PATOLOGIA NEFROUROLÓGICA

PATOLOGÍA GLOMERULAR.

La estructura anatómica del Riñón hace que su patología pueda dividirse en Glomerular, Vascular y Tubulointersticial. No deben considerarse lesiones aisladas: si se daña los glomérulos, hay muchas veces dificultad variable para el paso de sangre a través de ellos, menor salida por la arteriola eferente y, como la irrigación tubular depende de la sangre que sale del glomérulo, habrá daño isquémico túbulointersticial. Por otra parte, el daño túbulointersticial interfiere con la normalidad de la irrigación, habrá isquemia glomerular y daño. El daño vascular primario afecta tanto a los glomérulos como al componente túbulointersticial.

El mayor conocimiento de las enfermedades renales se ha logrado por el empleo de la biopsia renal. Esta se puede hacer en forma quirúrgica, obteniendo una cuña cortical; por lumbotomía mínima y punción renal con una aguja especial, obteniendo un cilindro de aproximadamente 1 mm. de diámetro o por punción percutánea, auxiliándose con técnicas imagenológicas. En casos especiales, incluyendo el control de trasplantes, se puede hacer punciones con aguja fina.

En el caso de una enfermedad cuya causa está en un compromiso de los glomérulos, sin alteración de otros componentes renales ni de otros tejidos u órganos, hablamos de Glomerulopatías Primarias. Es de esperar que, en el curso de la enfermedad, se comprometan otros tejidos y componentes orgánicos, pero todo comenzó con una glomerulopatía. Es diferente cuando, en el curso de una enfermedad sistémica, entre otros compromisos se produce daño renal a través de una lesión glomerular: hablamos de Glomerulopatías Secundarias. Es posible que, durante un tiempo variable, la enfermedad se manifieste sólo como una glomerulopatía, pudiendo confundirse con una glomerulopatía primaria hasta que se manifiesten las características sistémicas de la enfermedad; entre otras cosas esto demuestra que hay bastantes semejanzas entre lesiones primarias y secundarias.

La manera más frecuente de daño glomerular médico ese el inflamatorio, expresado de manera variable: es muy claro en las llamadas glomerulopatías proliferativas, especialmente cuando tienen un componente exudativo, es decir, con polimorfonucleares, para ellas se acuñó el término **Glomerulonefritis**. En otros tipos de glomerulopatías la participación inflamatoria es mucho más sutil e incluso es negada por algunos; sin embargo, para ellos también se usa el nombre de Glomerulonefritis. El mecanismo inflamatorio, en las glomerulopatías, es un componente reclutado por el sistema inmune, que actúa por reacciones inmunopatológicas, que son las que predominan como factores patogénicos en las glomerulonefritis. Las reacciones inmunopatológicas son las siguientes:

A) LESIONES MEDIADAS POR ANTICUERPOS.

1) **Depósito in situ de complejos inmunes.**

a) Antígenos tisulares intrínsecos o fijos:

a.1) Antígeno de Goodpasture: Es un componente normal de la porción no colágena de la cadena Alfa 3 del colágeno tipo IV. Anticuerpos dirigidos contra este antígeno se unen a él a lo largo de toda la membrana basal capilar glomerular (MBCG), y si son detectados por inmunofluorescencia, se observa una tinción **lineal**. Se forma el complejo antígeno-anticuerpo, con activación de la secuencia del complemento, inflamación y daño glomerular severo habitualmente, intensamente inflamatorio (incluyendo exudación) y con formación de crecientes celulares numerosos. Los crecientes se refieren a estructuras formadas por proliferación celular en el espacio urinario (de Bowman) y, por tanto, por fuera de los capilares: fenómeno extracapilar. Ocasionalmente puede haber reacción cruzada con la membrana basal alveolar pulmonar, con hemorragia intraalveolar, en esos casos se habla de Síndrome de Goodpasture. Si sólo hay lesión glomerular, corrientemente se habla de Glomerulonefritis por anticuerpos anti membrana basal.

a.2) Antígeno de Haymann: Es un componente normal de las microvellosidades del túbulo proximal y también está presente, como un complejo antigénico, en la porción basal de la membrana plasmática de los podocitos (célula epitelial visceral glomerular). Anticuerpos contra este antígeno se combinan con él en la membrana de la célula epitelial visceral. El complejo antígeno-anticuerpo formado es eliminado por el podocito y cae sobre la región subepitelial de la membrana basal. De este modo se forman depósitos subepiteliales en todo semejante a la Glomerulonefritis (GN) membranosa humana, incluyendo la muy escasa participación inflamatoria.

a.3) Antígenos mesangiales: Se ha logrado, experimentalmente, formar anticuerpos contra proteínas presentes en células mesangiales. La unión antígeno-anticuerpo produce mesangiólisis (destrucción del mesangio) y luego proliferación de células mesangiales. No se conoce su importancia en GN mesangiales humanas, aunque en algunos enfermos se han detectado anticuerpos anti células mesangiales.

b) Antígenos Plantados:

Corresponden a moléculas antigénicas que no son parte de la estructura donde se produce la reacción. Llegan allí y se unen a ella, participando de las reacciones que provocan. Pueden ser:

b.1) Antígenos endógenos: Es el caso del Lupus Eritematoso Sistémico, donde antígenos de origen nuclear, especialmente ADN nativo,

pueden unirse a la membrana basal de los capilares glomerulares. Un hecho similar puede ocurrir, por ejemplo, con antígenos derivados de neoplasias. En todos estos casos, en forma igual a otras circunstancias, se activa la secuencia del complemento, con el consiguiente daño.

- b.2) Antígenos exógenos: Es la situación que se produce a consecuencia de infecciones (bacterias, virus, etc.), drogas, incluyendo aquellas usadas por terapia, etc. Los mecanismos son los mismos que en el caso de los antígenos endógenos.

2) ***Depósito de Complejos Inmunes Circulares.***

En este caso no existe afinidad inmunológica por algún constituyente glomerular, sino que el complejo inmune se deposita en los glomérulos por el resultado del interjuego entre sus propiedades físico-químicas y la hemodinámica y las propiedades físico-químicas de cada constituyente glomerular.

- a) Antígenos endógenos: En este caso el complejo inmune circula, siendo los antígenos endógenos similares a los ya mencionados, como el ADN y antígenos tumorales.
- b) Antígenos exógenos: Se trata especialmente de virus, productos bacterianos, antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B, etc.

De todos los mecanismos descritos hasta ahora, sólo el que se refiere al depósito de complejos inmunes in situ con antígenos tisulares intrínsecos, en el caso del antígeno de Goodpasture (a.1), tiene la fluorescencia lineal. Todo el resto forma pequeños acúmulos separados unos de otros, resultando en una inmunofluorescencia granular. Esta será pericapilar si los complejos inmunes están en relación a la MBCG (subendoteliales y subepiteliales), o bien mesangiales si aparecen en este lugar del glomérulo.

3) ***Anticuerpos Cítotóxicos.***

Este mecanismo actúa dañando células glomerulares cuando existen anticuerpos contra antígenos celulares. Ya se mencionó esta acción en los puntos a.2 y a.3; además de formarse un complejo antígeno-anticuerpo en la superficie de podocitos y células mesangiales, se puede producir daño de las células mismas.

B) LESIONES MEDIADAS POR CÉLULAS:

Existen evidencias de que la inmunidad celular puede participar en la inducción de lesiones glomerulares y en la evolución de ellas. Esto es especialmente cierto en lesiones experimentales usando ratones incapaces de producir inmunoglobulinas, pero que al ser inmunizados con globulina (sin producir anticuerpos) desarrollaban una GN crónica con proteinuria, igual como lo hacían animales normales.

C) ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO POR VIA ALTERNA:

Se la observa en la GN membranoproliferativa tipo II. Se produce, por ejemplo, en contacto con superficies como polisacáridos complejos, sin necesidad de la presencia de complejos inmunes.

A continuación presentaremos los aspectos morfológicos del compromiso renal (glomerular) en las GN's. Previamente diremos que existe una nomenclatura para describir la extensión del daño, cualquiera que este sea, por ejemplo hiperplasia, hemorragia, necrosis, etc. Así se habla de un compromiso difuso para referirse a lo que afecta a todos los glomérulos, y de uno focal para aquel que afecta a sólo un porcentaje de ellos. Si nos referimos a un glomérulo, un compromiso es global si está presente a lo largo de toda la estructura glomerular, y es segmentario si compromete sólo parte de ella. Pueden existir combinaciones, siendo los más frecuentes el difuso y global, es decir un compromiso máximo, y el focal y segmentario, es decir el mínimo de compromiso.

Un listado de las glomerulopatías primarias es la siguiente:

1. GN focal.
2. GN proliferativa mesangial.
3. GN aguda postinfecciosa y otras GN's que complican las infecciones bacterianas persistentes.
4. GN IgA, incluyendo el Síndrome de Schönlein-Henoch.
5. GN's membranoproliferativas tipos I y III y Enfermedad de Depósitos densos (tipo II).
6. GN membranosa.
7. GN crónica.
8. Enfermedad por anticuerpos anti MBCG.
9. GN crónica.

Necesariamente existen algunos hechos que, a primera vista parecen poco claros, por ejemplo la GN con depósito de IgA mesangial es básicamente una GN proliferativa mesangial, pero tiene otras maneras de manifestarse además de la clásica. Por otra parte, en la GN proliferativa mesangial hay por lo menos

6 distintos tipos de GN, siendo uno de ellos la GN IgA. En la GN focal primario hay por lo menos 4 diferentes entidades.

GN Aguda Postinfecciosa

En realidad es un grupo de enfermedades, la más típica es aquella secundaria a una infección faríngea (amigdaliana) o cutánea (impétigo) por estreptococo beta hemolítico tipo A.

Es una GN por complejos inmunes, no existiendo claridad acerca de la manera como llegan al sitio de depósito (o de formación) ni de la naturaleza del antígeno involucrado, salvo la fuerte sospecha de que es una fracción del estreptococo.

- **Macroscopía óptica (MO):** Glomérulos grandes, con marcada disminución del o sin espacio urinario.
  - Ausencia de lúmenes capilares, no se observan o hay pocos glóbulos rojos.
  - Marcada hiper celularidad, en la que participan células mesangiales, células endoteliales, polimorfonucleares neutrófilos y monocitos provenientes de la sangre y originados en la médula ósea. Todas estas células ocupan, y se multiplican (salvo los polimorfonucleares) en el mesangio y el lumen capilar: hiper celularidad mesangial en el primer caso e hiper celularidad endocapilar en el segundo.
  - Hay moderado aumento de matriz mesangial.
  - Depósitos fucsínófilos (se tiñen de rojo con la fucsina) subepiteliales. Son relativamente fugaces y desaparecen alrededor de uno mes y medio después del inicio de la enfermedad. Corresponden a los depósitos inmunes y a las jorobas ultraestructurales.

- **Microscopía electrónica (ME):**
  - Se confirman los hallazgos de MO.
  - Jorobas subepiteliales (Humps de la literatura inglesa): depósitos densos altos y aislados.
  - Polimorfonucleares con contacto directo con la MBCG, sin células endoteliales.
  - Ocasionales depósitos densos subendoteliales y en mesangio.

- **Inmunofluorescencia (IF):**
  - Es granular (complejos inmunes).
  - Los inmunoreactantes son principalmente IgG y C3.

Se han descrito tipos de IF: uno pericapilar granular grueso, llamada “en guirnalda”, otro principalmente en el mesangio, “mesangial”, y un tipo combinado, “en cielo estrellado”. Se ha considerado al tipo en cielo estrellado un aspecto precoz; al en guirnalda como de un pronóstico más reservado y el de tipo mesangial parece corresponder a casos en regresión, es de mejor pronóstico.

La GN aguda postinfecciosa que evoluciona bien (regresión) muestra reapertura de lúmenes capilares e hiper celularidad sólo en el mesangio.

GN MEMBRANOSA:

Es una GN por complejos inmunes, muy parecida a la GN de heyman experimental, pensándose que la patogenia sería también similar. Es la causa más frecuente de Síndrome Nefrótico en el adulto.

➤ **Macroscopía óptica y electrónica**

- Nula o muy leve hiper celularidad.
- Escaso aumento de matriz mesangial.

Se describen 4 etapas en la evolución completa, con hallazgos a MO y ME.

Etapa I.

MO: Aspecto normal o leve engrosamiento de la pared capilar, global y difuso.

ME: Muy pequeños depósitos densos subepiteliales.

Etapa II.

MO: Hay pequeños depósitos fucsínófilos subepiteliales de distribución regular y frecuente. Entre ellos se ven espículas de MBCG (pequeñas proyecciones) perpendiculares a la MBCG misma. Esto se ve con tinciones tricrómicas y, las espículas especialmente, con tinciones argénticas.

ME: Se confirman las espículas de membrana basal entre los depósitos densos. Hay desaparición de la estructura de pedicelos, reemplazados por una lámina continua de citoplasma podocitario.

Etapa III.

MO: Los extremos distales de las espículas de la etapa II se han unido por encima de los depósitos, dando una imagen de pequeños círculos, que en la totalidad de la pared capilar aparecen como un doble contorno de la membrana interrumpido por espículas plata positivas.

ME: Se observa la unión de las espículas y los depósitos, ahora de posición intramembranosos. Algunos depósitos pueden aparecer con menos densidad (reabsorción).

Etapa IV.

MO: MBCG gruesa e irregular.

ME: MBCG muy alterada, gruesa, con áreas menos densas por reabsorción (solubilización) de depósitos: se la llama de aspecto "apolillado".

Las etapas descritas suponen una sola generación de depósitos, como habitualmente no es así, puede observarse imágenes de mezclas de varias etapas, pues se van agregando nuevos depósitos.

GN CRESCÉNTICA:

Llamada también GN rápidamente progresiva, es un cuadro generalmente severo, con rápido daño de la función renal y que, dejado evolucionar puede comprometer en poco tiempo la vida.

La característica común a los distintos tipos de GN crescéntica es justamente la presencia de crecientes celulares o epiteliales. Como ya se señaló, corresponden a conglomerados celulares en el espacio urinario o de Bowman, entre la cápsula glomerular (de Bowman) y la pared de los capilares glomerulares, o sea es un proceso extracapilar. La velocidad de formación (experimental) puede ser muy rápida (horas), llevando al colapso de los capilares. Las células que proliferan son una mezcla de células epiteliales parietales, monocitos y macrófagos. Las proporciones de cada una de ellas es variable dependiendo del tipo de GN crescéntica.

Los crecientes epiteliales, también llamados figuras en semi o media luna – pueden aparecer en el curso de muchas GN's, especialmente de tipo proliferativo, pero para hablar de GN crescéntica se recomienda seleccionar casos con 50% o más de los glomérulos con esta característica.

De acuerdo a los hallazgos de IF se distinguen 3 tipos de GN's crescénticas:

1. GN crescéntica por anticuerpos anti membrana basal.]

Macroscopía:

En etapa aguda hay riñones de tamaño normal o levemente grandes. Presentan un moteado superficial rojo, que también se ve en la superficie de corte, es sangre en túbulos o en cápsula de Bowman. A medida que se llega a la cronicidad, hay contracción y fibrosis.

MO:

- Generalmente no hay hiper celularidad.
- Crecientes epiteliales en % variable de glomérulos, desde 5 a 100%. Hay ocasionales células gigantes multinucleadas y polimorfonucleares neutrófilos.
- Rupturas de la MBCG, con grados variables de exudación de fibrina. Muchas veces coincide con necrosis fibrinoide glomerular, células gigantes y neutrófilos, con frecuencia en cercanías de un creciente. También se pueden observar rupturas de la membrana basal de la cápsula de Bowman, estableciéndose una comunicación en el intersticio.

- Con el tiempo las crecientes se pueden resolver por apoptosis o evolucionar a crecientes fibrocelulares y fibrosos. Los componentes de la matriz extracelular en los crecientes que son producidos por células epiteliales son colágeno IV, laminina, fibrogénico I y III. La fibrosis es estimulada por TGF-beta, que también inhibe la proliferación epitelial, ayudando a transformar crecientes celulares en fibrosos. A medida que esto sucede, las células epiteliales mueren por apoptosis.
- Nefritis intersticial, especialmente si también hay anticuerpos antimembrana basal tubular.
- Con frecuencia los crecientes epiteliales son focales y segmentarios, por lo tanto pueden haber glomérulos normales. Sin embargo, la IF es positiva en forma difusa y global.
- Pueden haber algunos focos de necrosis tubular.

ME:

- Lo más típico es la necrosis segmentaria y formación de crecientes, en la etapa aguda, y en la fase crónica, esclerosis.
- No hay depósitos densos.
- Fuera de confirmar los hechos de MO, la ME muestra borramiento focal y segmentario de pedicelos y acumulación de células epiteliales y macrófagos en el espacio urinario. También hay tactoides de fibrina en lúmenes capilares (trombosis), en zonas de necrosis fibrinoide y entre las células de los crecientes en el espacio de Bowman.

IF:

- Tinción global y difusa de tipo lineal para IgG y C3, más raro IgA o IgM, siendo habitualmente menos intensos, si es que están presentes.
- En focos de necrosis glomerular y en crecientes puede haber positividad para fibrina.
- Es frecuente ver tinción para IgG en membranas basales tubulares.
- Hay que recordar que la sola tinción lineal de MBCG no hace el diagnóstico GN por anticuerpos anti MBCG.

2. GN crescéntica por complejos inmunes.

Macroscopía:

Muy similar al tipo I, aunque el punteado rojizo superficial es menos marcado.

MO:

- Se pueden observar las alteraciones morfológicas propias de cada una de las enfermedades (GN's por complejos inmunes) que son la base de este tipo de GN crescéntica; un listado parcial en orden decreciente de % de crecientes, tanto en GN's primarias como secundarias, sería: GN lúpica (tipos III y IV); GN del púrpura de Schönlein-Henoch; GN IgA; GN postinfecciosa aguda; GN fibrilar; GN membranoproliferativa tipo I; GN membranosa lúpica (tipo V); GN membranosa no lúpica.

- En general, hay mayor hiper celularidad y compromiso de la pared capilar.
- Los crecientes tienden a ser más compactos y ordenados que en el tipo I o III, en gran parte porque hay menos rupturas de la cápsula de Bowman y hay mayor proporción de células epiteliales parietales.

ME:

- También corresponde a la ME de cada GN.

IF:

- Es también aplicable lo dicho para ME, salvo que puede haber IF (+) para fibrina / fibrinógeno en los crecientes.

3. GN crescéntica pauciinmune / Enfermedad por ANCA (Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos).

Se ha comprobado que la mayoría de los enfermos con GN crescéntica pauciinmune, con o sin vasculitis sistémica, tienen ANCA: alrededor de 80 a 90% de enfermos con GN crescéntica pauciinmune activa no tratada son ANCA (+). La GN crescéntica “idiopática” que no tiene complejos inmunes ni tampoco anticuerpos antimembrana basal y que es ANCA (-) es rara y corresponde a alrededor del 5% de todas las GN crescénticas. Por otra parte, la GN crescéntica pauciinmune (GN por ANCA) es la causa más común de GN rápidamente progresiva y también la causa más común del componente renal del Síndrome vasculítico Pulmón – Riñón.

Macroscopía:

Es más similar a la del tipo I, pudiendo haber algunos focos hemorrágicos más grandes por asociación con vasculitis de pequeños vasos.

MO:

- Necrosis fibrinoide glomerular más extensa.
- Escasa hiper celularidad.
- Rupturas frecuentes de cápsula glomerular (con casi borramiento de ella) y de MBCG.
- Frecuente infiltrado inflamatorio periglomerular leucocitario, a veces de aspecto granulomatoso.
- Puede haber glomérulos o segmentos de ellos sin lesiones (lesión focal y segmentaria).
- Es posible encontrar tubulitis linfocítica, es decir linfocitos entre la membrana basal tubular y las células epiteliales.
- Puede haber evidencias de vasculitis necrotizante, con neutrófilos o mononucleares, eventualmente con infartos renales de diversa magnitud (en general pequeños).

ME:

- Ausencia de depósitos densos o muy escasa cantidad de ellos.

- Los hallazgos son los mismo si sólo hay enfermedad renal o si hay vasculitis sistémica.

IF:

- En general, hay IF (-). Sin embargo, se acepta una escasa positividad; a menor positividad de la IF, hay mayor positividad de ANCA.

➤ GN CRONICA.

Es el resultado final de la GN de larga evolución, con severas alteraciones del parénquima renal en prácticamente todos sus componentes. Así, en los glomérulos hay un importante porcentaje de obsolescencia, existe fibrosis e inflamación intersticial con atrofia tubular y los vasos sanguíneos muestran grados variables de lesión, en general con reducción importante del lumen (arterio y arterioloesclerosis).

Macroscópicamente:

Los riñones están habitualmente reducidos de tamaño, en ocasiones en forma tan importante que llegan a pesar 50 ó 60 gr. cada uno. La superficie subcapsular es más bien finamente granular; la cápsula está firmemente adherida y, al sacarla puede arrastrar pequeños segmentos de corteza superficial.

La corteza está adelgazada (normal 1 – 1,5 cm.), generalmente en forma irregular por la existencia de depresiones y solevantamientos, responsables de la granularidad. Es muy frecuente que los vasos sanguíneos destaquen por el hecho de estar engrosados y rígidos.

Microscópicamente:

En los casos más severos, es a veces imposible precisar la enfermedad glomerular anterior, pues ya no es posible reconocer glomérulos. En ocasiones es incluso imposible decidir si la enfermedad primaria era glomerular, túbulointersticial o vascular, pues la gran atrofia y fibrosis impide reconocer las características más importantes.

Sin embargo, cuando el caso no es tan extremo, aún con importante obsolescencia glomerular, pueden persistir algunas lesiones claves. Por ejemplo, la lobulación propia de una GN membranoproliferativa tipo I o los depósitos densos de una GN membranoproliferativa tipo II. Algunos depósitos permanecen por largo tiempo, como sucede con los de la Glomeruloesclerosis e Hialinosis Focal y Segmentaria.

En cualquier caso, el diagnóstico es una difícil tarea, y no siempre se puede tener una certeza satisfactoria.

La **inmunofluorescencia** suele no ayudar mucho, pues las estructuras están muy distorsionadas y su función es patológica.

La **microscopía electrónica** puede ayudar si permanecen algunas lesiones reconocibles, siempre que se logren buenos resultados técnicos con muestras tisulares que no son fáciles de procesar.