980.
3. Wallace D.J. y col.: Systemic lupus erythematosus - survival patterns; experience with 609 patients. JAMA 245: 934-938, 1981.
4. Agnello V.: The immunopathogenesis of lupus nephritis. Advances in Nephrology vol. 6 ed. by Hamburger J., Crosnier J., Maxwell M.H., Cap. 6, Chicago. Year Book Medical Publ., 1976.
5. Cavallo T. y col.: Immunopathology of early and clinically silent lupus nephropathy. Am. J. Pathol. 87: 1-18, 1977.
6. Dubois E.L.: Lupus erythematosus. Los Angeles University of Southern California Press, 1976.
7. Koffler D.: Systemic lupus erythematosus. Scientific American 243: 40-49, 1980.
8. Cohen A.S. y col.: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull. Rheum. Dis. 21: 643-648, 1971.
9. Hill G.S. y col.: Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy. Am. J. Med. 64: 61-79, 1978.
10. Kaplan C. y col.: Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. Am. J. Pathol. 80: 227-234, 1975.
11. McCluskey R.T.: Lupus nephritis. Kidney Pathology Decennial 1966-1975, S.C. Sommers, p. 435-460, 1975.
12. Ginzler E.M. y col.: The natural history and response to therapy of lupus nephritis. Ann. Rev. Med. 31: 463-487, 1980.
13. Ehrenreich T. y col.: Pathology of membranous nephropathy. Kidney Pathology Decennial 1966-1975, S.C. Sommers, p. 389-433, 1975.
14. Cameron J.S. y col.: Systemic lupus with nephritis: a long-term study. Quat. J. Med. 48: 1-24, 1979.
15. Glasscock R.J. y col.: Glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. Am. J. Nephrol. 1: 53-67, 1981.
16. Grishman E. y col.: Focal segmental lupus nephritis. Clinical Nephrology 17: 5-13, 1982.
17. Jacobelli S. y col.: Nefritis lúpica: factores pronósticos. Rev. Med. Chile 190: 519, 1981.