

INSTITUTO DE NEFROLOGÍA “DR. ABELARDO BUCH LÓPEZ”

Nefritis lúpica: revisión de diferentes aspectos clínicos-patológicos

Dra. Yadira A. Morera Castro,¹ Dra. Lucía González Núñez,² Dr. Hilario Gómez Barry,³ Dra. María Antonia Guerrero,⁴ Dra. Lidia M. González González⁵ y Dra. Juana Duany Sánchez⁵

RESUMEN

Se estudiaron 382 pacientes a los cuales se les habían realizado biopsias en la institución en el período de los últimos 3 años. Fueron diagnosticados como nefritis lúpica 35 casos, lo que representa 9,16 %. Se observó un mayor número de casos en la tercera década de la vida con 34,28 %, el sexo que predominó fue el femenino con 29 casos. Se analizaron diferentes aspectos clínicos como: proteinuria que estuvo presente en 74,28 %, hipertensión arterial en 24,28 % y el síndrome nefrótico que se presentó en 37,14 % de los casos. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (1996) se observó del tipo II, 3 pacientes (8,57 %); del tipo III, 8 casos (22,8 %); del tipo IV, 18 casos (51,42 %) y del tipo V, 6 casos (17,14 %). Se observaron 13 casos con lesiones necrosantes activas y 10 pacientes mostraron lesiones activas y esclerosantes. En el estudio por inmunofluorescencia se observó: en el tipo II, IgG 66,66 %, IgM 66,66 %, IgA 100 %, C₃ 33,33 %; en el tipo III, IgG 62,5 %, IgM 25 %, IgA 25 %, C₃ 37,5 %, fibrina/fibrinógeno 12,5 %, C_{1q} 12,5 %; en el tipo IV, IgG 44,44 %, IgM 44,44 %, IgA 16,66 %, C₃ 11,11 %, fibrina/fibrinógeno 55,55 %, C_{1q} 55,55 %; en el tipo V IgG 50 %, IgM 50 %, IgA 50 %, C₃ 33,33 %, fibrina/fibrinógeno 16,66 %, C_{1q} 16,66 % y C₄ 16,66 %. El tipo morfológico de nefritis lúpica más frecuente resultó el tipo IV, la manifestación renal que más incidió fue la proteinuria, seguida de la hipertensión arterial y la hematuria. Se le realizaron estudios de microscopía electrónica, los cuales corroboraron lo antes expuesto en relación con la frecuencia, observándose depósitos electrón denso subendoteliales, intramembranosos (en forma de asa de alambre, subepiteliales y mesangiales) entre otras alteraciones.

PALABRAS CLAVE: nefritis lúpica; alteraciones clínicas y morfológicas.

ABSTRACT

A group of 382 patients to whom biopsy was carried out at the Institute of Nephrology. “Dr. Abelardo Buch López” in the 3 last years, were studied. Out of them 35 cases (9.16%) had a diagnosis of lupus nephritis. 12 of cases was observed in the third decade of live (30 years) 36,28% regarding sex, women prevailed with 29 cases (82,5%). Different clinical aspects were analysed: proteinuria was present in 74,28 % of cases, hypertension in 24,28% and nephrotic syndrome was present in 37, 14% of the patients. According to the classification of the World Health Organization (WHO) 1996, of the type II there were 3 patients (8,57%), of the type III 8 patients (22,8%) of the type IV 18 patients (51,42), 6 patients of the type V (17,14%). Active necrotizing lesion were found in 13 patients and 10 patients had active and sclerosing lesions. By means of the immunofluorescence study, it was observed in the type II, IgG 66,66 %, IgM 66,66 %, IgA 100 % C₃ 33,33% in the type III, IgG 62,5 %, IgM 25 %, IgA 25 %, C₃ 37,5 % fibrin/fibrinogen 12,5 % , C_{1q} 12,5% in the type IV, IgG 44,44 %, IgM 44,44 %, IgA 16,16 %, C₃ 11,11% fibrin/fibrinogen 55,55 %, C_{1q} 55,55% in the type V, IgG 50%, IgM 50%, IgA 50%, C₃ 33,33% fibrin/fibrinogen 16,66, C_{1q} 16,66% y C₄ 16,66%. The most frequent morphologic type of lupus nephritis was type IV, the renal disorder with higher incidence was proteinuria followed by hypertension and hematuria. Electronic microscopic studies were conducted which corroborated the above finding regarding frequency, dense subendothelial intramembranous electron deposits (with the shape of a wire loop, subepithelial mesangial) among other alterations.

KEY WORDS: Lupus nephritis; clinic and morphologic alterations.

¹ Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesora Asistente. Investigadora Agregada.

² Doctora en Ciencias Médicas. Investigadora Auxiliar.

³ Doctor en Ciencias. Profesor Titular en Anatomía Patológica.

⁴ Especialista de II Grado en Anatomía Patológica.

⁵ Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Profesora Asistente.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica que se presenta en cualquier edad, aunque la mayor frecuencia es en la tercera década de la vida con predominio en el sexo femenino.¹

El daño renal es una de las manifestaciones del LES, la frecuencia es de aproximadamente 90 % de los casos reportados, al valorar la biopsia renal; se plantea que en todos los pacientes con LES, aunque no tengan la evidencia clínica de daño renal, se constatan anormalidades en la biopsia renal con técnicas más especiales de inmunofluorescencia y microscopia electrónica.^{2,3}

Se ha demostrado que el lupus eritematoso sistémico está ligado a la herencia, el gen o los genes que determinan esta susceptibilidad está localizado sobre el cromosoma 6, muy próximo al complejo mayor de histocompatibilidad.¹ En el lupus eritematoso sistémico se producen alteraciones de la apoptosis,⁴ con posible disminución de la fagocitosis,⁵ lo que produce cambios cuantitativos en los nucleosomas; estos son los principales autoantígenos en esta entidad, también participan en la evolución de lesiones tisulares, especialmente glomerulonefritis.⁶

Se reporta^{7,8} que los nucleosomas contribuyen de forma importante al desarrollo de la nefritis lúpica. Los anticuerpos antinucleosomas forman inmunocomplejos *in situ* que se unen al componente de la MBG como el heparan sulfato;^{9,10} se activan los mediadores de lesión glomerular que actúan sobre las células mesangiales, endoteliales y epiteliales que desempeñan un papel muy importante en la proliferación y fibrosis que se observan en los diferentes estadios de la nefritis lúpica.^{2,11}

Los estudios por microscopio electrónico de la biopsia renal han probado su gran utilidad para identificar diferentes patrones de deposición de los inmunocomplejos, los que son diversos y aportan datos pronósticos no necesariamente relacionados con la clínica.⁶

Por estas manifestaciones los autores de este trabajo se motivaron a realizar esta investigación con los objetivos de:

– Conocer la incidencia de las diferentes variedades histológicas, según edad, sexo y raza.

- Determinar las manifestaciones clínicas asociadas a las diferentes variedades de nefritis lúpica.
- Correlacionar la expresión de los estudios inmunohistoquímicos realizados entre los diferentes tipos y determinar las características ultraestructurales más frecuentes.

MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas y los diagnósticos anatomopatológicos de 382 biopsias renales realizadas en el servicio de anatomía patológica del Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”, las cuales se estudiaron por microscopia óptica, inmunofluorescencia y algunos casos por microscopia electrónica de transmisión, según técnica convencional.

De los casos analizados se seleccionaron para este estudio 35 con diagnóstico de nefritis lúpica (39,16 %), se utilizó la clasificación morfológica de nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1995.¹²

Se agruparon según la variedad morfológica y teniendo en cuenta la edad, sexo y raza. Se estudiaron otras variables como hipertensión arterial, proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico, positividad a los antisueros IgG, IgM, IgA, fibrina/fibrinógeno, C₃, C₄ y C_{1q}. Los resultados se expresaron en tablas y figuras.

RESULTADOS

Durante el período estudiado en la institución se realizaron 382 biopsias, de las cuales se diagnosticaron como nefritis lúpica 35 (9,16 %). Al distribuirlas por edades se observó un mayor número de casos en la tercera década de la vida con 12 casos (36,28 %) (fig. 1); el sexo que predominó fue el femenino con 29 casos (82,5 %).

Según la clasificación morfológica de la OMS se observaron del tipo II, 3 casos (8,57 %); tipo III, 8 (22,8 %); del tipo IV, 18 (5,42 %); del tipo V, 6 (17,18 %). No se observaron casos tipo I y VI en este estudio (fig. 2).

Se analizaron los diferentes aspectos clínicos: la proteinuria estuvo presente en 24,28 %, la hematuria en 34,28 % y la hipertensión arterial en 42,85 %. Se manifestó con síndrome nefrótico 37,14 % (fig. 3).

Se observó una mayor incidencia en el tipo IV, que fue la variedad más frecuente.

En los estudios inmunohistoquímicos se observó (tabla):

- En el tipo II aparece la mayor positividad a las IgG, IgM, IgA.
- En el tipo IV y V se expresan todos los antisueros; alcanzan los mayores fibrina/fibrinógeno y los factores de complemento, lo cual coincide con la literatura.^{1,2}
- En el tipo III la IgG resultó la de mayor positividad.
- En el tipo IV la mayor positividad correspondió a fibrina/fibrinógeno y C_{1q}.
- Los casos de la clase V correspondieron a glomerulonefritis membranosa típica con alteraciones mesangiales difusas, hipocelularidad segmentaria y esclerosis.
- En las observaciones en el M/E se encontró en los casos II ligero ensanchamiento del mesangio con pequeños depósitos electrón denso y fusión de los pies de los podocitos.
- En la clase III además de las lesiones descritas anteriormente se observaron polimorfocitos y monocitos en la luz de algunos capilares y depósitos electrón denso subendoteliales.
- En la clase IV se observó marcado engrosamiento de las paredes de los capilares electrón denso subendoteliales intramembranosos y subepiteliales, con depósitos debido a la precipitación de inmunocomplejos, capilares con luces estrechadas y fusión de los pies de los podocitos, mesangio aumentado con depósitos muy electrón denso.

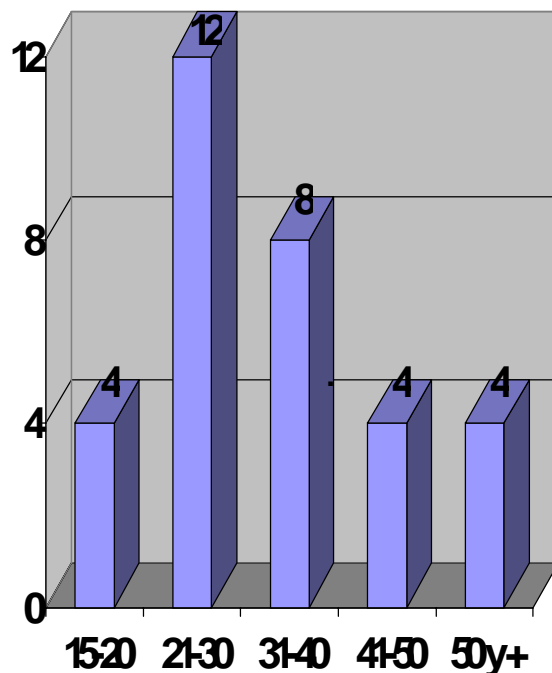


Fig. 1. Distribución de casos según grupos etáreos

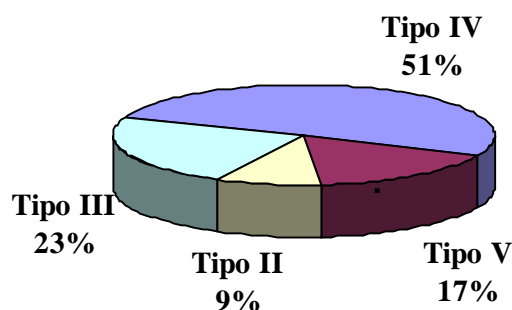


Fig. 2. Distribución del número de casos según tipo histológico

TABLA. Distribución de la expresión de los antisueros

Tipo	IgG	IgM	IgA	Fibrina/Fibrinógeno	C ₃	C ₄	C _{1q}
II	66,66 %	66,66 %	100 %	0	33,33 %		
III	62,5	25	25	12,5	37,5		12,5
IV	44,44	44,44	16,66	55,55	4,11		55,55
V	50	50	50	16,60	33,33	16,66	66,66

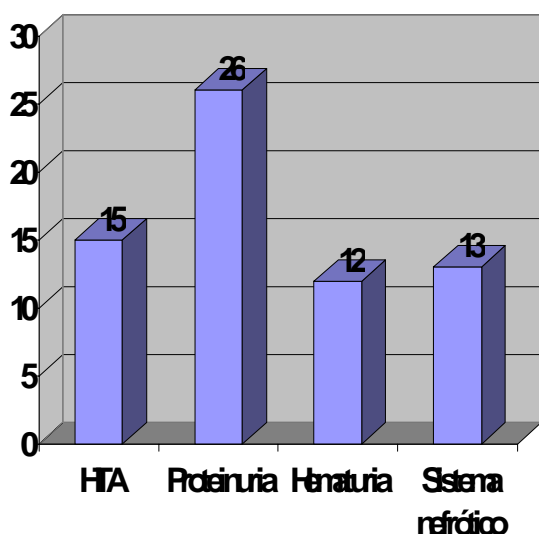


Fig. 3. Distribución de variables clínicas más frecuentemente encontradas

DISCUSIÓN

Con el microscopio óptico se comprueba que el riñón está afectado en 60 a 70 % de los casos, pero con la suma de los estudios de inmunofluorescencia y microscopía electrónica se observa que el tejido renal sufre algún tipo de alteración en casi todos los casos.¹³

La clasificación morfológica de la OMS reconoce VI patrones de afectación en la nefritis lúpica,¹² en este trabajo no se encontraron casos tipo I y tipo VI y el tipo más frecuente fue el IV con 51 % del total de casos diagnosticados (35 casos). Esta variedad según se reporta en la literatura¹⁴ es la más frecuente y la más grave y representa de 40 a 50 % de los pacientes, a los que se les realiza biopsia. Se asocia fuertemente con la proteinuria, el síndrome nefrótico y la hipertensión.¹⁴ Se expresa como una glomerulonefritis proliferativa difusa con proliferación de células endoteliales, mesangiales y en ocasiones epiteliales; a veces se observa necrosis fibrinoide, afecta ambos riñones y todos los glomérulos.¹⁵

En los estudios de inmunofluorescencia hubo una alta incidencia de IgG, fundamentalmente en los tipos IV y V, también fueron elevados los valores de complemento y fibrina-fibrinógeno.

De los casos, 17 % se expresó como glomerulonefritis membranosa con engrosamiento difuso de las paredes capilares y se asociaron con una alta frecuencia de proteinuria.

En los estudios por microscopía electrónica se observaron depósitos intramembranosos, subendoteliales y subepiteliales, algunos en forma de asa de alambre que indican un mal pronóstico.

Se concluye que:

- La nefritis lúpica es más frecuente en la tercera década de la vida y en el sexo femenino, no existe predilección racial.
- El tipo morfológico más frecuente en Cuba en el período estudiado fue el IV, no se reportaron casos del tipo I y VI.
- La proteinuria fue la manifestación más frecuente.
- La IgG alcanzó mayor expresión en el tipo II y III, mientras IgM e IgA fueron mayor en el tipo II. En el tipo IV y V hubo alta expresión de las inmunoglobulinas y alcanzaron mayor relevancia los factores del complemento y fibrina/fibrinógeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'meara IM, Brady HR, Brenner BM. Glomerulopathies associated with multisystem diseases. En: Harrison TR. Principles of International Medicine. New York: Mc Graw-Hill; 1988. vo2 p. 1548-9.
2. Adler ShG, Cohen AH, Glassock RJ. Secondary Glomerular Diseases. En: Barry M. Brenner (ed). The Kidney. 5 ed. Philadelphia: W.B. Saunders;1996. p.1498-516.
3. Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Haislett, J, Kastigarlan M. The Clinical and renal biopsy predictors of long term outcome. Lupus Nephritis O J Med 1989;72:779-833.
4. Conen J. Apoptosis. Immunol Today 1993;14:126.
5. Emlen W, Niebus J, Kadera R. Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. J Immunol 1994;152:3685.
6. Berden JHM. Lupus Nephritis. Kidney International 1997;52:538.
7. Van Bruggen MCJ, Kramers C, Hylkema MN, Smeenk RJT, Berden JHM, Significance of anti-nuclear and anti-extracellular matrix anti-antibodies for albuminuria in murine Lupus nephritis: a longitudinal study on plasma and glomerular elevates in MRL/Lpr mice. Clin Exp Immunol 1996;105:132-9.
8. Amoura Z, Chabre H, Koutouzov S, Lotton C, Cabrespines A, Bach JF, et al. Nucleosome restricted antibodies are detected before anti-DNA and/or antihistone antibodies in serum of MRL-Mp 1ps/1pr and +/+ mice, and are present in kidney elevates of Lupus mice with proteinuria. Arthritis Rheum 1994;37:1684-8.

9. Mohan C. Nucleosome, a major immunogen for pathogenic autoantibody inducing Tcells of Lupus. *J Exp Med* 1993;177:1367.
10. Van Bouggen MCJ. Decrease of heparan sulfate staining in the glomerular basement membrane in murine lupus nephritis. *Am J Pathol* 1995;146:753.
11. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patología estructural y funcional*. 6ed. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana; 2000:235-6.
12. Churg J, Bernstein J, Glossock RJ. *Lupus Nephritis in renal Diseases. Classification and Atlas of Glomerular Diseases*. New York, 1995.
13. Pollak VE, Pirani CL. *Lupus Nephritis*. En Wallace D J, Hahn BH. Editors. *Lupus Erythematosus*, 4 ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1993.
14. Kotzin BL. *Systemic Lupus Erythematosus*, cell 1996; 85:303.
15. Boumpas DT. *Systemic Lupus Erythematosus: emerging concepts*. *Ann Intern Med* 1995; 122:940.

Recibido: 20 de febrero de 2003. Aprobado: 29 de Abril de 2003.

DRA. YADIRA A. MORERA CASTRO. Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López ". Avenida 26 y Avenida Independencia, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: yadira.morera@infomed.sld.cu