

HOSPITAL MILITAR CENTRAL "DR. CARLOS J. FINLAY"

Valor de la biopsia renal en el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico

Dr. Carlos B. Alvarez Carballo, Dr. Osvaldo González Ramos, Mayor (SM) Dr. Ricardo A. Ortiz Puertas, Cap. (SM) Dr. Manuel Vales García, Int. Augusto C. Cruz García

Alvarez Carballo, C. B. y otros: *Valor de la biopsia renal en el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico.*

Se realizaron biopsias en riñón a 6 pacientes ingresados con el diagnóstico presuntivo de lupus eritematoso sistémico, (LES). Se tomó como criterio para esto el adoptado por la American Rheumatology Association (ARA) en 1982. Se correlacionaron parámetros clínicos incluyendo el tiempo de evolución en las manifestaciones iniciales de los pacientes, se realizó estudio humoral con inclusión de estudios inmunológicos y de función renal y se correlacionaron los resultados encontrados con los hallados en el estudio del tejido renal obtenido por biopsia. Se concluye que la biopsia renal es un estudio de gran utilidad en los pacientes en que el LES se plantea como entidad que se debe descartar.

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad polietiológica e igualmente polimorfa en sus manifestaciones clínicas. Se caracteriza por afectar grandes sistemas como: piel, músculos, articulaciones, serosas, corazón, pulmones, sistema nervioso central y riñones. Es distintivo de esta entidad la evolución con exacerbaciones y remisiones frecuentes.¹⁻² Constituye un hecho que el mecanismo inmune es el responsable de la mayoría de las manifestaciones de la enfermedad.

El término 'lupus' (del latín, lobo) se emplea desde 1230, pero es en 1851 que Cazenave utiliza por primera vez la denominación *lupus erythemateux*, y Kaposi, en 1872, menciona la afectación sistémica.¹ La enfermedad no constituye de ninguna manera

una rareza, no obstante, su prevalencia o incidencia ha sido poco informada. Para algunos autores 86 de 1 en 1 000 habitantes, mientras que para otros oscila entre 2-3 por 100 000 habitantes.³ En nuestro país hasta este momento, la frecuencia de la enfermedad no ha sido establecida.

Muchos autores se han referido en diversas oportunidades a la participación renal en el LES. Su frecuencia fue señalada en 1920 por *Kleith* y en 1922 por *Rowntree*; igualmente *Libman* y *Sach*, en 1924, entre otros. La incidencia actual de daño renal en el curso de la enfermedad, algunos investigadores la consideran entre el 50-75% de los pacientes^{1,3,4}. La aplicación renal en el LES puede resultar en una elevada y significativa morbilidad y mortalidad.⁵

A pesar de los estudios exhaustivos realizados hasta el presente, muchos aspectos del trastorno renal en el curso de la afección quedan aún oscuros, particularmente la evolución histórica de la nefritis lúpica. El pronóstico del LES está dado en la mayoría de los casos por la gravedad de la afección renal.⁵

El daño renal, para algunos autores, sobreviene en el 50% de los casos, después de 2 años instalada la enfermedad, aunque no es infrecuente que la afección renal la descubra.^{2,5,6} La nefropatía lúpica puede manifestarse con un variado pleomorfismo, desde una proteinuria aislada hasta una insuficiencia renal terminal o un síndrome nefrótico.

Según algunos investigadores, la aparición de nefritis en los inicios de la enfermedad le confiere a ésta un mal pronóstico, para otros ello no ocurre necesariamente así.

Desde las descripciones iniciales hechas por *Klemperes*, en 1941, sobre los cambios morfológicos y microscópicos de pacientes con LES y con daño renal, hasta la fecha, muchas han sido las clasificaciones que se han sucedido y surgido tratando de correlacionar los hallazgos histopatológicos con el curso clínico de la enfermedad. El empleo cada vez más frecuente de la biopsia renal en los pacientes afectados por esta entidad, que presenten o no signos de participación renal, ha facilitado o permitido conocer el grado de afección del riñón y, sobre ésta, iniciar una terapéutica adecuada.

La presencia de cambios histopatológicos en el riñón y su demostración mediante biopsia renal, no es específica del LES; sin embargo, la concurrencia de síntomas y signos clínicos, trastornos serológicos sugestivos de la enfermedad, más una biopsia renal que muestre algunas de las variantes de la lesión lúpica, son suficientes para establecer el diagnóstico.^{5,7,8-14}

La glomerulonefritis lúpica (GN) se puede presentar en 4 formas bien definidas.¹⁰

1. GN con daño mínimo mesangial.
2. GN proliferativa focal.
3. GN proliferativa difusa.
4. GN extramembranosa.
- 5.

La GN proliferativa difusa es la que con peor pronóstico se comporta, según el criterio de la mayoría de los investigadores, ya que el síndrome nefrótico, la hipertensión

y la uremia son frecuentes. La mortalidad es superior al 60% a los 3 años de evolución.^{3,7}

Era una creencia muy extendida hasta hace poco, que las transiciones de una clase histopatológica a otra, en el curso de la nefritis lúpica eran poco frecuentes. La experiencia adquirida en los últimos años con el empleo de mejores técnicas de diagnóstico y las biopsias renales repetidas, ha demostrado que sí ocurren transformaciones de un tipo de GN a otra (tomando como patrón la clasificación propuesta por *Pirani* y *colaboradores* y adoptada por la OMS y no constituye la continuidad de una misma nefropatía, agravada progresivamente.⁵

Muchos médicos dedicados al estudio de las enfermedades sistémicas, incluyen la realización de biopsia renal como un examen más en los pacientes afectos de alguna conectivopatía, particularmente el LES.⁹ Incluso, varios de ellos preconizan la repetición de la biopsia renal con el fin de conocer el estadio evolutivo de la GN, ya que con las manifestaciones clínicas y los trastornos de laboratorio, resulta imposible predecir si se ha efectuado alguna transformación en el riñón enfermo. Ello redundará, en definitiva, en beneficio para el paciente al permitir establecer toda una serie de criterios para el tratamiento adecuado.

Debido a las razones anteriormente expuestas, nos hemos motivado a efectuar el presente estudio.

MATERIAL Y METODO

Se realizó biopsia renal percutánea a 6 pacientes ingresados en el Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay", que tenían diagnóstico sospechado de LES. Clínicamente se tomaron en cuenta los criterios adoptados por la *American Rheumatology Association* (ARA) en 1982.

METODO

Estudio clínico

Se incluyó bajo este acápite la edad, sexo, raza, y tiempo de evolución en cada paciente.

Estudio humoral

1. *Investigaciones generales.* Hemograma, leucograma, eritrosedimentación, urea, proteínas totales y fraccionadas, así como electroforesis de proteínas.
2. *Inmunología.* Se hizo determinación de anticuerpos antinucleares an i- DNA nativo en el Instituto de Hematología e Inmunología, células LE en nuestro hospital al igual que factor reumatoideo.
3. *Estudio de la función renal.* Se consideraron las concentraciones sericas de creatinina, ácido úrico; también se realizó filtrado glomerular proteinuria de 24 horas, recuento de Addis y parcial de orina. Basado en los criterios expresados por *Rotes Querol* para diagnosticar enfermedad renal, consideramos como patológicos:
 - a) Proteinuria mayor de 250 mg/24 h.
 - b) Hematuria microscópica.

- c) Creatinina superior a 1,2 mg/ml.
- d) Biopsia renal anómala en ausencia de nefropatía clínica.

Estudio morfológico

La biopsia renal se realiza siguiendo la técnica introducida por *Pérez Arara* en 1949 y con modificaciones del profesor *Buch*; como medio de localización renal se utiliza ultrasonido con un equipo Toshiba Sonolayer sal-30A. La obtención de la muestra se hace con un trocar de Silverman No. 18, mediante punción percutánea sobre el riñón izquierdo. La fijación se hace en líquidos de conservación (*Dubois-Brasil*) y parafina. Se examinaron en el microscopio de luz en corte fino (2 mieras), se colorearon con hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS) y plata metanamina de Jones. Se examinaron por un solo patólogo y un nefrólogo, con el empleo de la calificación histopatológica adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS):³⁵

- I. Riñón normal.
- II. Glomerulonefritis
 - a) mesangial
 - b) cambios mínimos.
- III. Glomerulonefritis proliferativa focal.
- IV. Glomerulonefritis proliferativa difusa o severa.
- V. Glomerulonefritis membranosa o extramembranosa.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla 1 podemos apreciar que todos los pacientes son del sexo femenino, lo que está en plena correspondencia con lo informado por la literatura. Las edades oscilan entre los 21 y los 44 años, con un promedio de 30,8 años. No existe una diferencia significativa entre las razas, lo que no coincide en este aspecto con la mayoría de los autores, que dan una incidencia algo superior en la raza negra;⁶ ello quizás se deba a lo reducido de la casuística. El tiempo de evolución fue similar, con diferencias prácticamente mínimas (meses), excepto en la paciente No. 3 que desarrolló su enfermedad en un período de 4 años. El tiempo de evolución promedio fue de 1,8 años.

Tabla 1. *Datos generales*

No.	Paciente	Edad	Sexo	Raza	Tiempo de evolución (años)
1	O.G.H.	44	F	B	2
2	O.J.C.	21	F	M	1
3	M.L.M.	29	F	N	4
4	M.M.P.	37	F	B	1
5	J.C.T.	42	F	B	1,5
6	B.G.P.	22	F	N	2

En la tabla 2 intentamos correlacionar la presencia de manifestaciones clínicas con los resultados de la biopsia renal. Cinco pacientes presentaron manifestaciones articulares y dermatológicas, para el 83,3%.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y resultados de la biopsia renal

Paciente No.	Articulares	Derma- tológicas	Renales	Fiebre	Generales	Otras	Biopsia renal
1	X	X	—	X	X	Anemia	GN mesangial
2	X	X	+	X	X	—	GN membranosa
3	X	X	—	X	X	—	GN proliferativa focal
4	X	X	X	—	X	Hepatosplenomegalia, adenopatías	GN proliferativa focal
5	X	X	—	X	—	—	GN de cambios mínimos
6	—	—	X	—	X	Anemia	GN de cambios mínimos

La fiebre se presentó como un síndrome febril prolongado; sus valores oscilaron entre 37,5 y 38,5°C. Fue constatada en 4 pacientes (66,6%). El síndrome general acompañó a 5 pacientes y lo más notable fue la pérdida de peso, entre 10 y 15 lb en general. En 3 pacientes (50%) hubo algún tipo de trastorno renal, descrito a continuación.

Paciente No. 2.

O. J. C.: hematuria macroscópica recurrente, edema de tipo renal en miembros inferiores.

Paciente No. 4.

M. M. P.: sepsis urinarias a repetición (5 en 9 meses), edema de tipo renal perimaleolar.

Paciente No. 6.

B. G. P.: síndrome nefrótico. Anasarca. En esta paciente es importante destacar la ausencia de otras manifestaciones clínicas atribuidles al LES. Su forma de comienzo (de la afección) fue un síndrome nefrótico. El resultado de la biopsia renal demostró una glomerulonefritis de cambios mínimos compatibles con LES. Muchos autores han señalado la benignidad de esta lesión^{1,6,8} y su buena respuesta al tratamiento con inmunosupresores,^{2,5,6} a pesar de que el 30% de los casos desarrolla síndrome nefrótico.

No podemos señalar evolución tan satisfactoria en la paciente No. 2, cuya biopsia renal arrojó como resultado una GN membranosa. La mayoría de los investigadores coinciden en la gravedad de esta afección, por la alta frecuencia con que se desarrolla una insuficiencia renal o un síndrome nefrótico resistente al tratamiento.^{3,6} Además, es frecuente también el desarrollo de glomerulosclerosis, generalmente irreversible y que ensombrece el pronóstico. Sin embargo, es posible obtener una supervivencia prolongada bajo tratamiento, si no surgen las complicaciones antes mencionadas

La paciente No. 4, con una GN proliferativa focal, tiene un pronóstico reservado. Varios autores han demostrado la facilidad con que este tipo de lesiones se transforma en una GN proliferativa difusa o grado III, sin lugar a dudas la de

mayor gravedad; es distintivo de esta transición la uremia, la hipertensión arterial y el síndrome nefrótico.

Dos enfermas tenían palidez cutaneomucosa evidente, la paciente No. 4 desarrolló además, hepatosplenomegalia y un síndrome poliadémico.

Clínicamente, resultó imposible predecir el grado de afección renal en 3 pacientes al no existir manifestaciones de algún tipo. En las otras pacientes se desarrollaron variados signos de disfunción renal, pero que difícilmente podían ser atribuibles al LES particularmente en la enferma No. 6 la biopsia renal ofreció la posibilidad de:

1. Confirmar o establecer en algunos casos el diagnóstico, casi de certeza, del LES.
2. Evidenciar la existencia de daño renal, aun en ausencia de manifestaciones clínicas.
3. Establecer un pronóstico inicial de supervivencia, ya que el daño renal no era importante en cuanto a manifestaciones clínicas se refiere, relacionado con el resultado de la biopsia. Debemos recordar por otro lado, la posibilidad de transformación de un tipo de GN en otra más grave, o el empeoramiento de la ya existente.⁶⁸

En la tabla 3 están reflejados los trastornos serológicos encontrados. La eritrosedimentación (VSG) acelerada fue casi constante. Cuatro pacientes (66,6%) tenían cifras bajas de hemoglobina (Hb), aunque sólo en 2 enfermas se evidenció al examen físico. La leucopenia estuvo presente en 2 pacientes, la que coincidió con períodos de empeoramiento de la enfermedad. Las proteínas totales y fraccionadas se mostraron disminuidas en 2 enfermas (Nos. 1 y 6), con predominio en la última, en la que la inversión del índice serinaglobulina era franca. La electroforesis de proteínas mostró hipergammaglobulinemia en 4 enfermas y aumento de las fracciones alfa en 3.

Tabla 3. Exámenes de laboratorio

Paciente No.	Hemograma	Leucograma	Eritrosedi- mentación	Urea	Proteínas	Electroforesis de proteínas
1	(+)	(-)	↑	↑	↓	↑ Gamma
2	(+)	(+)	↑	(-)	No se realizó	—
3	(+)	(-)	↑	↑	—	↓ Alfa 1 ↑ gamma
4	(-)	(-)	(-)	(-)	No se realizó	No se realizó
5	(-)	(-)	↑	↑	—	↓ Albúmina ↑ gamma y beta
6	(+)	(+)	↑	↑	↓	↑ gamma y alfa 2

En la tabla 4 encontramos la correlación existente entre la función renal y el resultado de la biopsia renal. Las 3 pacientes con GN grado I (Nos. 1, 5 y 6) presentaron un estudio del sedimento urinario anormal, proteirenal y el resultado de la biopsia. Las 3 pacientes con GN grado 1 (Nos. glomerular disminuido (60 y 70 ml/min) en la paciente No. 1. Sólo la paciente No. 6 desarrolló algún tipo de síndrome renal (síndrome nefrótico).

Tabla 4. Función renal y resultado de la biopsia

Paciente No.	Crea- tinina	Acido úrico	Filtrado	Protei- nuria	Recuento de Addis	Parcial de orina	Biopsia renal
1	(-)	—	(+)	↑	(+)	(+)	GN mesangial
2	↑	—	(+)	↑	(-)	(+)	GN membranosa
3	↑	↑	(-)	(-)	No se realizó	(+)	GN proliferativa focal
4	(-)	(-)	No se realizó	(-)	(-)	(-)	GN proliferativa focal
5	↑	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	GN de cambios mí- nimos
6	↑	(-)	No se realizó	↑	(+)	(+)	GN de cambios mí- nimos

La paciente No. 2, con una GN membranosa o grado V, tenía una disminución importante del filtrado glomerular (50 *ml/min.*), sedimento urinario patológico: telescopaje, proteinuria ligera y cifras de creatinina elevadas moderadamente. Las manifestaciones clínicas fueron hematuria recurrente y edemas.

Las pacientes con GN proliferativas focal No. 3 y 4 tenían algunas diferencias entre sí, ya que mientras la No. 3 poseía cifras de creatinina elevadas y en la No. 4, con un estudio de función renal dentro de límites normales, se comprobó la existencia de edemas maleolares y sepsis urinarias a repetición en un período muy corto.

Por último, en la tabla 5 se muestran los trastornos inmunológicos. Las pacientes Nos. 1 y 5 con una GN grado I, tenían títulos elevados de anticuerpos antinucleares anti-DNA nativo, resultado infrecuente, ya que esto se asocia generalmente a formas más graves de trastorno renal y en período de actividad de la enfermedad, como ocurre con la paciente No. 2. El factor reumatoideo fue negativo en las pacientes con GN de cambios mínimos, y positivo en la enferma No. 3, lo que está de acuerdo con lo informado.¹⁵

Tabla 5. Trastornos inmunológicos

Paciente No.	Anticuerpos antinucleares (ANA)	Factor reumatoideo (FR)	Células LE
1	(+)	(-)	(-)
2	(+)	—	(+)
3	(-)	(+)	(-)
4	No se realizó	—	(-)
5	(+)	—	(-)
6	(-)	(-)	(+)

Las células LE fueron negativas en 4: pacientes-y positivas en 2;

CONCLUSIONES

1. Todas las pacientes del presente trabajo tenían algún grado de daño renal; pero Sólo 3, (50%) desarrollaron manifestaciones renales clínicas.

2. Las manifestaciones clínicas no son específicas de los distintos tipos de GN lúpica.
3. La biopsia renal en un paciente con sospecha de LES puede:
 - a) Evidenciar daño renal aun en ausencia de signos clínicos.
 - b) Permitir el establecimiento de un pronóstico de supervivencia inicial.
 - c) Establecer o confirmar con bastante fidelidad el diagnóstico de LES. Ello adquiere más fuerza si se emplean técnicas como la microscopía electrónica y la inmunofluorescencia.
4. Las variedades histopatológicas encontradas en nuestros pacientes fueron:
 - a) GN de cambios mínimos o mesangial, 3 pacientes.
 - b) GN proliferativa focal, 2 pacientes,

 - c) GN membranosa, 1 paciente.

SUMMARY

Alvarez Carballo, C. B. et al.: *Value of renal biopsy in the diagnosis of systemic lupus erythematosus.*

Kidney biopsies were performed to six patients hospitalized with supposed diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE). Criterium followed was that adopted by the American Rheumatology Association (ARA) in 1982. Clinical parameters, including evolution time in initial manifestations of the patients, were correlated. Humoral study including immunology and renal function studies, was performed and results were compared with those found in the study of renal tissue obtained by biopsy. Renal biopsy is a study of great usefulness in patients in who SLE is stated as entity that must be laid aside.

RÉSUMÉ

Alvarez Carballo, C. B. et al.: *Valeur de la biopsie rénale dans le diagnostic du lupus érythémateux systémique.*

Il a été réalisé des biopsies de rein chez 6 malades hospitalisés avec le diagnostic présumé de lupus érythémateux systémique (LES): le critère suivi a été celui adopté par l'American Rheumatology Association (ARA), en 1982. Il a été signalé les paramètres cliniques, y inclus le temps d'évolution dans les manifestations initiales des patients. Il a été réalisé une étude humorale, y inclus des études immunologiques et de la fonction rénale; les résultats obtenus ont été comparés avec ceux trouvés dans l'étude du tissu rénal obtenu par biopsie. On conclut que la biopsie rénale est une étude d'une grande utilité chez les malades où le LES est une entité à écarter.

BIBLIOGRAFIA

1. *Cecil-Loeb*: Tratado de Medicina Interna. Vol. I, T. I. Pp. 211-218 y Vol I T II P 1679. Ed. Pueblo y Educación, 1983.
2. *Hoyoux, P.*: Renal involvement of lupus treatment and new concepts of its pathogenesis. Rev Med Liege 37 (4): 120-129, 15 Feb., 1982.
3. *Rotes Ouerol, J.*: Reumatología Clínica. España, Espaxs S.A., 1983. Pp. 101, 102.
4. *Pere, P.C.*: Glomerulopatias lúpicas. Estudio clínico-patológico y respuesta terapéutica. Trabajo para optar por el título de Especialista de l Grado en Nefrología. La Habana, abril, 1981.

5. *Hyun Soo L. et al.*: Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med 77: 612-220, Oct., 1984.

6. *Barba, L. y col.*: Diagnostic Immunopathology of the kidney biopsy in rheumatic diseases. *Human Pathology* 14 (4): 290-303. Apr., 1983.
7. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus (letter). *N Engl J Med* 308 (25): 1537, 1539, 23 Jan., 1983.
8. *Jarret, M. P. et al.*: The clinical course of end-stage renal diseases In systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 143 (7): 1335. 1336, Jul., 1983.
9. *Segonds, A. et al.*: Role of renal biopsy in extra-renal forms of disseminated lupus erythematosus. *Rev Med Intern* 2 (2): 143-148, Nov., 1981.
10. *Hallerft, R. M. et al.*: Renal damage in systemic lupus erythematosus with normal renal function. *T. Rheumatol* 3 (3): 251-261, Sep., 1976.
11. *Alleyn, G. A., y col.*: Diffuse exudative proliferation in lupus nephritis. *West Indian Med J* 28 (3): 142-147, Sep., 1979.
12. *Biesecker, G. et al.*: Renal localization of the membrane attack complex In systemic lupus erythematosus nephritis. *J Exp Med* 154 (6): 1779-1794, 1 Dec., 1981.
13. *Chugh, K. S. et al.*: Renal lesions in systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India* 27 (4): 309-317, Apr., 1979.
14. *Donadís, J. V. Jr.*: Class of Immunoglobulin deposition and prognosis in lupus nephritis. *Mayo Clin Proc* 53 (6): 366-372, Jun., 28.
15. *Steiman, C. R. et al.*: Inding of synthetic double-stranded DNA by serum from patients with systemic lupus erythematosus: correlation with renal histology. *Am J Med* 62 (3): 319-323, Mar., 1977.

Recibido: 21 de junio de 1985

Aprobado: 8 de diciembre de 1985

Dr. *Carlos B. Álvarez Carballo*
 Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay"
 Municipio Marianao
 Ciudad de La Habana
 Cuba