

Lesiones glomerulares en las vasculitis sistémicas

SERON MICAS, D.; CARRERA PLANS, M., y ALSINA ROCASALBAS, J.

Abstract

GLOMERULAR LESIONS IN SYSTEMIC VASCULITIS

We have reviewed the renal biopsies of 20 patients diagnosed of systemic vasculitis with renal involvement and we have studied the relation between extracapillary proliferation and the other characteristic glomerular lesions of vasculitis. A direct correlation exists between periglomerular infiltrate and the necrosis of the capillary tuft what both lesions are produced by a related pathogenic mechanism. Our data support the hypothesis of Mc. Manus and Hornsby (17) who were of the opinion that the afferent arte rirole was serving as a nidus for the whole reaction around the glomerulus. We have also observed that the rupture of Bowman's capsule is related to the infiltrate around the glomerulus but not to the extracapillary proliferation.

KEY WORDS: Vasculitis. Extracapillary glomerulonephritis. Rupture of Bowman's capsule. Periglomerular infiltrate. Histogenesis.

PATOLOGIA 20, 37-40, 1987

INTRODUCCION

En la panarteritis nodosa (PAN) se distinguen clásicamente dos tipos de lesiones renales: la primera se caracteriza por la presencia de necrosis fibrinoide de las arterias renales de mediano calibre e isquemia glomerular secundaria, y la segunda, por la presencia de glomerulonefritis necrotizante segmentaria y focal, acompañada de proliferación extracapilar (semilunas epiteliales). Ambos tipos de lesión pueden coincidir en la misma muestra de tejido renal (1, 2).

En la granulomatosis de Wegener, las lesiones renales glomerulares son prácticamente indistinguibles de las de la PAN (3, 4). Sin embargo, algunos autores (5, 6) consideran la presencia de infiltrado inflamatorio periglomerular, granulomas intersticiales perivasculares o periglomerulares como datos sugestivos de dicha enfermedad.

En este trabajo se compara la morfología de las lesiones glomerulares de la PAN con las lesiones glomerulares de la granulomatosis de Wegener, y se estudia el grado de correlación de la proliferación extracapilar con los otros parámetros semiológicos más característicos de las vasculitis. Necrosis del flóculo, infiltrado periglomerular y ruptura de la cápsula de Bowman.

MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado las biopsias renales de 20 pacientes diagnosticados de vasculitis con afectación renal que reunían un mínimo de 10 glomérulos al examen óptico.

No se incluyeron en este trabajo, aquellos casos de glomerulonefritis extracapilar inmuno-negativas en las que no se comprobó, histológicamente, una vasculitis necrotizante.

De los 20 pacientes 13 fueron diagnosticados de PAN (4 varones y 9 hembras con edades comprendidas entre 19 y 83 años; edad media, 45 ± 21). Se observó la presencia de vasculitis a nivel renal en 12 biopsias. En el caso restante se demostró la presencia de vasculitis a nivel rectal. En 3 pacientes se observaron lesiones vasculíticas, además de en riñón, en piel, teste y músculo, respectivamente. Siete pacientes fueron diagnosticados de enfermedad de Wegener. La confirmación se basó en dos casos, al demostrar la presencia de granulomas intersticiales pulmonares. En los cinco pacientes restantes se hizo el diagnóstico clínico, al coincidir la tríada clásica de insuficiencia renal rápidamente progresiva con glomerulonefritis extracapilar, infiltrado pulmonar bilateral y/o velamiento de los senos paranasales, más un granuloma periorbitario y una vasculitis necrotizante en dermis, en sendos pacientes.

Todas las biopsias se procesaron para microscopía óptica e inmunofluorescencia, según la pauta del Departamento de Anatomía Patológica (7). Cuatro biopsias han sido examinadas al microscopio electrónico.

Los datos semiológicos histológicos se cuantificaron en tanto por ciento de glomérulos afectados para las lesiones más características: proliferación extracapilar (fig. 1), necrosis del flóculo e infiltración periglomerular (fig. 2) y la ruptura de la cápsula de Bowman (fig. 3) de 0 a 4.

Las diferencias morfológicas entre las biopsias de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Wegener y las de los enfermos diagnosticados de PAN, se han estudiado mediante la prueba *t* de Student para las variables cuantitativas y la U de Mann-Whitney para las ordinales. La relación entre variables se ha estudiado con el coeficiente de correlación lineal de Pearson y la relación entre

Departamento de origen: Hospital de Bellvitge «Prínceps d'Espanya». Servicio de Nefrología y Departamento de Anatomía Patológica.

Correspondencia: Marta Carrera. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital de Bellvitge «Prínceps d'Espanya». Feixa Llargà, s/n. Hospital de Llobregat (Barcelona).

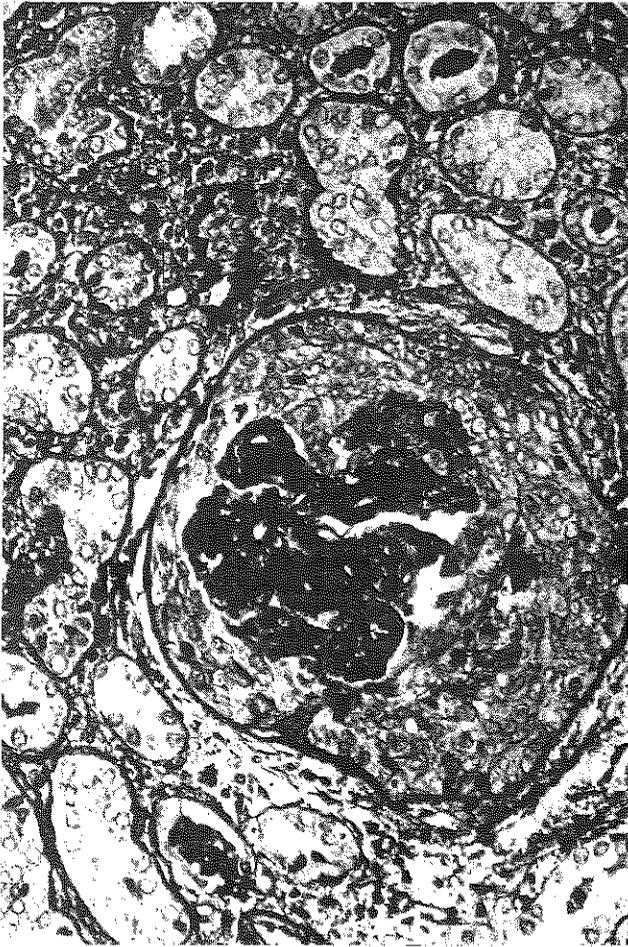


FIG. 1.—Semiluna constituida por elementos celulares epitelioides que ocupan el espacio urinario glomerular y rodean restos del floculo totalmente desestructurado. H. E. x 200. Diagnóstico Clínico: PAN.

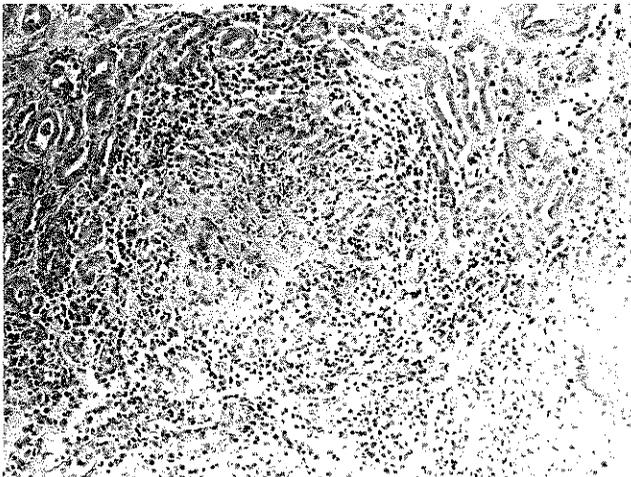


FIG. 2.—Infiltrado periglomerular constituido por elementos celulares linfoides e histiocitarios; entre estos últimos alguna célula gigante. H. E. x 200. Diagnóstico Clínico: PAN.

variables ordinales, mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Al comprobar las biopsias de los pacientes diagnosticados de PAN, con las biopsias de los pacientes con enfermedad de Wegener, no hemos encontrado ningún

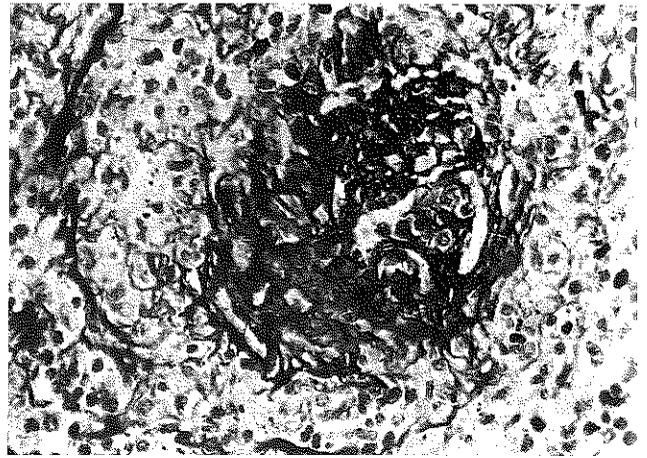


FIG. 3.—La cápsula de Bowman con una tinción para reticulina muestra varias soluciones de continuidad. PASM x 200. Diagnóstico Clínico: Wegener.

resultado morfológico a nivel renal que permita diferenciarlas y tampoco hemos hallado diferencia significativa en la intensidad de afectación renal para los parámetros más característicos: porcentaje de semilunas, de glomérulos con necrosis del floculo y de glomérulos con infiltrado glomerular, ni en la intensidad del infiltrado intersticial o de la rotura de la cápsula de Bowman (tabla I).

Para estudiar la relación de las lesiones glomerulares típicas de las vasculitis entre sí, hemos agrupado las 20 biopsias. En esta serie destaca la frecuencia con que se presenta el infiltrado periglomerular (18 de 20 pacientes) y la rotura de la cápsula de Bowman (15 de 20 pacientes). Al calcular el coeficiente de correlación entre los distintos tipos de lesiones renales, destacan los siguientes resultados, resumidos en la tabla II:

A) No existe relación entre el porcentaje de semilunas y el porcentaje de glomérulos con necrosis de floculo ($r = 0,42$ no significativa); ni con el porcentaje de glomérulos con infiltrado periglomerular, y tampoco hay relación con la intensidad de la rotura de la cápsula de Bowman.

B) El porcentaje de glomérulos con infiltrado periglomerular sí se correlaciona positivamente con el porcentaje de glomérulos necrosados ($r = 0,85$, $p. 0,001$) y con la intensidad de la rotura de la cápsula de Bowman ($r = 0,86$, $p. 0,002$).

La inmunofluorescencia valorable en 18 casos fue negativa para inmunoglobulinas (Ig.G, Ig.A, Ig.M) y complemento (C3 y C1) en el floculo de todos ellos y positiva para fibrina en 17.

La microscopía electrónica sobre cuatro biopsias no ha demostrado depósitos electrondensos en el floculo en ninguna de ellas. Las membranas basales ofrecen en dos casos cambios de retracción isquémica, en un caso aspecto normal y totalmente desestructurado en el restante.

DISCUSION

La proliferación en forma de semilunas epiteliales a que nos hemos referido en estas biopsias de vasculitis puede aparecer también como un fenómeno aislado en la glomerulonefritis extracapilar idiopática, en el contexto de diversas enfermedades sistémicas: vasculitis, enfermedad de Good-Pasture, lupus eritematoso disseminado, enfermedad de Schoenlein-Henoch, o puede complicar la evolución de cualquier glomerulonefritis primitiva. La inmunofluorescencia de las glomerulonefritis extracapilares puede ser negativa, mostrar la pre-

TABLA I.—RESUMEN DE LOS PARAMETROS HISTOLOGICOS ESTUDIADOS

CASO	EDAD	SEXO	DIAGNOS- TICO	% SEMI- LUNAS	% N. F.	% I. P.	R. B.
1	19	V	PAN	10	10	10	—
2	83	H PAN	10	10	0	—	—
3	57	V	PAN	10	10	0	—
4	65	V	PAN	10	20	10	+
5	56	H	PAN	10	50	90	++++
6	69	H	PAN	10	80	80	++++
7	83	H	PAN	25	25	10	++
8	56	V	WEG	30	50	90	+++
9	50	V	WEG	50	20	10	—
10	63	H	PAN	60	10	20	—
11	60	V	PAN	70	10	10	—
12	26	V	WEG	70	50	50	++
13	58	H	WEG	70	50	70	+++
14	8	H	WEG	70	70	35	++
15	50	H	PAN	90	50	40	++
16	71	V	PAN	90	90	90	++
17	32	V	WEG	90	80	60	++
18	68	H	WEG	90	70	30	++
19	71	H	PAN	90	80	30	+
20	72	H	PAN	100	10	10	+

TABLA II.—CORRELACION ENTRE LAS LESIONES ELEMENTALES DE LAS VASCULITIS

TIPO DE LESION	COEFICIENTE DE CORRELACION	SIGNIFICACION
% SEMILUNAS % NECROSIS FLOCULO	r = 0,42	NS
% INF. PERIGL. % NECROSIS FLOCULO	r = 0,73	p < 0,001
% INF. PERIGL. % ROT. CAP. BOWMAN	r _s = 0,86	p < 0,002

sencia de anticuerpos antimembrana basal o el depósito de inmunocomplejos. Aunque los trastornos inmunológicos subyacentes en las distintas enfermedades en las que se observa proliferación extracapilar son distintos, se acepta que los trastornos de la coagulación a nivel glomerular, sobre todo el depósito de fibrina a nivel del espacio de Bowman, constituyen el mecanismo fisiopatológico común que da lugar a la proliferación extracapilar (8, 9, 10).

Desde el punto de vista cronológico, primero tiene lugar la trombosis del floculo y posteriormente la necrosis del mismo. Se acepta que el material necrótico que invade el espacio de Bowman es el responsable de la infiltración macrófagica, que dará lugar a la formación de las semilunas (11).

Desde el punto de vista morfológico, las poblaciones celulares que constituyen la semiluna y el infiltrado periglomerular son distintas. La semiluna está constituida por células de tipo epiteloidal y el infiltrado periglomerular contiene, además de las células epiteloides, células redondas, polimorfonucleares y eosinófilos (16).

La estrecha correlación entre el porcentaje de glomérulos con infiltrado periglomerular y la intensidad de la rotura de la cápsula de Bowman (r = 0,86, p. 0,002) y la falta de correlación entre esta última lesión y el porcentaje de semilunas, hacen pensar que la rotura de la cápsula de Bowman está en relación con el infiltrado periglomerular y no con la semiluna.

Asimismo, la buena correlación entre el tanto por ciento de glomérulos con necrosis del floculo y el porcentaje de glomérulos con infiltrado periglomerular y la falta de correlación entre la necrosis del floculo y el porcentaje de semilunas, sugieren un mecanismo patogénico común entre las dos primeras lesiones. Estos hallazgos están de acuerdo con la hipótesis de Mc. Manus y Hornsby (17), que han apoyado posteriormente otros autores (18), quienes propusieron que la necrosis de los vasos yuxtglomerulares constituye la lesión primaria en la glomerulopatía de las vasculitis. La necrosis de dichos vasos sería responsable de la necrosis del floculo, bien por isquemia o porque el mecanismo inmunológico responsable del daño endotelial afectase simultáneamente a la arteriola y capilar glomerular. Además, la necrosis de los vasos yuxtglomerulares serviría como nidus a partir del cual emigrarían las células inflamatorias alrededor del glomérulo.

Tal como refieren la mayoría de autores (3, 4, 12, 13, 14, 15), no hemos encontrado ningún dato histológico, a nivel renal, que permita diferenciar la panarteritis nodosa de la enfermedad de Wegener. En nuestros casos, destaca la frecuencia con que se observa la aparición de infiltrado periglomerular y la rotura de la cápsula de Bowman.

Tal como refieren la mayoría de autores (3, 4, 12, 13, 14, 15), no hemos encontrado ningún dato histológico, a nivel renal, que permita diferenciar la panarteritis nodosa de la enfermedad de Wegener. En nuestros casos, destaca la frecuencia con que se observa la aparición de infiltrado periglomerular y la rotura de la cápsula de Bowman.

% DE GLOMERULOS
CON NECROSIS
DEL FLOCULO

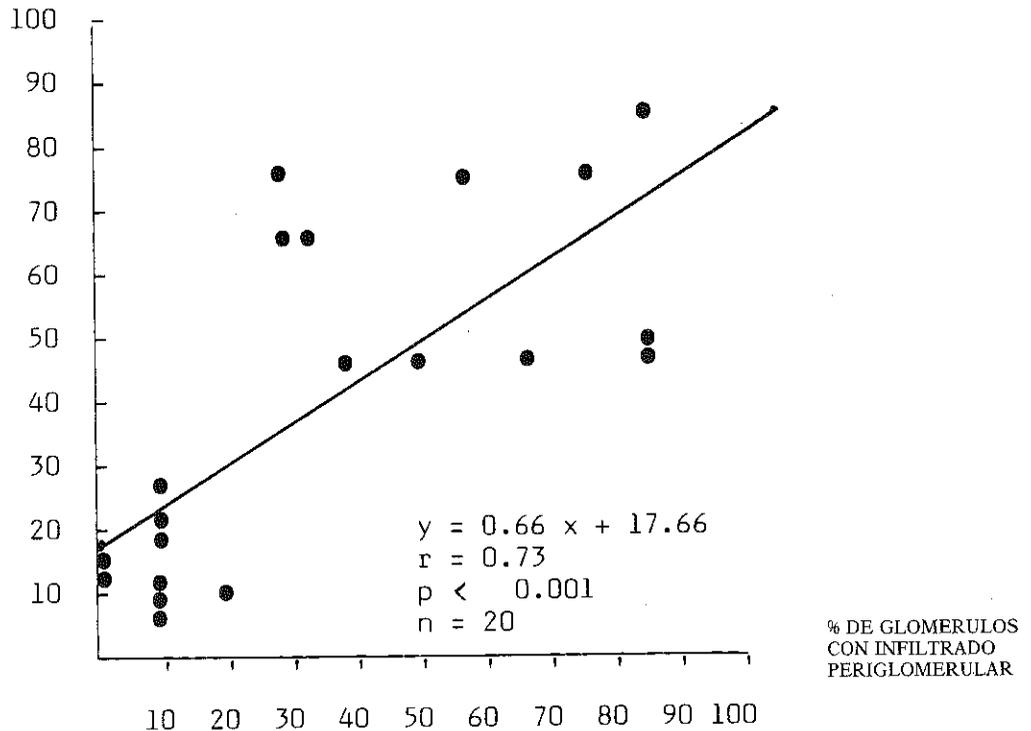


FIG. 1.—Correlación entre el porcentaje de glomerulos con infiltrado glomerular y el porcentaje de glomerulos con necrosis del flóculo.

sula de Bowman en ambos tipos de vasculitis, por lo que su presencia en una glomerulonefritis rápidamente evolutiva inmunonegativa nos obliga a descartar una afectación sistémica y seguir la evolución de estos pacientes, dejando abierta la posibilidad de que la afectación sistémica se desarrolle en el futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. RICHEL, G., and HABIB, R.: «Les Formes rénales de la Périarterite Noyeuse». *La Rev. Prac.*, VIII: 3242-3246, 1958.
2. HEPTINSTALL, R. H.: «Polyarteritis Nodosa, Other Forms of Vasculitis, and Rheumatoid Arthritis. Pathology of the Kidney». *Heptinstall, II*: 793-838. Little, Brown and Company, Third Ed., 1983.
3. FAUCI, A. S.; HAYNES, B. F.; KATZ, P., and WOLF, S. M.: «Wegener's Granulomatosis: Prospective Clinical and Therapeutic Experience with 85 Patients for 21 years». *Ann. Int. Med.*, 98: 76-85, 1983.
4. SPARGO, B. H.; SEYMOUR, A. E., and ORDOÑEZ, N. G.: «Vasculitis. Renal Biopsy Pathology». *Wiley Medical*: 205-218, 1980.
5. PINCHING, A. J.; LOCKWOOD, C. M.; PUSSELL, B. A.; REES, A. J.; SWENY, P.; EVANS, D. J.; BOWLEY, N., and PETERS, D. K.: «Wegener's Granulomatosis: Observations on 18 Patients with Severe Renal Disease». *Quart. J. Med.*, N. S., 208: 435-460, 1983.
6. GLASSOCK, R. J., and COHEN, A. H.: «Secondary Glomerular Diseases. The Kidney. Brenner and Rector, II». *W. B. Saunders Company*: 1493-1570, 1981.
7. SARMIENTO, J., and CARRERA, M.: «Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria». *Patología*, 12: 95-102, 1979.
8. NOVAK, R. F.; CHRISTIANSEN, R. G., and SORENSEN, E. T.: «The acute Vasculitis of Wegener's Granulomatosis in Renal Biopsies». *Am. J. Clin. Pathol.*, 78: 367-371, 1982.
9. VASSALLI, P., and MC CLUSKEY, R. T.: «The Pathogenic role of the Coagulation Process in Rabbit Masugi Nephritis». *Am. J. Path.*, 45: 653-677, 1964.
10. JUNCOS, L. I.; ALEXANDER, R. W., and MARBURY, T. C.: «Intravascular Clotting Preceding Crescent Formation in a Patient with Wegener's Granulomatosis and Rapidly Progressive Glomerulonephritis». *Nephron*, 24: 17-20, 1979.
11. CHURG, J.; STRAUSS, L., and GLABMAN, S.: «Afecciones renales en el curso de las angieitis necrotizantes sistémicas. Nefrología. Hamburger, Ed. Toray, I: 367-371, 1982.
12. FAUCY, A. S.; HAYNES, B. F., and KATZ, P.: «The Spectrum of Vasculitis. Clinical, Pathologic, Immunologic and Therapeutic Considerations». *Ann. Int. Med.*, 85: 660-676, 1978.
13. GODMAN, G. C., and CHURG, J.: «Wegener's Granulomatosis. Pathology and Review of the Literature». *Arch. Pathol.*, 58: 533-552, 1954.
14. CHURG, J., and STRAUSS, L.: «Allergic Granulomatosis Allergic Angitis and Periarthritis Nodosa». *Am. J. Pathol.*, 27: 277-294, 1951.
15. KANFER, A.; SRAER, J. D.; FEINTURCH, M. J.; MOREL-MAROGER, L.; BEAUFILS, Ph., and RICHEL, G.: «Insuffisance rénale aiguë au cours de la Périarterite Noyeuse». *Nouv. Pres. Med.*, 5: 1883-1888 1976.
16. HANCOCK, W. W., and ATKINS, R. C.: «Cellular Composition of Crescents in Human Rapidly Progressive Glomerulonephritis Identified Using Monoclonal Antibodies». *Am. J. Nephrol.*, 4: 177-181, 1984.
17. MC MANUS, J. F. A., and HORNSBY, A. T.: «Granulomatous Glomerulonephritis associates with polyarthritis». *Arch. Pathol.*, 52: 84-90, 1951.
18. YOSHIKAWA, Y., and WATANABE, T.: «Granulomatous Glomerulonephritis in Wegener's Granulomatosis». *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*, 402: 361-372, 1984.