

## IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA RENAL SERIADA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

E. CARRIZOSA, F. J. BARRETO, D. CADENA

Se estudiaron 21 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico a quienes de acuerdo a su evolución clínica y paraclínica se les hizo seguimiento mediante biopsias renales seriadas, sometiéndolos en total a 56 biopsias. Se encontró progresión, estabilidad o regresión de los diversos tipos histológicos de compromiso renal. La evolución tanto clínica como paraclínica no fue la esperada de acuerdo a la evolución histológica. Por lo anterior creemos que todo paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico debe ser sometido a biopsias renales seriadas por considerarlas el mejor indicador pronóstico.

Hay controversias respecto a la necesidad de practicar biopsia renal en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Nosotros hemos observado que los parámetros clínicos y paraclínicos no se correlacionan siempre con los hallazgos histológicos los cuales dan el pronóstico real a largo plazo. Los patrones histológicos iniciales pueden evolucionar hacia la mejoría o al empeoramiento, pudiendo modificar el plan terapéutico.

### MATERIAL Y METODOS

Se revisaron las historias clínicas de 21 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, estudiados entre 1976 y 1984 en el Hospital de San José de Bogotá, los cuales fueron sometidos a biopsia renal seriada como parte de su seguimiento. Se tuvieron como criterios diagnósticos las manifestaciones clínicas

estipuladas por la Asociación Americana de Reumatología, los anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia con anti IgG e Ig M y los valores del complemento sérico (C'3-C'4) mediante inmunodifusión radiada.

La biopsia renal se obtuvo con aguja Tru-cut en forma percutánea. El material obtenido se fijó en reactivo de Buoin y se hicieron tinciones con hematoxilina - eosina y PAS-metena-mina. Para estudio por inmunofluorescencia el tejido se congeló en nitrógeno líquido, se cortó en crióstato a 4 micras y se hicieron preparaciones con antiinmunoglobulinas G, A, M, complemento y fibrinógeno, procediéndose a su lectura dentro de las siguientes 24 horas.

Las biopsias de control se realizaron con igual técnica, nunca antes de completar doce meses de tratamiento y se repitieron según los parámetros clínicos y paraclínicos; de acuerdo a los hallazgos histopatológicos se decidió el esquema terapéutico.

### RESULTADOS

Veinte pacientes fueron de sexo femenino y uno del masculino con edades comprendidas entre los 13 y 42 años en el momento del diagnóstico; la edad media fue de 26 años.

Se encontró compromiso articular (artralgias de pequeñas y grandes articulaciones) en el 95% de los pacientes; manifestaciones de piel y faneras (alopecia, eritema en alas de mariposa, fenómeno de Raynaud, eritema palmar o fotosensibilidad) en el 71%; serositis con compromiso de pleura o pericardio en el 33%; edemas en el 39%; manifestaciones a nivel del sistema nervioso central (tres pacientes con encefalopatía lúpica y uno con EEG anormal) en el 19%; manifestaciones hematológicas (anemia, petequias o equimosis) en el 19%; miocarditis en el 19% e hipertensión arterial en el 14%.

---

Drs. Eduardo Carrizosa A, Francisco J. Barreto S, Servicio de Nefrología; Dr. Darío Cadena R, Departamento de Patología; Universidad del Rosario, Hospital de San José, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Carrizosa.

El título de los anticuerpos antinucleares (ANA) fue positivo en diluciones superiores a 1:80 en el 89% de los casos y los valores de complemento sérico se encontraron disminuidos en el 63% de los pacientes. El sedimento urinario fue anormal en el 52% de los casos. Al cuantificar la proteinuria en orina de 24 horas se encontraron valores normales en el 33%, anormales pero inferiores a 3.5 g/24 hrs. en el 48% y valores propios de síndrome nefrótico en el 19%. En cuanto a pruebas funcionales, la depuración de creatinina se encontró disminuida en el 58% de los pacientes y la creatinina en sangre fue superior a 1.7 mg% en el 23%.

En la biopsia inicial 15 casos mostraron proliferación endocapilar difusa con engrasamiento de la membrana basal glomerular, con o sin cambios a nivel de vasos, intersticio o túbulos, y fueron rotulados como glomerulonefritis membranoproliferativa. En cuatro casos se encontró engrosamiento del tallo mesangial con moderado aumento de las células mesangiales y se rotularon como glomerulonefritis mesangial. Un caso mostró engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular, sin proliferación endocapilar ni cambios en el mesangio y fue rotulado como glomerulonefritis membranosa. Un caso reveló proliferación endocapilar en una zona del penacho glomerular con la presencia de sinequias y fue rotulado como glomerulonefritis focal.

A la inmunofluorescencia hubo fijación de Ig G en 88%, complemento en 76%, Ig M en 59%, Ig A en 47% y fibrinógeno en 24%; fijación tubular en 30% de las biopsias. Los depósitos fueron de tipo granular y no se tuvo en cuenta la intensidad de su fijación.

El esquema seguido para el tratamiento fue administrar prednisona en dosis de 1 mg/kg/día para las formas membranoproliferativa, focal y membranosa durante un promedio de 12 semanas o hasta el momento en el que se lograra mejoría importante desde el punto de vista clínico y paraclínico, para así disminuir la dosis a 0.5 mg/kg/día hasta observar mejoría histológica. En ese momento la dosis se disminuyó a 0.25 mg/kg/día y se dejó como mantenimiento. En la forma mesangial se usó desde el comienzo prednisona en dosis de 0.5

mg/kg/día y se disminuyó posteriormente de acuerdo con los mismos parámetros.

De los tres pacientes que presentaron encefalopatía lúpica como manifestación inicial, en dos se empleó metilprednisolona en dosis única de 1 g I.V./día durante 3 días en el tercero de dexametasona en dosis de 3 2 mg diarios durante 10 días. A los pacientes que presentaron intolerancia a los esferoides se les disminuyó la dosis a 0.5 mg/kg/día y se les asoció ciclofosfamida V.O. en dosis de 1 a 2 mg/kg/día o de 200 mg I.V. mensuales. En dos pacientes a los que de acuerdo al control histológico se les suspendió la terapia, la evolución fue mala por aparición posterior de glomerulonefritis rápidamente progresiva con proliferación extracapilar documentada por biopsia y autopsia. Por esa razón, posteriormente adoptamos como pauta el continuar la terapia a término indefinido con prednisona en dosis de 0.25 mg/kg/día.

Durante el seguimiento, los 21 pacientes fueron sometidos a un total de 56 biopsias, de 1 a 4 controles histológicos por paciente. De los 15 a quienes inicialmente se les diagnosticó glomerulonefritis membranoproliferativa, en el último control se encontraron los siguientes hallazgos (Figura 1): Con el mismo patrón histológico, 1 paciente; con cuadro de proliferación focal, 2 pacientes; con patrón mesangial, 2 pacientes; catalogados como cambios mínimos glomerulares, 6 pacientes (tres de ellos se rotularon como "normales", pero

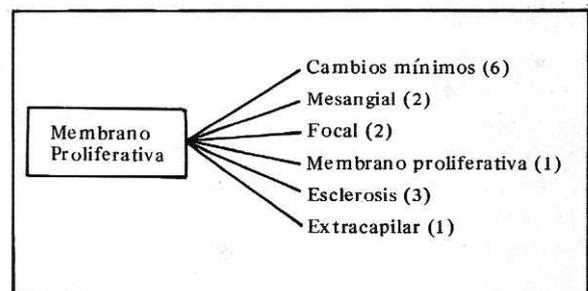


Figura 1. Evolución de 15 formas de G.N. Membrano proliferativa a otras formas histológicas. Entre paréntesis el número de casos.

por no tener microscopía electrónica se incluyen en este grupo); con cuadro de esclerosis glomerular, tres pacientes (uno ya fallecido);

con evolución a forma extracapilar un paciente, también fallecido.

De los cuatro pacientes a quienes inicialmente se les diagnosticó glomerulonefritis mesangial, tres evolucionaron a cambios mínimos glomerulares y uno a patrón membranoso. Un paciente que tuvo patrón focal inicial evolucionó al cuarto año a una forma extracapilar. Un paciente diagnosticado inicialmente como glomerulonefritis membranosa, al cabo de cinco años continuaba con el mismo patrón (Figura 2).

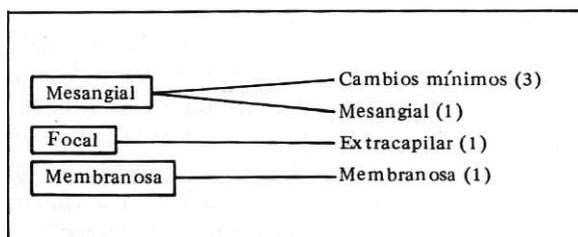


Figura 2. Evolución de las formas de G.N. mesangial, focal y membranosa. Entre paréntesis el número de casos.

Es llamativo que en todos aquellos pacientes que histológicamente evolucionaron hacia la mejoría y que inicialmente tenían compromiso de la membrana basal glomerular, en los controles se observaba algún grado de alteración en la citoarquitectura de la misma, probablemente de tipo cicatricial.

En lo referente a los hallazgos por inmunofluorescencia, se tuvo en cuenta la presencia o no de la fijación de los antisueros y no su intensidad. Sobre esta base, en dos pacientes en la última biopsia no hubo fijación de antisueros y en los restantes, aunque era positiva, su proporción bajó. (Tabla 1). Como ilustración presentamos los dos casos fallecidos.

Caso 1. Paciente de 17 años, sexo femenino, quien consultó en 1978 por historia de nueve meses de artralgias, cambios en piel y faneras, convulsiones tónico-clónicas y oliguria. Los estudios paraclínicos mostraron Hb 8.4 g%, Ht 28%, 5.300 leucocitos/mm<sup>3</sup>, recuento diferencial normal vsg 70 mm/hora, filtración glomerular 35 ml/min, células L. E. positivas, C'3 18 mgr%, C'42 mgr%, ANA 1:80 patrón anular, proteinuria 0.79 g/24 horas y sedimento urinario normal. La biopsia inicial mostró

Tabla 1. Resultados de la inmunofluorescencia en porcentaje, en la biopsia inicial y en la última biopsia.

	% Inicial	% Final
IgG	88	68
IgA	47	21
IgM	59	42
Fibrinógeno	24	16
Complemento	76	58
Tubular	29	5
Negativa	—	21

patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa. Se inició terapia con prednisona en dosis de 1 mg/kg/día. Al año, la biopsia de control era sensiblemente igual. En 1981, encontrándose asintomática y con exámenes paraclínicos normales, tanto de función renal como inmunológicos, se realizó nueva biopsia hallando severa esclerosis glomerular que por no guardar correlación con los datos anteriores se repitió; al confirmar los hallazgos, dada la evidencia de esclerosis, se suspendió la terapia con esteroides. El cuadro clínico y paraclínico de la paciente continuó sin variación durante todo el año de 1982 al cabo del cual se repitió la biopsia encontrando aspecto de riñón terminal. Continuó con buena evolución clínica y proteinuria propia de síndrome nefrótico hasta principios de 1984, cuando en forma abrupta hizo insuficiencia renal que progresó, siendo necesario iniciar diálisis; falleció a la tercera sesión.

Caso 2. Paciente de 21 años, sexo femenino, quien consultó en 1976 por historia de artralgias y compromiso de piel y faneras de dos años de evolución pero con empeoramiento durante las dos semanas anteriores hasta el punto de encontrarla en el momento del examen con encefalopatía, miopericarditis e insuficiencia renal aguda. Los estudios paraclínicos iniciales mostraron Hb 8.1 gr%, Ht 28%, 8.800 leucocitos /mm<sup>3</sup>, recuento diferencial normal, VSG 65 mm/hora, creatinina 5.4 mgr%, células L. E. positivas, ANA 1:340 con patrón anular, C'3 80 mgr%, proteinuria negativa y sedimento urinario anormal por la presencia de leucocituria y hematuria. La biopsia renal mostró cambios propios de una glomerulonefritis membranoproliferativa y en la inmunofluores-

cencia la presencia de Ig G, Ig A y C'3.

Se inició terapia con dexametasona 32 mg/día y azatioprina 2 mg/kg/día con satisfactoria recuperación. Los controles histológicos practicados en 1977 y 1978 no mostraron cambios respecto a la biopsia inicial. En el control practicado en 1979 se hallaron cambios mínimos en 17 glomérulos y en dos se observaba esclerosis focal; para esta época no había anemia y la velocidad de sedimentación globular era normal lo mismo que la filtración glomerular; la proteinuria era de 0.67 g/24 hrs. Se suspendió la terapia con esteroides y la evolución de la paciente fue muy satisfactoria durante dos años hasta que en forma abrupta presentó insuficiencia renal acompañada de proteinuria de 4.98 g/24 hrs, anemia y manifestaciones de síndrome urémico, para fallecer a los 10 días de su ingreso. La necropsia mostró una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

#### DISCUSION

El grupo de pacientes mostró, como era de esperarse, clara preponderancia por el sexo femenino en relación 20:1; la gran mayoría no consultó por manifestaciones atribuibles a compromiso renal y en la tercera parte tampoco se demostró por medio de los exámenes paraclínicos. A pesar de lo anterior, en todos los pacientes las biopsias fueron anormales.

En los casos en los que se encontró patrón membranoproliferativo, focal o membranoso, se hizo tratamiento con prednisona en dosis de 1 mg/kg/día, con disminución posterior de acuerdo con la evolución, o para agregar un inmunosupresor por desarrollar intolerancia a los esteroides.

En todos los pacientes se hicieron de 1 a 4 controles histológicos, encontrando que la evolución clínica no fue uniforme, pudiendo haber mejoría, empeoramiento o estabilidad, en forma independiente de la severidad del cuadro histológico inicial. Los cambios histológicos tampoco se relacionaron con la evolución clínica o paraclínica ya que habiendo estabilidad, o mejoría por clínica y laboratorio, en varios pacientes se encontró empeoramiento en la biopsia de control tal como sucedió en la paciente presentada como caso 1.

De los quince pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa, mejoraron pasando a cuadro proliferativo focal dos, a patrón mesangial dos y a cambios mínimos glomerulares seis; permaneció estable un paciente y empeoraron los demás pasando a esclerosis glomerular tres y a proliferación extracapilar uno.

De los cuatro pacientes con patrón mesangial inicial, mejoraron pasando a cambios mínimos glomerulares tres y uno empeoró pasando a patrón membranoso. Un paciente que tuvo patrón focal inicial pasó a forma extracapilar. Por último un paciente con patrón membranoso inicial permaneció estable.

Este alto grado de variabilidad contrasta con lo encontrado en diversas referencias bibliográficas. Baldwin y colb, en 1970 (1) afirman que los diversos patrones histológicos no representan estadios sucesivos en la evolución de la nefritis lúpica y que casi nunca varían durante el curso de la enfermedad. Otros, como Ginzler en 1974 (2), respaldan el concepto progresivo de la nefropatía lúpica diciendo que los patrones mesangial, focal y difuso son etapas sucesivas que implican progresión de la enfermedad. De la bibliografía revisada sólo encontramos que Baldwin, en un segundo informe de 1977 (3), acepta la transición entre las distintas formas de nefropatía lúpica en un estudio sobre 31 pacientes sometidos a biopsias seriadas.

Otro hecho que vale la pena recalcar es lo sucedido con la paciente del caso 2 que después de varios años de evolución con mejoría clínica, de laboratorio e histología hasta llegar a hablar de "curación", falleció dos años después de suspender la terapia por glomerulonefritis rápidamente progresiva lúpica.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto se puede concluir que: 1. La biopsia renal es indispensable no sólo para el diagnóstico sino también para el seguimiento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. 2. La mejoría clínica o paraclínica no permite dar un pronóstico, porque ante una misma situación hemos encontrado cuadros histológicos muy variados. 3. Los pacientes con mejoría en la biopsia han evolucionado bien por clínica y paraclínica. 4. En contraposición, los pacientes con empeoramiento del cuadro histológico

con el tiempo inevitablemente evolucionan mal en cuanto a función renal. 5. La biopsia renal no permite hablar de "curación" de la enfermedad ya que a pesar de encontrar regresión de los cambios histológicos se puede presentar exacerbación del cuadro con nueva agresión inmunológica; por eso somos partidarios de nunca suspender la terapia inmunosupresora a pesar de llegar a encontrar mejoría o "curación" clínica, paraclínica o histológica. 6. Por las razones anteriores creemos que la biopsia renal seriada es el mejor indicador pronóstico.

#### SUMMARY

The hospital records of 21 patients with well documented Systemic Lupus Erythematosus (SLE) seen at the Hospital San Jose of Bogotá, Colombia, between 1976 and 1984, were reviewed. All of them underwent serial renal biopsy as part of their follow-up.

Twenty of the 21 patients were females

and in one-third of them renal involvement was not detected prior to renal biopsy. Fifty six renal biopsies were performed (1 to 4 per patient). Neither the initial nor the follow-up histological findings had good correlation with the clinical and paraclinical evolution of the disease.

We conclude that all patients with diagnosis of SLE must undergo serial renal biopsy as an essential part of their follow-up. We believe that the histological findings and the way in which they evolve are the best prognostic index.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- BALDWIN DS, LOWENSTEIN J, ROTHFIELD N, et al. The Clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Am J of Int Med* 1970; 73: 929-942.
- 2.- GINZLER EM, NICASTRY A, KUNCHEN C, et al. Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis. *N Engl J Med* 1974; 291: 693-696.
- 3.- BALDWIN DS, BLUCK M, LOWENSTEIN J, GALLO G. Lupus nephritis. *Am J Med* 1977; 62: 12-30.