

Nefritis lúpica. Unificar criterios: Una necesidad

ANTONIO FRAGA*
CARLOS LAVALLE
ROMEO GARCIA-TORRES y
EMILIO EXAIRE*

Debido a sus múltiples manifestaciones clínicas el lupus eritematoso sistémico (LES) puede ser atendido por diversos especialistas: internistas, reumatólogos, nefrólogos, cardiólogos, etc., lo que ha dado lugar a informes contradictorios en cuanto a la bondad del tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

Conscientes de que la nefropatía en el LES es una de las más frecuentes causas de morbilidad y mortalidad, resulta conveniente unificar tanto los criterios clínicos, como histopatológicos e inmunológicos, más aún cuando en las últimas décadas la aplicación de la inmunología y la microscopía electrónica han permitido un mejor entendimiento de la patología renal y una correlación clínico patológica adecuada.¹

La imagen histopatológica renal es muy variada tanto en morfología como en intensidad y la mayoría de los autores^{2,3} la han correlacionado con

el pronóstico a largo plazo, sin embargo, existen comunicaciones^{4,5} que parecen demostrar una utilidad mínima de la biopsia renal como indicador pronóstico en comparación con otros datos clínicos y de laboratorio. Así por ejemplo, se informa⁴ que la biopsia renal no aporta una información pronóstica adicional en tanto que la desaparición de la cilindruria, hematuria y albuminuria así como el retorno a los valores normales del complemento sérico, (C_3 y CH_{50}), correlaciona, lógicamente, con una mayor y mejor sobrevida de los pacientes en tratamiento.

No obstante, recientemente, Austin y col.⁶ demostraron una correlación perfecta entre la evolución y los hallazgos histológicos utilizando índices semicuantitativos de actividad y cronicidad, ya previamente utilizados por Morel-Maroger y col.⁷

Debe mencionarse además, que el estudio histopatológico puede ser útil no sólo para establecer el pronóstico, sino también para dilucidar el mecanismo del daño renal, para sentar bases racionales de tratamiento y valorar los resultados del mismo.⁸

Utilizando criterios clínicos como la disminución de la función, la presencia de proteinuria y la alteración en el sedimento urinario, el daño renal existe entre el 40 y 75 por ciento de los casos, más aún, se puede asegurar que el 50 por ciento de los pacientes con LES tiene o desarrollarán clí-

Recibido: 28 de mayo de 1984.

Aceptado: 5 de noviembre de 1984.

* Académico numerario.

Todos los autores, Servicio de reumatología, anatomía patológica y nefrología, Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

nicamente alteraciones renales, en cambio, las lesiones histopatológicas están presentes en más del 90 por ciento de los casos, lo que nos demuestra que la nefropatía en LES no es apreciada correctamente cuando se aplica sólo el criterio clínico.¹⁰

Aunque es casi universal la presencia del daño renal en los pacientes con LES, en nuestra experiencia llama la atención que solamente el 3 por ciento iniciaron su cuadro con manifestaciones en otros territorios de su economía. Por otra parte, aunque de manera excepcional, algunos pacientes jóvenes con síndrome nefrótico con glomerulonefritis membranosa como única manifestación, desarrollan posteriormente un cuadro clínico florido de LES.¹¹

El daño tisular en LES es mediado por mecanismos fisiológicos, hematológicos, vasculares e inmunológicos. De estos últimos, dos han sido confirmados: el desarrollo y depósito de complejos inmunes circulantes¹² y la formación *in situ* de dichos complejos³ ambos dependientes de complemento. El complejo terminal del complemento formado por las fracciones C₅b, C₆, C₇, C₈ y C₉, puede ser mediador de citotoxicidad y se ha denominado complejo de ataque de membrana. Un tercer mecanismo sería el mediado por células y en él, el linfocito T efector conllevaría al daño tisular.¹³

Aún existen interrogantes parcial o incompletamente resueltas en cuanto al daño renal:

¿Cuál es la prevalencia de los distintos patrones histológicos?

¿Qué evolución tienen a largo plazo las formas benignas de daño renal?

¿Con qué frecuencia existen cambios del patrón histopatológico?

¿Cuál es el valor de los datos histopatológicos o de laboratorio en cuanto al pronóstico?

¿Podemos, tomando en cuenta el daño renal y su relación con el cuadro clínico, establecer subgrupos clínicos? y finalmente,

¿Cuál es la conducta terapéutica apropiada?

Con objeto de dar respuesta a las preguntas anteriores es indispensable unificar la clasificación del daño renal, aplicando los criterios de la Organización Mundial de la Salud,¹⁴ que incluyen los aspectos histopatológicos en microscopia de luz, las alteraciones ultramicroscópicas y la inmunofluorescencia, para puntualizar el grado y tipo de la lesión renal. Aunando a lo anterior los datos clínicos y serológicos habituales, podríamos tener una buena base para reclasificar la experiencia de los distintos centros y programar estudios prospectivos que

nos aclaren las interrogantes planteadas previamente.

La clasificación de la OMS incluye los siguientes grupos:

I. *Glomerulitis mesangial o mesangiopática*. Incluye el subgrupo 1A en el que no se demuestran alteraciones histológicas en microscopia de luz, pero que la inmunofluorescencia revela depósitos de inmunoglobulinas y complemento de localización puramente mesangial y que al microscopio electrónico se observan como depósitos electrodensos de localización similar. Y al subgrupo 1B que muestra hiper celularidad moderada e irregular segmentaria, focal o difusa en el mesangio y depósitos de inmunorreectores en estas áreas, pudiendo existir o no cambios leves tubulares, vasculares y/o intersticiales.

II. *Glomerulonefritis proliferativa focal o segmentaria*. En esta variedad, además de los cambios mesangiales, menos del 50 por ciento de los glomérulos presentan lesiones segmentarias con proliferación intra y extracapilar, necrosis, cariorrexis, depósitos subendoteliales y mesangiales, además de cambios extraglomerulares habitualmente moderados. La inmunofluorescencia revela depósitos mesangiales difusos y subendoteliales segmentarios; pueden encontrarse también depósitos extraglomerulares escasos y en focos.

III. *Glomerulonefritis proliferativa difusa*. En este tipo de lesión se observan cambios similares a los anteriores pero más del 50 por ciento de los glomérulos están afectados; la alteración incluye la superficie total del glomérulo, la proliferación endo y extracapilar es más intensa y los depósitos son abundantes y difusos, de localización mesangial y subendotelial, dando lugar a las llamadas asas de alambre y trombos de fibrina. Es en esta forma histológica en la que se pueden demostrar los cuerpos hematoxilínicos. Las alteraciones tubulointersticiales y vasculares suelen ser importantes. La inmunofluorescencia manifiesta la presencia de casi todos los inmunorreagentes utilizados: IgA, IgG, IgM, C₃, C₄, C₁q y fibrinógeno, con mayor intensidad, profusión y frecuencia IgG y C₁q; su localización no sólo es glomerular (mesangiocapilar), sino extraglomerular, peritubular y en vasos.

IV. *Glomerulonefritis membranosa*. Esta imagen histológica exhibe una celularidad glomerular normal o ligeramente aumentada en el mesangio, los capilares se encuentran uniformemente engro-

sados debido a la presencia de abundantes depósitos subepiteliales y mínimos o nulos en el mesangio. Los cambios tubulointersticiales y vasculares suelen ser poco importantes, a menos que se presente trombosis de vena renal.

Correlación clinicopatológica

Glomerulitis mesangial:

Su frecuencia varía del 20 al 40 por ciento (Cuadro 1, Fig. 1), en algunos casos se ha detectado aun en ausencia de cuadro clínico. En este tipo de lesión es rara la hipertensión arterial. En cerca de

se mantiene sin cambios a largo plazo. La sobrevida a 5 años varía del 80 al 90 por ciento y la mayor mortalidad en estos pacientes es secundaria a infección. Ocasionalmente se puede encontrar en biopsias repetidas evolución a proliferativa focal o difusa y con menor frecuencia membranosa, lo que se manifiesta clínicamente con un incremento de la proteinuria.¹⁷

Glomerulonefritis proliferativa focal:

Su frecuencia varía entre el 10 y 20 por ciento de los pacientes (Cuadro 2, Fig. 2) y de ellos, el 20 por ciento cursa con hipertensión arterial.¹⁸

CUADRO 1

CARACTERISTICAS CLINICAS Y TERAPEUTICAS DE LA GLOMERULITIS MESANGIAL

Cuadro clínico	Tratamiento
Frecuencia: 20 a 40 por ciento	Sostén
Ausencia de manifestaciones clínicas en algunos casos	Dosis bajas de esteroides
Proteinuria y hematuria discretas 50 por ciento	Dudosa utilidad de inmunodepresores
Pruebas de funcionamiento renal normales	Indometacina (?)
Síndrome nefrótico: generalmente ausente	Individualizar y considerar actividad sistémica
Transformación a otra nefropatía: ocasional	
Sobrevida a 5 años: 90 por ciento	



FIG. 1. Glomerulopatía mesangiopática. Se aprecia el mesangio agrandado por aumento de su matriz, hiper celularidad mínima y depósitos anormales. A 25X tricrómico de Masson.

la mitad de los casos la hematuria, leucocituria y proteinuria, si están presentes, son mínimos y las pruebas de función renal son normales. Las células LE, al igual que los anticuerpos antinucleares y el DNA son positivos en más de la mitad de los casos.

La evolución de la nefropatía mesangial es por lo general estable¹⁶ y a pesar de que la hematuria y la leucocituria son persistentes, la función renal

Las alteraciones del sedimento urinario existen desde el inicio en más de la mitad de los casos y la proteinuria es aun más frecuente. Sin embargo, sólo un pequeño grupo presenta síndrome nefrótico o disminución ligera de la función renal.

Las células LE son positivas en un alto número de pacientes, los anticuerpos antinucleares están universalmente presentes y la hipocomplementemia es habitual.

En la evolución a largo plazo la mayoría de los pacientes persisten con proteinuria mínima y menos del 10 por ciento llega a síndrome nefrótico.¹⁹ El 50 por ciento muestra deterioro de la función renal y el 20 por ciento progresa hacia la insuficiencia renal crónica. Histológicamente se puede observar el cambio de la lesión en un 10 por ciento de los casos hacia la proliferativa difusa,²⁰ lo que correlaciona clínicamente con un aumento importante en la proteinuria y ensombrece el pronóstico. La sobrevida a 5 años es del 50 por ciento.

Glomerulonefritis proliferativa difusa:

En este grupo (Cuadro 3, Fig. 3), la hipertensión arterial se encuentra en más del 70 por ciento de los pacientes y casi todos presentan hematuria, leu-

CUADRO 2
NEFROPATIA PROLIFERATIVA FOCAL.

<i>Cuadro clínico</i>	<i>Tratamiento</i>
Frecuencia: 10-20 por ciento Hipertensión arterial: 40 por ciento Proteinuria y hematuria: frecuente Anormalidad temprana de las pruebas de funcionamiento renal Síndrome nefrótico: alrededor del 10 por ciento Complemento bajo: habitual Transformación a otra nefropatía: 10 por ciento Sobrevida a 5 años: 90 por ciento	Sostén: dieta, reposo, antihipertensión, etc. Dosis altas de esteroides (-40 mg) Inmunodepresores: Ciclofosfamida (50-150 mg/día) Azatioprina (50-150 mg/día) Individualizar y considerar actividad sistémica



FIG. 2. Glomerulonefritis proliferativa segmentaria. Se observa una lesión segmentaria, necrosante, fibrocelular que ocupa dos lobulillos. A 10X hematoxilina-eosina.

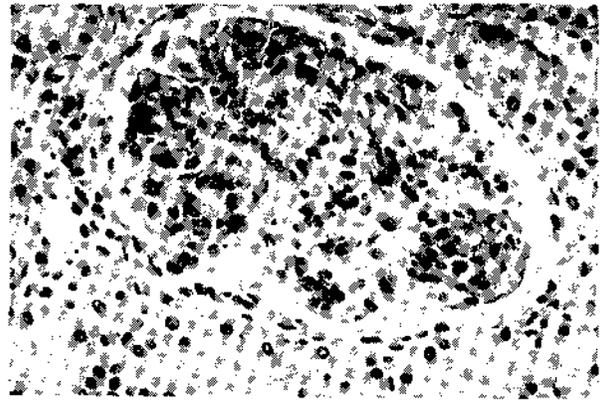


FIG. 3. Glomerulonefritis proliferativa difusa. Hay proliferación celular importante, focos de necrosis, cariorraxis y cuerpos hematoxilílicos. A 25X hematoxilina-eosina.

CUADRO 3
NEFROPATIA PROLIFERATIVA DIFUSA

<i>Cuadro clínico</i>	<i>Tratamiento</i>
Frecuencia: 50-80 por ciento Hipertensión arterial: 70 por ciento Proteinuria y hematuria: es la regla Síndrome nefrótico: 50-60 por ciento Insuficiencia renal inicial: 40-50 por ciento Anticuerpos antinucleares y DNA: es la regla Complemento bajo Sobrevida a 5 años: 40 por ciento	Sostén: dieta, reposo, antihipertensivos, etc. Dosis altas de esteroides (+ 40 mg) Inmunodepresores: Ciclofosfamida (50-150 mg/día) Azatioprina (50-150 mg/día) Individualizar y considerar actividad sistémica Tratamientos experimentales (?)

coicuria y proteinuria importante.⁸ La función renal se encuentra disminuída, las células I.E son positivas en tres cuartas partes de los pacientes y la presencia de anticuerpos antinucleares y DNA es la regla, al igual que la disminución del complemento sérico.

En la lesión glomerular se ha descrito como dato más frecuente el depósito de IgG y en nuestra experiencia, además C₁q. Durante la evolución de este tipo de nefropatía el 75 por ciento de los pacientes desarrollan síndrome nefrótico y de éstos más del 60 por ciento avanzan hacia la insuficiencia renal crónica y fallecen por la nefropatía, o

por complicaciones neurológicas o infecciosas ocasionadas por la terapéutica.

La sobrevida de este grupo a 5 años es del 30 al 43 por ciento.²¹ En algunos casos se puede añadir la nefritis intersticial, como parte de la actividad inmunológica de la nefropatía y desde luego ensombrece el pronóstico.

Nefropatía membranosa:

Se encuentra entre el 5 y 20 por ciento de los pacientes²² (Cuadro 4, Fig. 4). La frecuencia de hipertensión arterial es mínima. El sedimento uri-

nario es anormal en más de la mitad de los pacientes. La proteinuria es muy importante y de hecho desde el inicio del padecimiento puede presentarse el síndrome nefrótico en más del 50 por ciento de los casos. La función renal habitualmente permanece estable o discretamente disminuida, las células LE, los anticuerpos antinucleares y el DNA se encuentran en menos de la mitad de los pacientes, con gran frecuencia el complemento es normal.

Por lo general no existe cambio a otro tipo de lesión. Su pronóstico a largo plazo es con supervida del 60 al 80 por ciento a 10 años. En este grupo de pacientes la trombosis venosa renal se

presenta con relativa frecuencia.²⁸ Esta complicación es consecuencia del desequilibrio de los factores de la coagulación, puede pasar asintomática, pero por lo general se manifiesta con aumento de la proteinuria y presencia de dolor lumbar. La causa de muerte es habitualmente alguna complicación extrarrenal.²⁴

Nefropatía tubulointersticial:

La nefropatía tubulointersticial (Cuadro 5, Fig. 5) ha sido informada en LES.^{16, 26} Recientemente se ha hecho hincapié en la importancia del daño provocado por la actividad inmunológica de las células

CUADRO 4
NEFROPATIA MEMBRANOSA

Cuadro clínico	Tratamiento
Frecuencia: 5-20 por ciento Proteinuria presente Síndrome nefrótico inicial: 50 a 75 por ciento Alteraciones pruebas funcionales: ocasional Complemento bajo: raro Transformación a otra nefropatía: rara Trombosis de vena renal Supervida a 5 años: más del 80 por ciento	Sostén Esteroides a dosis mínimas o no necesarias No inmunodepresores Individualizar y considerar actividad sistémica

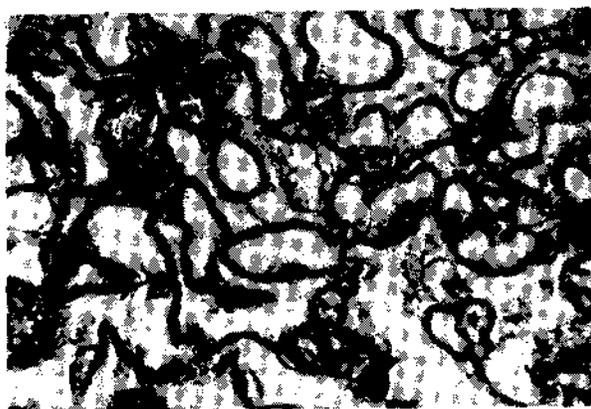


FIG. 4. Glomerulonefritis membranosa. Las membranas basales de los capilares glomerulares muestran las espículas características de la fase evolutiva II. A 100X, Jones.

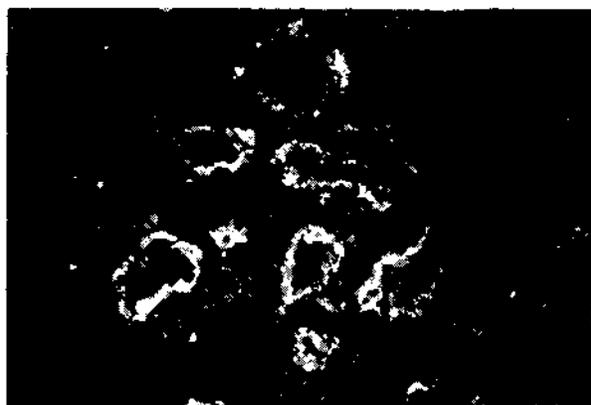


FIG. 5. Depósitos granulares difusos de C₁q peritubulares en un caso con daño tubular intersticial. 25X anti C₁q acoplado con TGF.

CUADRO 5
NEFRITIS TUBULO-INTERSTICIAL

Cuadro clínico	Tratamiento
Frecuencia: no determinada Ausencia de manifestaciones clínicas en algunos casos Mínima proteinuria y hematuria Pruebas de funcionamiento renal normales Se puede presentar aunado a GPD o GPF Supervida a 5 años: no determinada	Sostén Dudosa utilidad de esteroides Inmunodepresores y esteroides cuando está aunado a otra nefropatía Individualizar y considerar actividad sistémica

las T en el intersticio renal debido al depósito de inmunoglobulinas sobre la membrana basal tubular o a la acción del complejo de ataque de membrana que condiciona citotoxicidad^{21, 25}. Su frecuencia y sobrevida a 5 años no ha sido determinada. La hipertensión arterial está ausente y de existir debe sospecharse participación glomerular. El sedimento urinario es escaso, rara vez existe hematuria y la proteinuria es moderada. La función permanece estable.

Glomerulopatía mixta:

Aunque no es propiamente una entidad definida en ella se observan alteraciones glomerulares múltiples, en ocasiones presentes aun en un mismo glomérulo y variables de un glomérulo a otro. Se puede encontrar proliferación mesangial difusa, proliferación extracapilar, lesiones segmentarias, cambios membranosos, datos de vasculitis y/o coagulación intravascular con depósito de fibrinógeno. Este tipo de daño se encuentra entre el 10 y el 20 por ciento de los casos y su pronóstico depende de la severidad de la lesión.²¹

TRATAMIENTO

Múltiples modalidades terapéuticas han sido utilizadas en la nefropatía del LES con resultados en ocasiones controvertidos, en parte debido a la falta de unificación de criterios clinicopatológicos y a la variedad de procesos involucrados en la producción de la nefropatía. Podemos afirmar que la presencia de daño glomerular proliferativo difuso requiere de un tratamiento vigoroso a base de corticoesteroides e inmunodepresores. Sin embargo, no existe un criterio uniforme acerca de la dosis ideal de los primeros o el tiempo de administración de los segundos.

En los casos en que a pesar de la medicación convencional existe progresión de la nefropatía o de las manifestaciones extrarrenales, se han utilizado tratamientos experimentales (Cuadro 6) del tipo de: terapia intermitente masiva (TIM) con metilprednisolona (MP), plasmaféresis, hemodiálisis y trasplante renal con resultados variables. Su indicación está basada, más que en la necesidad de obtener una respuesta temprana bien planeada cuando todavía existe la posibilidad de revertir el proceso de deterioro renal, en la angustia tardía del clínico.

CUADRO 6

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES PARA LAS NEFROPATIAS PROLIFERATIVAS

Lesión renal	Tratamiento
Proliferativa focal	TIM con MP
o	Plasmaféresis
proliferativa difusa	Inmunomoduladores
	Anticuerpos monoclonales
	Diálisis, trasplante, etc.

El adoptar una clasificación uniforme no sólo permitirá obtener la información epidemiológica necesaria, sino que además igualará los criterios terapéuticos y permitirá la realización de los estudios experimentales multicéntricos, con lo cual se obtendrá el avance largamente esperado de un mejor conocimiento y de una terapéutica adecuada del paciente con LES.

REFERENCIAS

- BALDWIN, D. S.: *Clinical usefulness of the morphological classification of lupus nephritis*. Am. J. Kidney Dis., 1982; 2: (suppl. 1) 142.
- POLLAK, V. E.; PIRANI, C. L. y SCHWARTZ, F. D.: *The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus*. J. Lab. Clin. Med., 1964; 63: 537.
- ZWEIMAN, B.; KORNBLUM, J.; CORNOG, J. y HILDRETH, E. A.: *The prognosis of lupus nephritis: Role of clinical pathologic correlations*. Ann. Int. Med., 1967; 69: 441.
- WHITING-O'KEEFE, Q.; HENKE, J. E.; SHEARN, M. A.; HOOPER, J.; BIARA, C. G. y EPSTEIN, W. V.: *The information content from renal biopsy in systemic lupus erythematosus: stepwise linear regression analysis*. Ann. Int. Med., 1982; 96: 718.
- WHITING-O'KEEFE, Q.; RICARDI, P. J.; HENKE, J. E.; SHEARN, M. A.; HOOPER, J. y EPSTEIN, W. V.: *Recognition of information in renal biopsies of patients with lupus nephritis*. Ann. Int. Med., 1982; 96: 723.
- AUSTIN, H. A.; MUENZ, L. R.; JOYCE, K. M.; ANTONOVYCH, T. A.; KULLICK, M. E.; KLIPPEL, J. H.; DECKER, J. L. y BALOW, J. E.: *Pronostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data*. Am. J. Med., 1983; 75: 382.
- MOREL-MAROGER, MERY, J. P.; DROZ, D.; GODIN, M.; VERROUST, P.; KOURILSKY, P. y RICHET, G.: *The course of lupus nephritis: contribution of serial renal biopsies*. Adv. Nephrol., 1976; 6: 79.
- MC GLUSKEY, R. T.: *The value of the renal biopsy in lupus nephritis*. Arthritis Rheum., 1982; 25: 867.
- FRIES, J. y HOLMAN, H.: *Systemic lupus erythematosus: A clinical analysis*. Filadelfia, W. B. Saunders, 1975.

10. KOFFLER, D.; AGNELLO, V.; CARR, J. y KUNKEL, H. G.: *Variable patterns of immunoglobulins and complement deposition in the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus*. Amer. J. Pathol., 1969; 56: 305.
11. BALDWIN, D. S.; GLUCK, M. C.; LOWENSTEIN, J. y GALLO, G. R.: *Lupus nephritis clinical course as related to morphologic forms and their transitions*. Am. J. Med., 1977; 62: 12.
12. DIXON, F. J.: *Glomerulonephritis and immunopathology*. En: Good, R. A.; Fisher, D. W. y Sinauer, eds. Immunobiology, Stanford, 1971.
13. MC CLUSKEY, R. T.: *Evidence for an immune complex disorder in systemic lupus erythematosus (SLE)*. Am. J. Kidney Dis., 1982; :2 (suppl. 1) 119.
14. MC CLUSKEY, R. T.: *Lupus Nephritis*. En: Kidney Pathology Decennial 1966-1975. Nueva York, Ed. Sommers, S. C., 1975. Pág. 435.
15. MAHAN, S. K.; ORDÓÑEZ, N. G.; FECTELSON, P. J.; LIM, V. S.; SPARGO, B. H. y KATZ, A. I.: *Lupus Nephropathy without clinical renal involvement*. Medicine, 1977; 56: 493.
16. APPEL, G. B.; SILVA, F. G.; PIRANI, C. L.; MELTZER, J. L. y ESTES, D.: *Renal involvement in systemic lupus erythematosus: A study of 56 patients emphasizing histologic classification*. Medicine, 1978; 57: 371.
17. CHEATUM, D. E.; HURD, E. R.; STRUNK, S. W. y ZEFF, M.: *Renal histology and clinical course of systemic lupus erythematosus. A prospective study*. Arthritis Rheum., 1973; 16: 670.
18. MAGIL, A. B.; BALLON, H. S. y ARGUS, R.: *Focal proliferative lupus nephritis*. Am. J. Med., 1980; 72: 620.
19. BALDWIN, D. S.; LOWENSTEIN, J.; ROTHFIELD, N. F.; GALLO, G. R. y MC CLUSKEY, R. T.: *The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis*. Ann. Internal Med., 1970; 73: 929.
20. MAHAJAN, S. K.; ORDÓÑEZ, N. G.; SPARGO, B. A. y KATZ, A. I.: *Changing histopathology patterns in lupus nephropathy*. Clin. Nephrol., 1978; 10: 1.
21. DECKER, J. L.; STEIMBERG, J. L.; PLOTZ, P. H.; BOLOW, J. E. y KLIPPEL, J. H.: *Systemic lupus erythematosus: Evolving concepts*. Ann. Internal Med., 1982; 97: 587.
22. POLLAK, V. E. y PIRANI, C. L.: *Renal histologic findings in systemic lupus erythematosus*. Mayo Clin. Proc., 1969; 44: 630.
23. MONTEON, F.; GUTIERREZ, S.; TREVIÑO, A.; SCHETTINO, M. A.; EXAIRE, E.; PEREZ, A.; MANCILLA R. y GARCIA TORRES, R.: *Remission of the nephrotic syndrome and renal vein thrombosis treated with thrombectomy and anticoagulant*. Kidney Int., 1983; 23: 139.
24. DUBOIS, E. L.; WIERCHOWIEKI, M.; COX, M. B. y WEINER, J. M.: *Duration and death in systemic lupus erythematosus: An analysis of 249 cases*. JAMA, 1974; 227: 1399.
25. BRENTJENS, I.; SEPULVEDA, M. y BALIAH, T.: *Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus*. Kidney Int., 1975; 7: 342.