



# Nefropatía lúpica (NL): valor de la biopsia

E. Vázquez Martul

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

## INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune frecuente, cuyo pronóstico clásicamente está muy relacionado con criterios clínicos, serológicos e histopatológicos de afectación multiorgánica con una repercusión renal casi constante<sup>1</sup> siendo una de las principales causas de proteinuria y síndrome nefrótico en el adulto y por consiguiente de indicación biopsica<sup>2</sup>. En nuestra experiencia, coincidiendo con la literatura, ocupa el primer lugar de incidencia de las nefropatías secundarias únicamente superada por la nefropatía IgA<sup>2,3</sup>. El sustrato histopatológico es variado y complejo con afectación glomerular, túbulo-intersticial y vascular.

A lo largo de la historia se viene discutiendo el valor de la biopsia renal como factor diagnóstico y predictivo del pronóstico de la enfermedad. Desde los clásicos trabajos de Muehrke en 1957<sup>4</sup> y Pollak en 1964<sup>5</sup>, la utilidad de la biopsia renal en el LES ha evolucionado desde la búsqueda de criterios cualitativos morfológicos que han permitido hacer un diagnóstico de NL y que se limitaban a la identificación de cuerpos hematosinófilos, «asas de alambre» y trombos hialinos considerados como patognomónicos<sup>6</sup> o muy característicos<sup>7</sup>; hasta el momento actual en el que la biopsia viene indicada no sólo para confirmar un diagnóstico clínico previamente ya conocido en la mayoría de los casos, sino para establecer una correlación clínico-patológica, una selección del tratamiento inmunosupresor y la posibilidad de preveer un pronóstico.

## PROBLEMAS EN LA CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA: VARIABILIDAD HISTOPATOLÓGICA

Aunque pueden existir formas silentes de Enfermedad Lúpica sin manifestaciones clínicas<sup>8</sup>, en la mayoría de los casos se acompañan de criterios clínicos y serológicos característicos que permiten alcanzar un diagnóstico<sup>9-11</sup>. Existe un consenso sobre los factores clínicos muy relacionados con mal pronóstico entre los que destacamos: la edad (niños y edad senil), alteraciones del sedimento, hematocrito menor de un 26%, Cr, mayor de 2,4 mg/dl, hipo-

complementemia continuada, altos niveles séricos de anti-DNA, síndrome nefrótico, presencia de hipertensión arterial y afectación cardiológico o del SNC<sup>10,11</sup>. Sin embargo existe menor acuerdo a la hora de aceptar una estrecha relación entre las características histopatológicas y clínicas, y en que medida el tipo de afectación histopatológica renal influye en la evolución y el pronóstico.

Tres son las principales razones que podrían explicar las dificultades de establecer esta correlación entre patología y clínica. La primera es que el LES, más que una enfermedad con características clínicas definidas, debe considerarse como un verdadero síndrome autoinmune con un cuadro clínico altamente pleomórfico, en donde participan diferentes tipos de autoantígenos que en gran manera determinan no sólo un cuadro clínico sino también el grado de afectación renal<sup>10,12</sup>. En segundo lugar porque la afectación a nivel renal puede ser mixta y heterogénea coincidiendo lesiones agudas y crónicas evolutivas con diferente repercusión glomerular, túbulo intersticial y/o vascular que dificulta no sólo una clasificación sino el grado de reproducibilidad entre observadores<sup>13</sup>. En último lugar porque existen múltiples factores al margen de los hispatológicos que también juegan un papel en una determinada evolución de la enfermedad incluyendo factores demográficos, socioeconómicos y respuesta al tratamiento<sup>14,16</sup>.

La búsqueda de dicha relación entre criterios clínicos y características histológicas viene siendo una constante en los 30 últimos años, originando copiosa literatura y múltiples clasificaciones histopatológicas. En 1975 surge la primera clasificación de la NL bajo los auspicios de la OMS<sup>17</sup> aceptándose cinco clases o tipos morfológicos básicos:

Tipo I lesiones mínimas o glomérulos ópticamente normales; tipo II, lesiones centradas en el mesangio, que a su vez dependiendo de la existencia o no de proliferación mesangial se subdividen en dos subgrupos (a, b); tipo III, lesiones glomerulares focales proliferativas, también subdivididas en subtipos dependiendo de si predominan lesiones focales proliferativas o esclerosantes; tipo IV lesiones proliferativas difusas; y tipo V constituidas por glomerulonefritis membranosa. A esta clasificación de tipos histológicos básicos de afectación glomerular se ha

añadido con posterioridad un tipo VI caracterizado por esclerosis glomerular<sup>18</sup> (tabla I). En años sucesivos se fueron incrementando subgrupos dentro de cada tipo, publicándose tras consenso auspiciado por la ASN (American Society Nephology) una nueva clasificación recientemente publicada en el 2004<sup>19</sup>.

Sin duda la principal razón de estas múltiples modificaciones ha sido el intento de armonizar tipos histológicos de afectación glomerular básica con los signos histológicos que manifiestan actividad o fase aguda de la enfermedad lúpica (índices de actividad) o contrariamente con aquellos que indican una fase crónica (índices de cronicidad)<sup>10,18,-21</sup> (tabla II). Entre aquellos índices de actividad con mayor grado de repercusión pronóstica debemos citar la existencia de necrosis fibrinoide y la proliferación extracapilar que tienen doble valor que la proliferación celular, la presencia de leucocitos, los cuerpos hematoxinófilos o «las asas de alambre»<sup>19,20</sup>. En general se acepta que un porcentaje alto de índices de actividad en la biopsia indica persistencia y agudización de la afectación renal, así como un signo de predicción hacia la insuficiencia renal sobre todo cuando la proliferación extracapilar y la fibrosis intersticial dominan el cuadro histológico<sup>21</sup>. Al margen del tipo e intensidad de afectación glomerular también tiene repercusión en el pronóstico la existencia de infla-

**Tabla II.** Índices de actividad y de cronicidad

| Actividad                              | Cronicidad             |
|--|------------------------|
| Asociada a polinucleares y cariorrexis | Esclerosis segmentaria |
| Cuerpos hematoxinófilos                | Global                 |
| Semilunas                              | Fibrosis intersticial  |
| Asas de alambre                        |                        |
| Trombos hialinos                       |                        |
| Depósitos de fibrina                   |                        |

mación intersticial<sup>22,23</sup> y sobre todo la presencia de daño vascular<sup>24</sup>.

Los índices altos de cronicidad superiores a 5 son claros marcadores de mal pronóstico y evolución a la insuficiencia renal crónica<sup>20,21</sup>. Como en cualquier enfermedad renal, la presencia de fibrosis intersticial y un alto porcentaje de esclerosis glomerular son criterios histológicos objetivos de reducción de masa renal funcionante, y por consiguiente de pérdida irreversible de función renal<sup>25</sup>.

El objetivo último y más útil de la clasificación de la nefropatía lúpica, conjuntamente con los índices de actividad o cronicidad, es el conocimiento de aquellas variables histológicas relacionadas con reversibilidad y por consiguiente susceptibles de tratamiento inmunodepresor agresivo, en donde incluiríamos tipos III, IV y V con altos índices de actividad, y aquellas otras relacionadas con irreversibilidad con evolución hacia el fracaso crónico de la función renal como es el tipo VI y sus variantes caracterizadas por la esclerosis glomerular y la fibrosis intersticial. De todas las formas histológicas, podemos resumir de que sí bien el tipo I y tipo II está muy asociado a un buen pronóstico y a formas subclínicas de LES<sup>6</sup> contrariamente los tipo III y IV son los más frecuentes, asociadas a signos de actividad serológica e hipocomplementemia, síndrome nefrótico e hipertensión arterial con mayor grado de recidivas y de peor pronóstico en el seguimiento a los diez años<sup>20,25</sup>.

**FORMAS «PURAS» Y FORMAS MIXTAS**

Desde el punto de vista exclusivamente histológico no existe dificultad en la clasificación de las formas «puras» y de afectación difusa, en las que fácilmente se puede reconocer el patrón básico glomerular ya sea lesión preferentemente mesangial, puramente proliferativa difusa, lesión membranosa o lesión esclerosante. No ocurre lo mismo con las formas focales y segmentarias (tipo III) con afectación de menos de 50% de glomerulos en las que es obligado hacer un análisis porcentual, o aquellas formas

**Tabla I.** Clasificación OMS 1982

**Tipo I. Glomérulo normal/Lesiones mínimas**

- (A) Sin depósitos
- (B) Mínimos depósitos con IF o ME
- (C)

**Tipo II. Alteraciones mesangiales**

- (A) Ensanchamiento mesangial con mínima proliferación celular (+)
- (B) Proliferación mesangial (++)

**Tipo III. Glomerulonefritis Focal**

- (A) Lesiones activas proliferativas y/o necrotizantes
- (B) Lesiones activas y esclerosantes
- (C) Lesiones esclerosantes

**Tipo IV. glomerulonefritis difusa** (proliferación mesangial severa (+++), endocapilar con/sin Patrón mesangiocapilar)

- (A) Sin lesión segmentaria
- (B) Con lesión activa necrotizante
- (C) Con lesión activa y esclerosante
- (D) Con lesión esclerosante

**Tipo V. Glomerulonefritis difusa Membranosa**

- (A) Formas puras
- (B) Formas mixtas

mixtas del tipo V en donde la clasificación con microscopía óptica se convierte en un ejercicio arduo y subjetivo con baja reproducibilidad entre observadores<sup>10</sup>. Especialmente en el tipo III es muy importante que la biopsia sea representativa y al menos con suficiente cantidad de glomérulos. Es conocido que cuando la lesión glomerular es focal y segmentaria existe una estrecha relación entre cantidad de glomérulos existente en la biopsia y posibilidades de hacer un diagnóstico incorrecto<sup>26</sup>. Concretando la lesión glomerular focal deberá afectar un porcentaje menor al 50% de glomérulos, no deberá hacer semilunas circunferenciales y en el estudio con microscopio electrónico no deberán predominar extensos depósitos subendoteliales<sup>19</sup>. Por consiguiente en estos casos, de difícil valoración histológica, es imprescindible el estudio de inmunofluorescencia y microscopía electrónica este último no siempre aplicado y posiblemente causa de variabilidad de porcentajes entre tipos en diferentes series y discordancia en el valor de la biopsia en relación con pronóstico<sup>14,27</sup>.

### DEPÓSITOS DE INMUNOCOMPLEJOS Y LOCALIZACIÓN

La NL es un ejemplo de enfermedad mediada por inmunocomplejos y en general se acepta que existe una relación directa entre severidad de lesión proliferativa glomerular y cantidad de depósitos de inmunoglobulinas y fracciones del complemento que casi siempre tienen una distribución mixta tanto en mesangio como en paredes capilares<sup>10,19</sup>. La localización de estos depósitos determina en gran parte el tipo histológico, mientras que el tipo II se caracteriza por una localización casi exclusiva mesangial, el tipo III y IV la distribución es mixta: mesangial y en paredes capilares. Un predominio de depósitos subendoteliales evidentes con microscopio electrónico, inclinarán siempre a clasificar una forma proliferativa difusa tipo IV, y la intensidad de estos depósitos tienen relación con el pronóstico<sup>29,30</sup>, independientemente de la forma o patrón histológico examinado con microscopía óptica. En el tipo V la localización preferente deberá ser en la vertiente subepitelial de la membrana basal glomerular<sup>18,19</sup>. En cualquier caso la presencia de depósitos tanto a nivel de mesangio como espacio subendotelial y subepitelial es altamente característica de la NL. Existen raras excepciones de formas lúpicas con escasos depósitos o «Pauci inmunes»<sup>31,32</sup> que exigen un diagnóstico diferencial con glomerulonefritis necrotizantes asociadas a P/C ANCA, en estos casos negativo, y en algunos casos asociados a síndromes pseudolúpicos como el

síndrome con anticuerpos antifosfolípidicos con un incremento del riesgo de evolución a la insuficiencia renal crónica y peor pronóstico<sup>33</sup>.

### LESIÓN TÚBULO-INTERSTICIAL

Otro hecho muy importante, a parte del daño glomerular, es determinar la existencia de lesión túbulo-intersticial. Los cuadros de NL exclusivamente túbulo intersticiales son muy poco frecuentes y hasta muy recientemente no han sido publicados más de una decena de casos<sup>34</sup>. Sin embargo el componente inflamatorio intersticial es relativamente frecuente en la NL<sup>22</sup> y casi siempre va asociada a enfermedad glomerular proliferativa difusa con abundancia de depósitos de inmunocomplejos<sup>23</sup>. Existen diferentes opiniones sobre la relación entre intensidad de celularidad inflamatoria, fenotipo, grado de insuficiencia renal y pronóstico<sup>22</sup>. La combinación de fibrosis intersticial y presencia de semilunas son factores que implican alto riesgo de evolución hacia la insuficiencia renal<sup>21</sup>.

### VASCULOPATÍA LÚPICA

La afectación vascular es otro parámetro morfológico con implicaciones pronósticas y por consiguiente debe ser incluida como variable histopatológica, sin embargo es difícil de valorar<sup>24</sup>. El principal problema surge en definir las lesiones vasculares propiamente lúpicas y diferenciarlas de otra patología vascular secundaria de tipo no inflamatorio. Para algunos autores el término de Vasculopatía lúpica es amplio e incluye diferentes tipos patológicos como microangiopática trombótica, vasculitis necrotizante, lesión vascular con depósitos de inmunocomplejos y esclerosis vascular<sup>24</sup>. Por otra parte el amplio espectro de patología vascular descrito en el Lupus y la existencia del síndrome antifosfolípido, estrechamente relacionado pero con diferente histología y pronóstico<sup>33</sup>, dificultan todavía más el problema de una correcta valoración de la lesión vascular. En resumen no es lo mismo en la valoración pronóstica la existencia de una vasculitis lúpica con necrosis fibrinoide, depósitos de fibrina e inmunocomplejos, una microangiopatía trombótica con importante patología endotelial y trombosis, o una esclerosis vascular secundaria a hipertensión o esclerosis renal. Lógicamente como en cualquier cuadro renal el grado de afectación vascular deberá tener un significado pronóstico que será diferente según el tipo de vasculopatía.

## LA NEFROPATÍA LÚPICA COMO PROCESO DINÁMICO

A pesar de la numerosa literatura que intenta demostrar la importancia de la biopsia para un correcto tratamiento y predecir el pronóstico de la NL,<sup>4,-10,20,21,25</sup> algunos trabajos contrariamente dudan del valor que la biopsia pueda tener a la hora de conocer el pronóstico,<sup>13,14,27,28</sup> basándose en la falta de uniformidad y en los bajos índices de reproducibilidad entre observadores a la hora de graduar las lesiones renales<sup>13</sup>. Para limitar este problema diferentes expertos auspiciados por la ASN (American Society Nephrology) han publicado la nueva clasificación de la NL con especial interés en la definición de los criterios que permiten identificar los diferentes subgrupos<sup>19</sup>. El problema en mi opinión es que todo aquello que se clasifica con reiteración a lo largo de la historia indica cierto grado de inseguridad y desconocimiento. Toda clasificación compleja con numerosos subtipos y variantes exige no solo conocimiento sino experiencia y excelente nivel técnico en el observador. No olvidemos que el LES como paradigma de enfermedad inmunológica activa es cambiante en su presentación y expresión histológica a la vez que es un proceso evolutivo en el que diferentes expresiones pueden coincidir tanto agudas como crónicas. La transformación de un tipo histológico a otro varía entre un 10% hasta un 50% de los casos<sup>27</sup>, admitiéndose que la NL debe ser considerada como un espectro lesional que evoluciona desde una forma a otra dependiendo del grado de actividad y respuesta a tratamiento<sup>27,35</sup>. Tampoco debemos olvidar que los mecanismos fisiopatológicos son cambiantes a lo largo de la evolución. Si en un principio priman los mecanismos inmunológicos causantes de la lesión renal, en los períodos cróni-

cos se asocian mecanismos no inmunológicos como la hiperfiltración, vasculopatía hipertensiva, proteinuria que potencian la aparición de fibrosis y la evolución hacia la pérdida definitiva de la función renal. Es precisamente esta complejidad en los mecanismos fisiopatológicos y su traducción histopatológica los que deben marcar las pautas de tratamiento que han evolucionado a lo largo de la historia<sup>36,37</sup>.

## CONCLUSIÓN

Como conclusión podríamos aceptar que el pronóstico del Lupus Eritematoso Sistémico es consecuencia de la suma de múltiples variables clínicas, fisiopatológicas y anatomopatológicas. Existen un consenso general de que las formas proliferativas tipo III-IV y membranosa mixtas tipo V, junto con las formas que indican cronicidad tipo VI están relacionadas con curso clínico más desfavorable. Es necesario hacer constar que la presencia de necrosis fibrinoide y semilunas, lesión vasculítica y nefritis intersticial son índices de actividad susceptibles de pautas terapéuticas con inmunosupresión más agresiva. En definitiva la biopsia en el LES, a pesar de ciertas discordancias, tiene un importante valor no solo para conocer el sustrato histopatológico y la extensión de la enfermedad sino también para selección de terapia inmunosupresora y predecir un pronóstico siempre y cuando el estudio sea sistemático utilizando la combinación del microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopio electrónico, sin olvidarnos de la experiencia del patólogo. Una correcta estandarización del estudio histopatológico y aplicación de nuevas técnicas de morfometría pueden transformar la subjetividad en objetividad medible y reproducible.