

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVAS

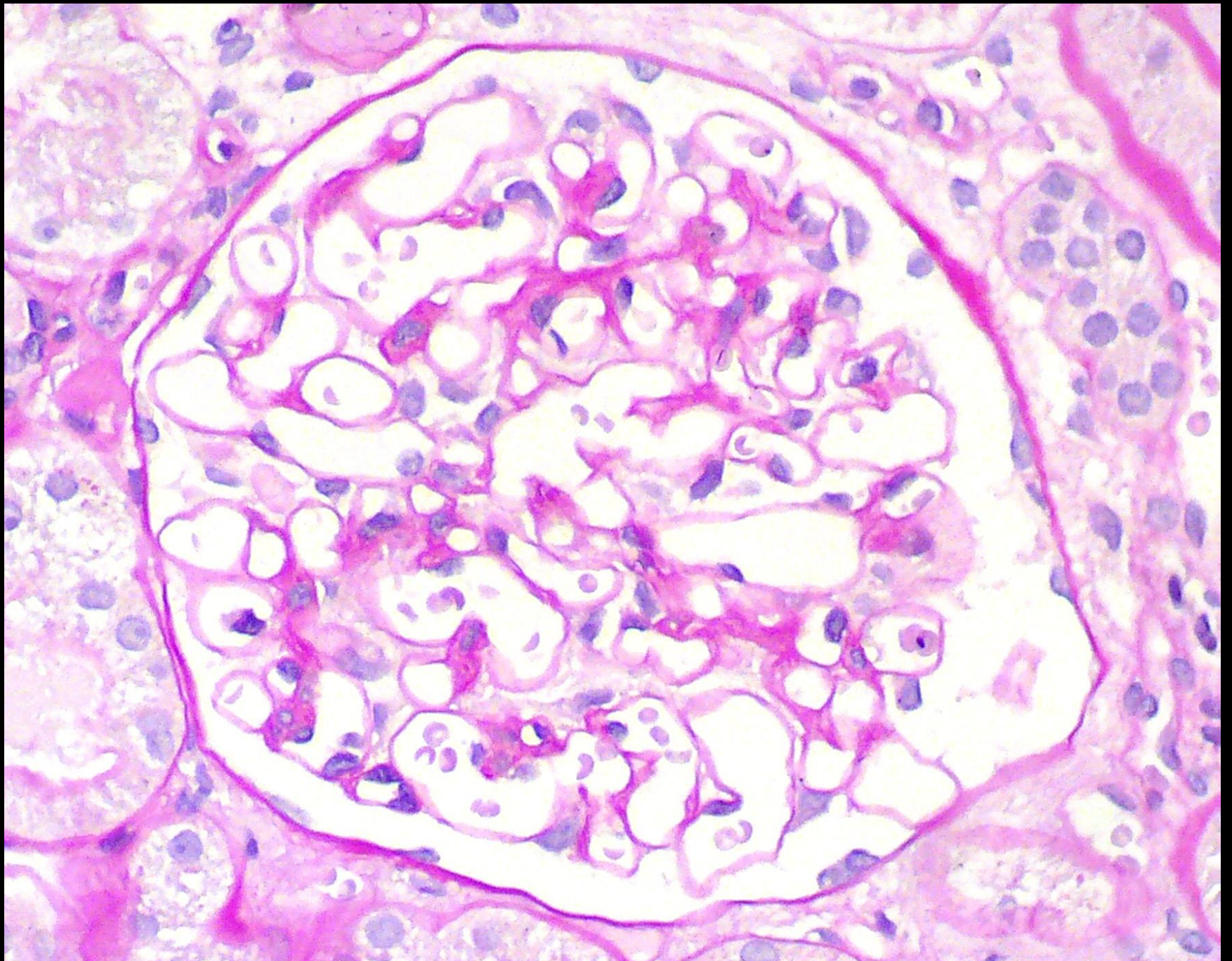
Luis F. Arias, M.D., Ph.D.

Departamento de Patología

Facultad de Medicina

Universidad de Antioquia

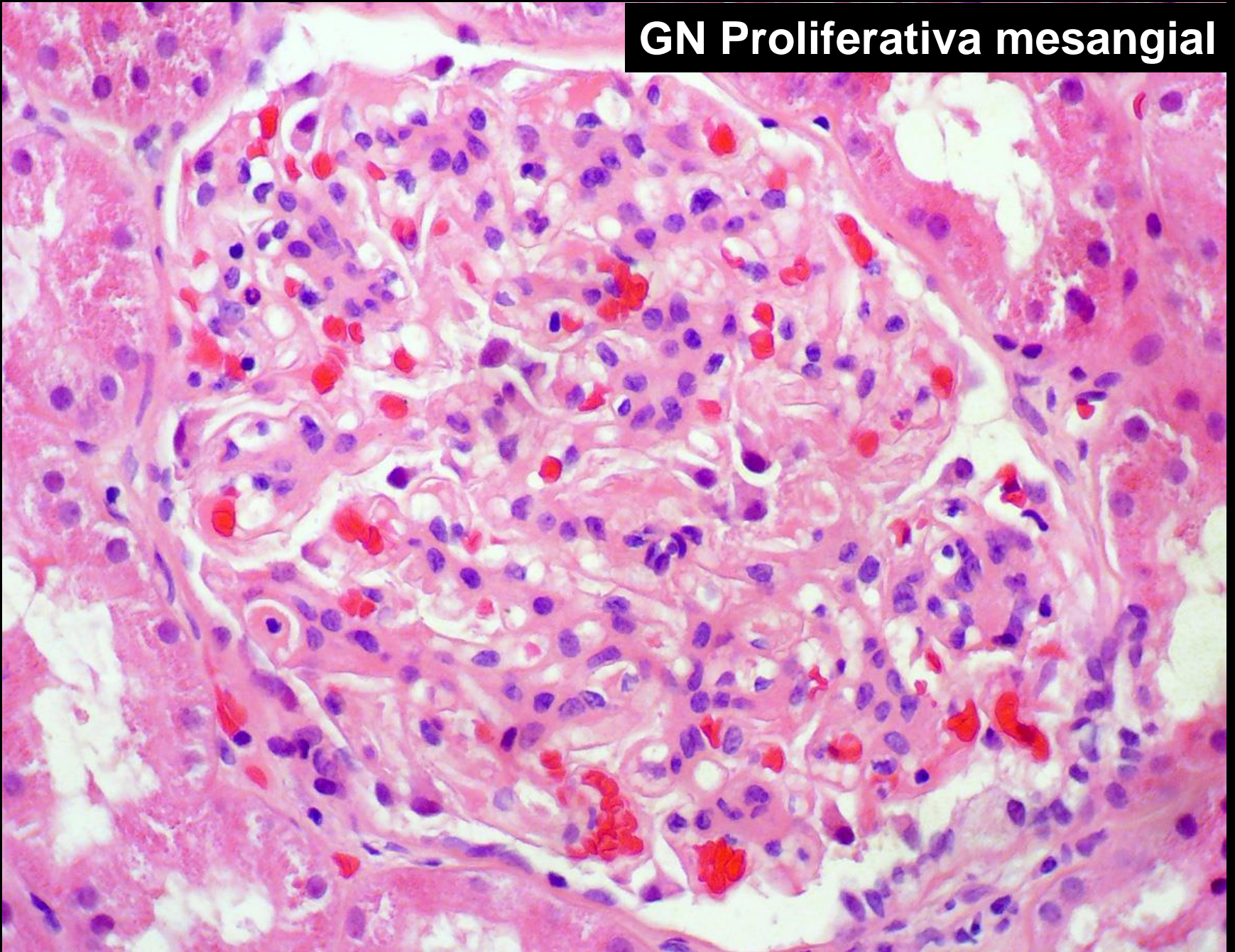
Medellín, Colombia

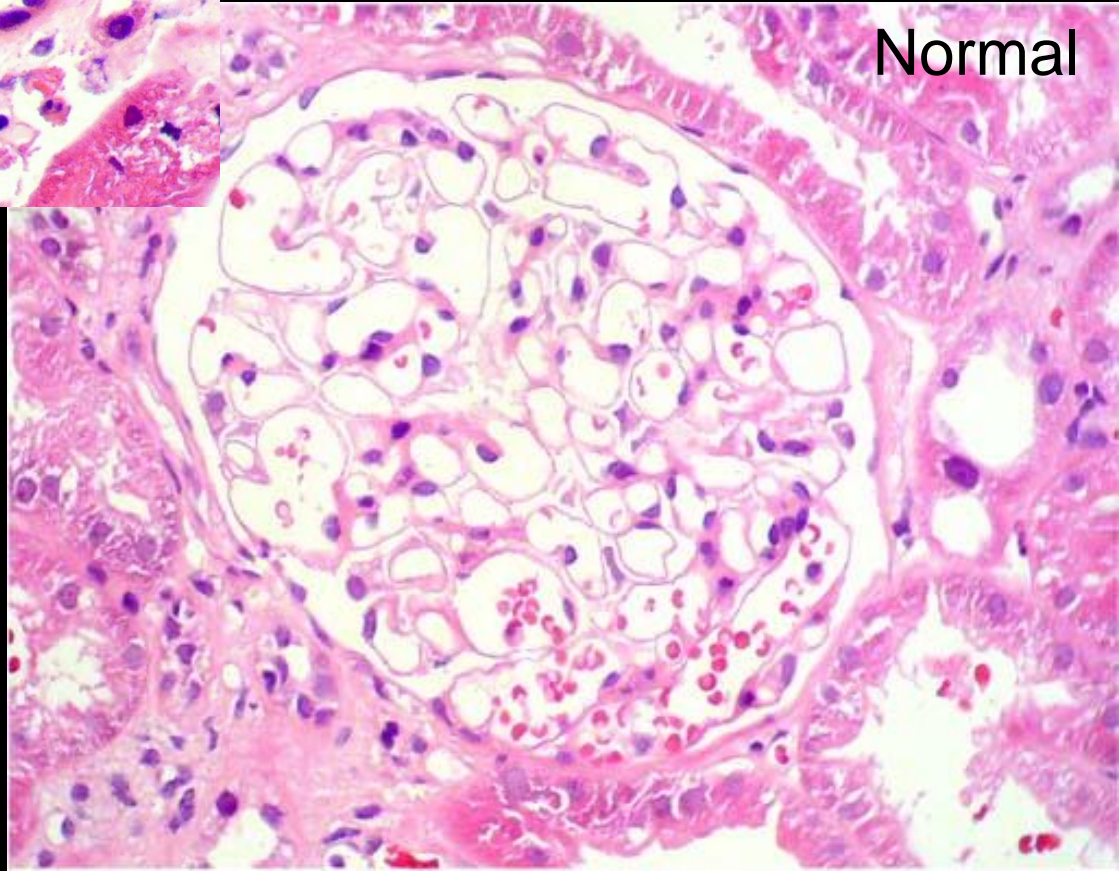
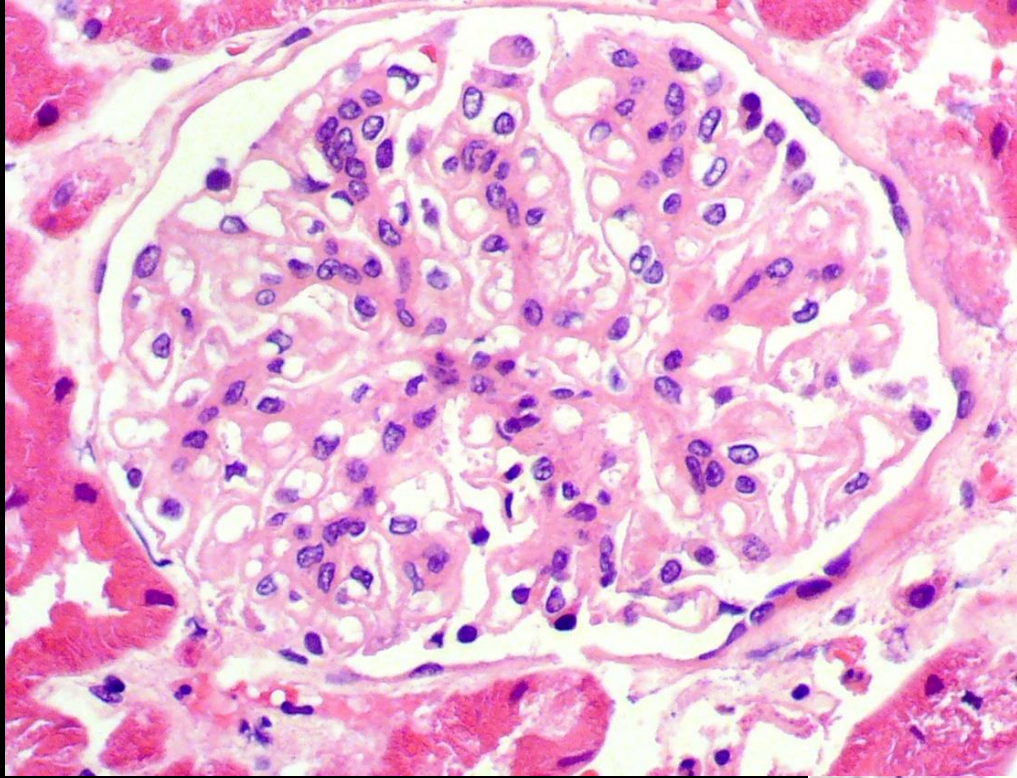


Patrones de lesión glomerular

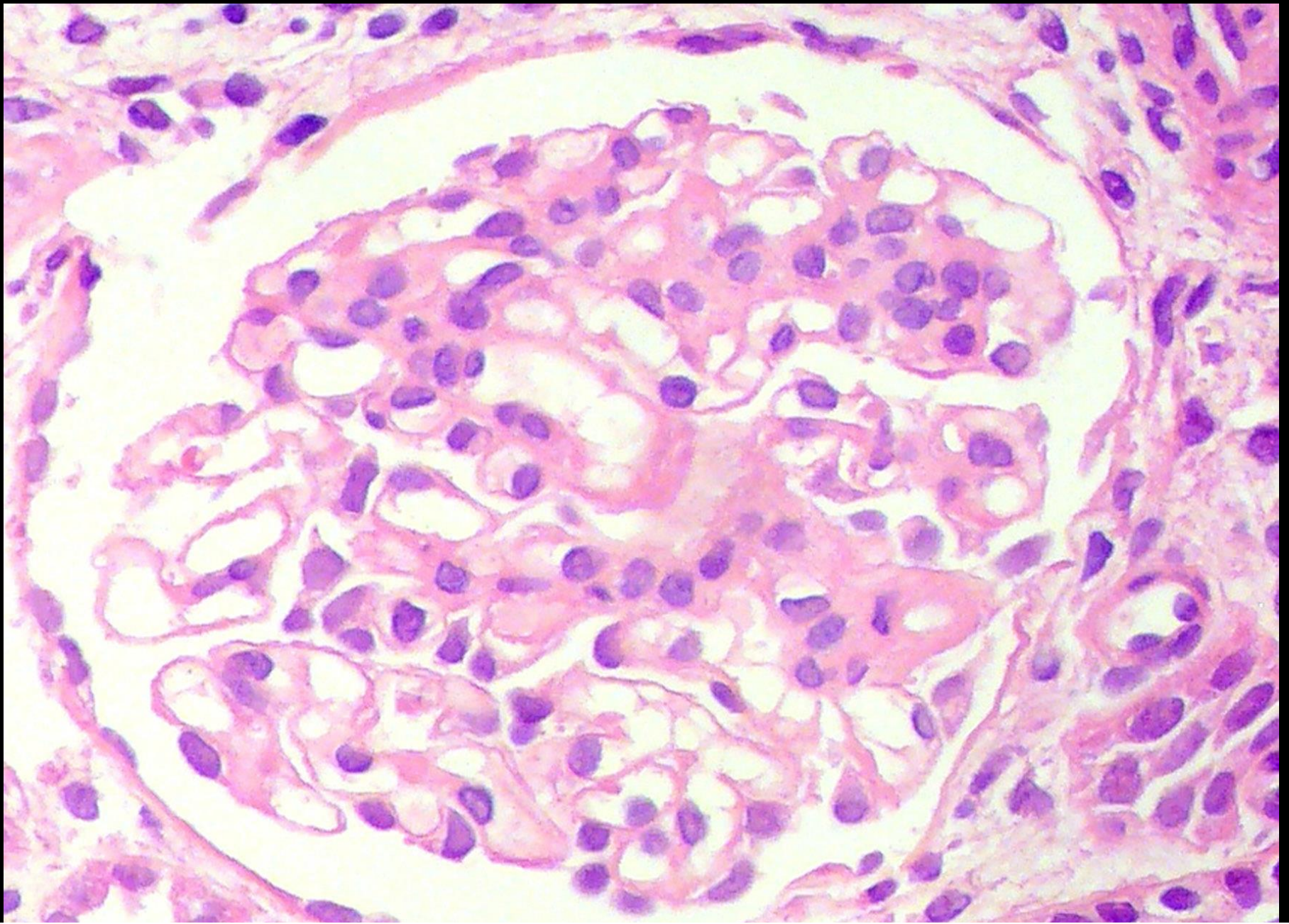
- **GN proliferativa endocapilar**
- **GN membranoproliferativa**
- GN membranosa
- **GN proliferativa mesangial**
- Cambios glomerulares mínimos
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
- **GN extracapilar (o con semilunas)**
- Glomerulopatías con depósitos organizados
- Alteraciones de la membrana basal
- Glomerulopatía diabética
- Otras

GN Proliferativa mesangial

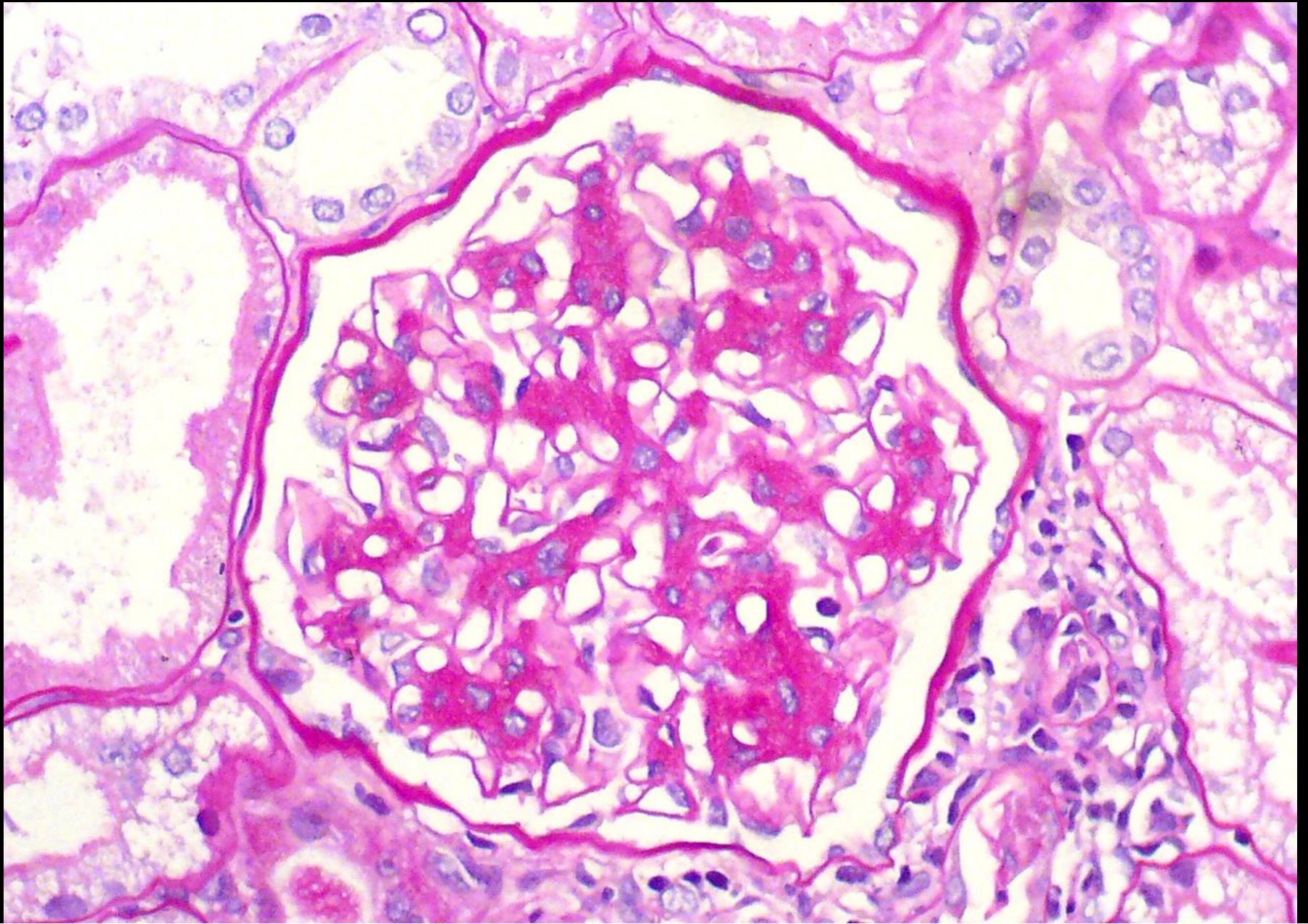




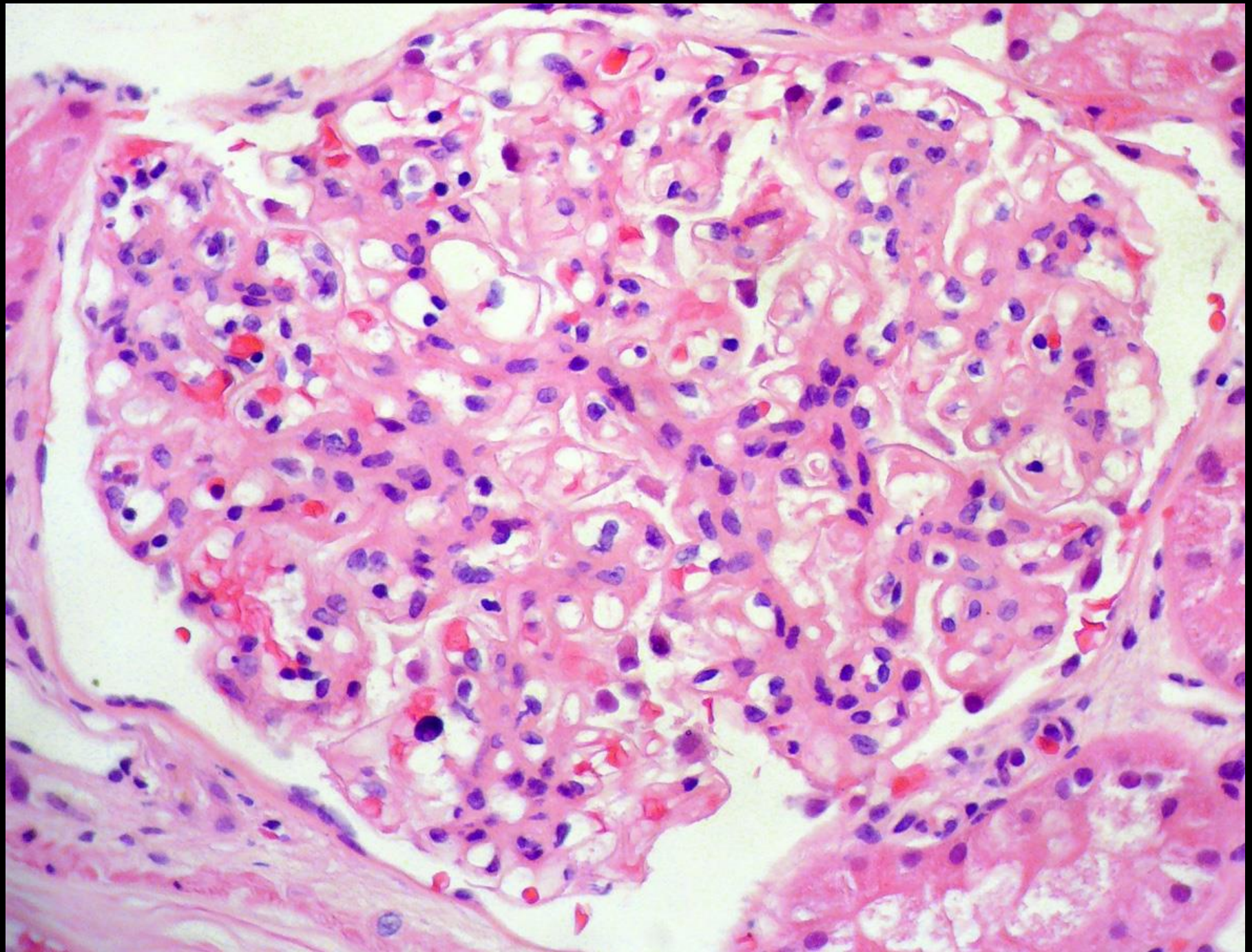
Normal

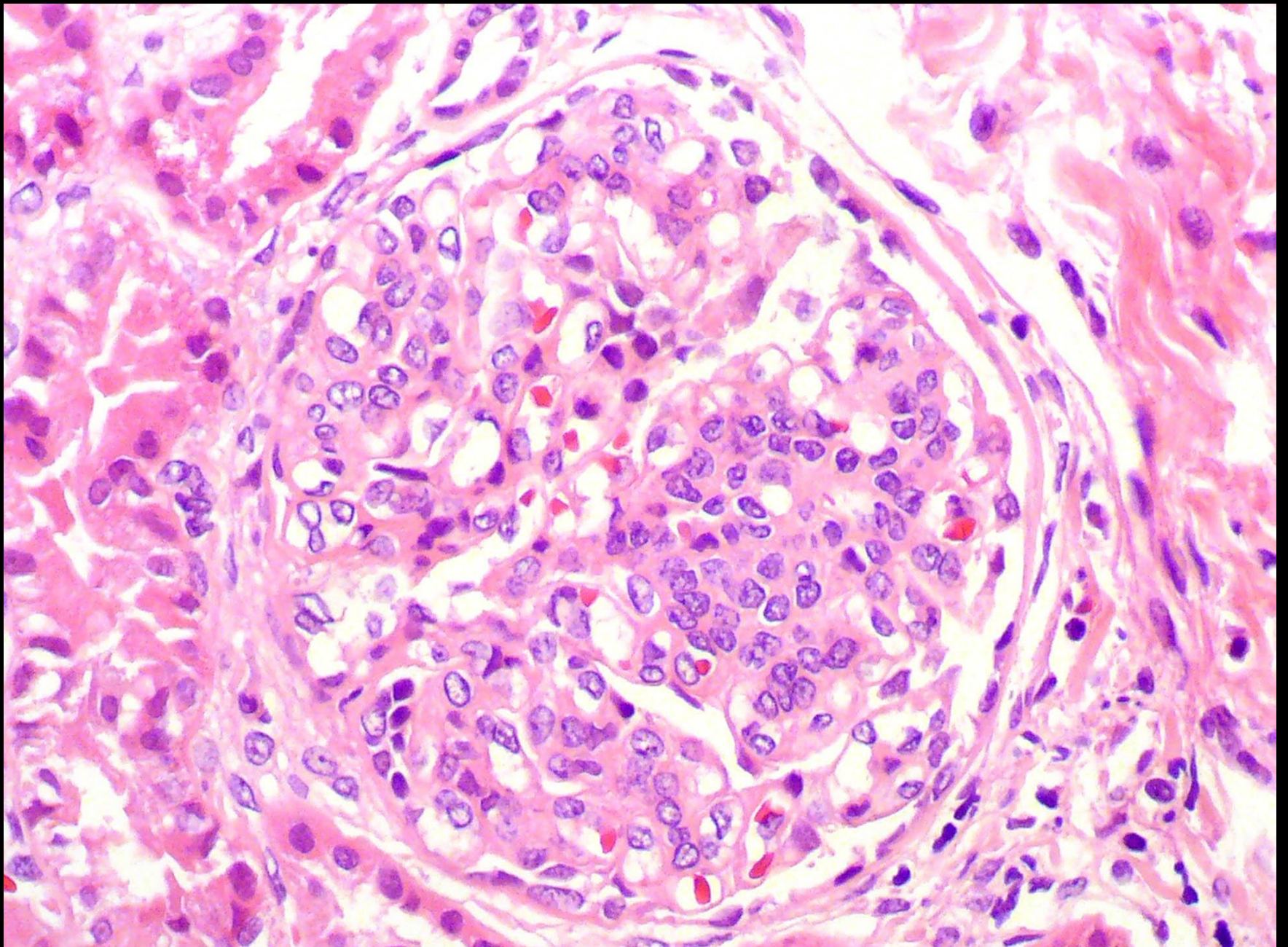


Puede comprometer sólo algunos segmentos

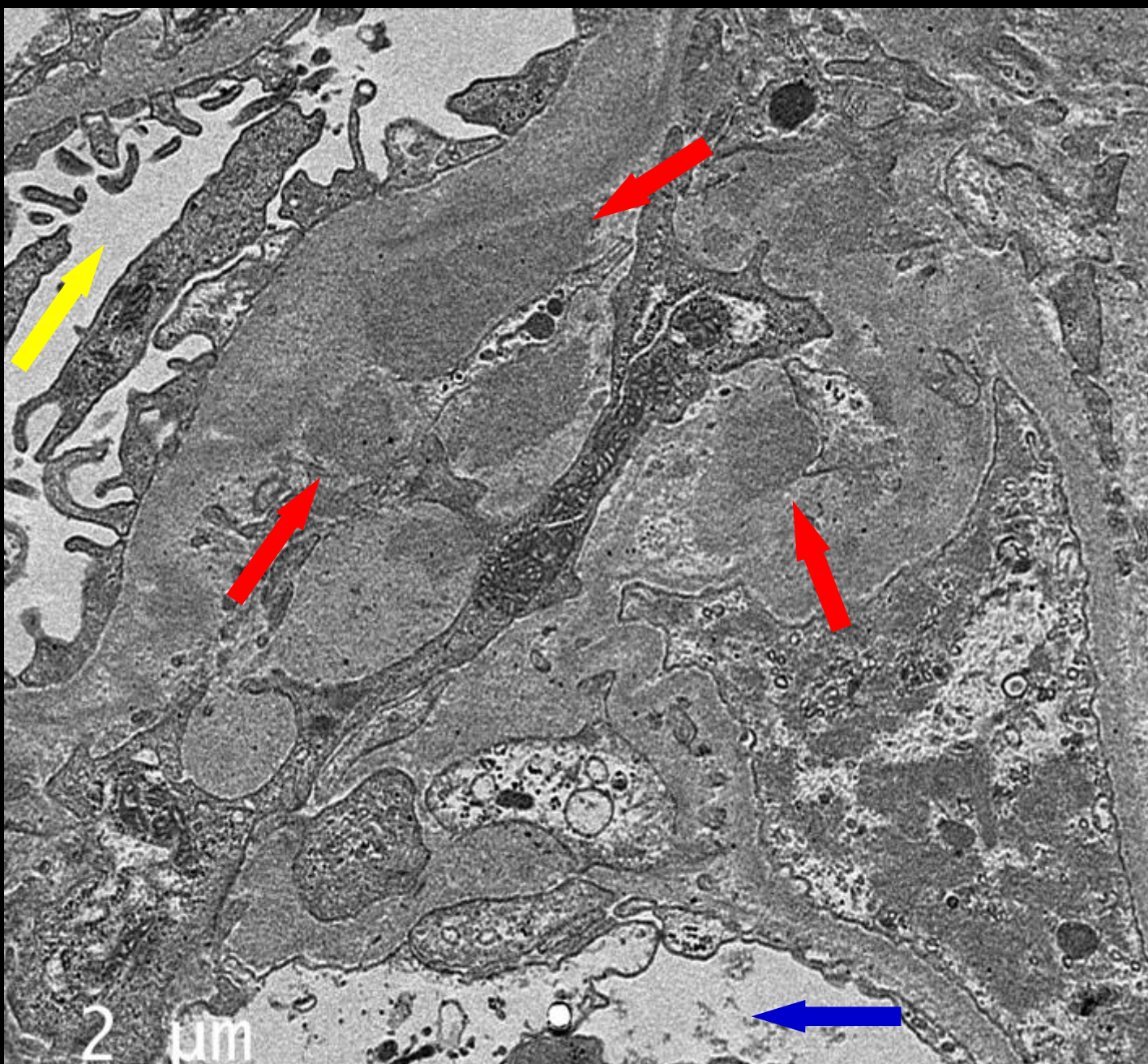


En este caso: aumento más de la matriz mesangial que de células.





Hipercelularidad mesangial severa



Depósitos elctron-densos mesangiales: flechas rojas.
Flecha azul: luz capilar. Flecha amarilla: espacio urinario (o de Bowman)

Proliferativa mesangial

- Proliferación de células en el mesangio
- A veces más matriz que células
- No obstrucción de luces capilares
- No alteración de la filtración glomerular
- Hematuria y proteinuria leve
- Ejemplos característicos:
 - NIgA
 - Nefritis lúpica clase II
 - GN post-infecciosa en resolución
- Puede ser un cambio inespecífico (muy frecuente)

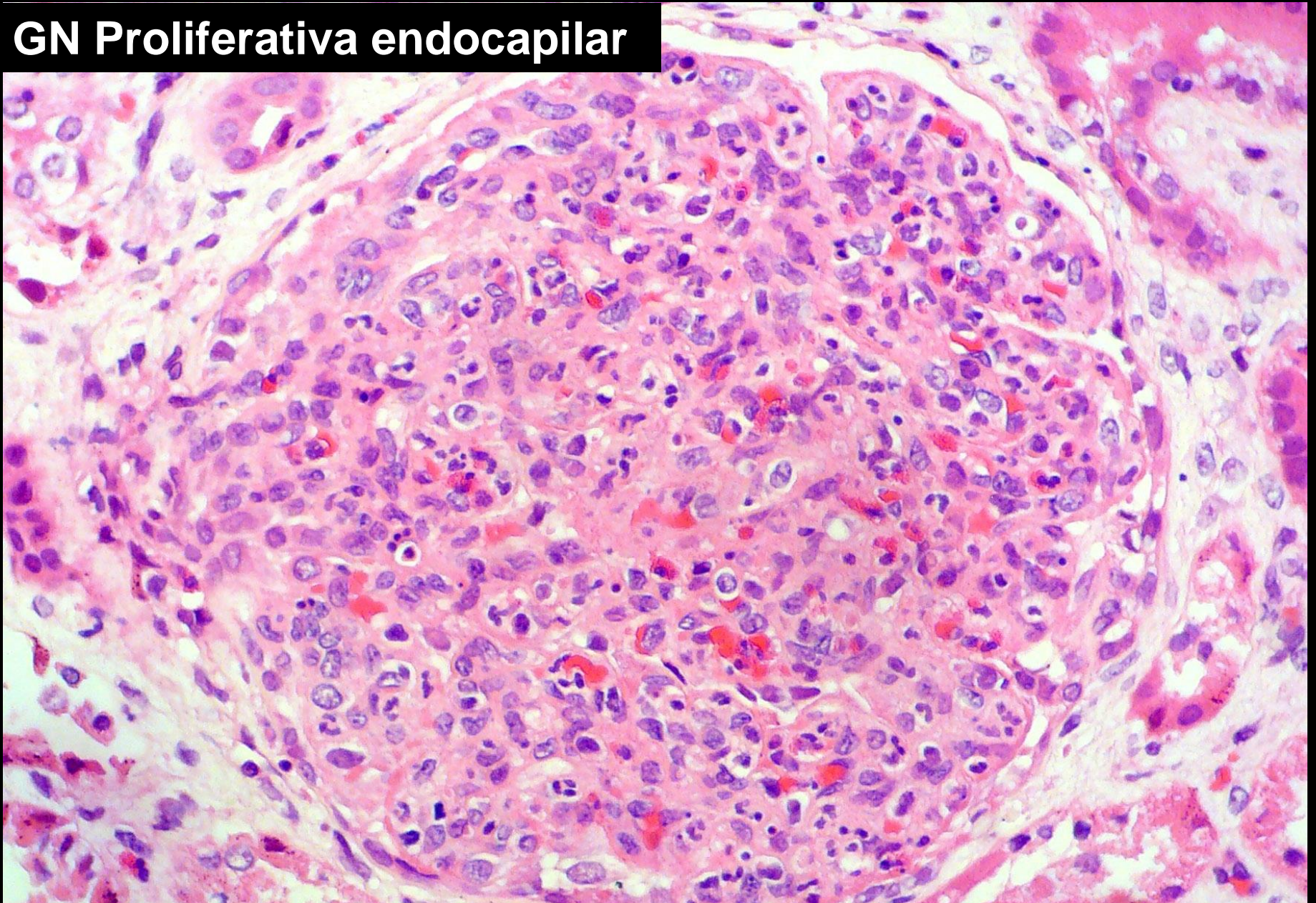
GN Proliferativa mesangial:
No es un tipo específico de
glomerulopatía.
Es un patrón morfológico.

**MESANGIAL PROLIFERATIVE
GLOMERULONEPHRITIS: A GLOMERULAR
DISEASE OR A NON-SPECIFIC
MORPHOLOGICAL CHANGE?**

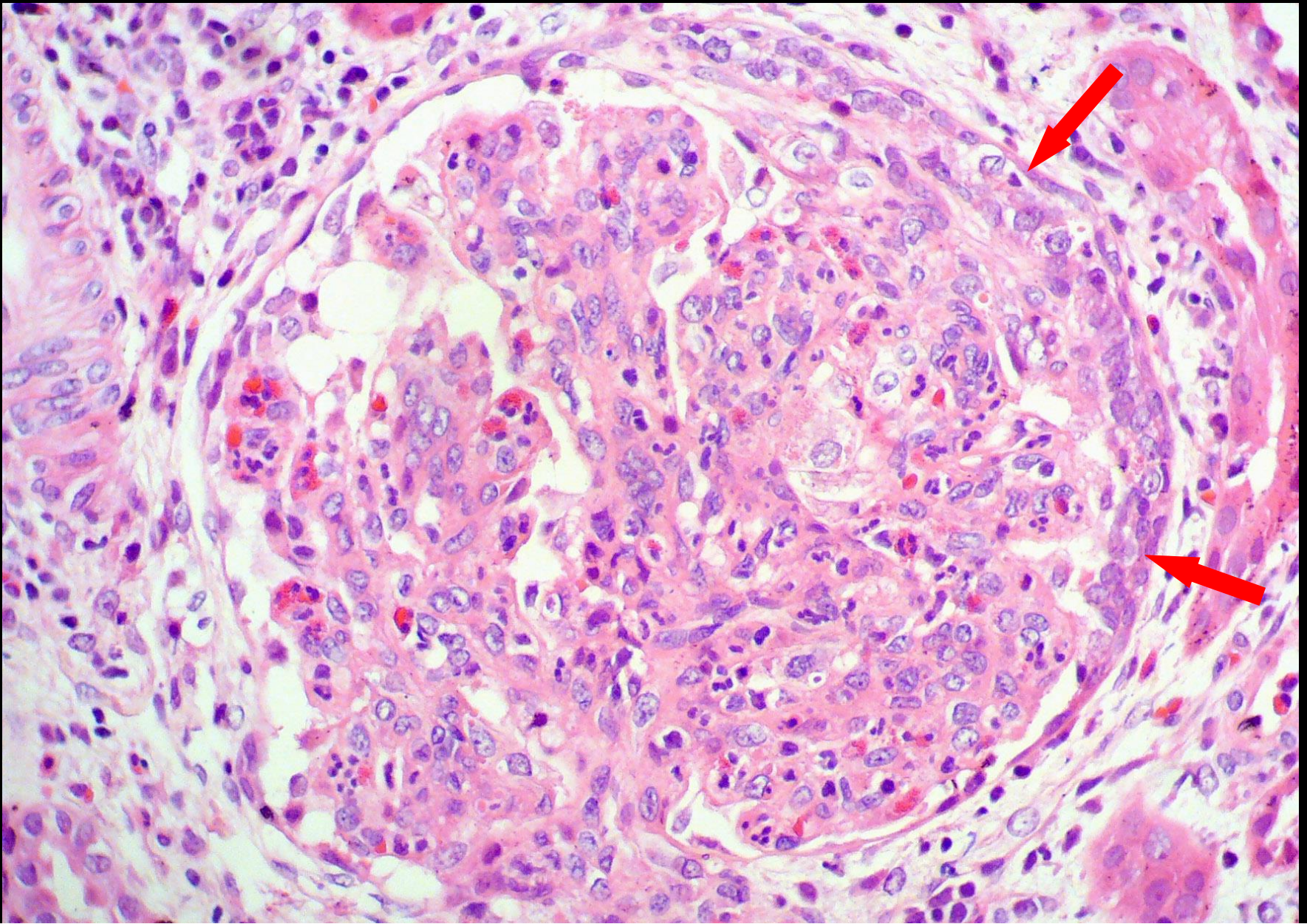
Luis F. Arias¹ and Alejandra Taborada-Murillo^{2,3}

*¹Department of Pathology, Faculty of Medicine, and ²IPS
Universitaria, University of Antioquia, Medellín, ³Centros
Especializados, San Vicente Fundación, Rionegro, Colombia*

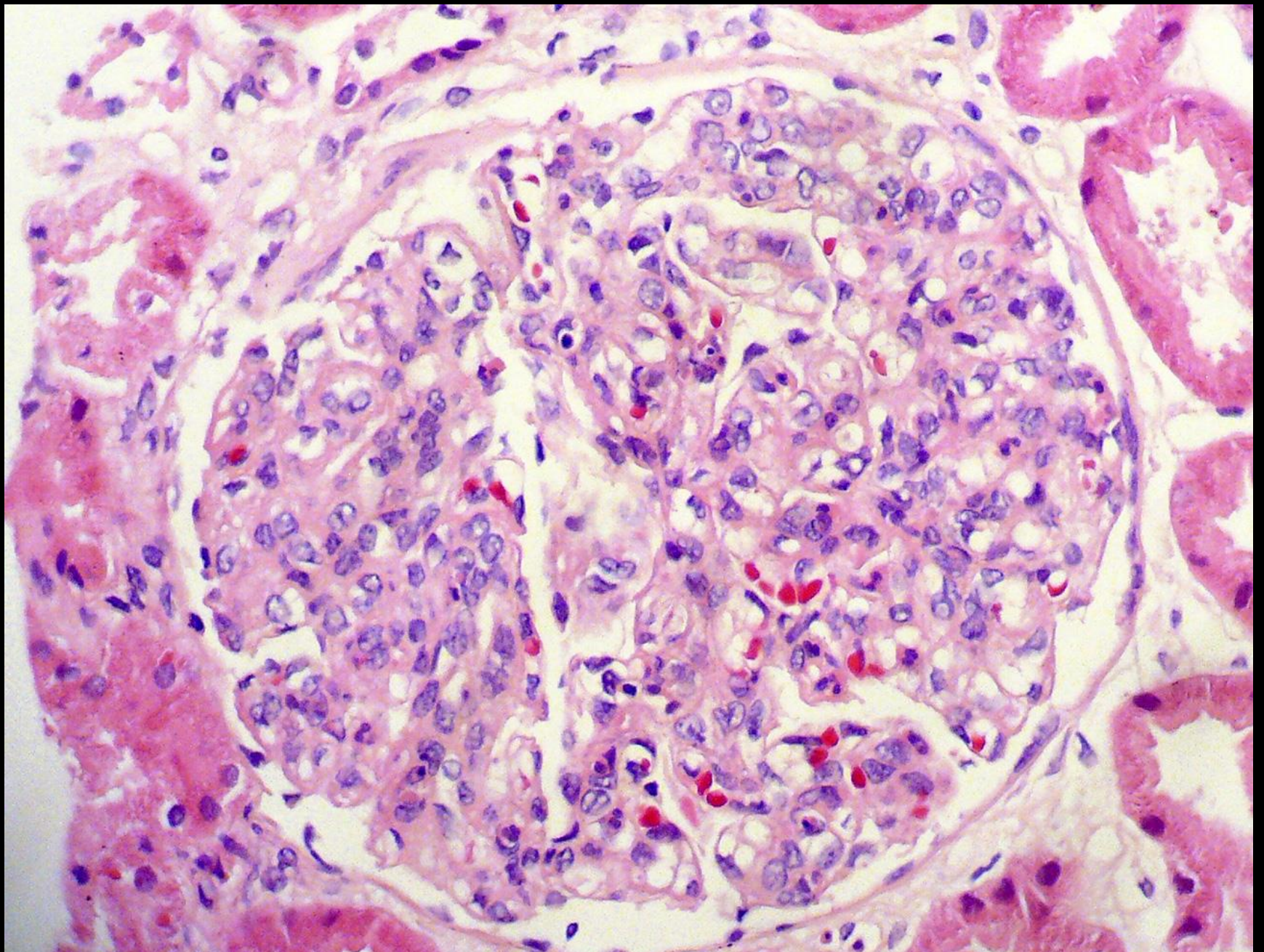
GN Proliferativa endocapilar



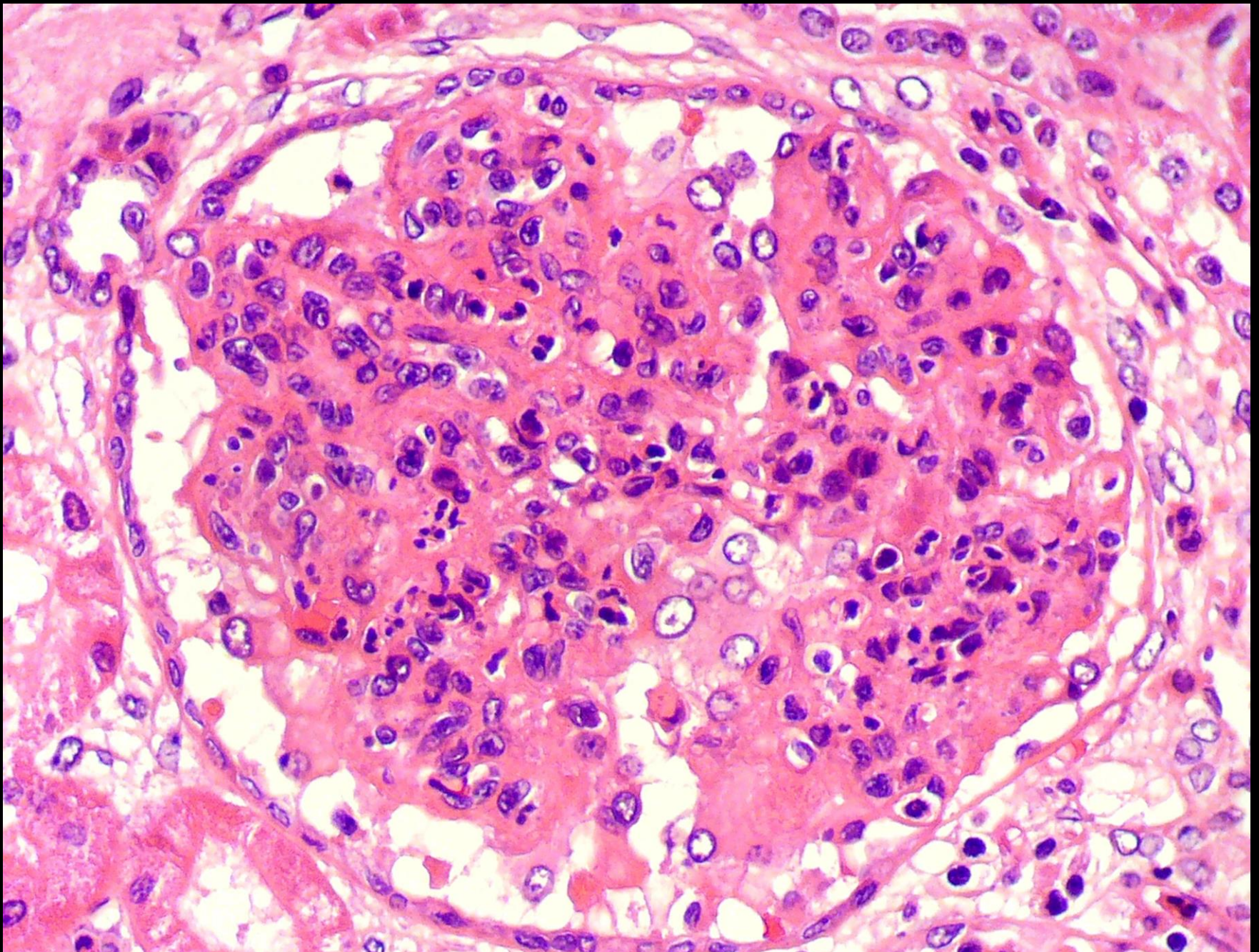
Obstrucción de luces capilares; múltiples tipos de células; usualmente leucocitos; muchas veces polimorfos.



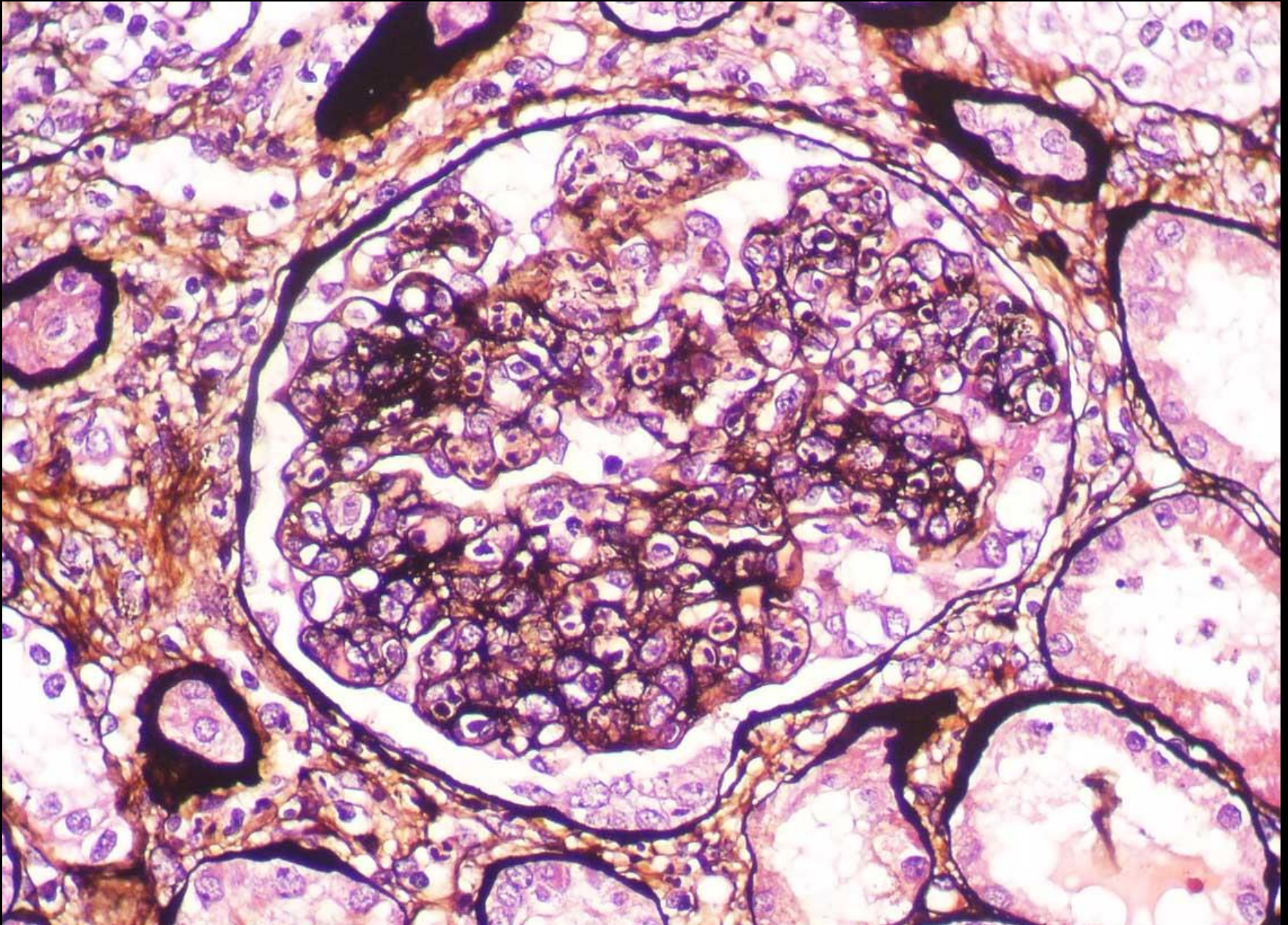
A veces eosinófilos. Puede ser global (más frecuente) o segmentaria.
Puede haber semilunas (endo y extracapilar): flechas.



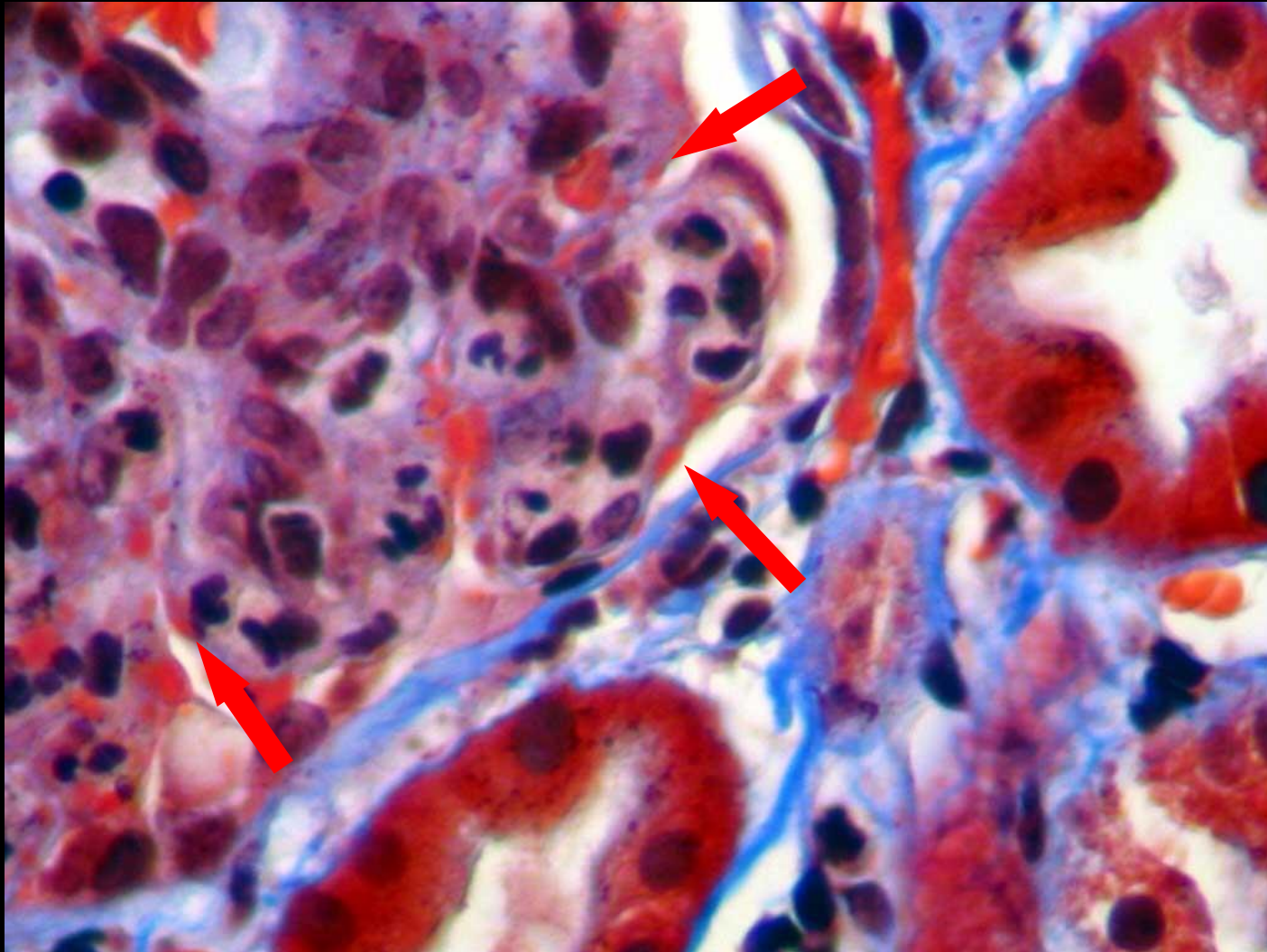
En este glomérulo hay proliferación endocapilar con escasos polimorfos.



En este caso hay más polimorfos



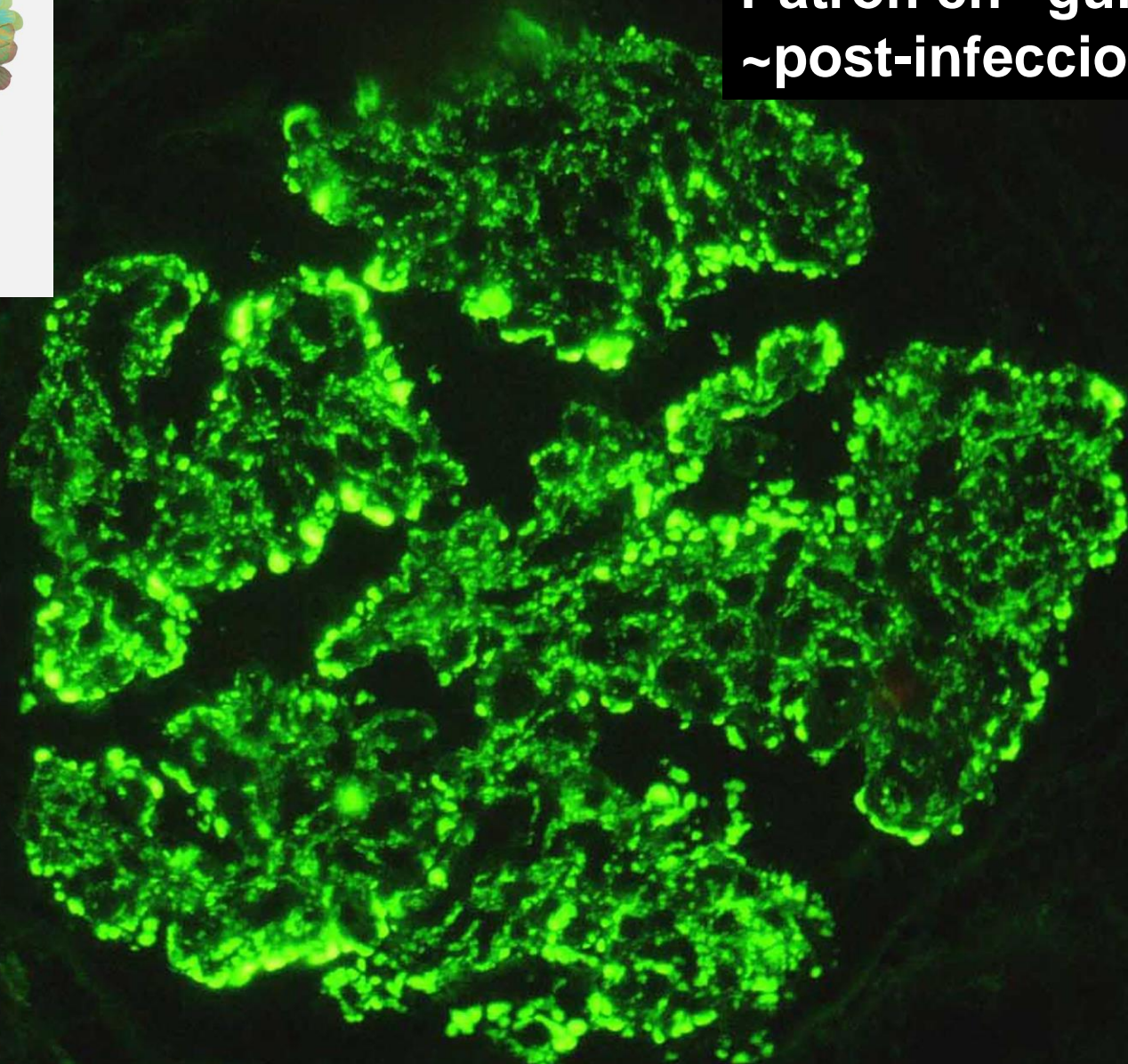
Paredes capilares lisas, no engrosadas con la tinción de plata. No hay dobles contornos.
Capilares ocupados por células (endoteliales y/o leucocitos)



Algunos depósitos fuschinofílicos por fuera de la membrana basal; subepiteliales (más frecuentes en GN post-infecciosa): flechas.



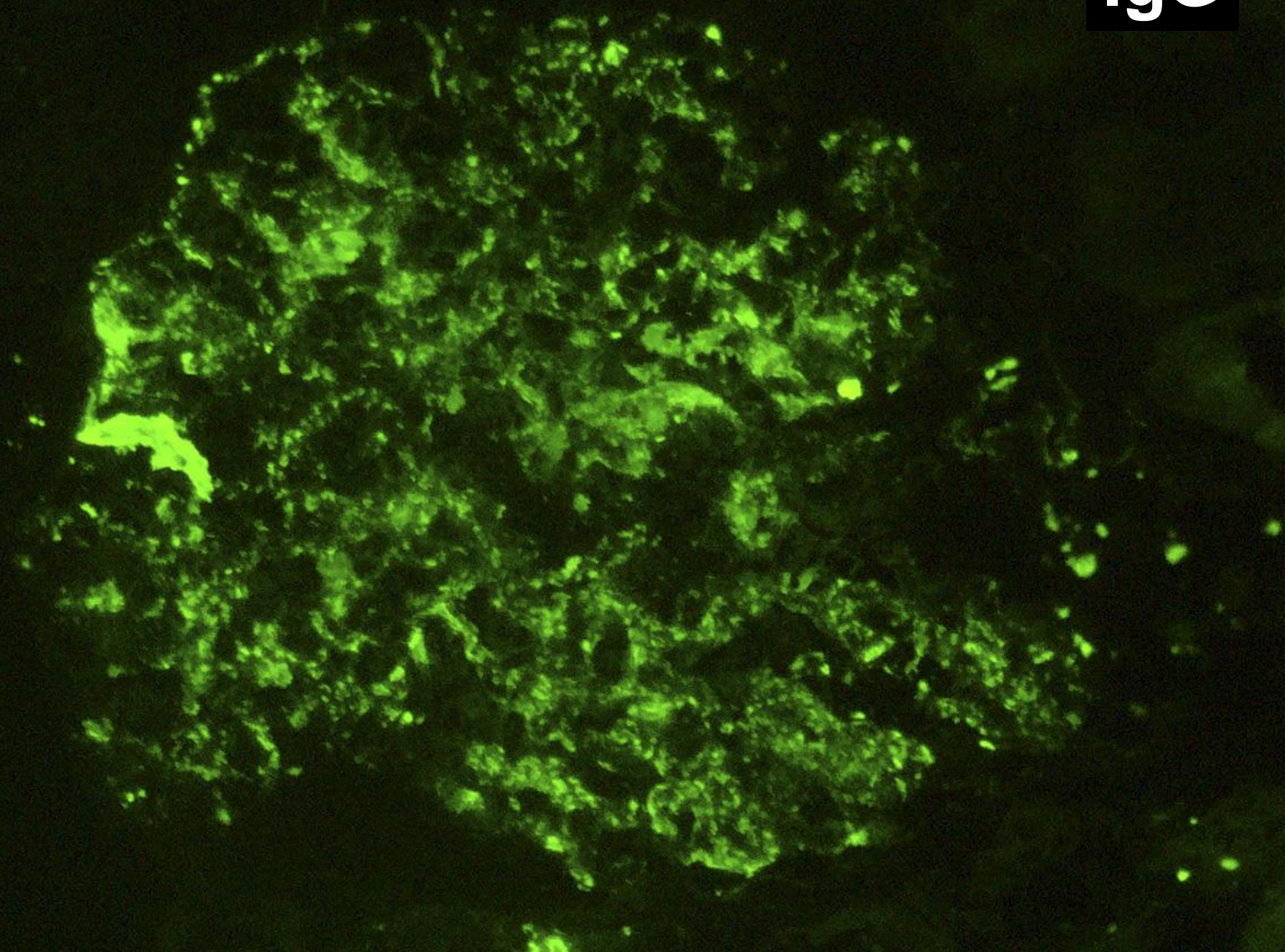
Patrón en “guirnalda”
~post-infecciosa



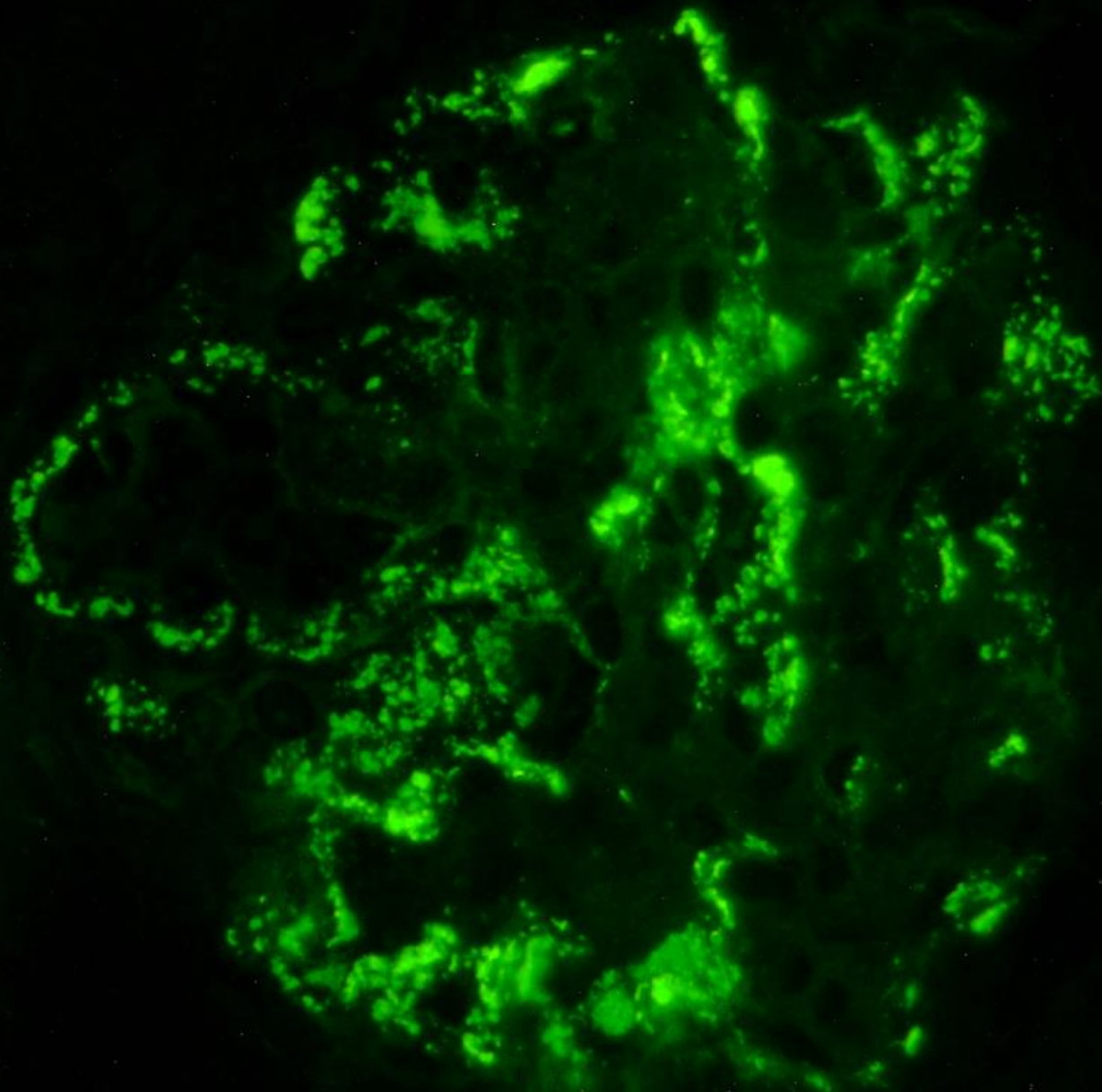
C3

En este casos, los gránulos y “grumos” (lumpy-bumpy”) sugieren post-infecciosa. También pueden verse en nefritis lúpica y en GNC3.

IgG

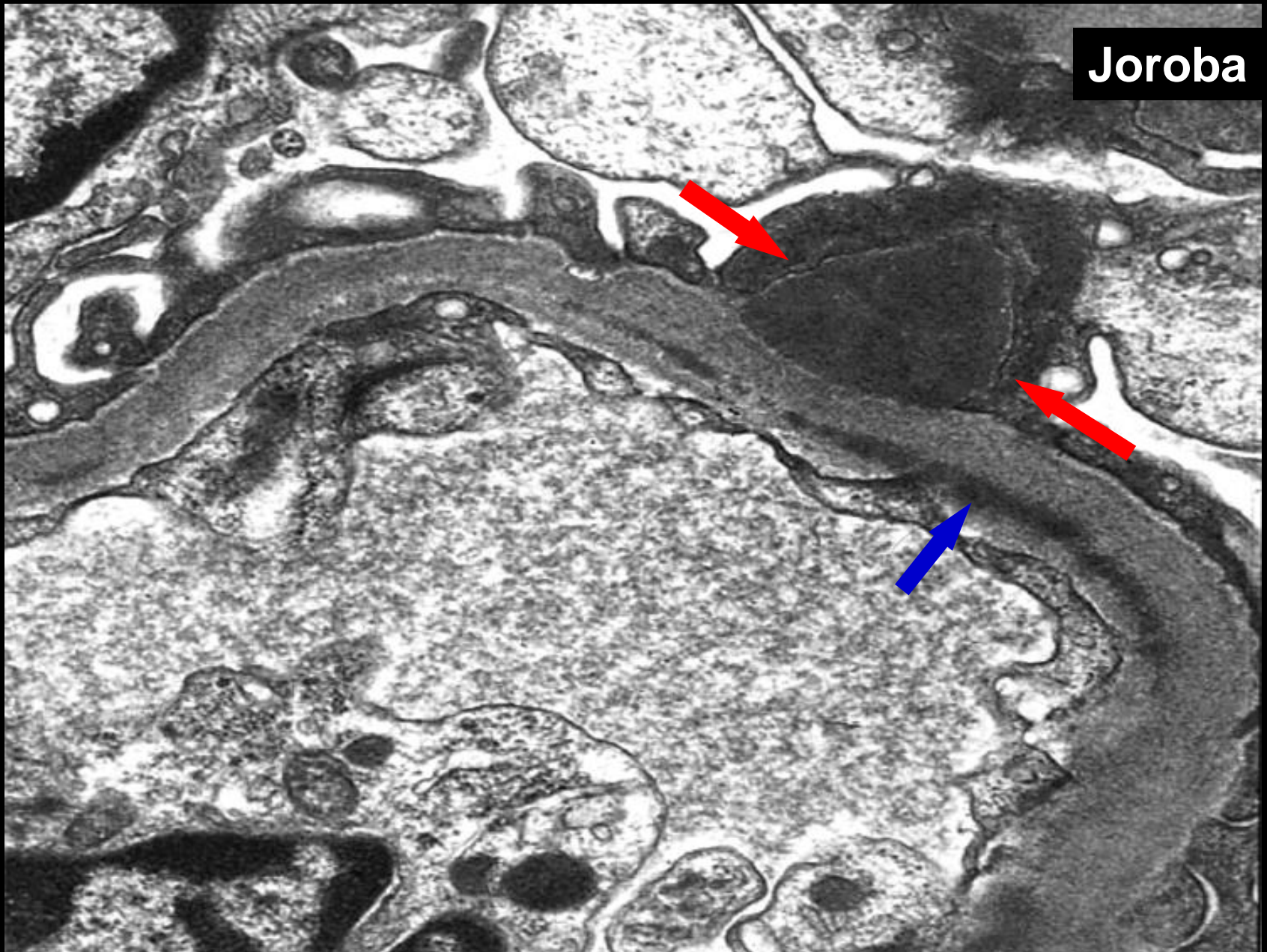


Otro caso que sugiere post-infecciosa: en estos casos suele ser positiva para IgG y C3.



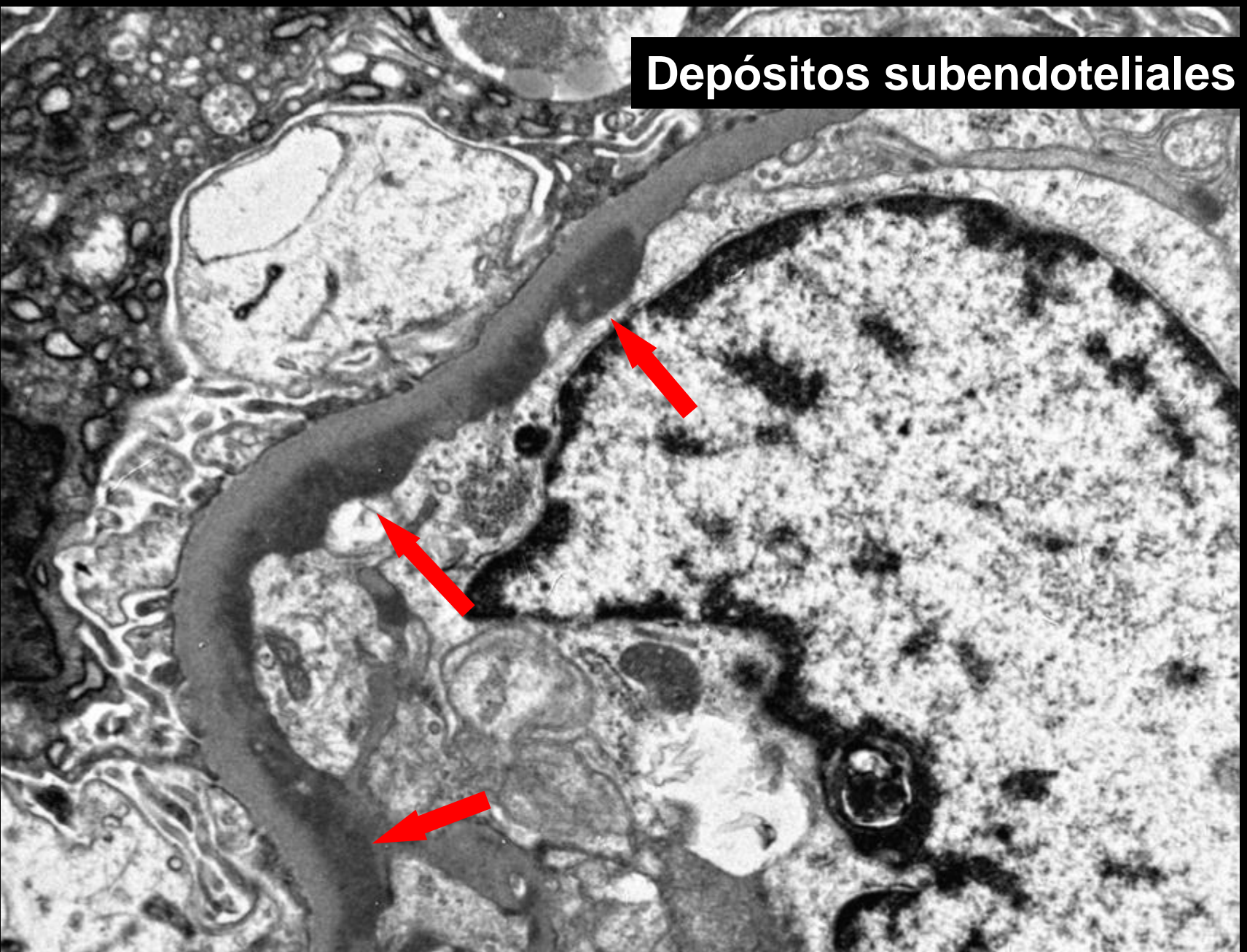
Otro caso de GN post-infecciosa (C3).

Joroba

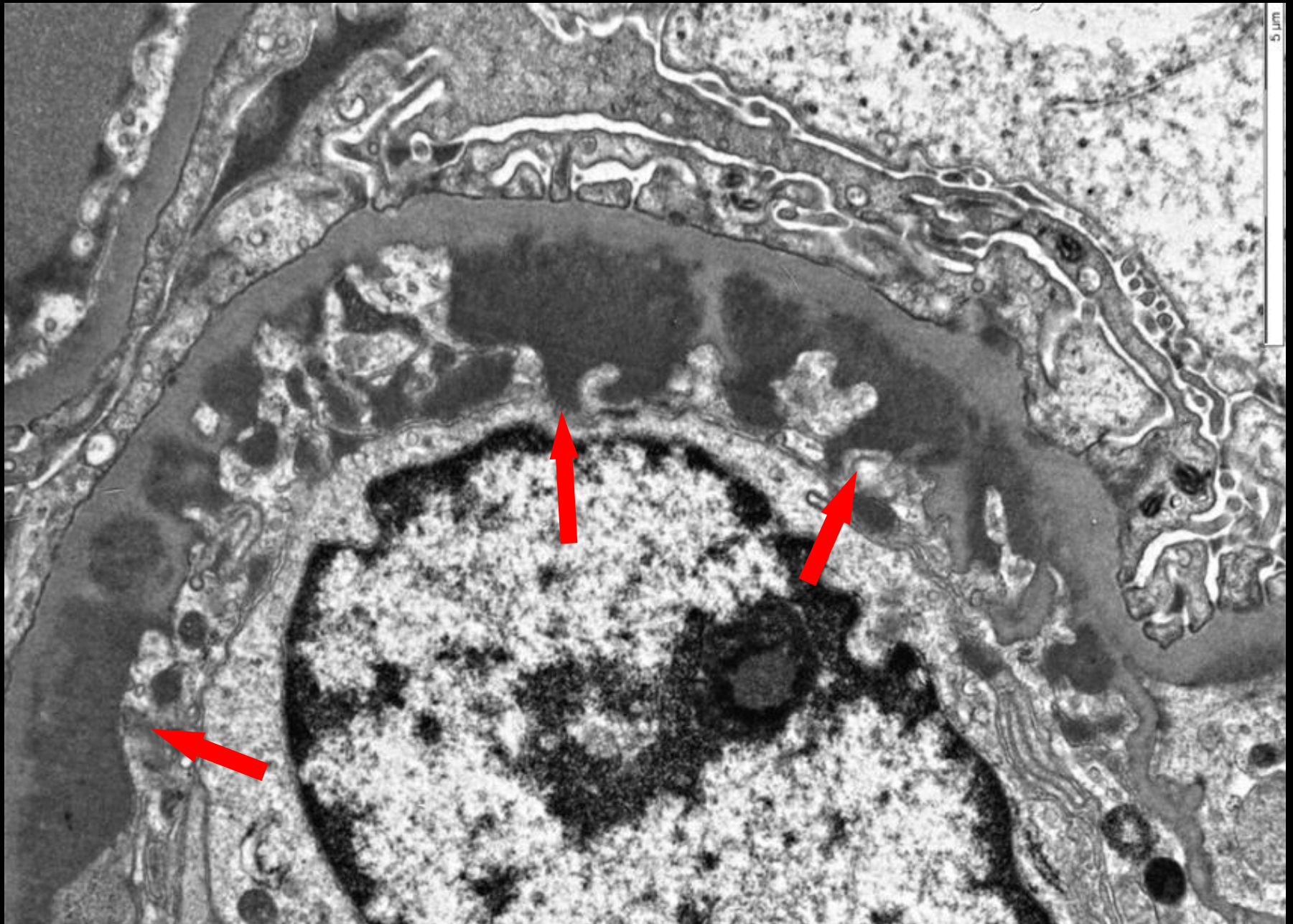


Las “jorobas” (flechas rojas) son muy sugestivas de GN post-infecciosa, pero pueden verse en otras GN, como nefritis lúpica y GNC3. Observe también depósitos subendoteliales (flecha azul)

Depósitos subendoteliales



Depósitos subendoteliales: pueden verse en GN proliferativa endocapilar, pero son más del patrón de GN membranoproliferativa.

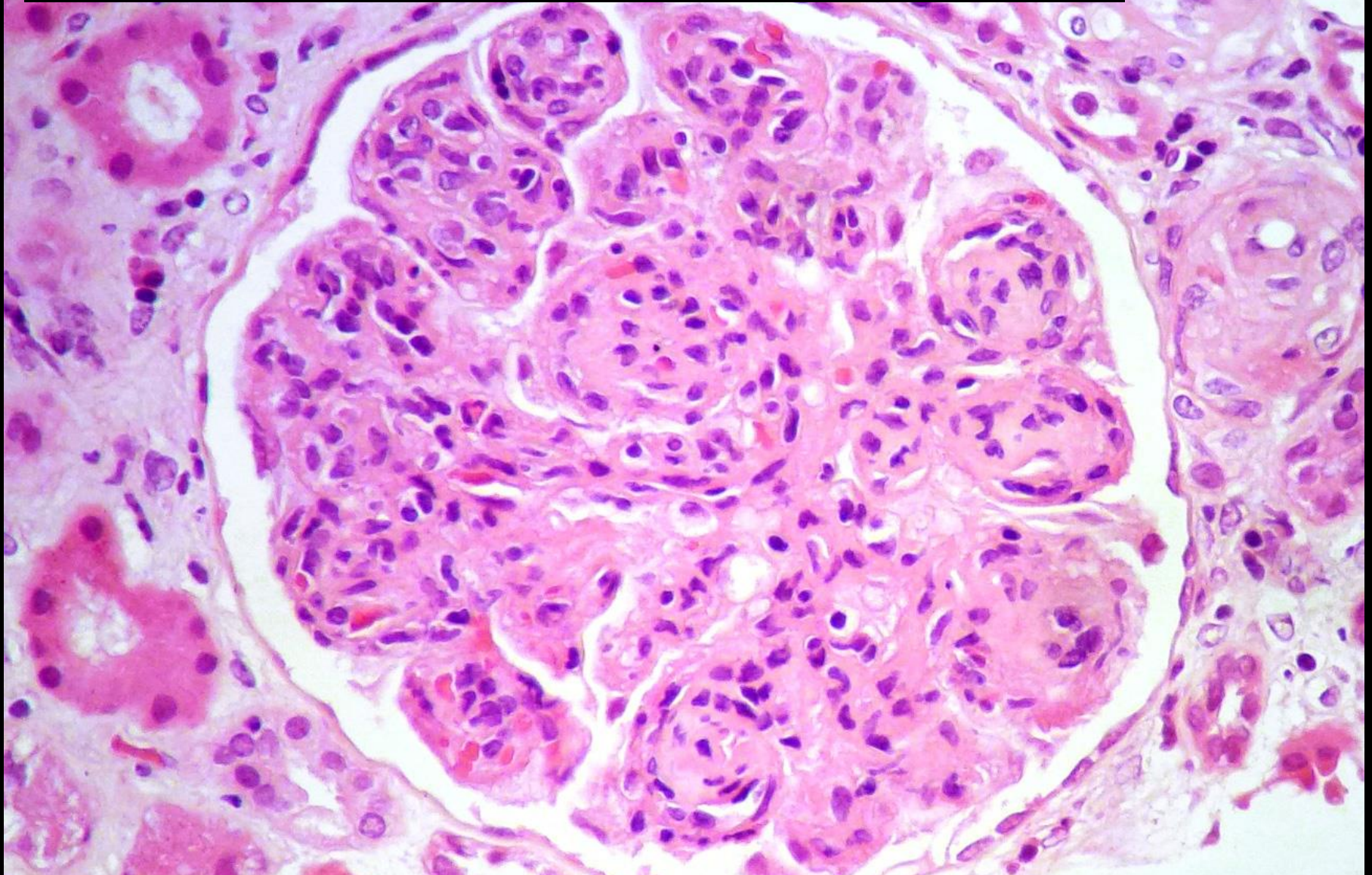


Si hay muchos depósitos subendoteliales pensar en GN membranoproliferativa.

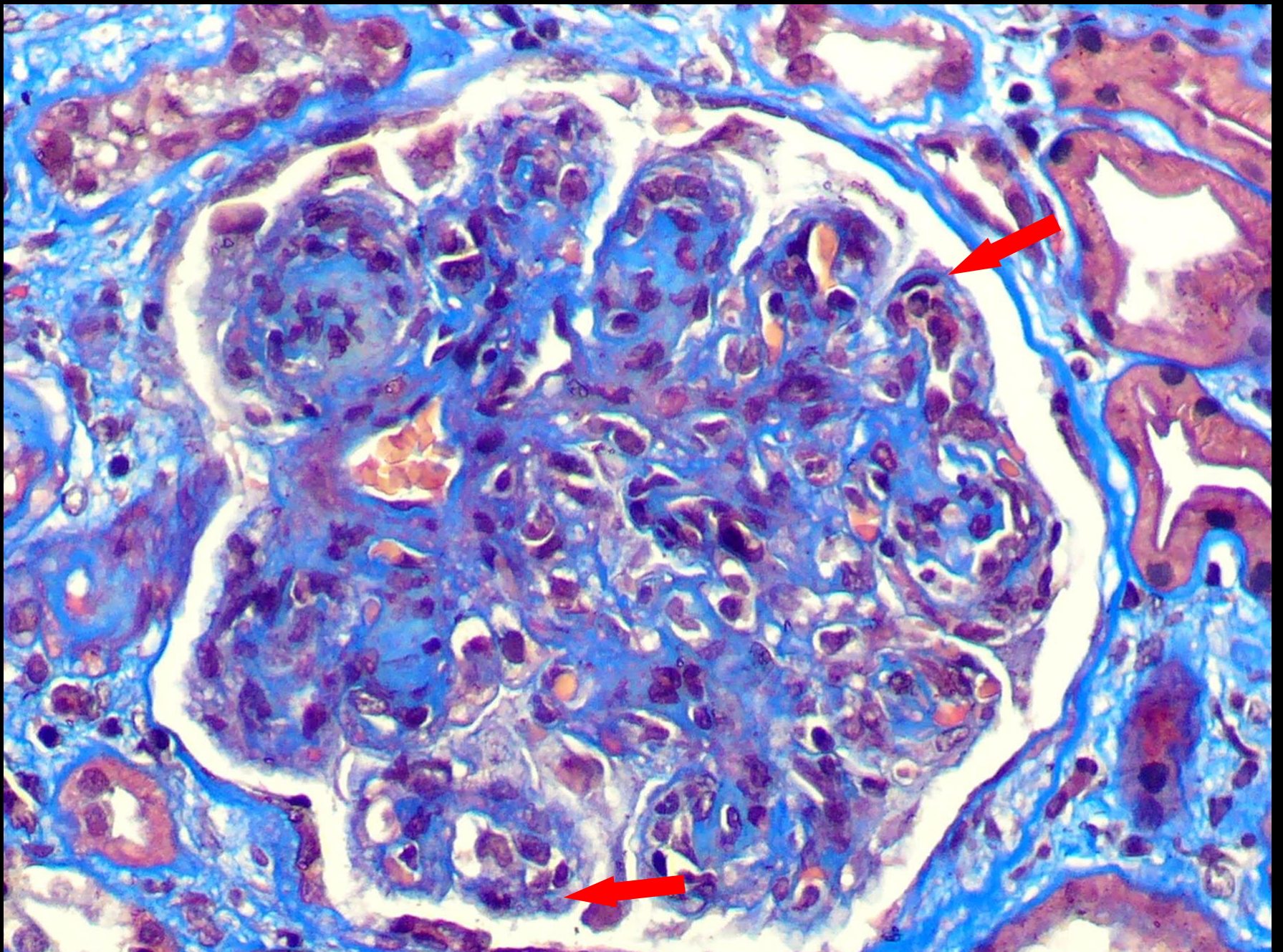
GN Proliferativa endocapilar

- Proliferación (o migración) de varios tipos de células
- Obstrucción de luces capilares
- Disminución de la filtración glomerular
- Elevación Cr, edemas, HTA, hematuria (síndrome nefrítico)
- Mediadas por complejos inmunes o por C3
- Ejemplos característicos:
 - Post-infecciosa
 - Nefritis lúpica clase III o IV

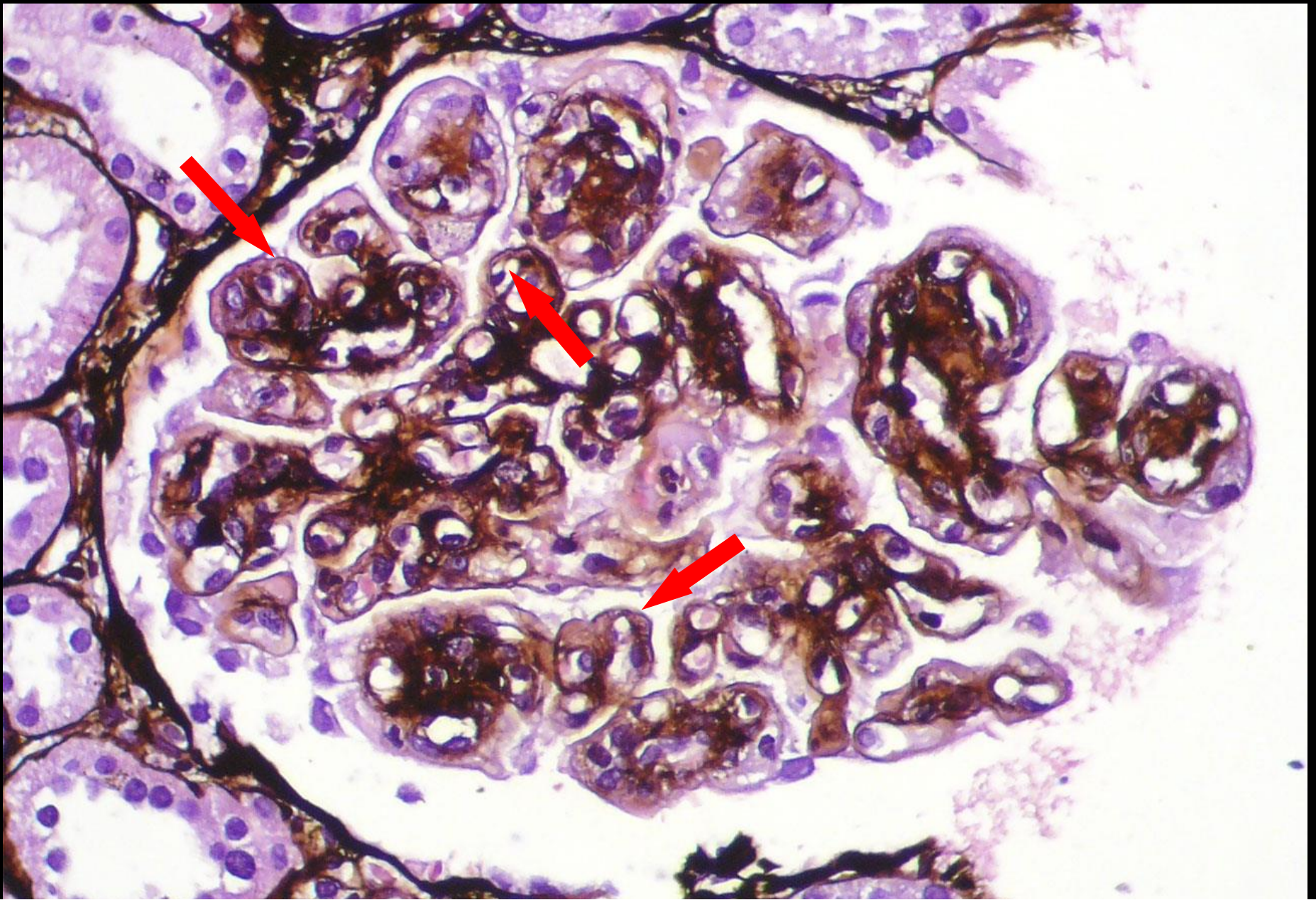
GN membranoproliferativa o mesangiocapilar



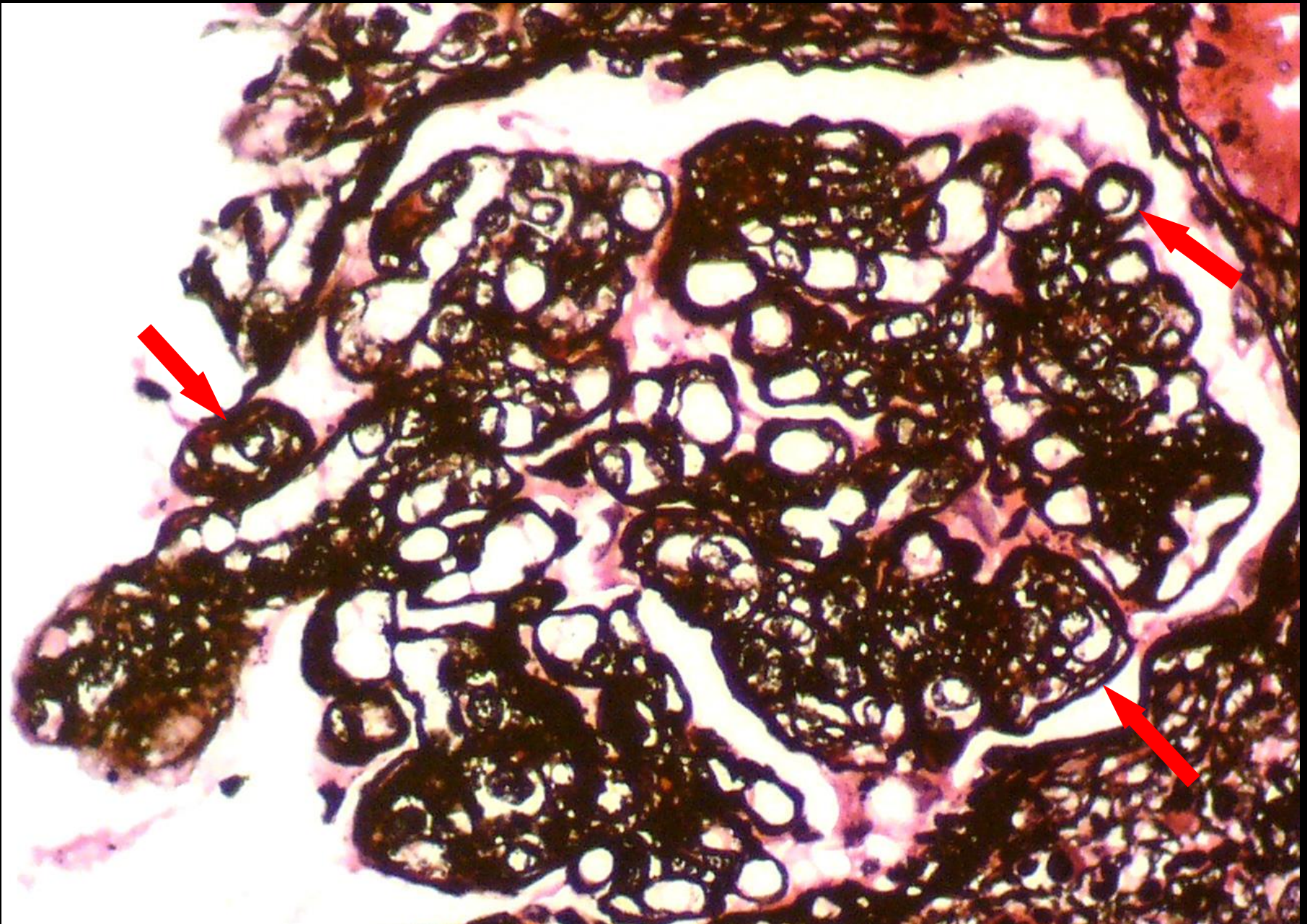
Proliferación celular (endocapilar y/o mesangial) y engrosamiento de paredes capilares por depósitos subendoteliales y/o dobles contornos. En este caso además lobulación.



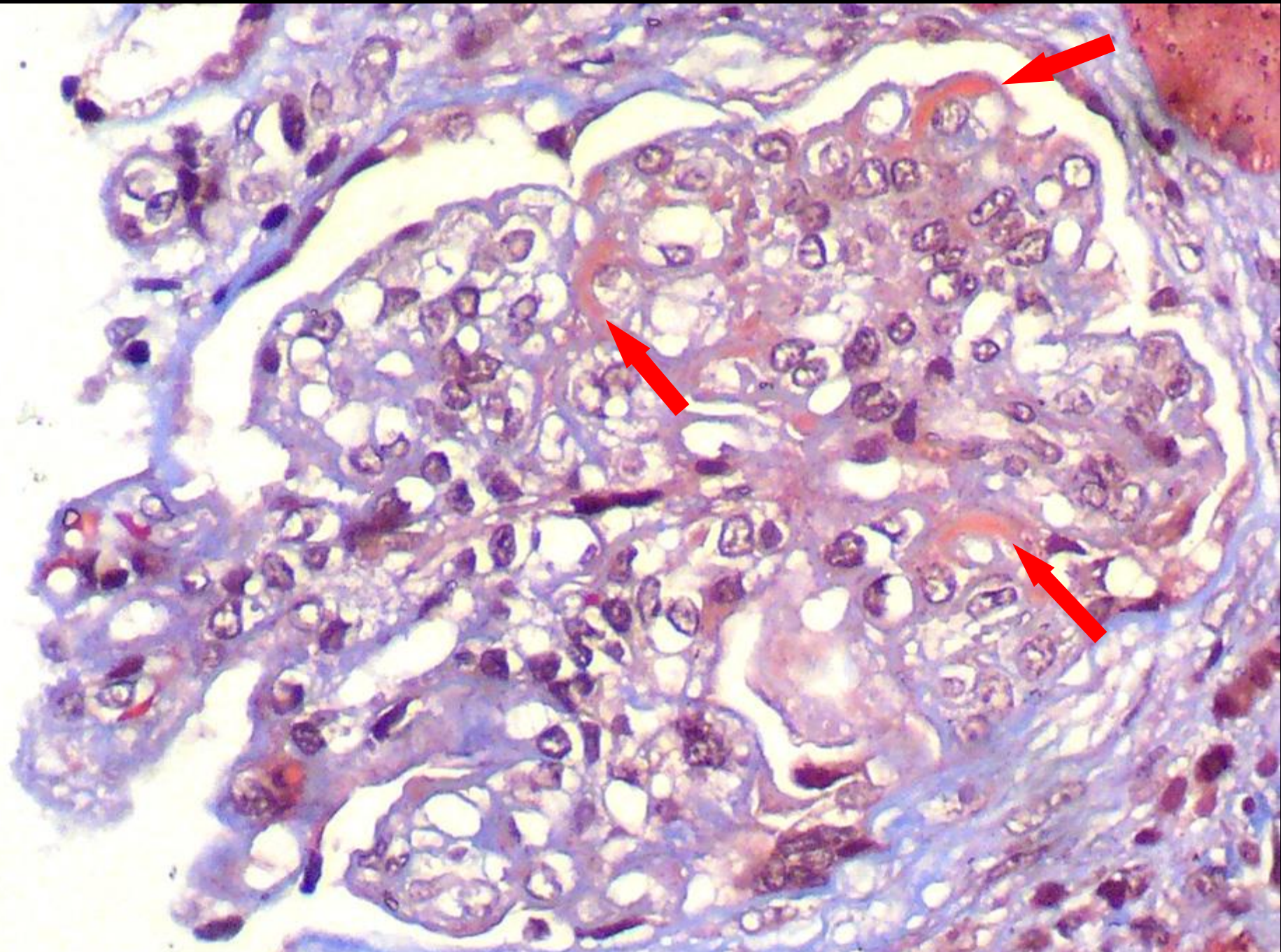
GN membranoproliferativa: Lobulación, hiper celularidad y paredes capilares gruesas: flechas.



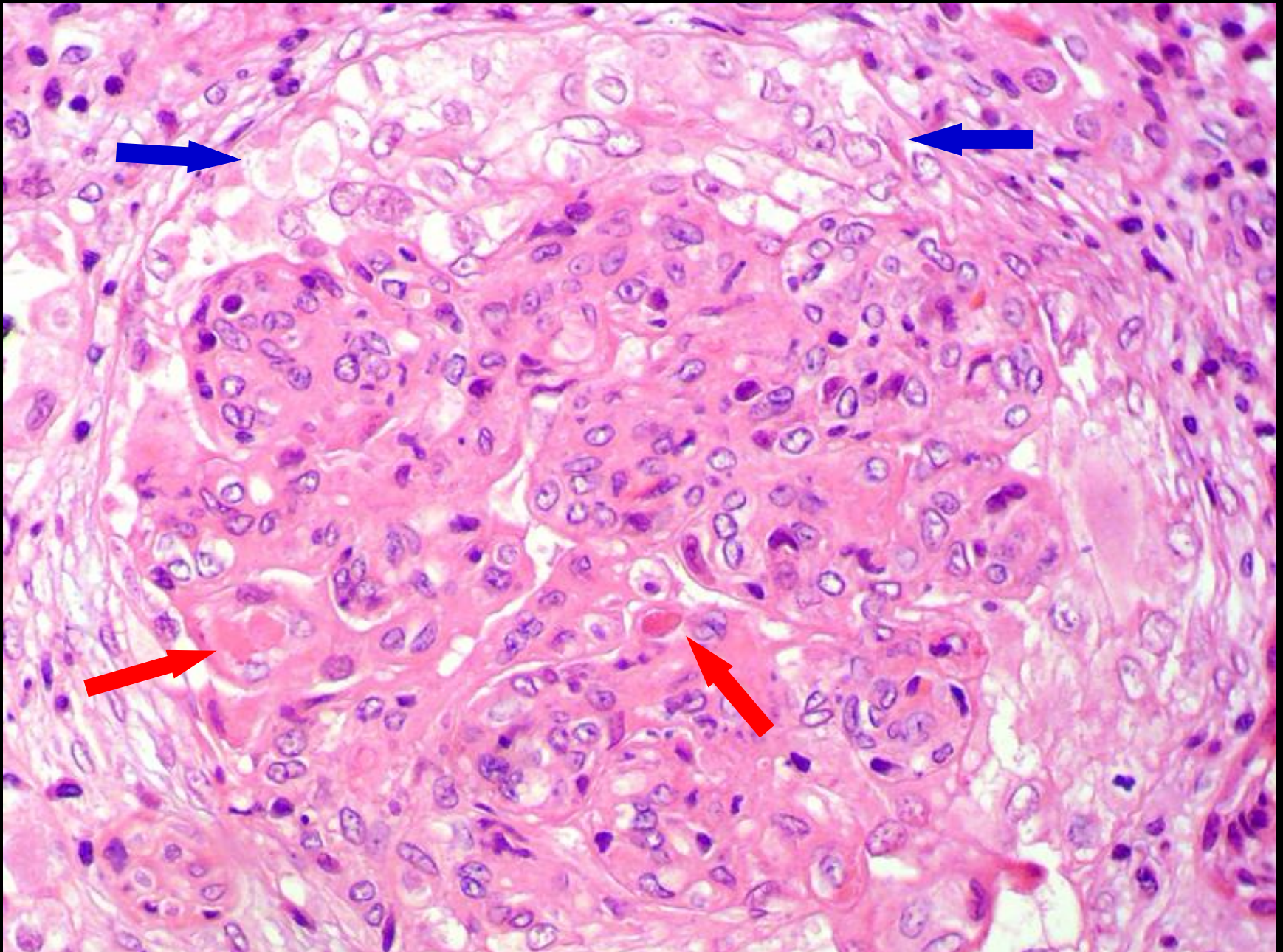
GN membranoproliferativa: Lobulación, paredes capilares gruesas, dobles contornos: flechas. Hay notoria disminución de luces capilares.



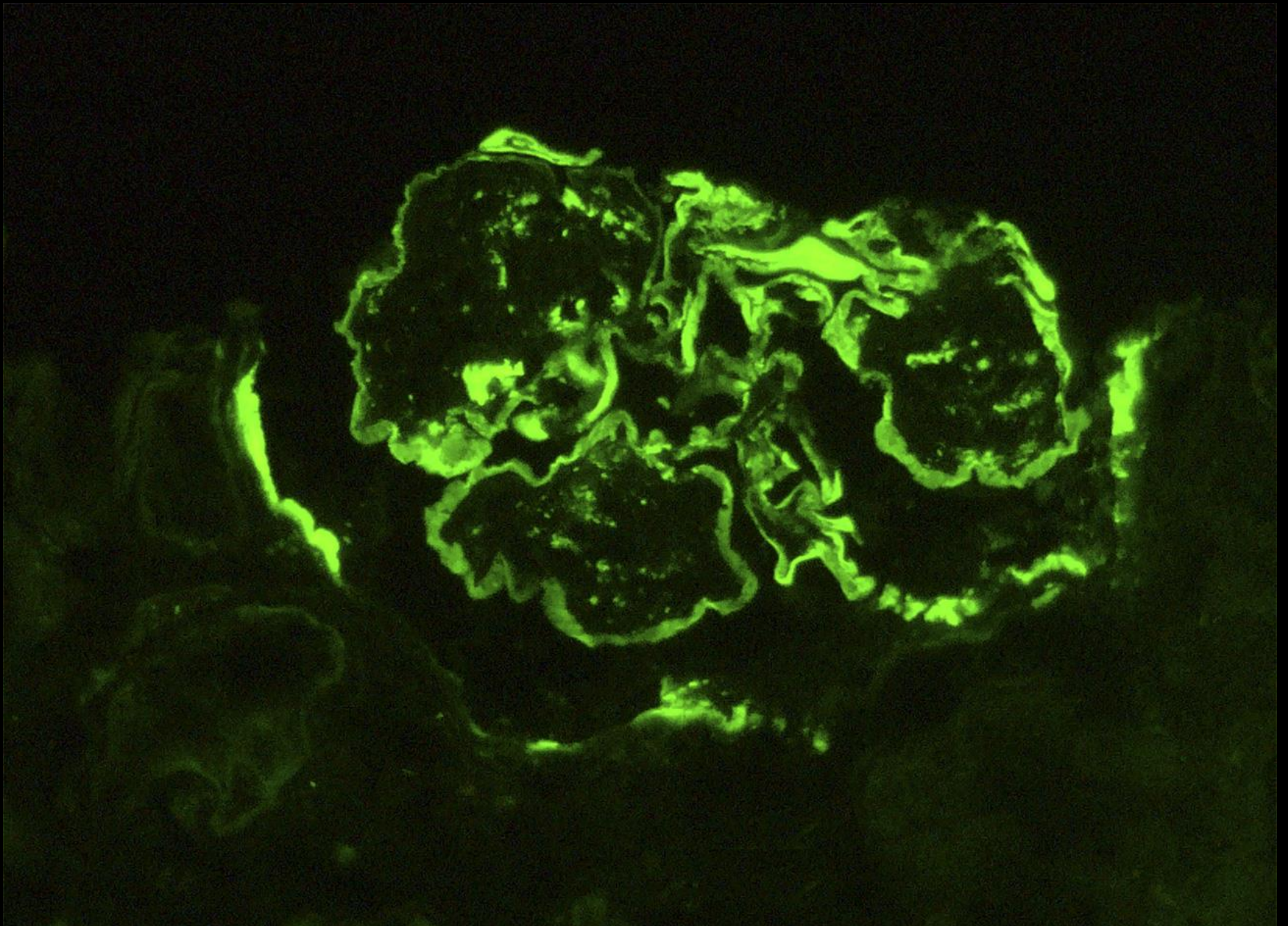
Dobles contornos (flechas).
Los dobles contornos indican un proceso reparativo subendotelial.



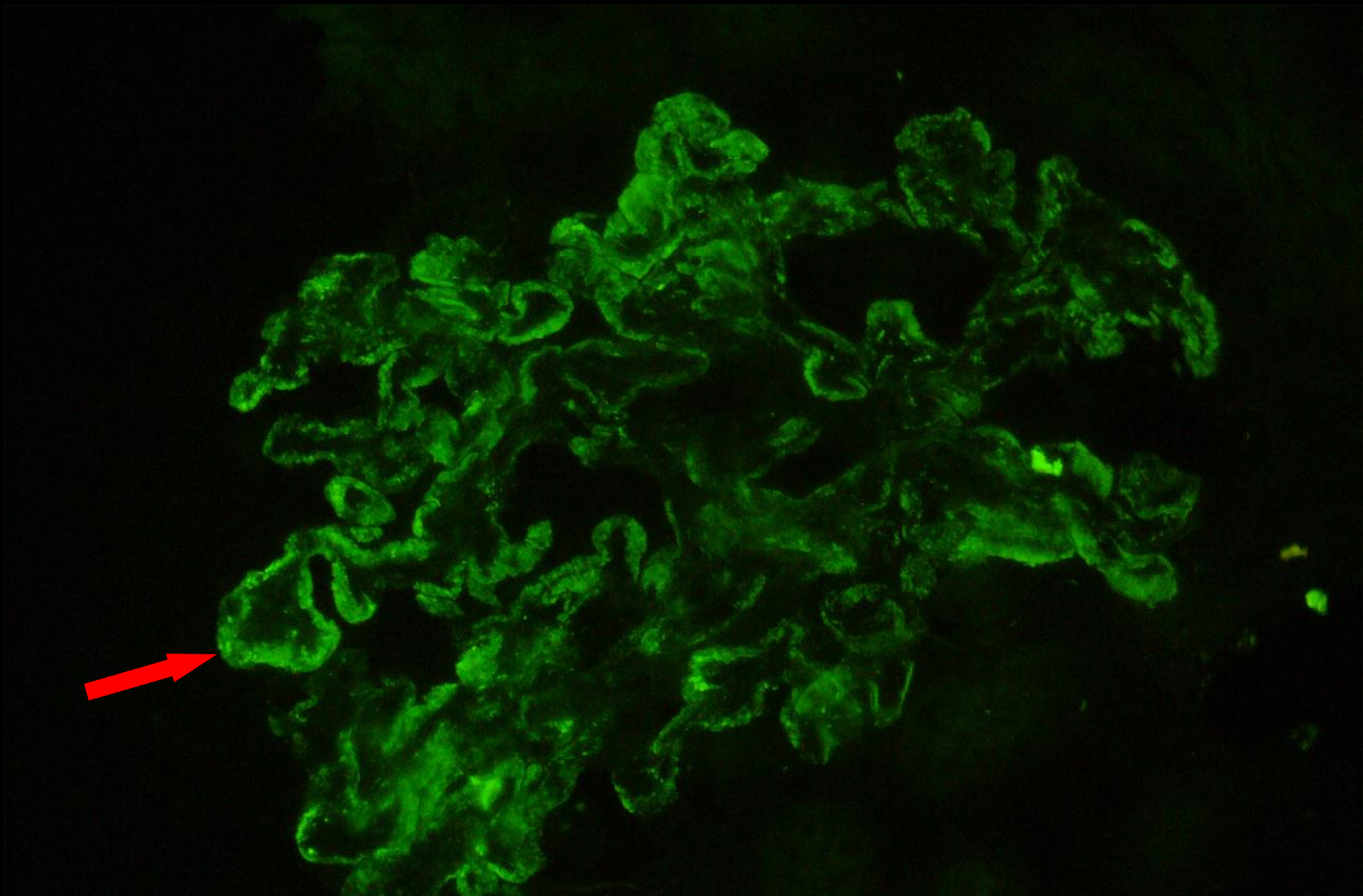
GN membranoproliferativa: Depósitos fuschinofílicos subendoteliales (flechas).



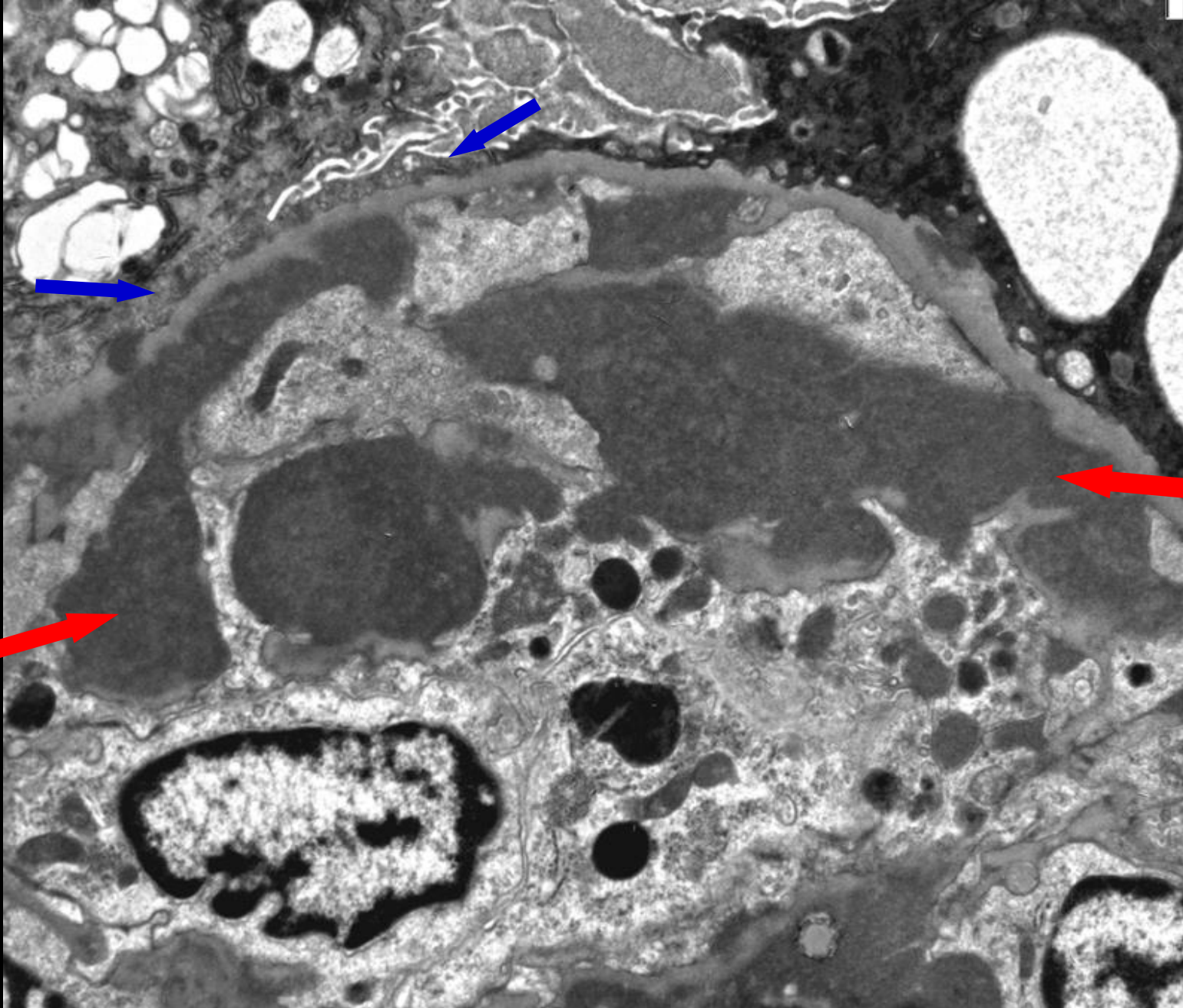
GN membranoproliferativa: Lobulación, hiper celularidad endocapilar. Acúmulos hialinos intracapilares (flechas rojas). Hay además una semiluna epitelial (flechas azules)



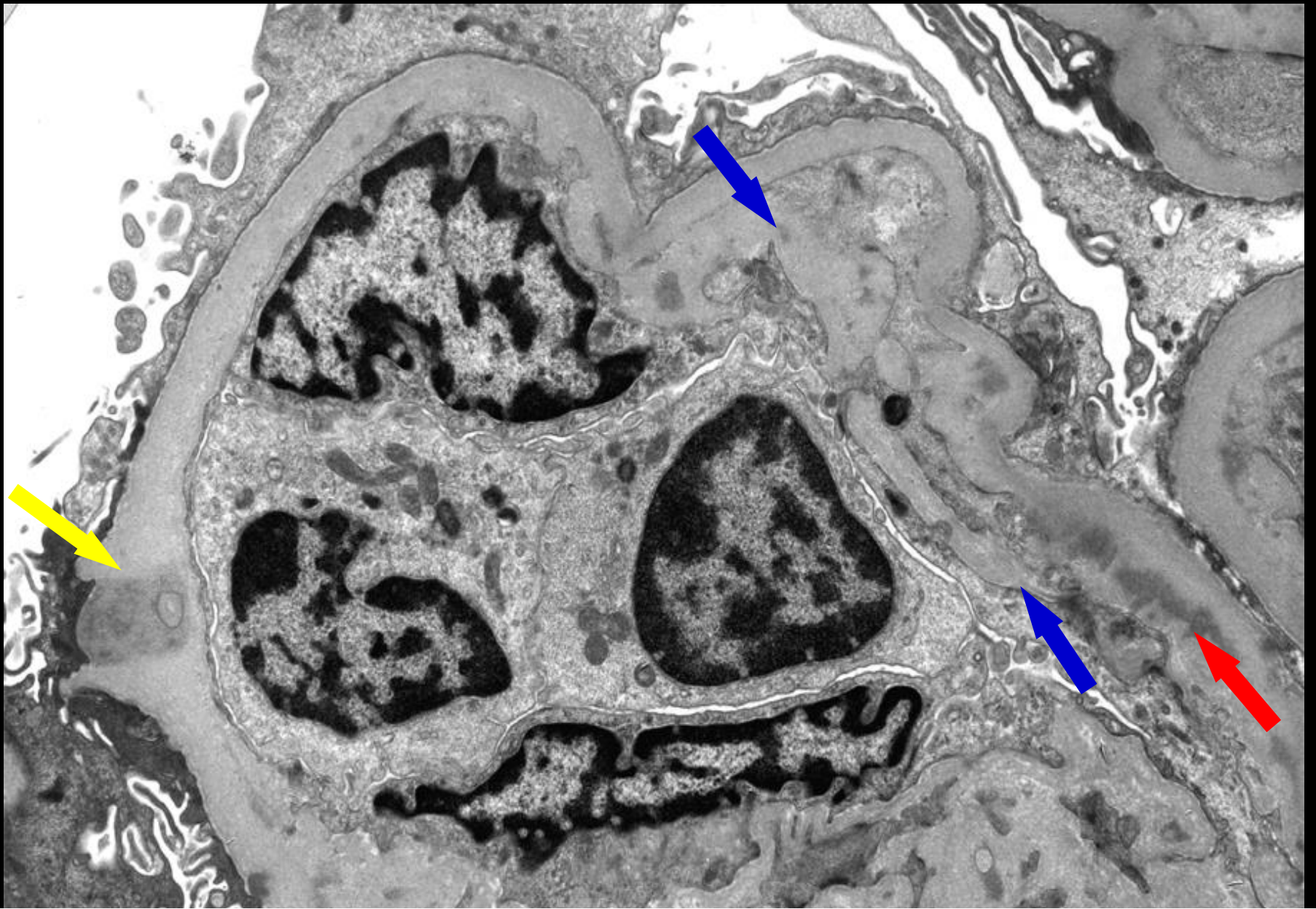
GN membranoproliferativa: Depósitos subendoteliales de IgG, con aspecto de “cinta”. Hay también algunos gránulos mesangiales y tinción segmentaria en la cápsula de Bowman.



GN membranoproliferativa: Depósitos subendoteliales de C3. Note un aspecto más “liso” hacia la parte externa y un aspecto menos definido hacia la luz capilar, mejor evidenciado en el capilar que señala la flecha.



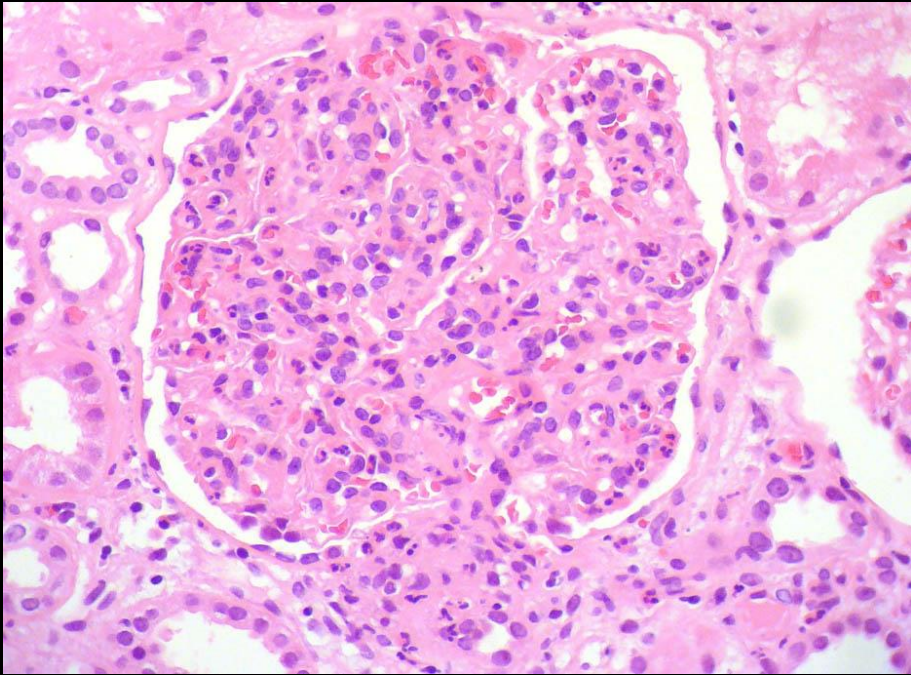
GN membranoproliferativa: Depósitos electron-densos subendoteliales (flechas rojas). Note obstrucción de la luz capilar con presencia de células. Flechas azules: podocito con daño de pedicelos.



GN membranoproliferativa: Luz ocupada por células, hay depósitos electron-densos subendoteliales (flechas rojas) y doble contorno (flechas azules). Note el daño podocitario extenso. Hay además un depósito granular subepitelial casi atravesando la MBG (flecha amarilla)

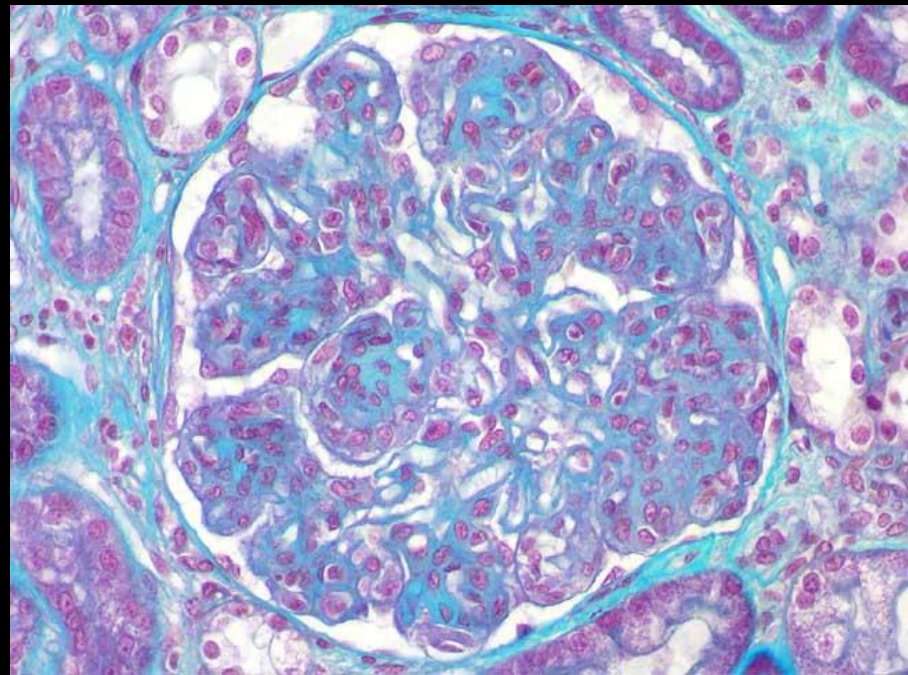
GN membranoproliferativa

- Proliferación celular, depósitos subendoteliales y/o dobles contornos
- Síndrome nefrítico y/o nefrótico
- Ejemplos característicos:
 - Por complejos inmunes (infecciones, enf. autoinmunes)
 - Por C3 (GNC3 y enf. depósitos densos)
 - Depósitos Ig monoclonal (enf linfoproliferativa)
 - IF Negativa: MAT, rechazo del trasplante



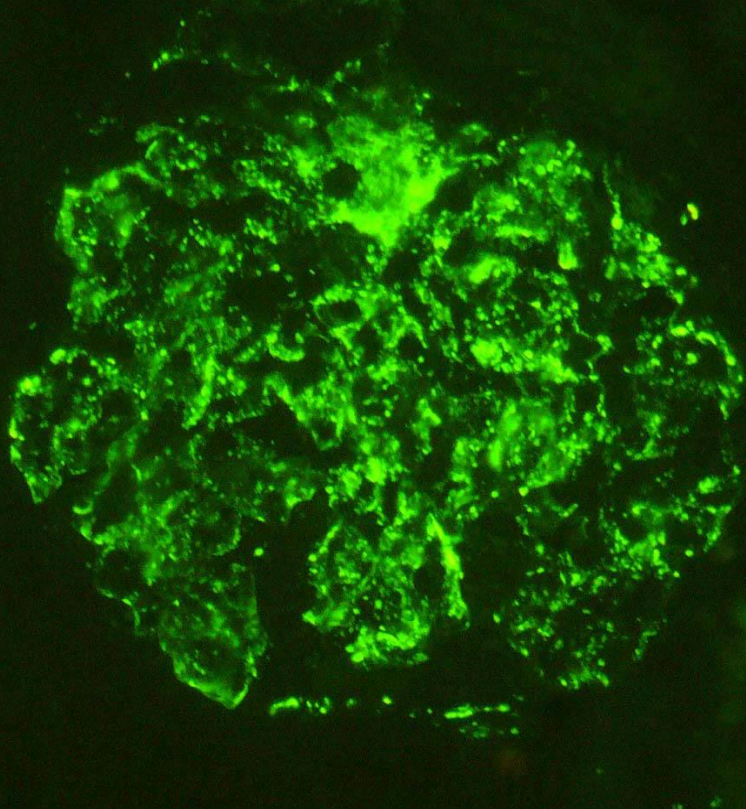
GN proliferativa endocapilar

- Proliferación células glomerulares
- Células inflamatorias
- **No dobles contornos**
- **Depósitos granulares gruesos**
- **Usualmente subepiteliales**



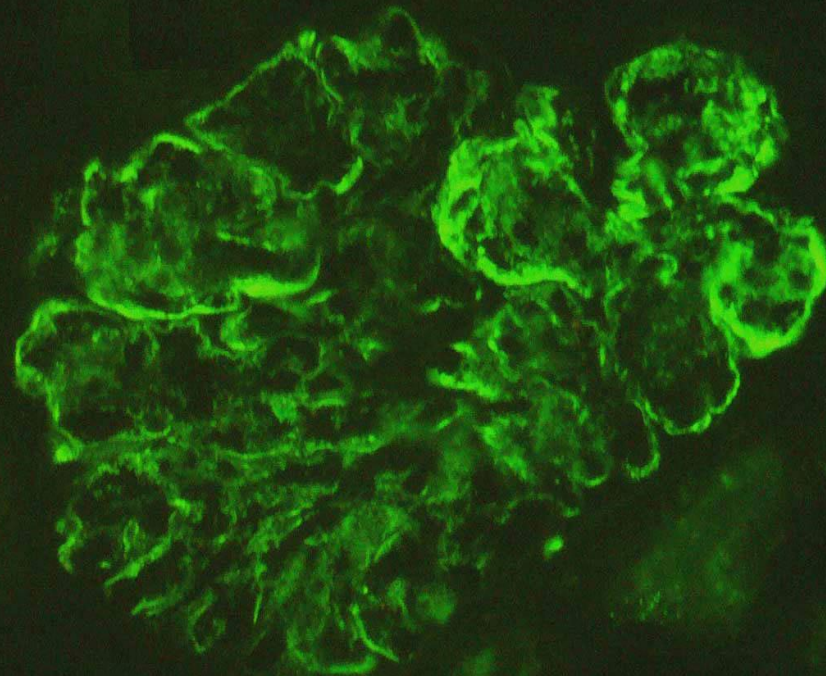
GN membranoproliferativa

- Proliferación células glomerulares
- Predominio de mesangiales
- A veces células inflamatorias
- **Usualmente dobles contornos**
- **Depósitos como "cintas"**
- **Subendoteliales**



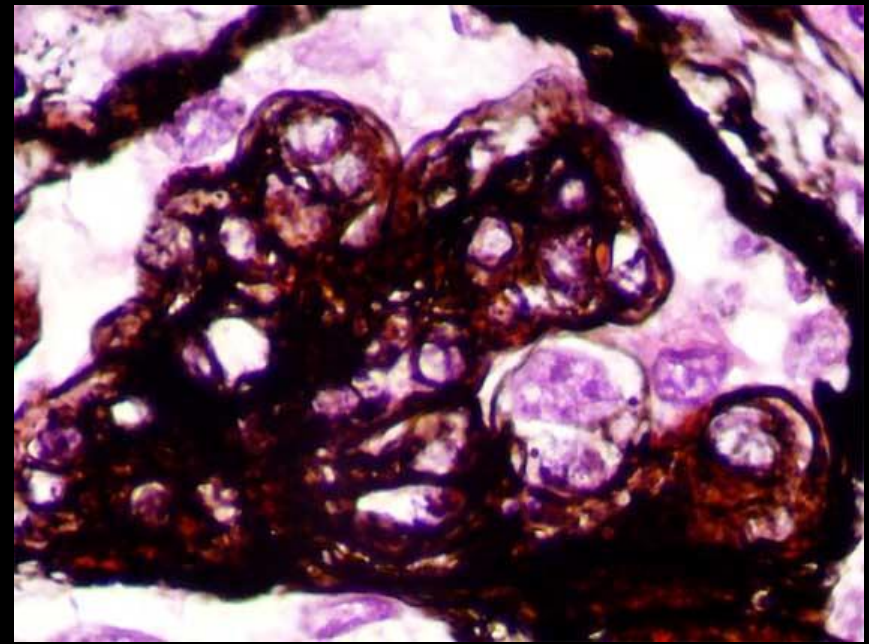
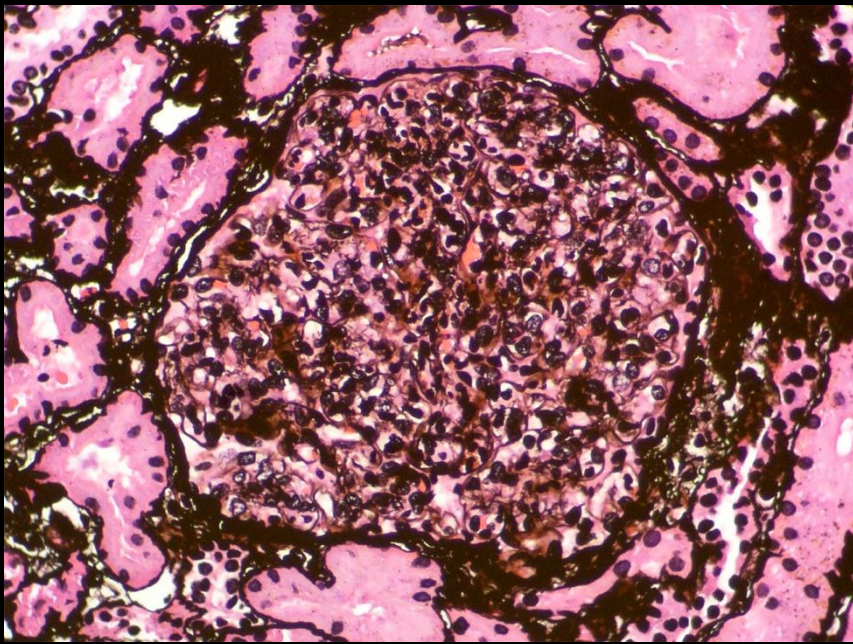
GN proliferativa endocapilar

- Depósitos granulares gruesos
- Usualmente subepiteliales



GN membranoproliferativa

- Depósitos como "cintas"
- Subendoteliales

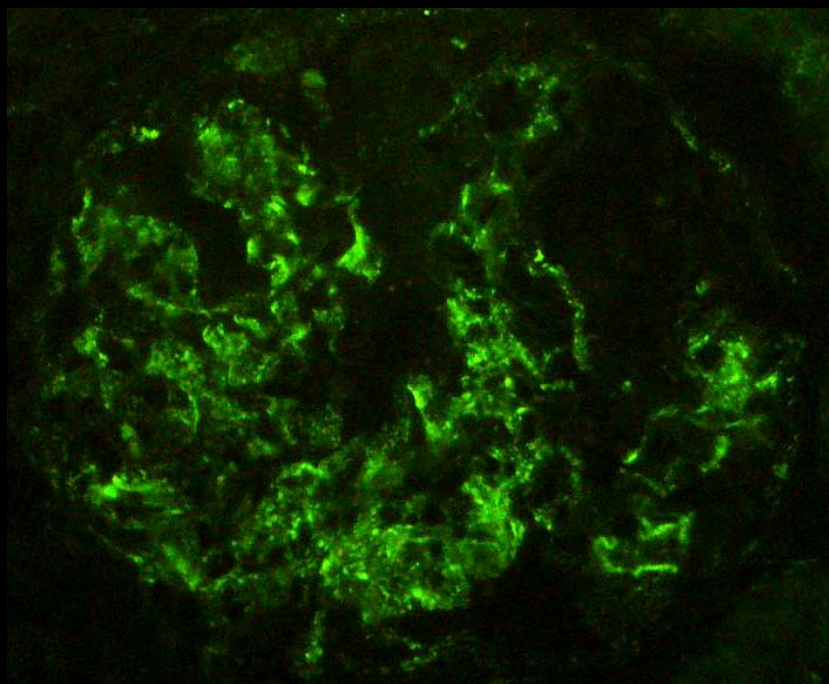


GN proliferativa endocapilar: Causas

- Infecciones
- Autoinmunidad
- Alteración vía alterna complemento
- Sin causa conocida
- (idiopática)

GN membranoproliferativa: Causas

- Infecciones
- Autoinmunidad (p.e. crioglobulinemia)
- Alteración vía alterna complemento
- Sin causa conocida
- (idiopática)
- Depósitos monoclonales

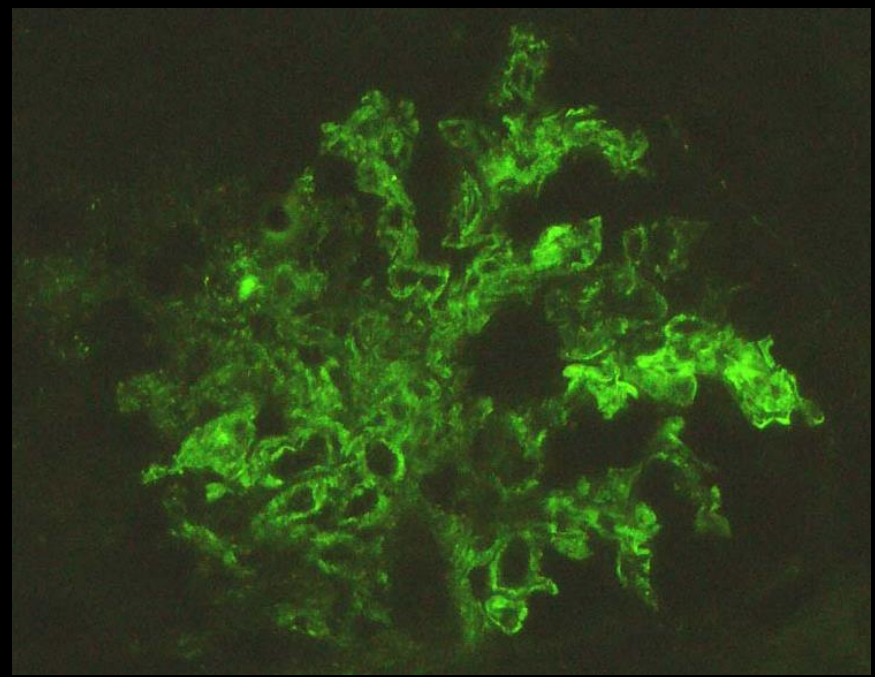


GN proliferativa endocapilar (?)

- Proliferación células glomerulares
- Células inflamatorias
- Depósitos parietales “irregulares”
- No dobles contornos
- “perece” endocapilar

¿Causa?:

- Infecciones
- Autoinmunidad - **paraproteínas**
- Alteración vía alterna complemento
- Desconocida (idiopática)



GN membranoproliferativa (?)

- Proliferación células glomerulares
- Células inflamatorias
- Depósitos parietales “irregulares”
- No dobles contornos
- “perece” membranoproliferativa

¿Causa?:

- Infecciones
- Autoinmunidad - **paraproteínas**
- Alteración vía alterna complemento
- Desconocida (idiopática)

Los dobles contornos y/o presencia de depósitos subendoteliales diferencian la GN membranoproliferativa de la endocapilar (patrones de lesión glomerular)

Algunos casos ambiguos (en microscopía de luz o IF)

Pero, lo importante es la causa:

- Complejos inmunes: autoinmunidad, infecciones, idiopática
 - Sólo C3: glomerulopatía C3
- Sólo una cadena ligera: depósitos monoclonales

Las características del antígeno en los complejos inmunes, principalmente carga eléctrica, están relacionadas con la ubicación de los depósitos:

- catiónica: subepitelial
- aniónica: subendotelial

Tiempo de exposición a los complejos inmunes (o al antígeno):

- Periodos cortos o sólo una carga antigénica:

Proliferativa endocapilar

- Períodos largos (antigenemia persistente):

Membranoproliferativa

Glomerulopatía por alteraciones en la vía alterna
del complemento: Más frecuente GNMP

Inmunoglobulinas monoclonales: Más frecuente
GNMP

El patrón de lesión de GN membranoproliferativa sugiere un proceso más crónico en enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas o glomerulopatías asociadas a depósitos monoclonales

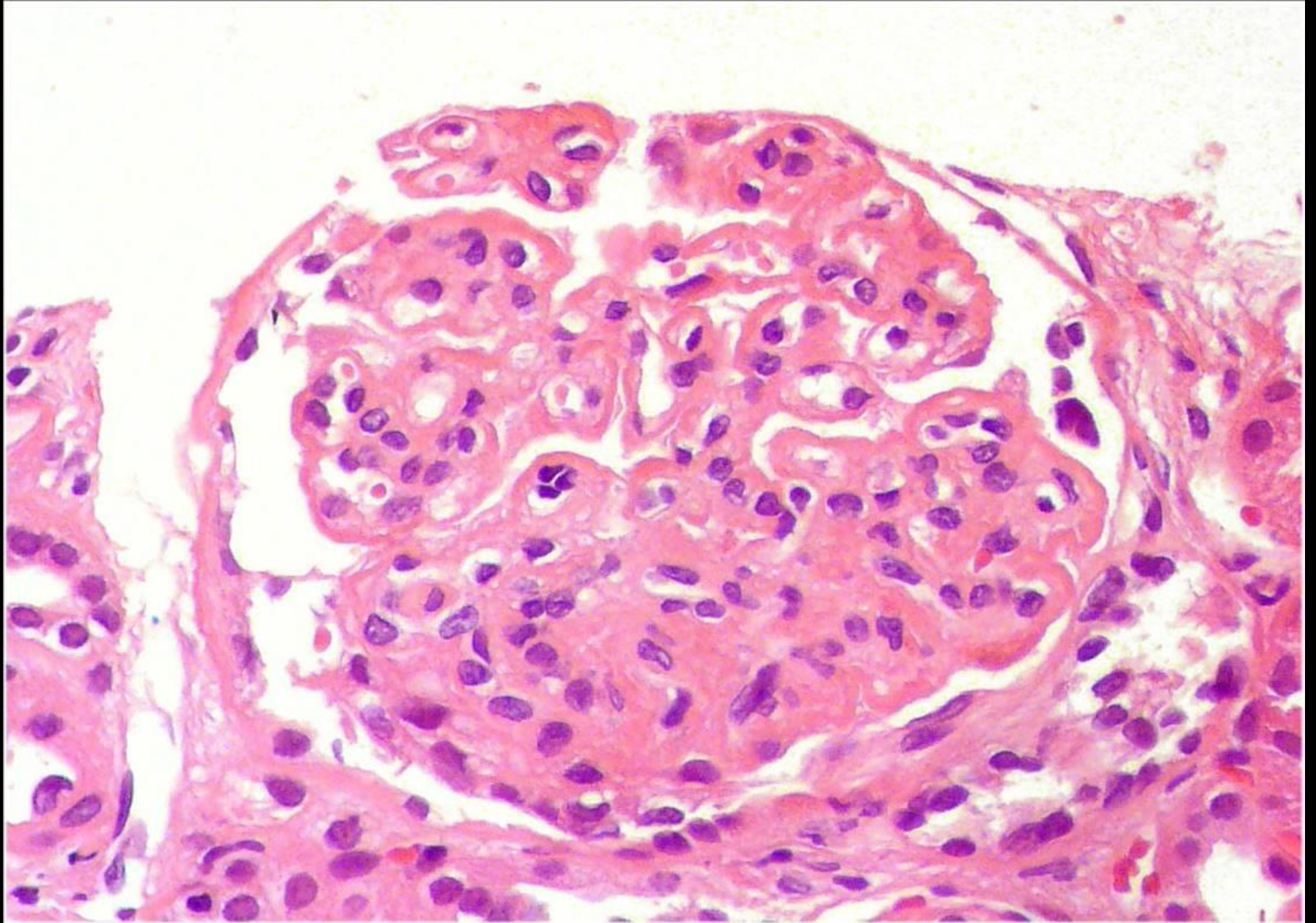
El patrón de GN proliferativa endocapilar sugiere un proceso agudo

Patrón de GN membranoproliferativa con IF
negativa:

Buscar una causa de daño endotelial:

- Microangiopatía trombótica (MAT)
- Rechazo del trasplante renal
(glomerulopatía crónica del injerto)

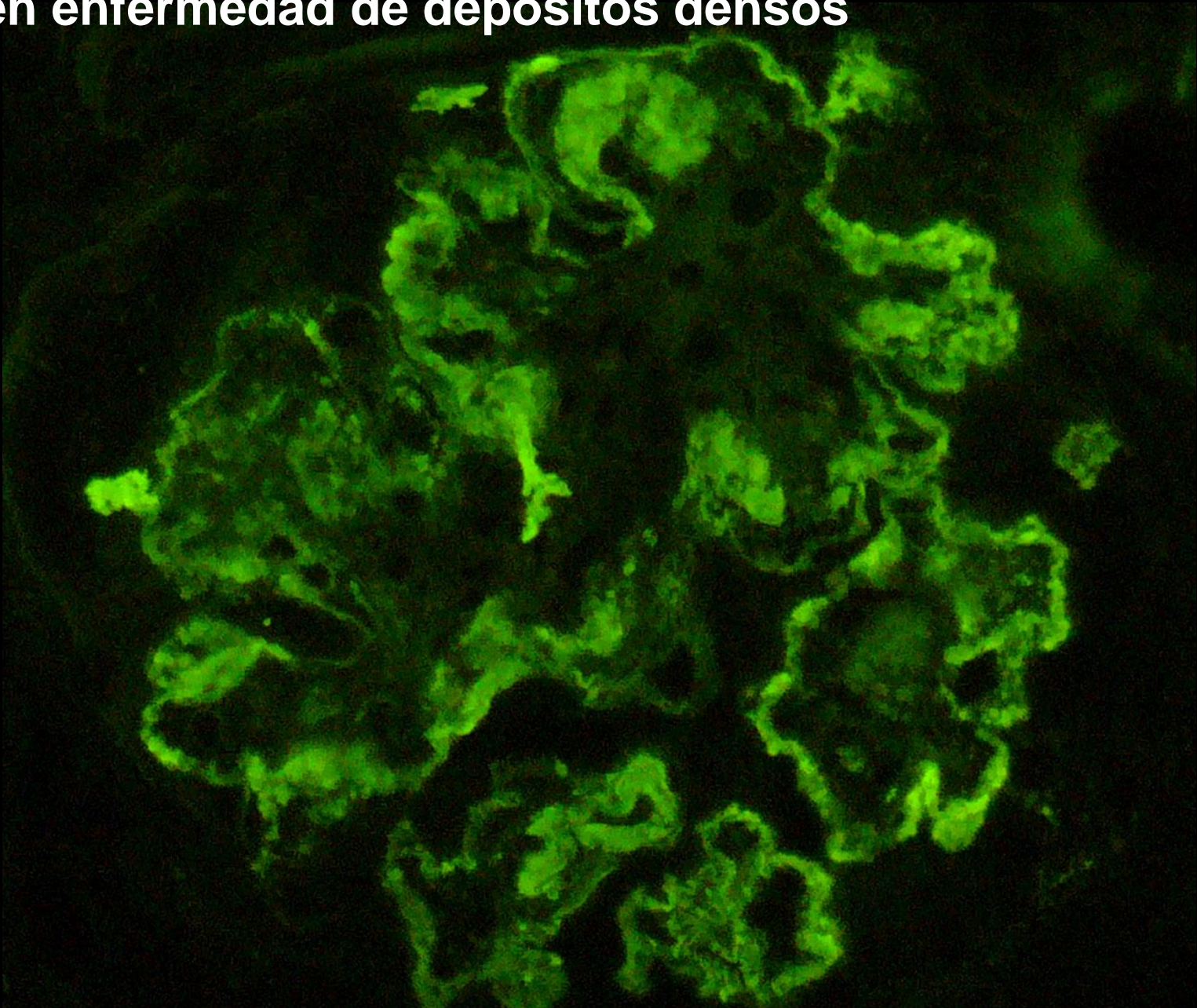
Enfermedad de depósitos densos





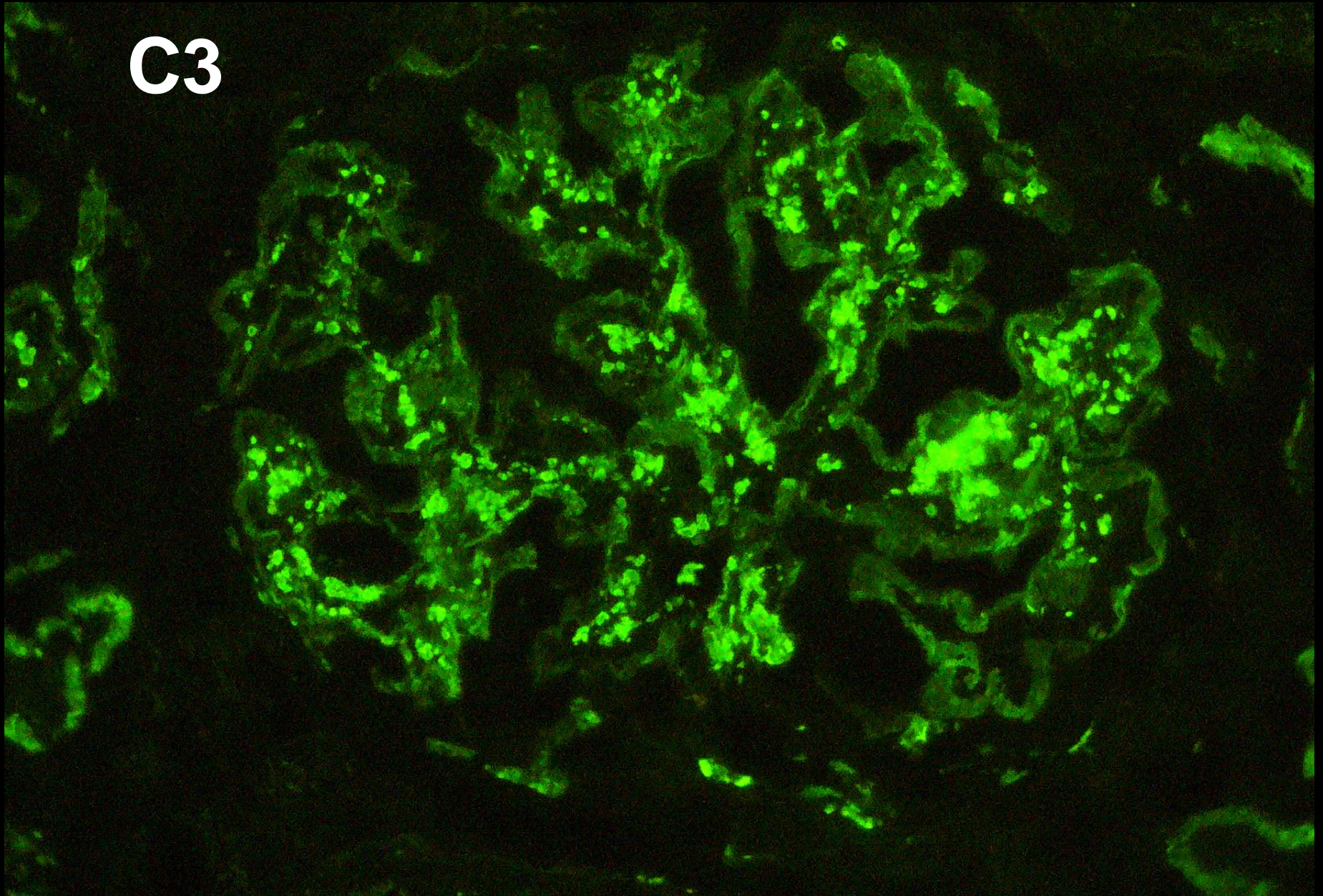
Depósitos densos en la membrana basal (flechas). Note el daño podocitario y el edema endotelial

C3 en enfermedad de depósitos densos

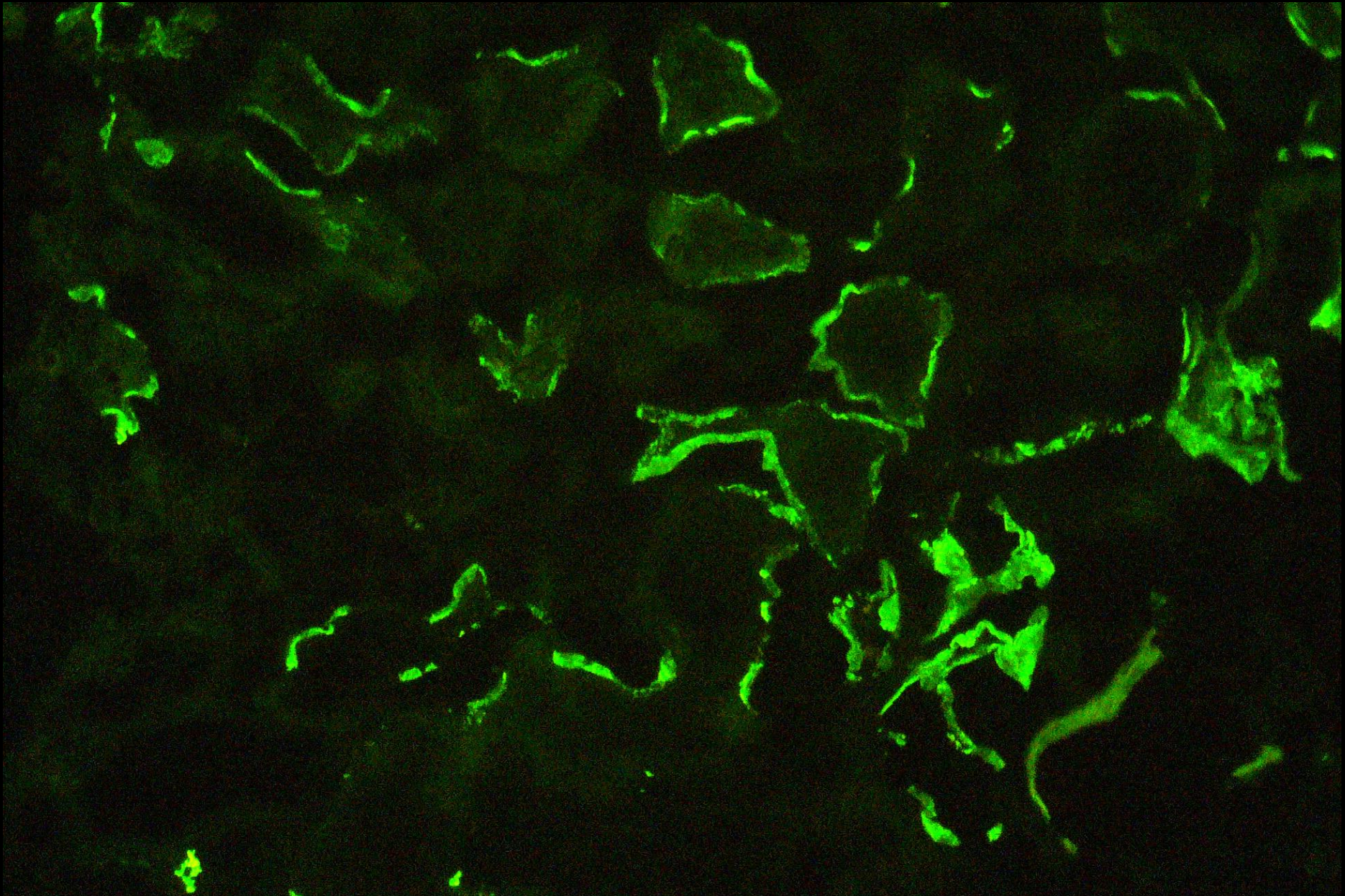


Los depósitos están en la membrana basal y son SÓLO de C3

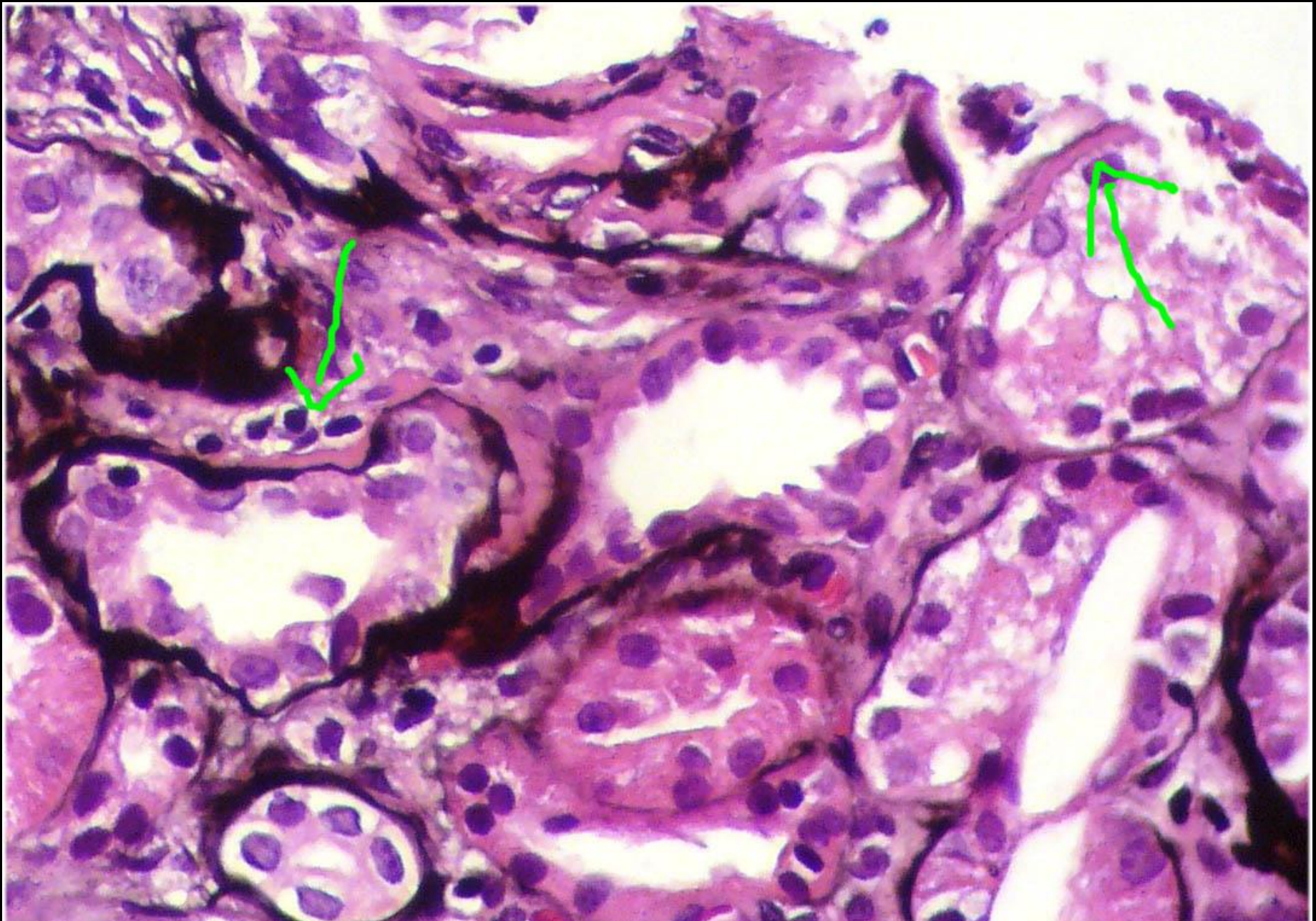
C3



Depósitos de C3 en las membranas basales y gránulos gruesos mesangiales (“*mesangial rings*”), muy poco frecuentes pero característicos de enfermedad de depósitos densos.



En muchos casos los depósitos densos y de C3 se ven también en basales de algunos túbulos, esto es útil para el diagnóstico.

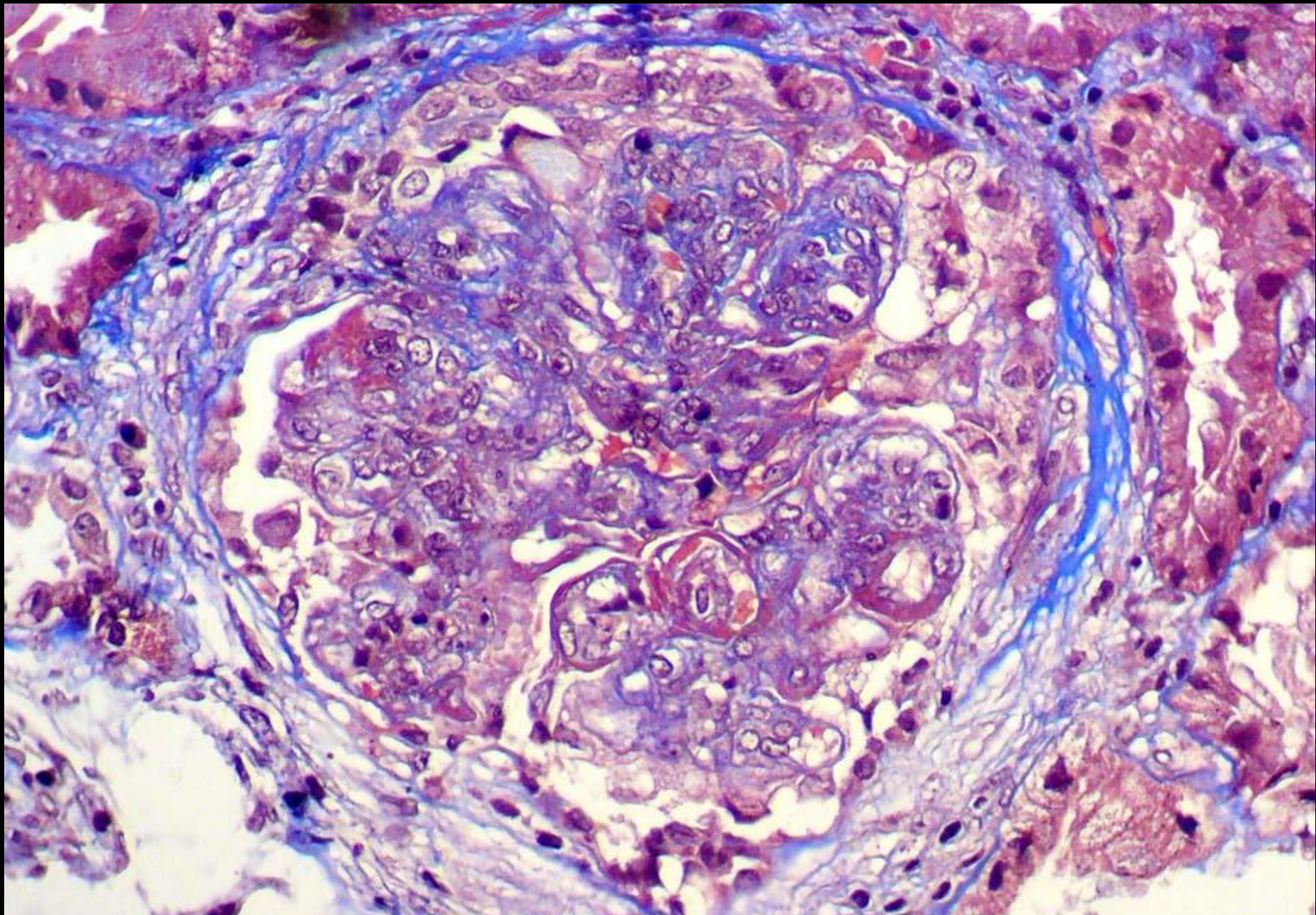


En algunos casos los depósitos pueden evidenciarse con microscopía de luz en las basales tubulares (flechas), un hallazgo muy útil para el diagnóstico.

GN Proliferativa extracapilar

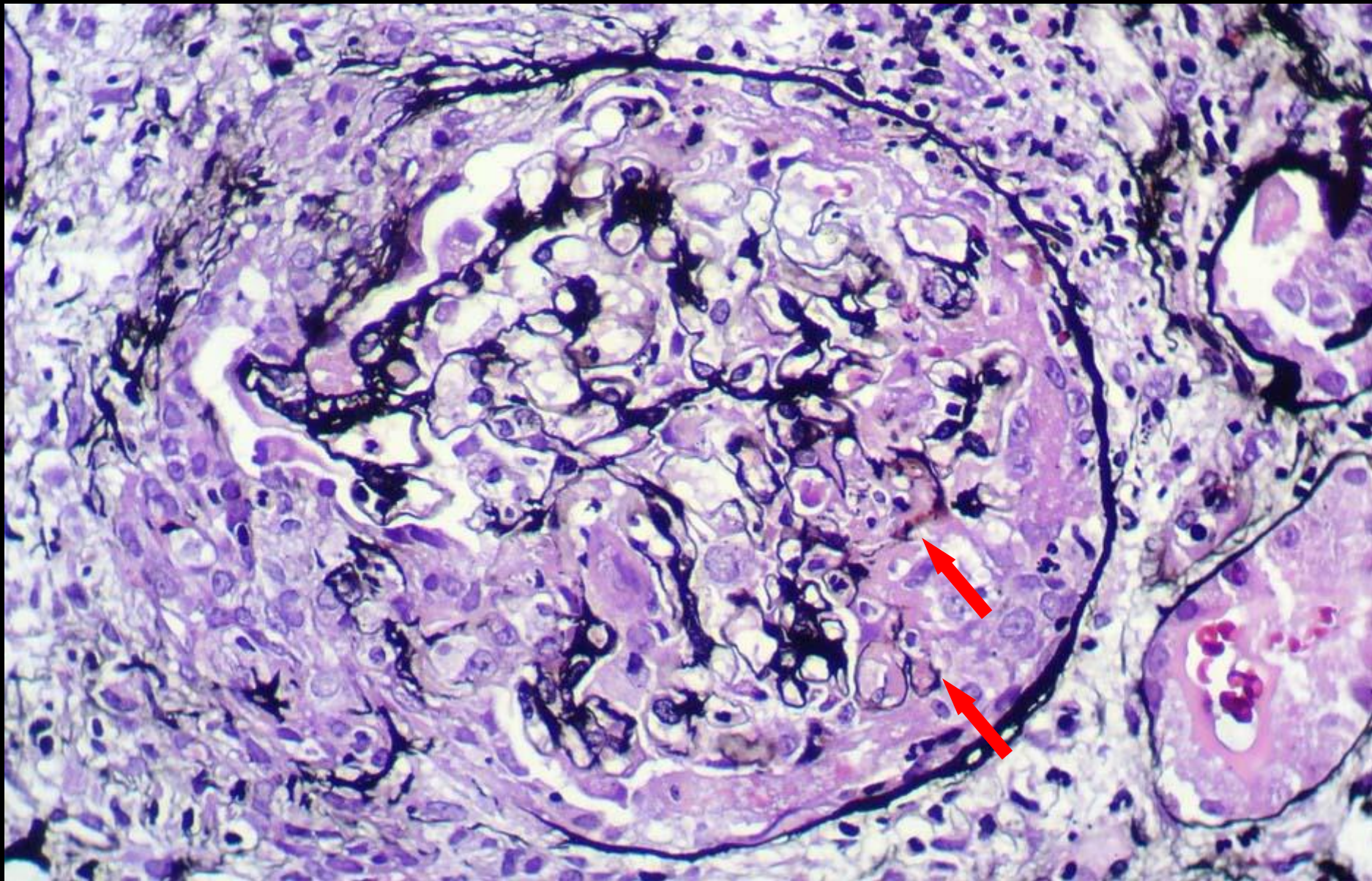
Semiluna epitelial



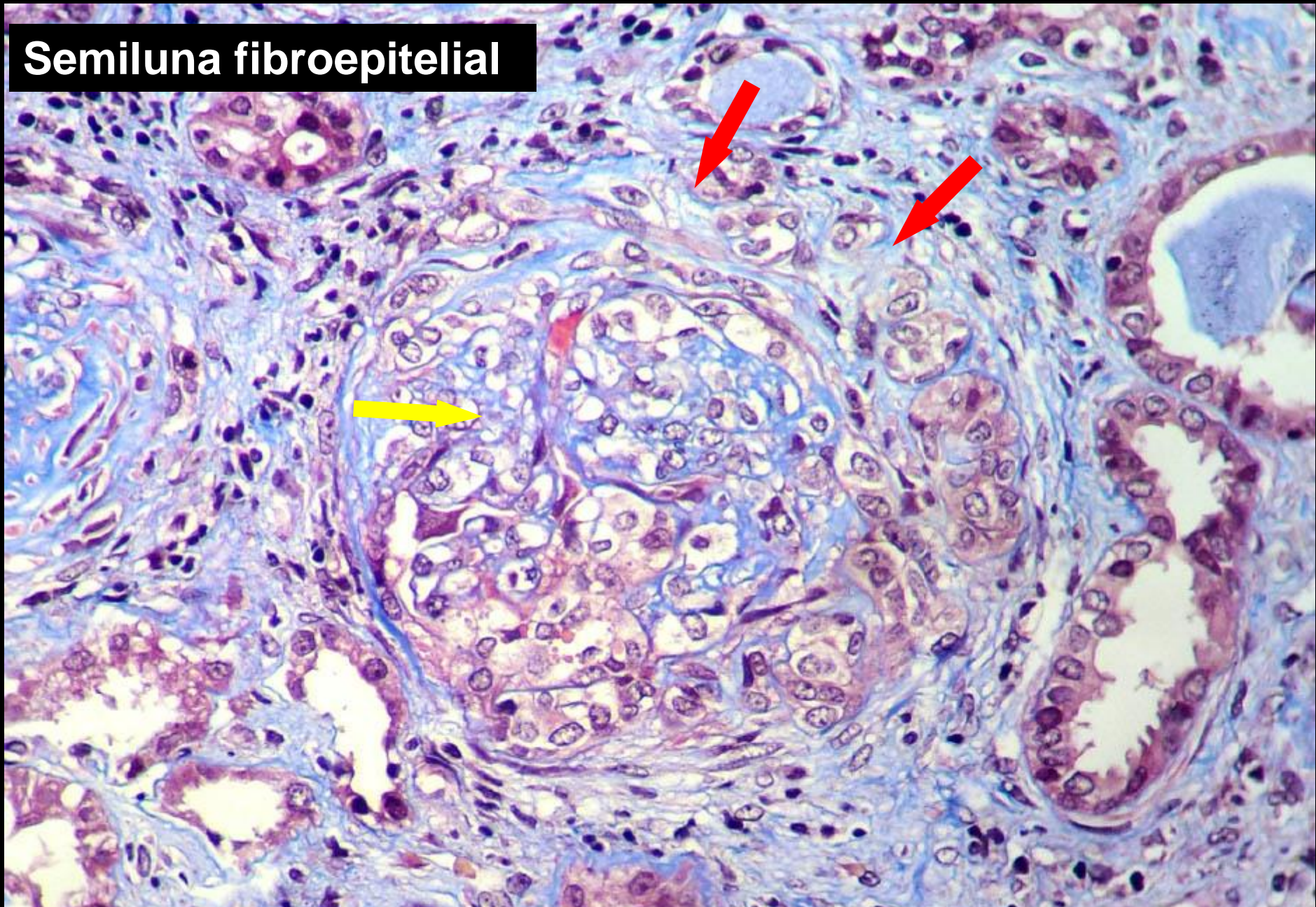


Semiluna epitelial. Hay además hiper celularidad endocapilar y algunos depósitos fuschinofílicos.

Las semilunas usualmente están relacionadas con ruptura de capilares (flechas)

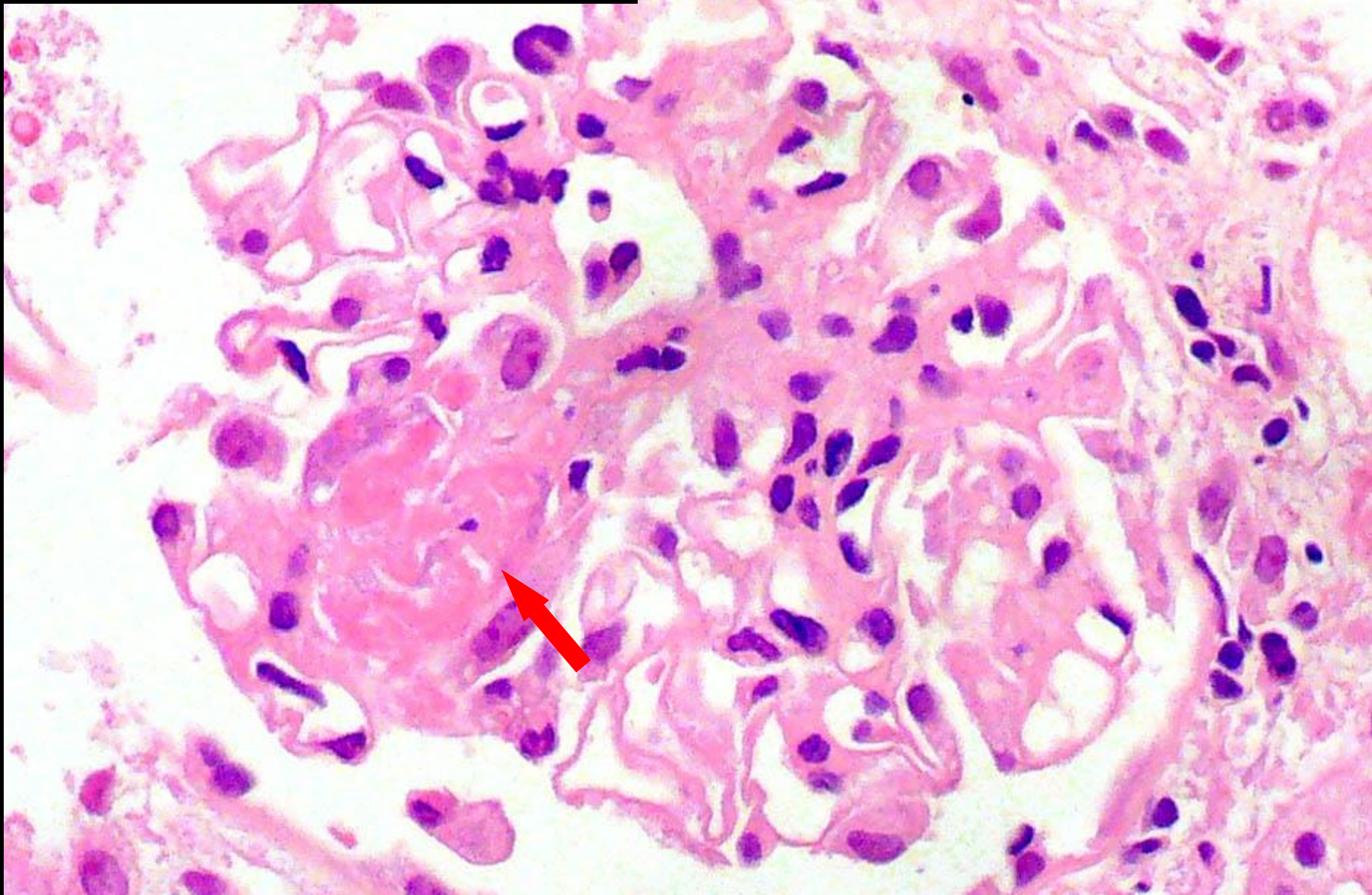


Semiluna fibroepitelial

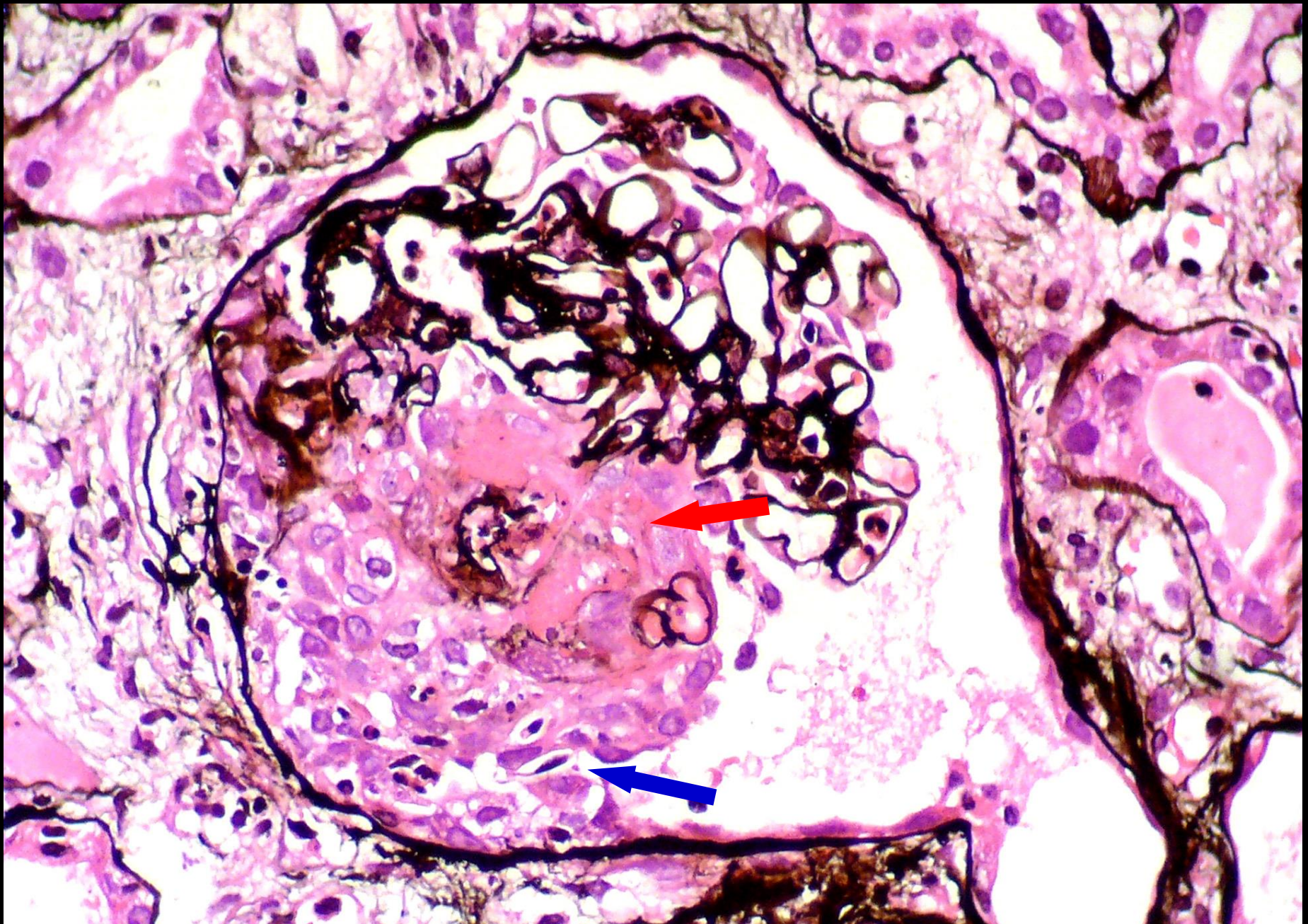


Con la tinción de tricrómico se ve colágeno (azul) en la semiluna (flechas rojas). El penacho capilar está comprimido (flecha amarilla)

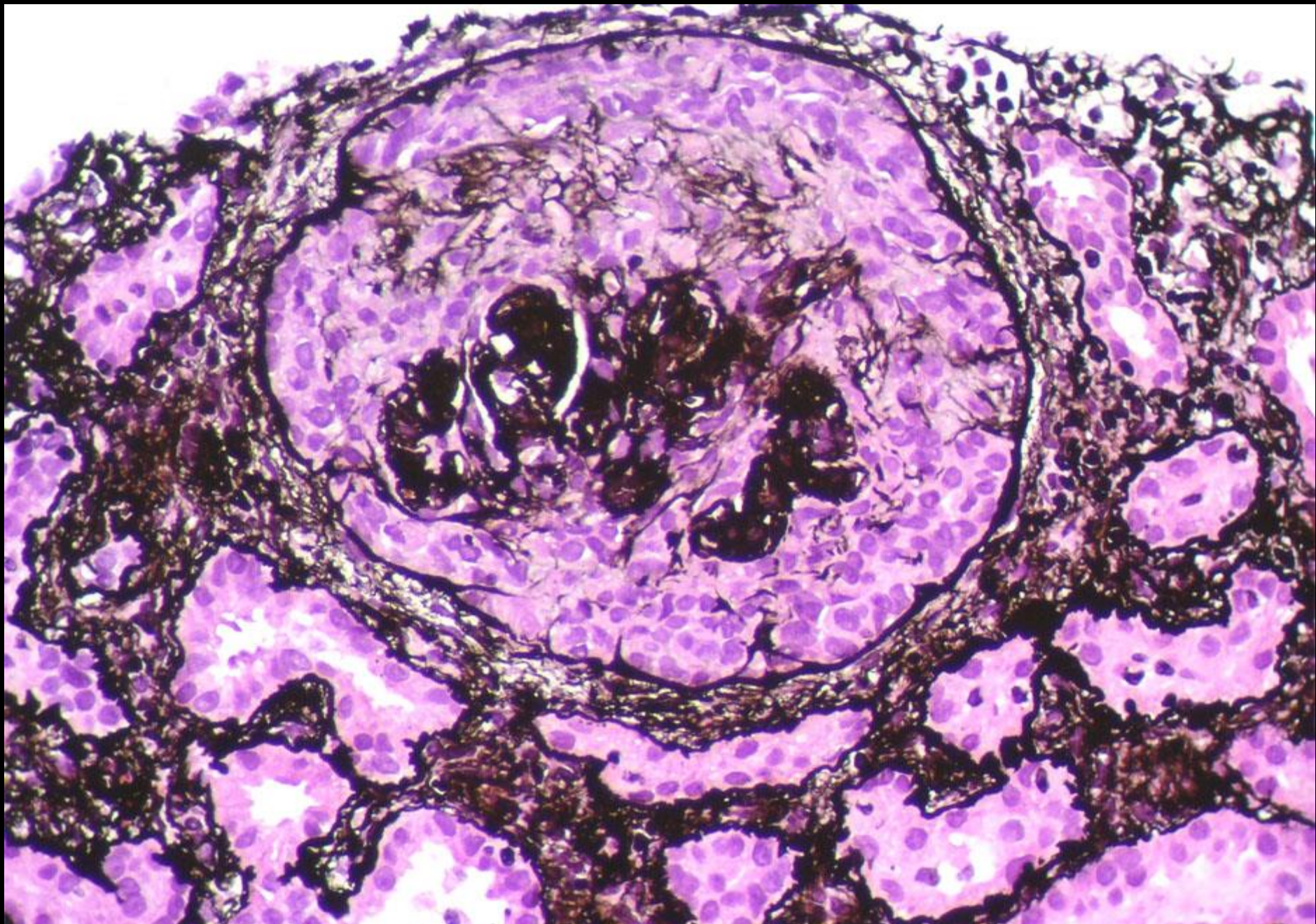
Necrosis fibrinoide segmentaria



La necrosis se ve eosinofílica (rosada) por la fibrina y se acompaña de restos celulares: cariorrexis (fragmentos de núcleos) (flecha). En muchos casos, esta necrosis precede a la semiluna.

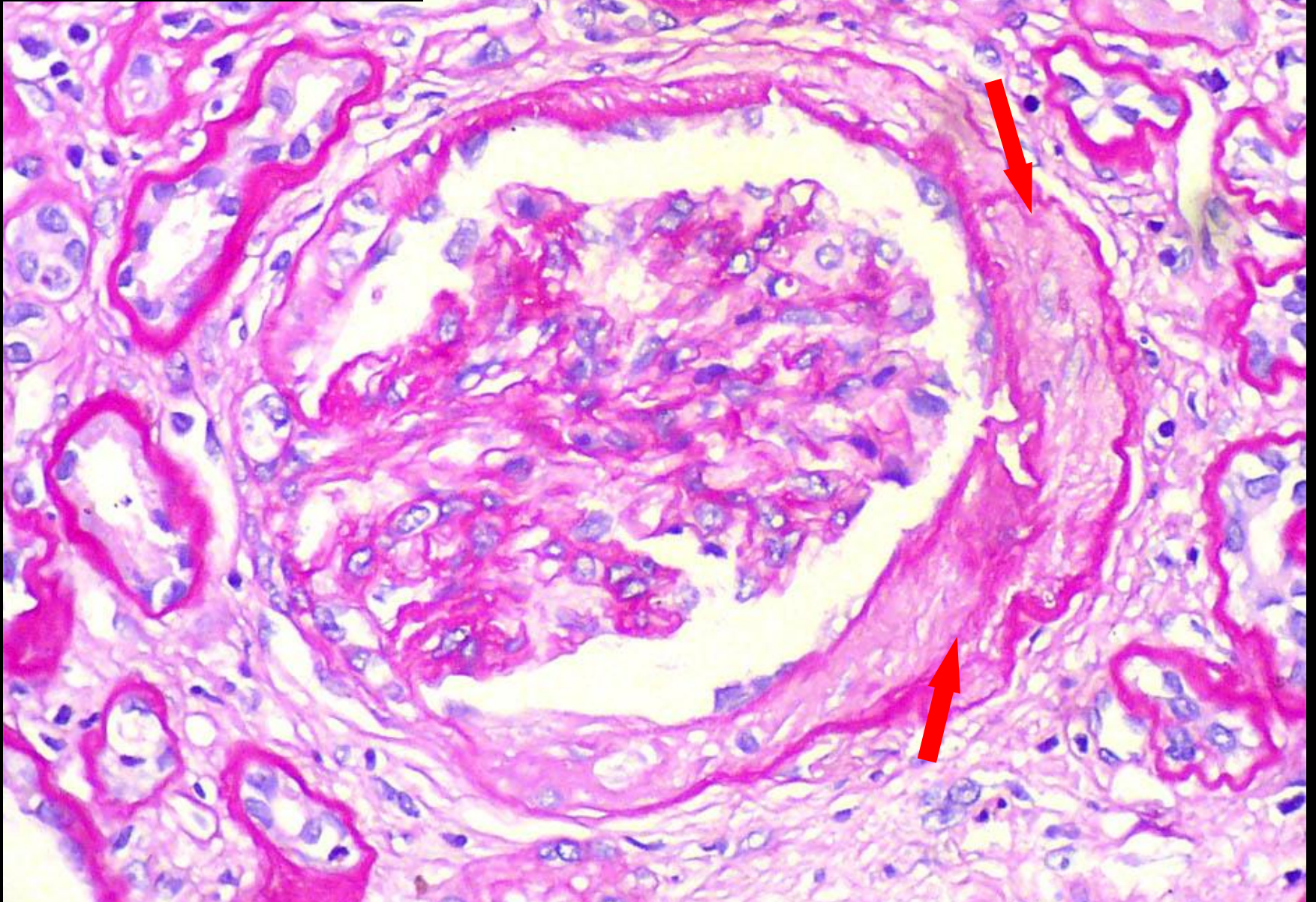


Segmento necrosante (flecha roja) con formación de semiluna (flecha azul).



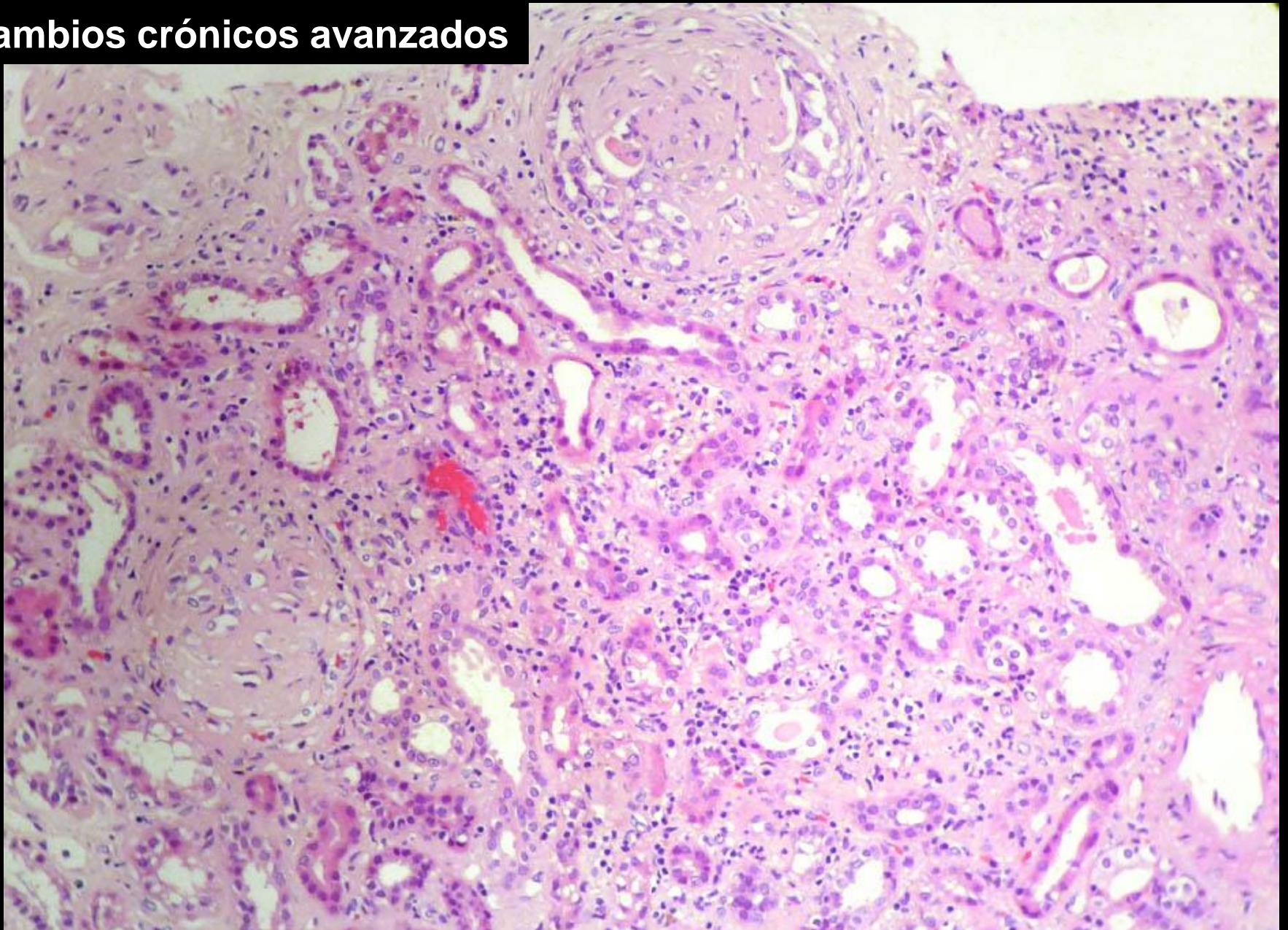
Semiluna epitelial circunferencial. El penacho está comprimido en el centro del glomérulo.

Semiluna fibrosa



En estadios avanzados, la semiluna es reemplazada por fibrosis (flecha).

Cambios crónicos avanzados



En muchos casos de GN proliferativa extracapilar, debido a la severidad de la enfermedad, al momento de la biopsia ya se evidencian cambios crónicos severos.

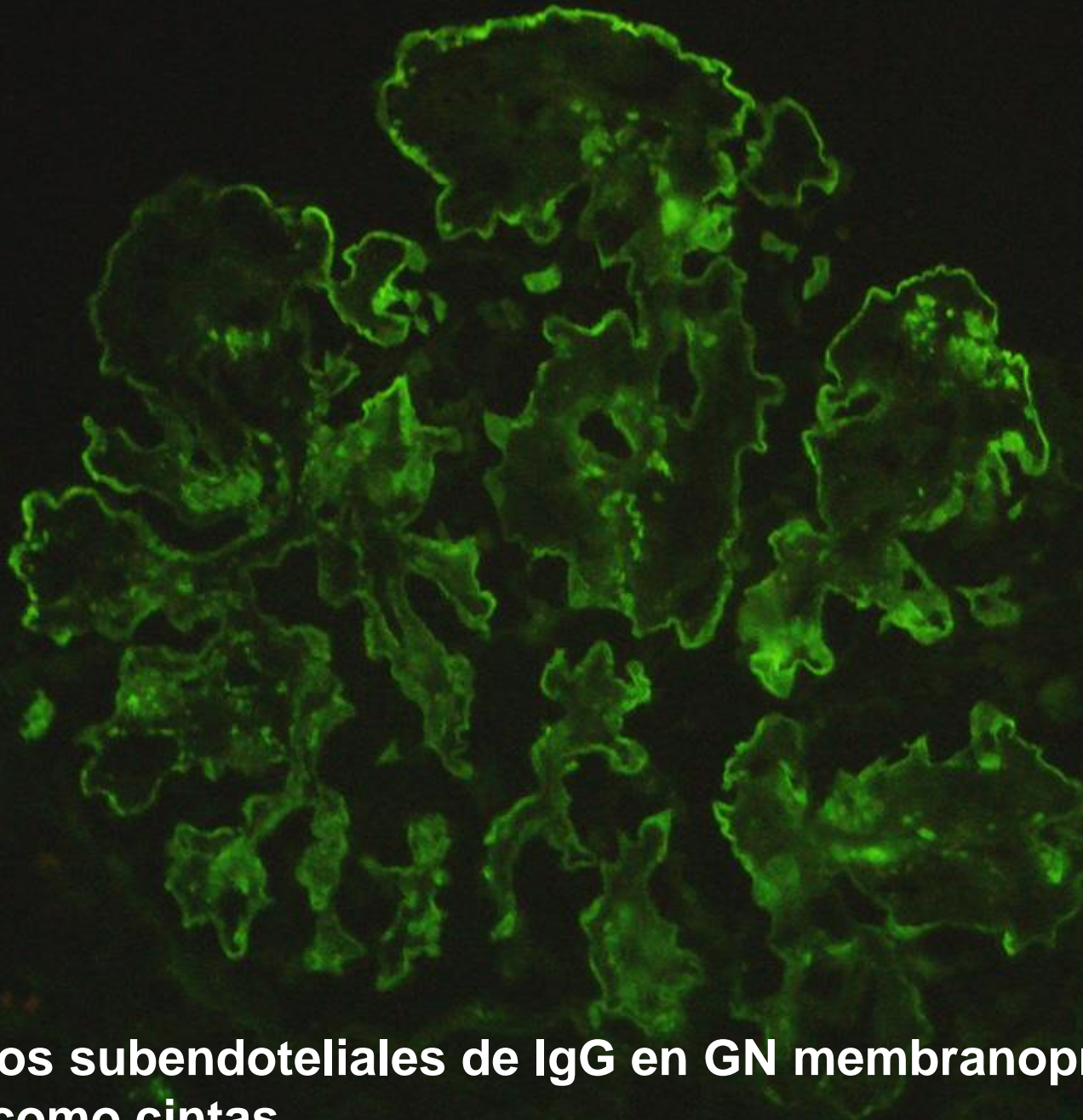
GN extracapilar

- Semilunas
- Usualmente: GNRP
- En muchos casos también proliferación endocapilar (“GN proliferativa endo y extracapilar”)
- Puede ser por:
 - Acs. anti-MBG (IgG lineal): **Tipo I**
 - Complejos inmunes (LES, NIgA, post-infecciosa, GN membranoproliferativa...): **Tipo II**
 - Pauciinmune (IF negativa o débil): **Tipo III**
 - Combinación de tipo I y tipo III: **Tipo IV**

GN extracapilar asociada a ANCAs

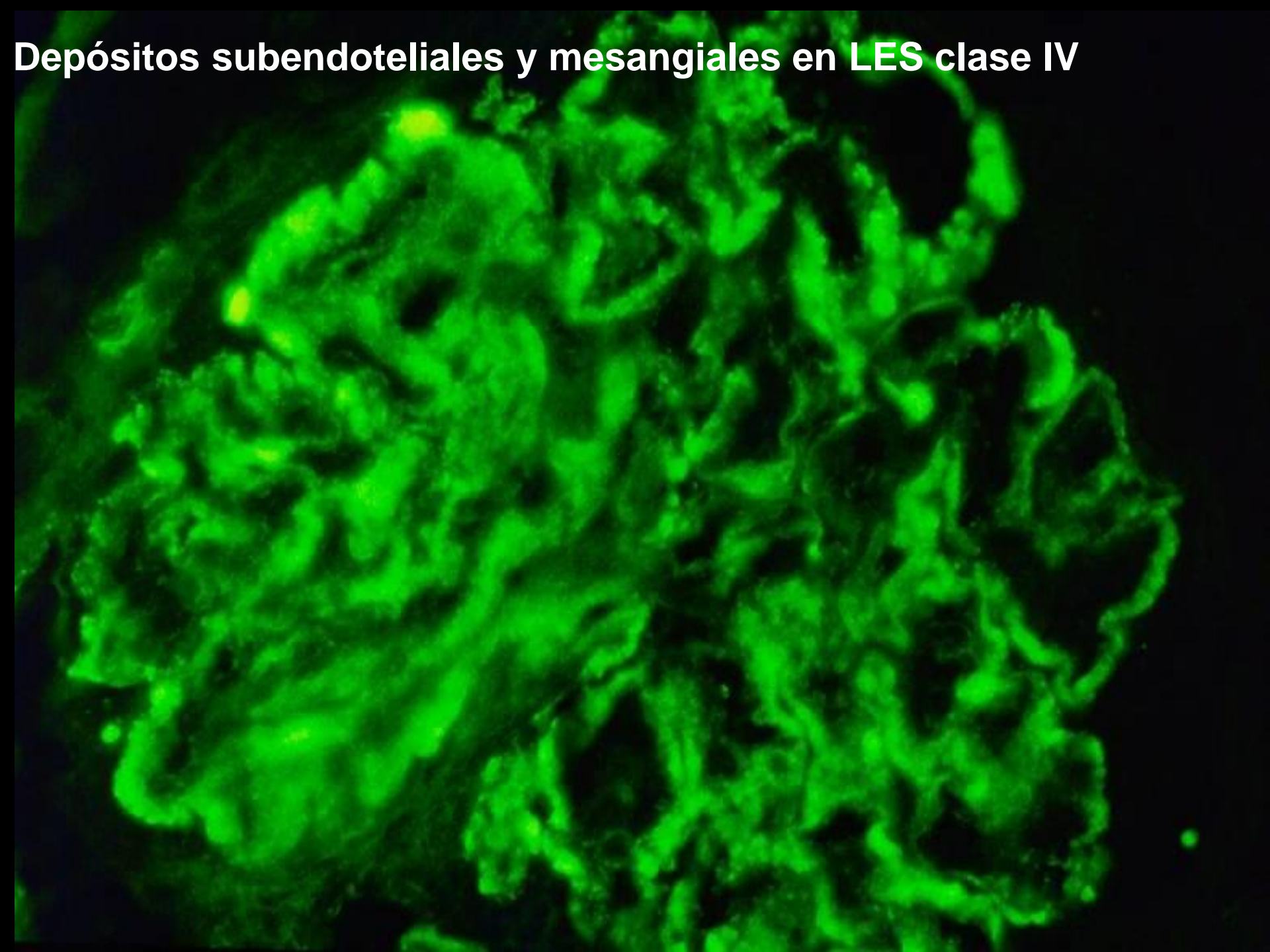
- Puciinmune
- A veces C3 débil (pocas veces fuerte)
- Inusual alguna Ig (++ o menos)
- Mecanismo celular?
 - Citotoxicidad dependiente de Acs
 - Células T, NK
- Pocas veces vemos arteritis en riñón

Patrones Frecuentes en Inmunofluorescencia

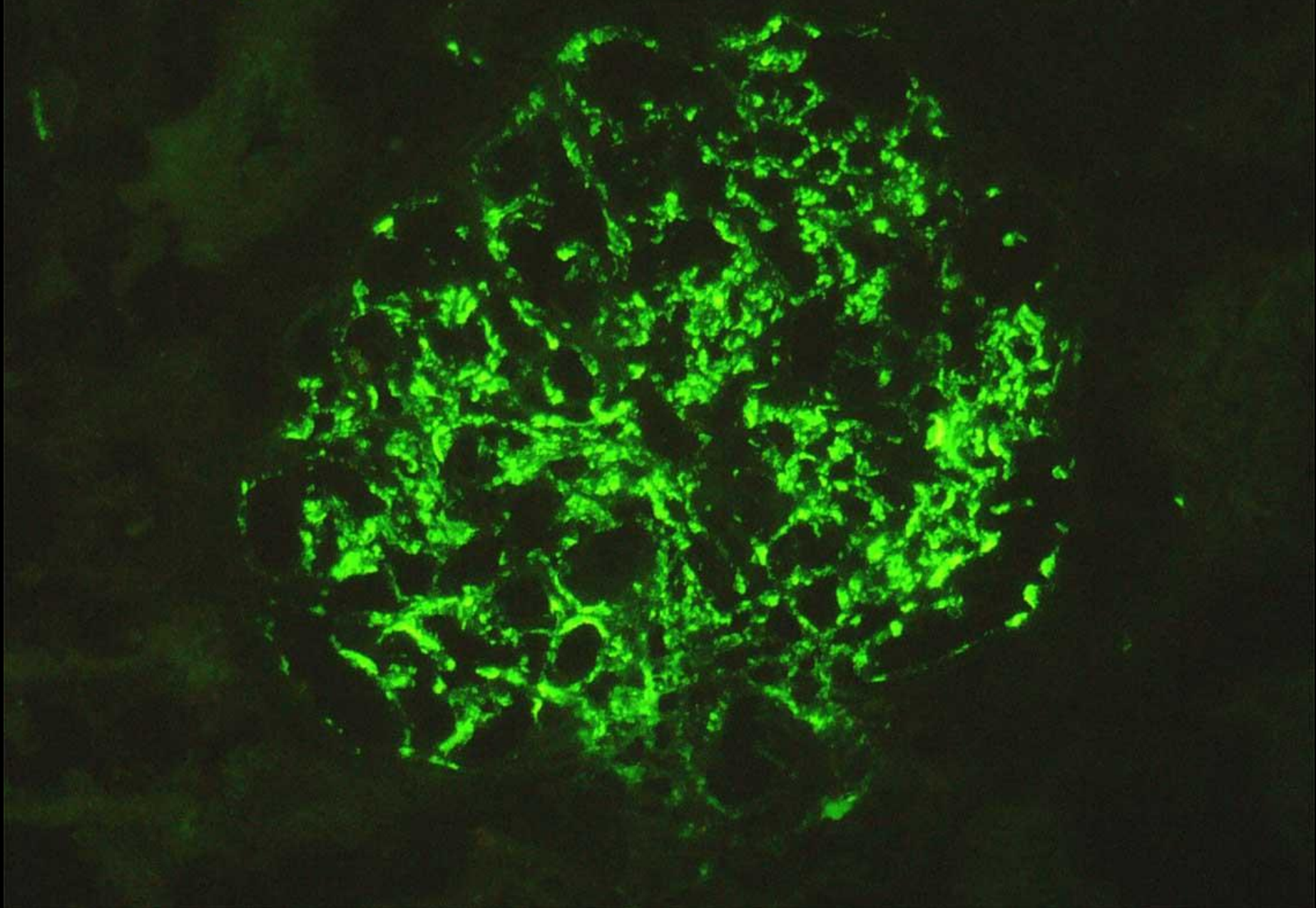


**Depósitos subendoteliales de IgG en GN membranoproliferativa.
Se ven como cintas.**

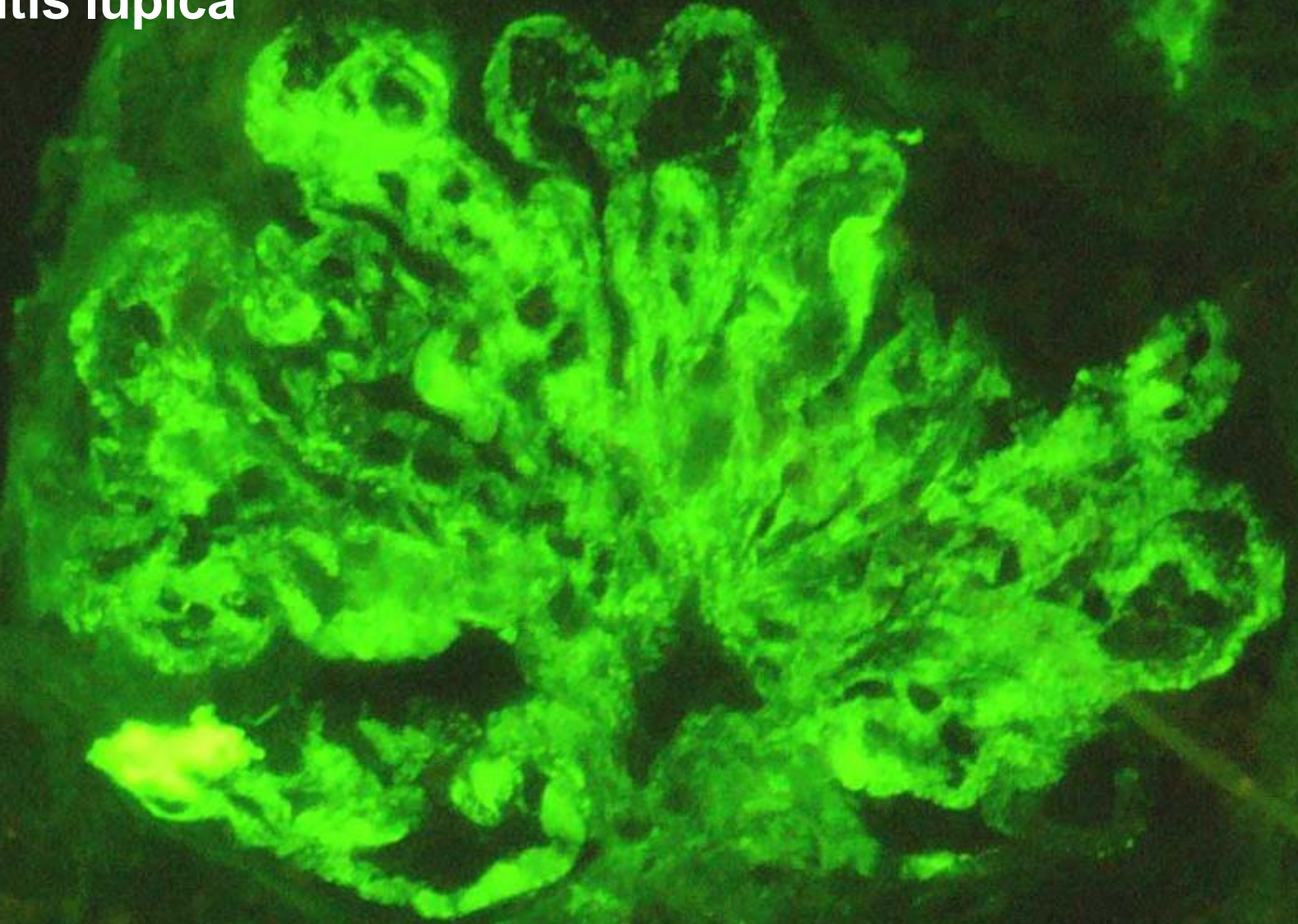
Depósitos subendoteliales y mesangiales en LES clase IV



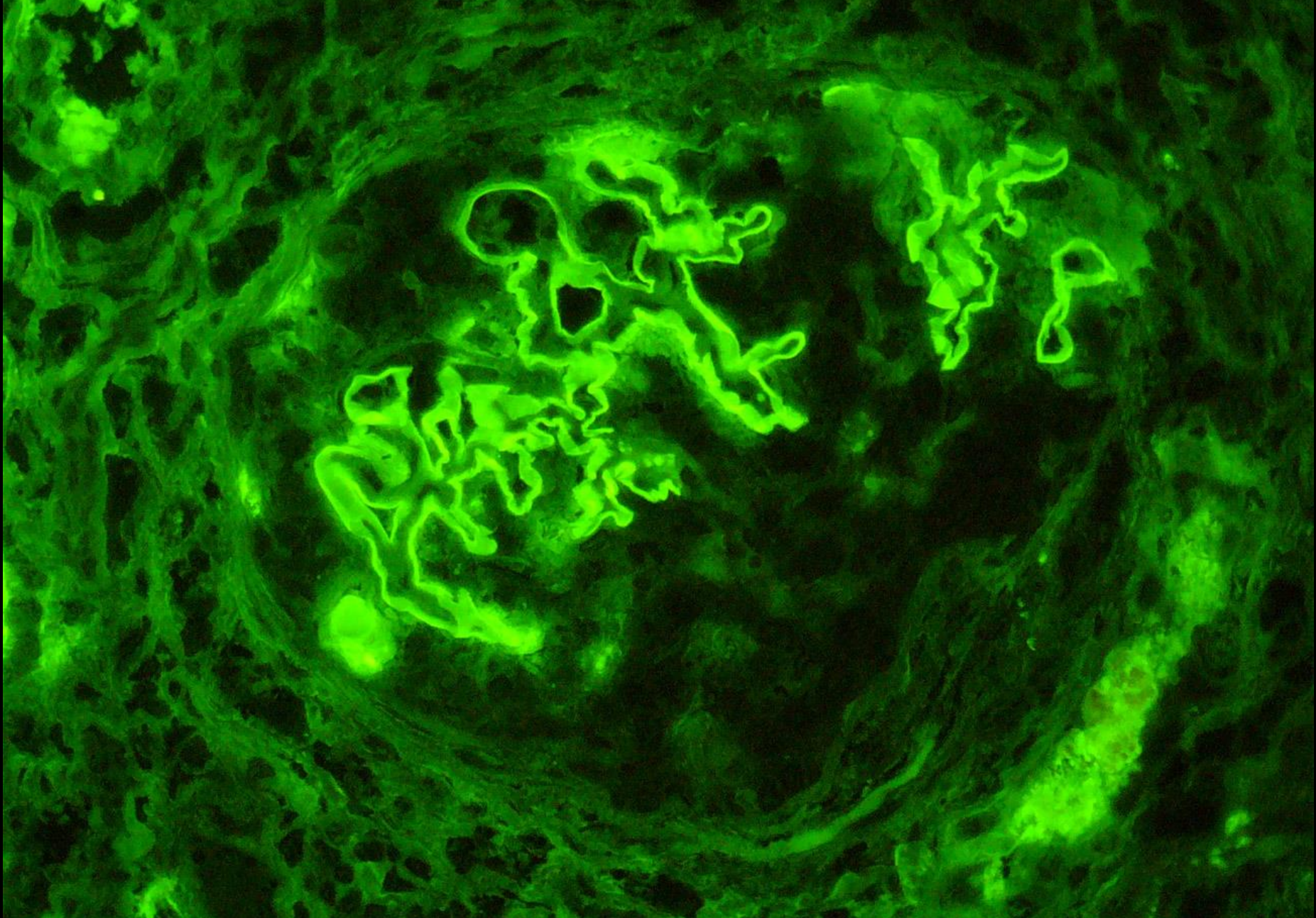
Depósitos parietales granulares gruesos en post-infecciosa



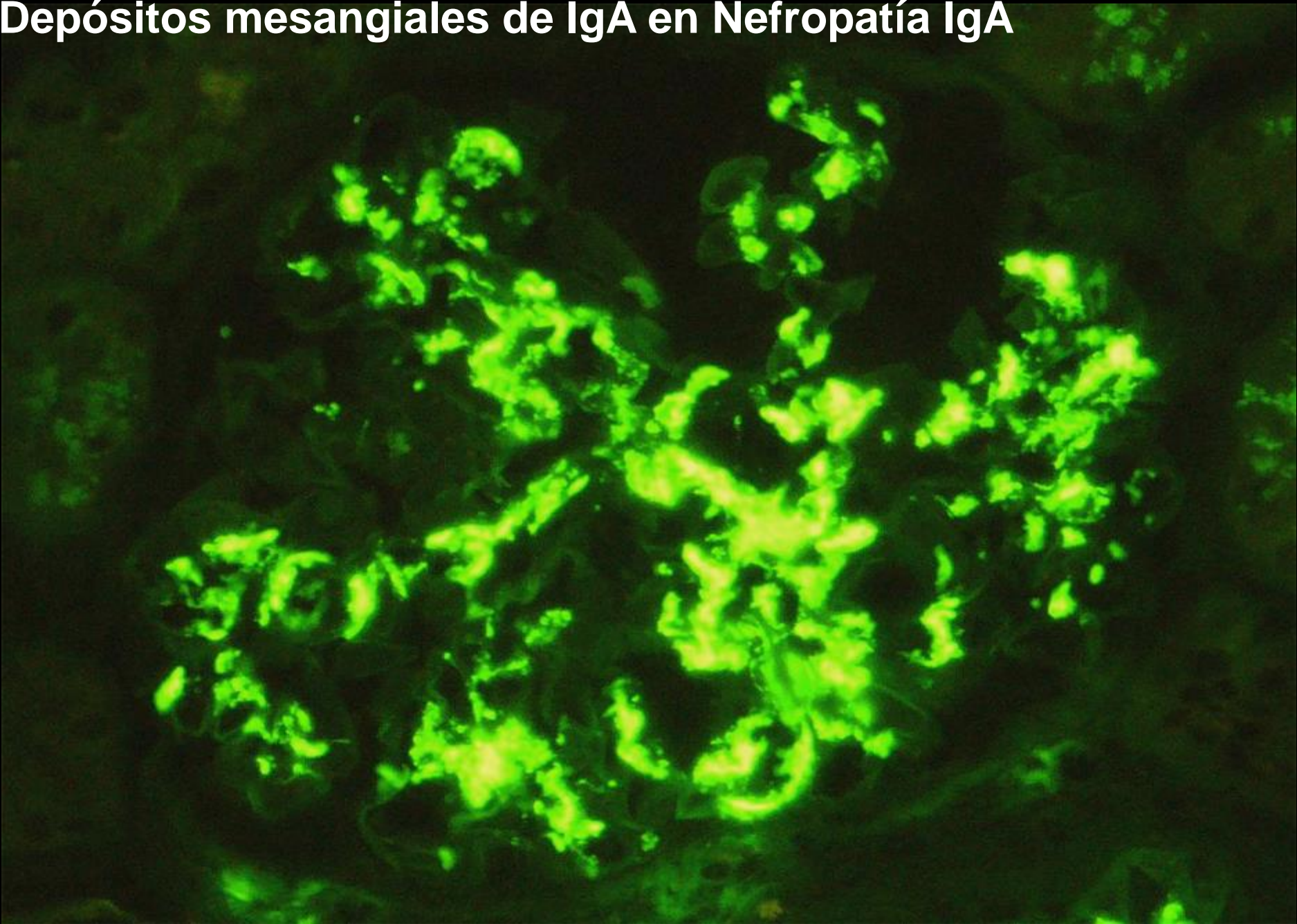
Depósitos subendoteliales, subepiteliales y mesangiales en nefritis lúpica



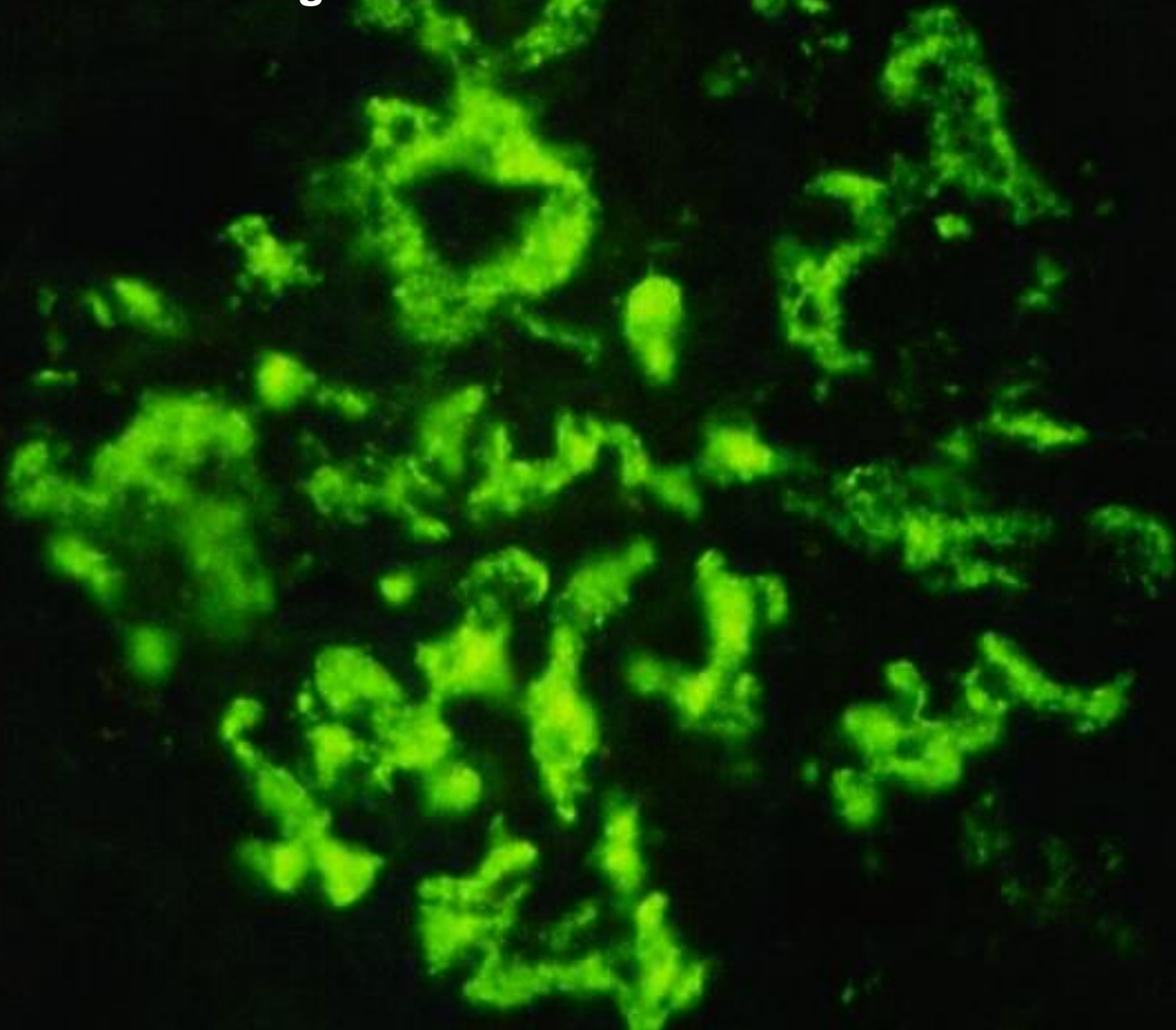
Depósitos lineales en anfermedad anti-MBG



Depósitos mesangiales de IgA en Nefropatía IgA



Depósitos mesangiales en LES clase II



FiN