

NEFRITIS LÚPICA

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

Departamento de Patología

Facultad de Medicina

Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Nefritis Lúpica

- **Pollak VE et al. Y Baldwin DS et al. primeras clasificaciones**

J Lab Clin Med 63:537, 1964

Ann Intern Med 73:929, 1970

- **Primera clasificación OMS: Pirani y Pollak (1974).**

McCluskey RT, et al. Kidney Pathology decennial 1966-1975, p. 435, 1975

- **Clasificación OMS modificada: Churg J, Sobin LH, en 1982; revisada en 1995**

Renal Disease. Classification and atlas of glomerular disease, 1982

Renal Disease. Classification and atlas of glomerular disease, 2nd Ed, 1995



Nefritis Lúpica

- **Papel de la biopsia renal**
 - Ayudar a establecer diagnóstico de LES
 - Confirmar compromiso renal
 - Provee información a cerca de severidad
 - Ayudar en decisiones de tratamiento

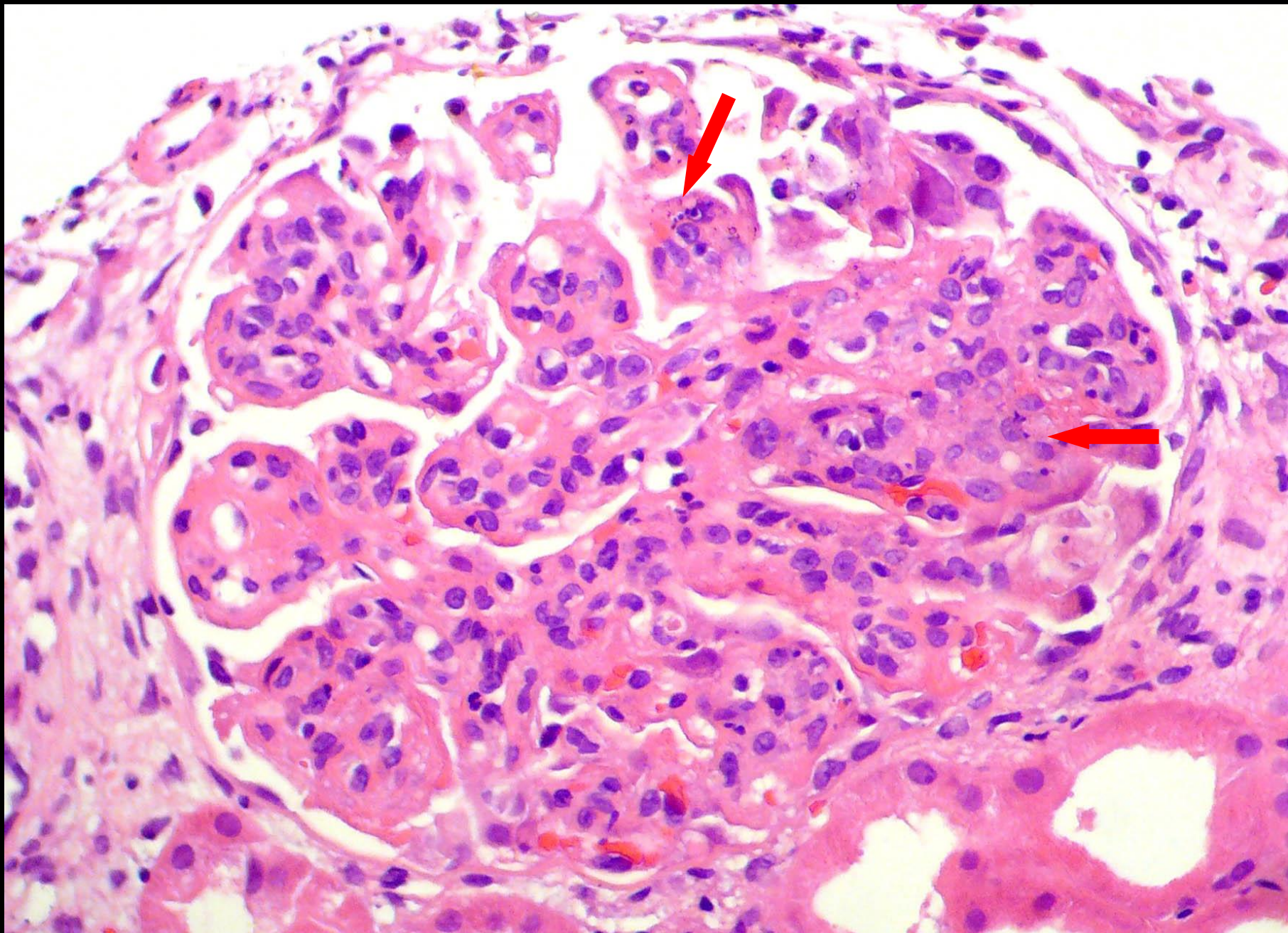
Indicaciones para biopsia: variables

Nefritis Lúpica

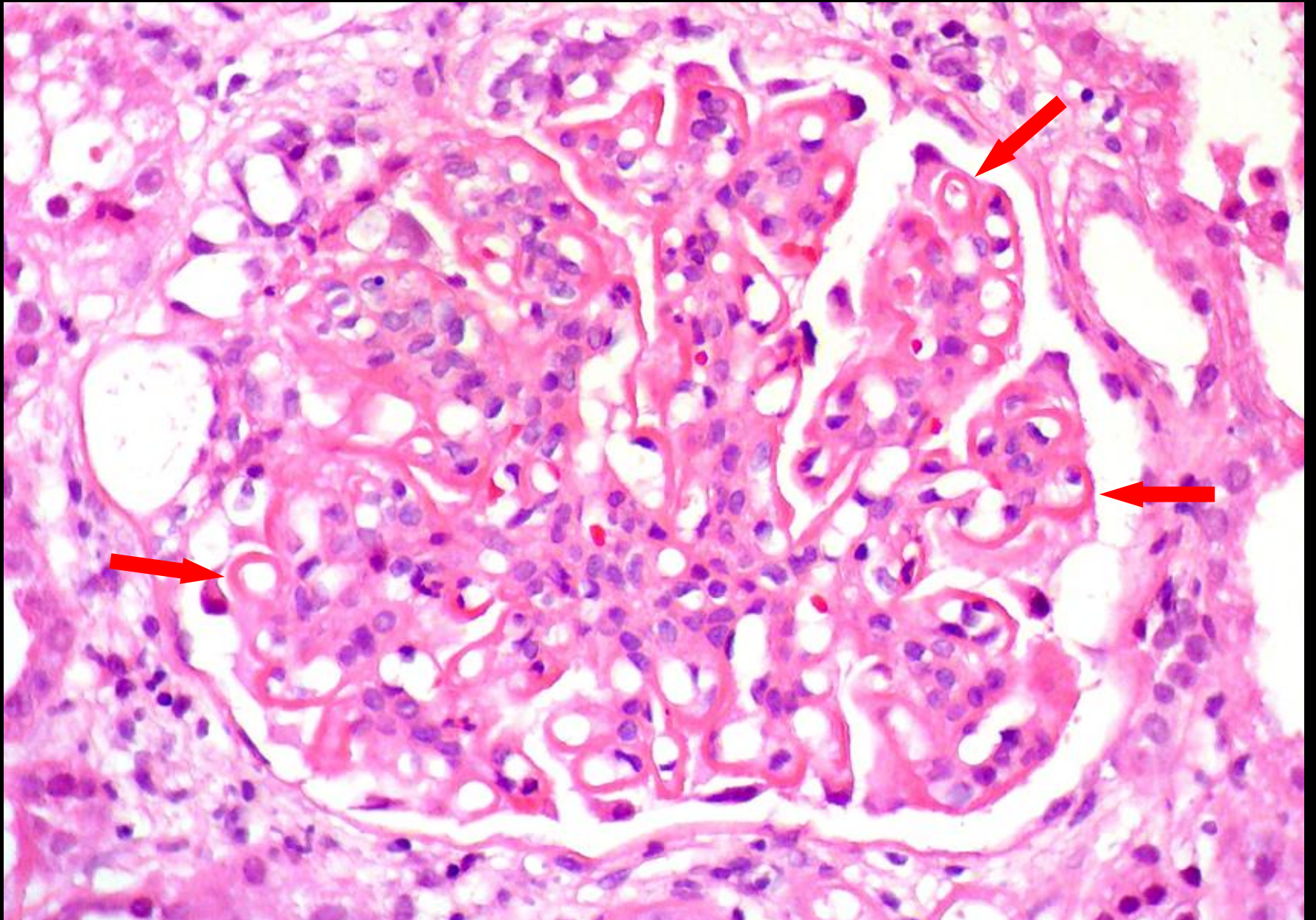
- **Indicaciones para la biopsia**
 - Conocer el estado basal (protocolo)
 - Alteraciones clínicas: hematuria, proteinuria, aumento creatinina...
 - Seguimiento post-terapia
 - Cambio en las características de la enfermedad renal (re-biopsia)

Nefritis Lúpica

- **Histología**
 - Depósitos inmunes
 - Hiper celularidad (mesangial, endocapilar, extracapilar)
 - Infiltración de leucocitos
 - necrosis glomerular
 - Alteración de membrana basal (ruptura, “spikes”, dobles contornos)
 - Esclerosis – fibrosis
 - Lesiones túbulo-intersticiales
 - Lesiones vasculares (agudas y crónicas)

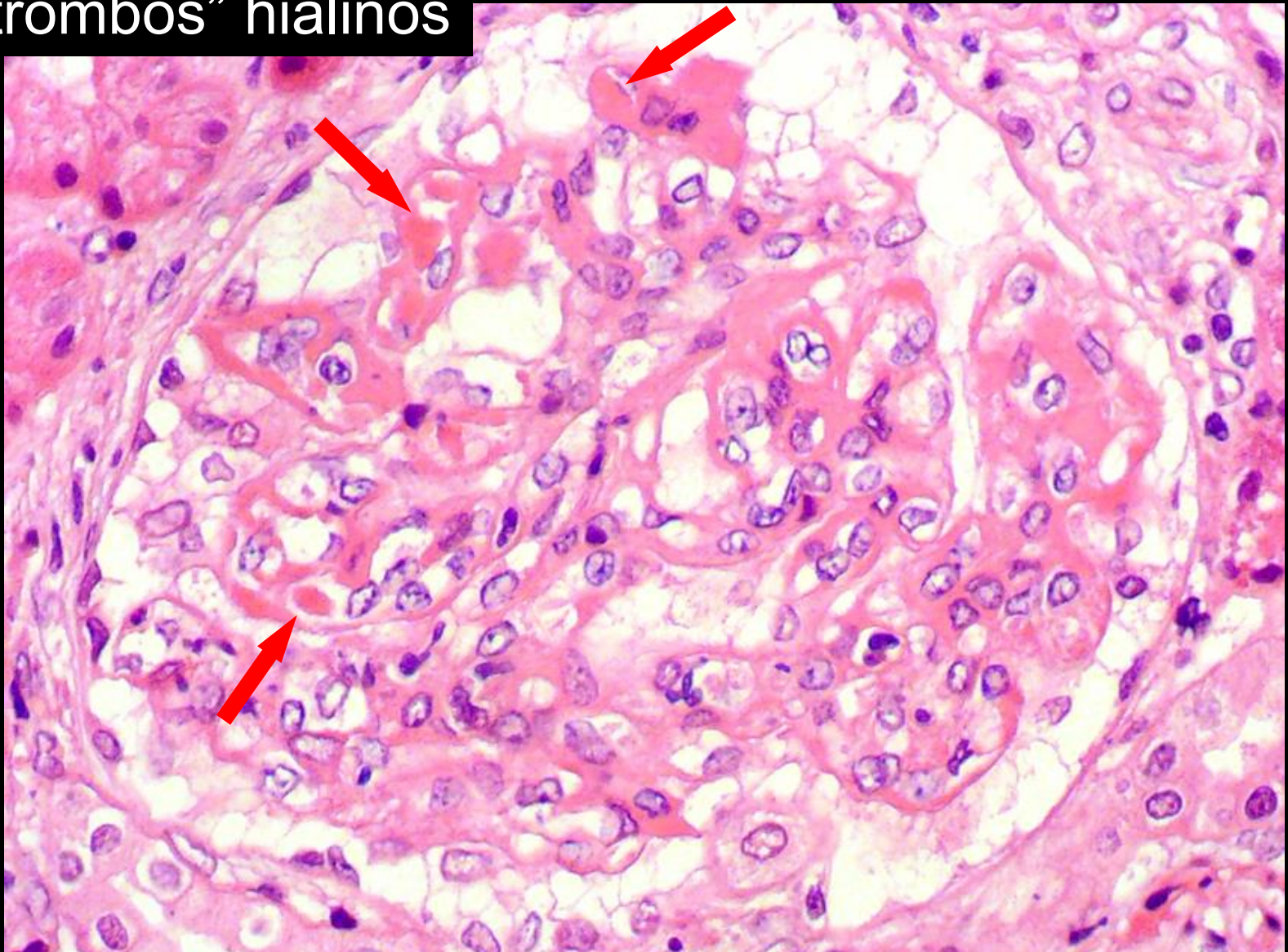


Hipercelularidad endocapilar global. Paredes capilares gruesas y focos de cariorrexis (flechas).

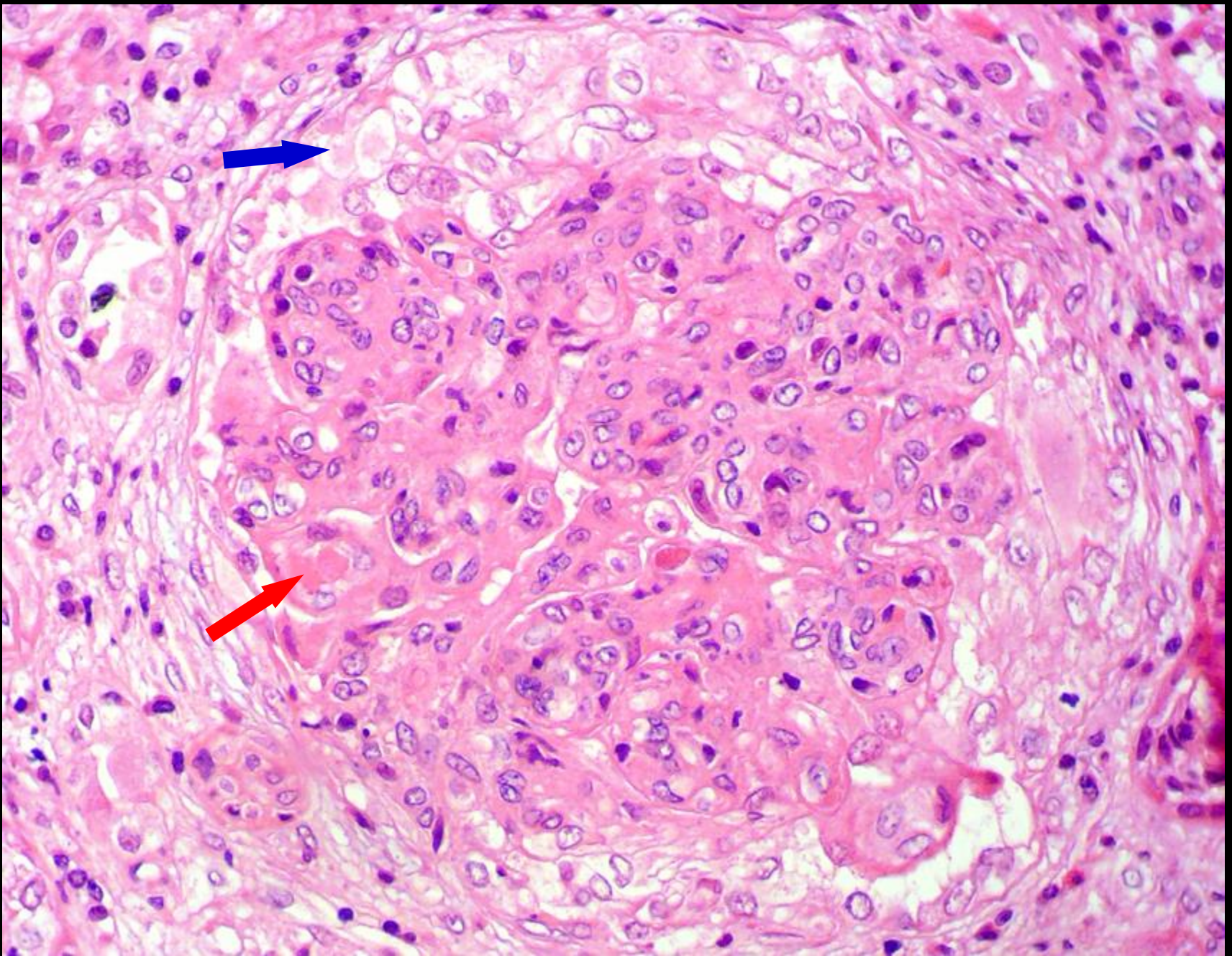


Hipercelularidad predominantemente mesangial y engrosamiento de paredes capilares dando aspecto en "asas de alambre" (flechas).

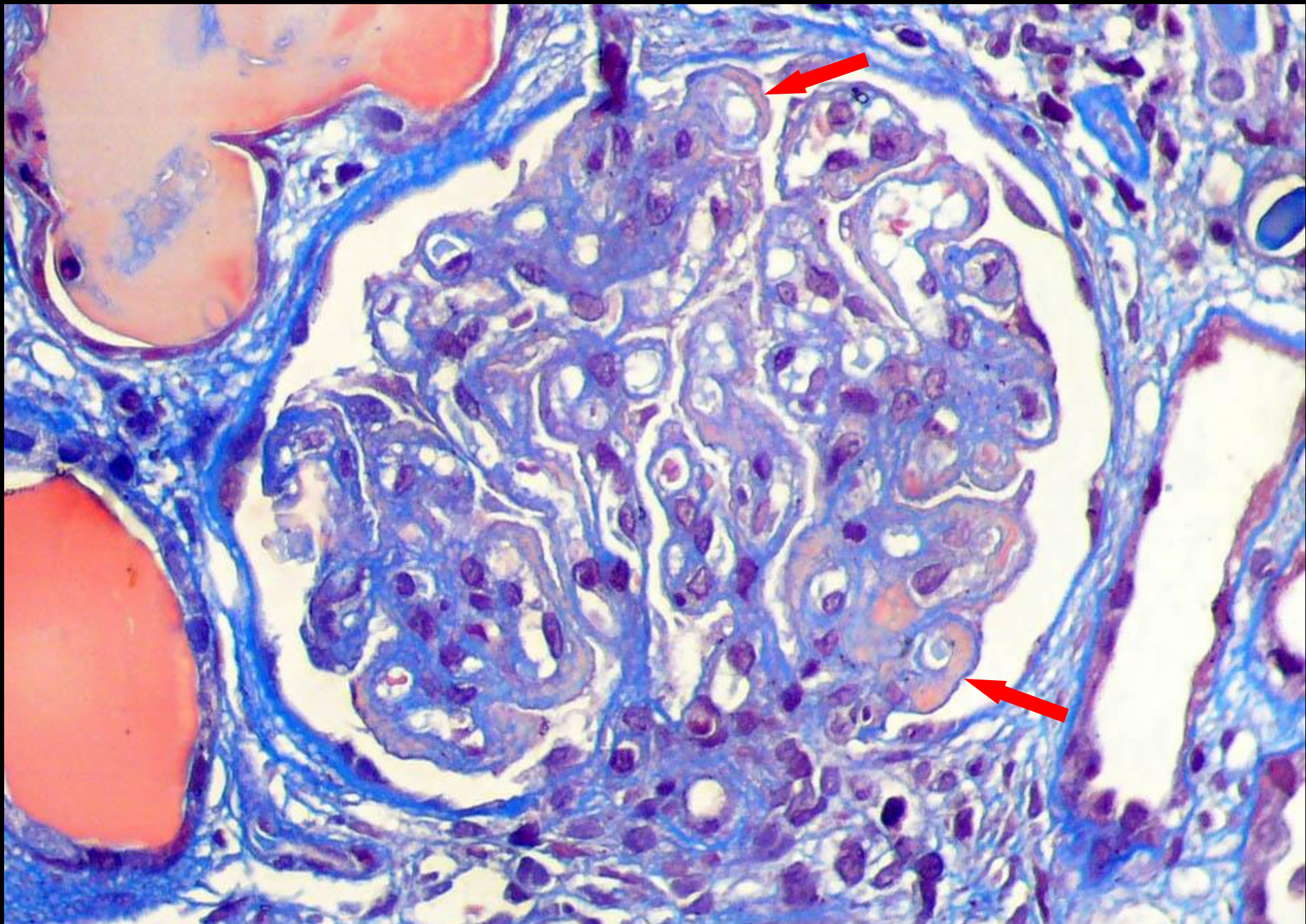
“trombos” hialinos



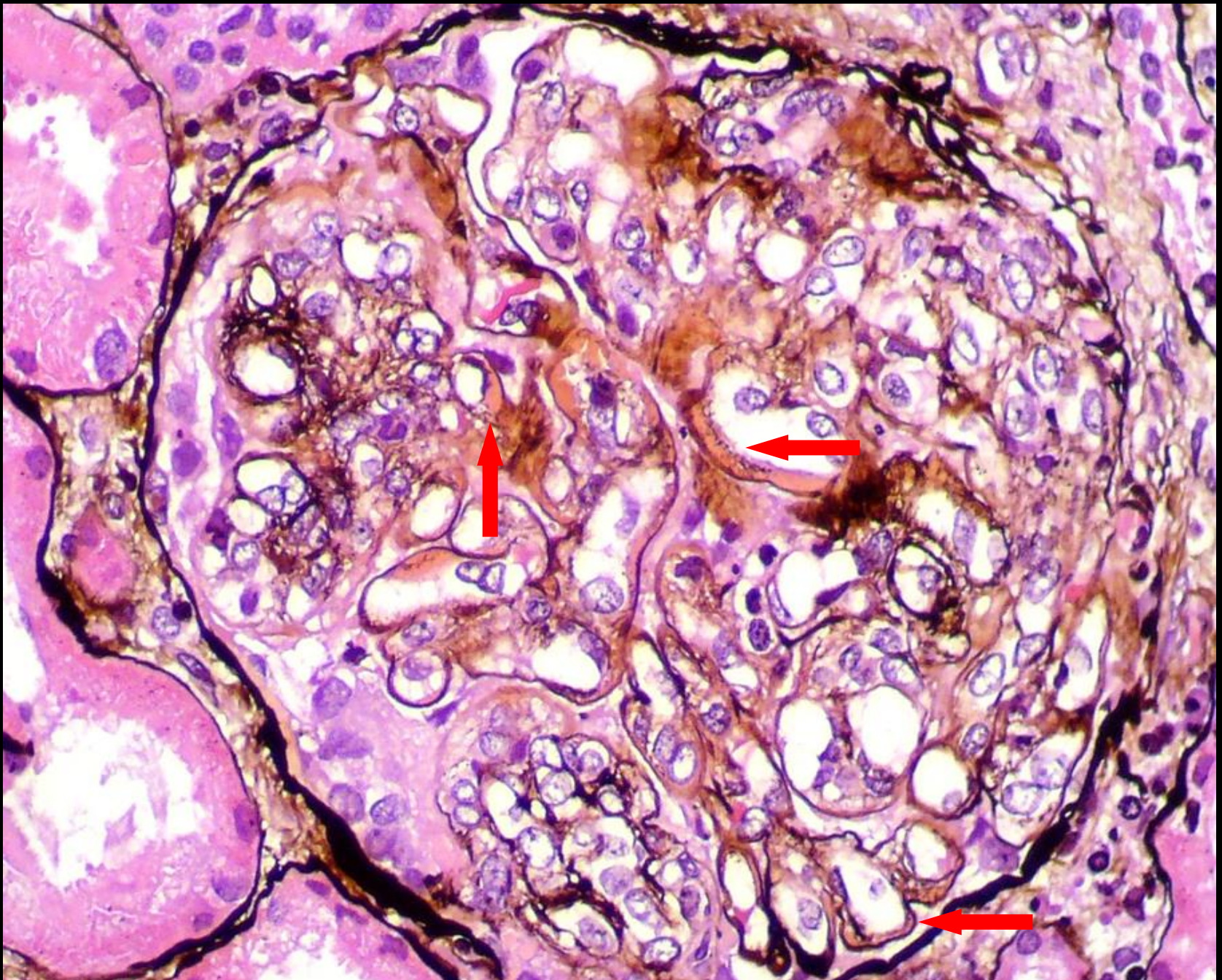
El término “trombo hialino” es muy usado para describir los acúmulos de complejos inmunes que dan un aspecto de acúmulos hialinos intracapilares (flechas), sin embargo, no son verdaderos trombos. Es una lesión muy sugestiva, aunque no patognomónica, de nefritis lúpica.



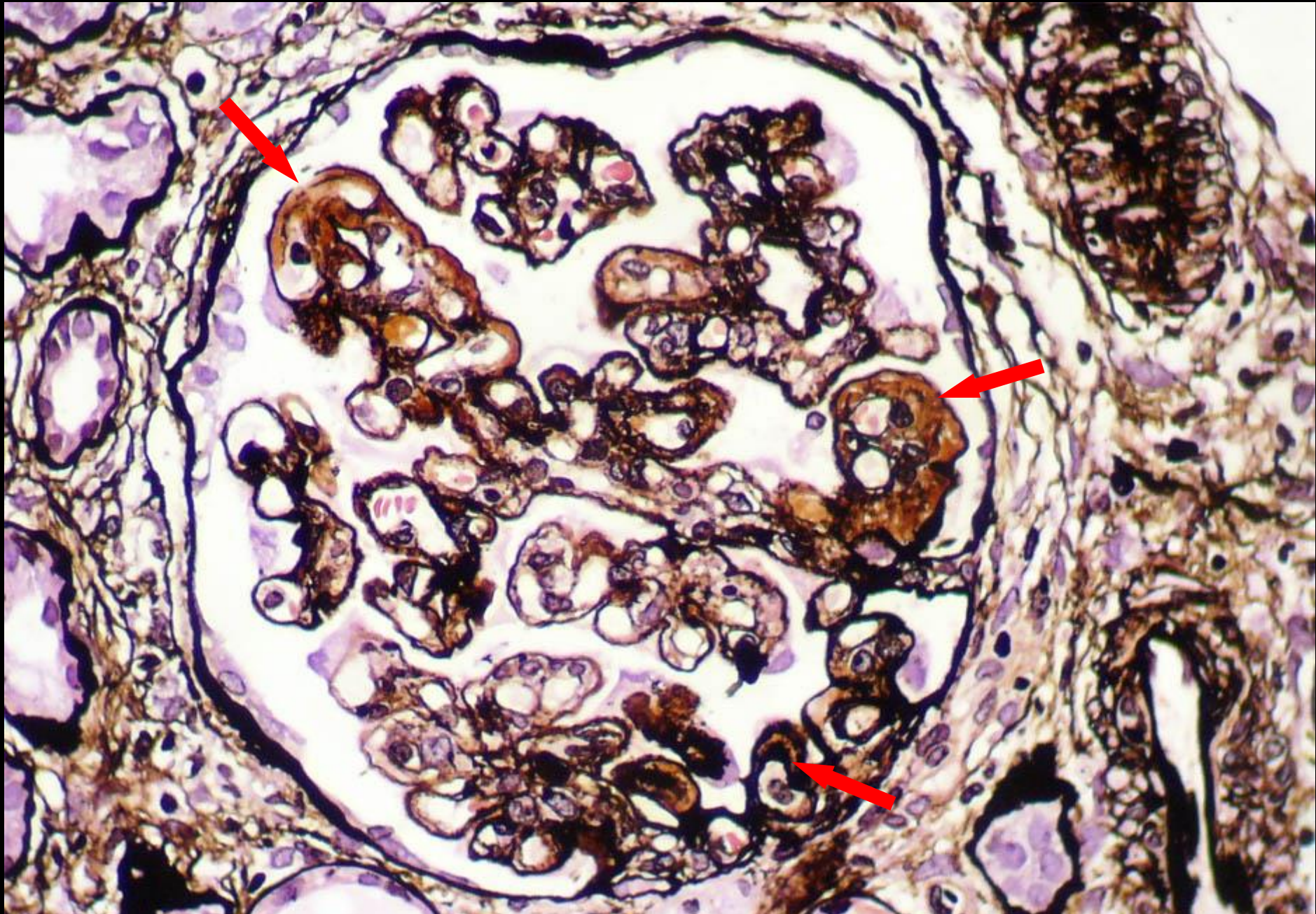
Hipercelularidad endocapilar, semiluna epitelial (flecha azul) y “trombos hialinos” (flecha roja).



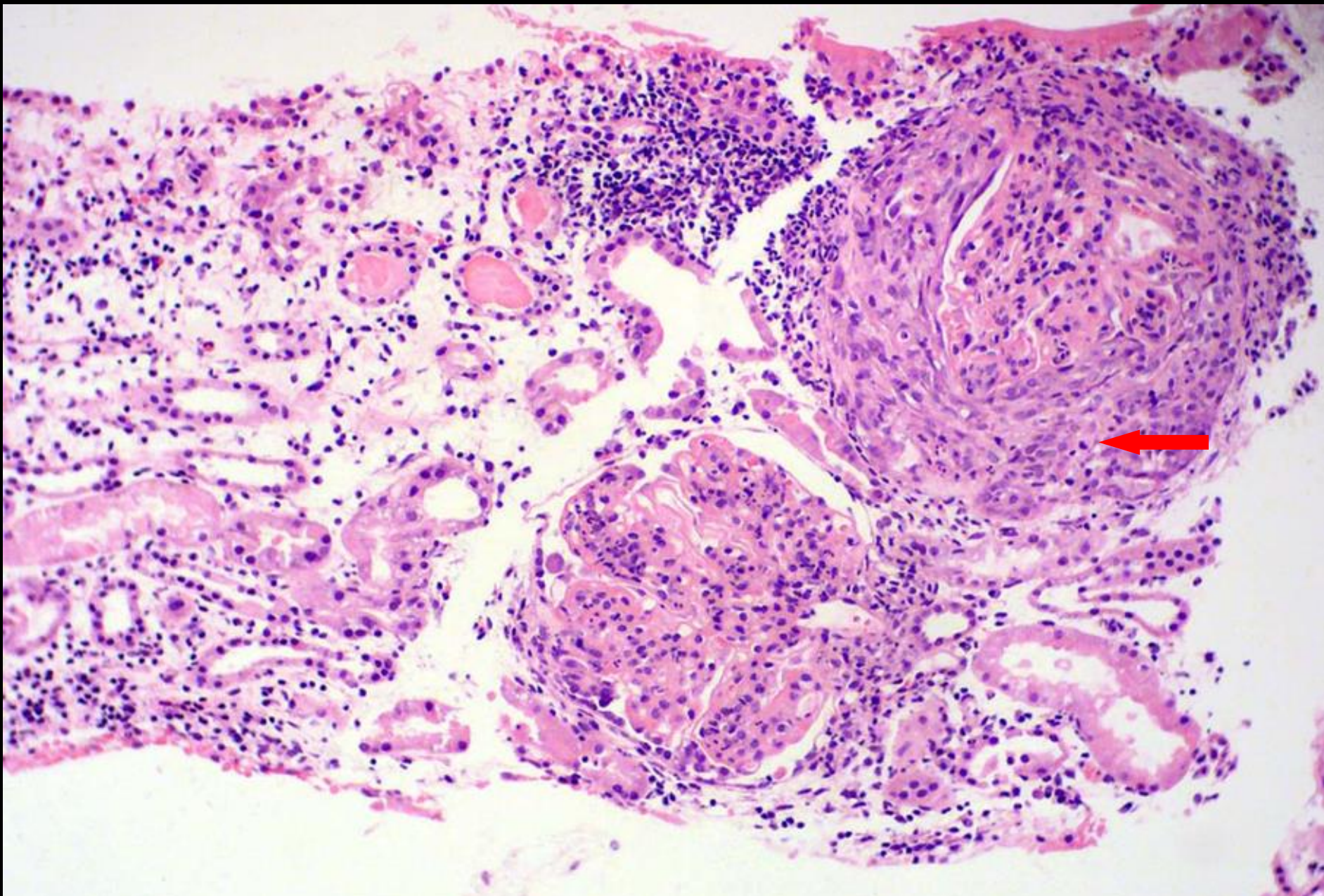
Depósitos fuschinofílicos subendoteliales (flechas).



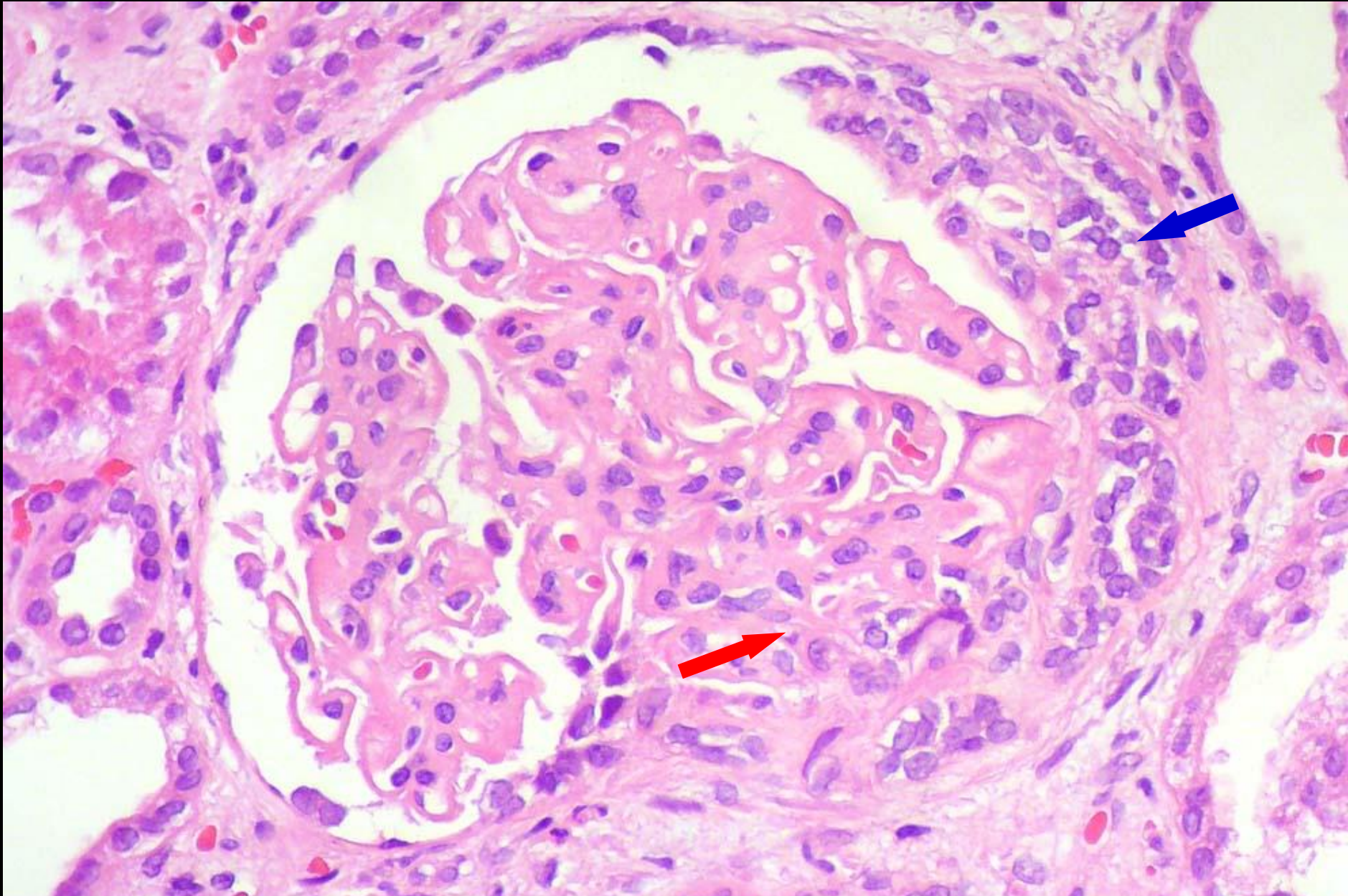
Dobles contornos y depósitos subendoteliales (flechas) (tinción de plata).



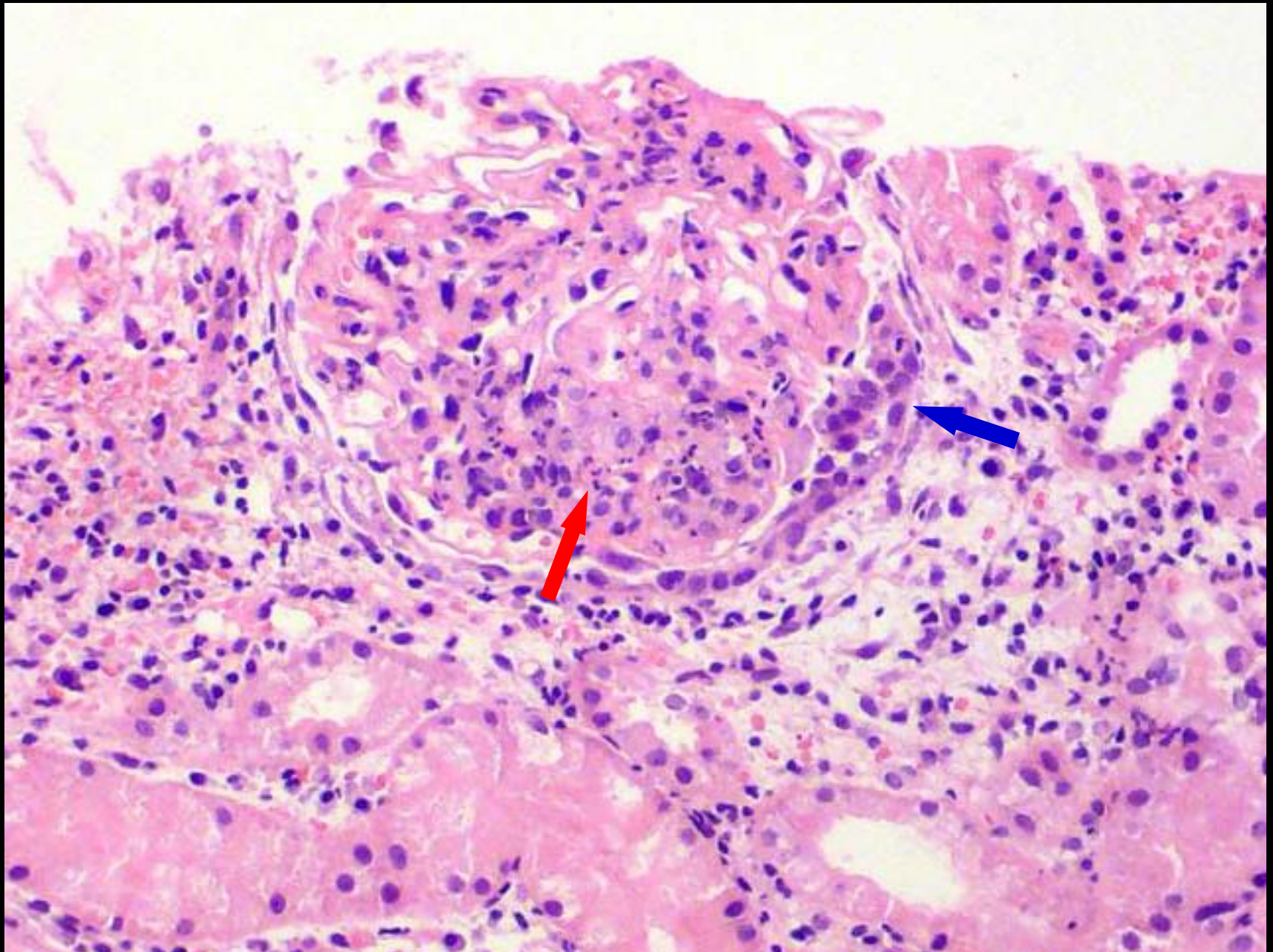
Dobles contornos y depósitos subendoteliales (flechas) (tinción de plata).



Severa hiper celularidad endocapilar, con neutrófilos y una semiluna epitelial (flecha). Note la severa inflamación intersticial.

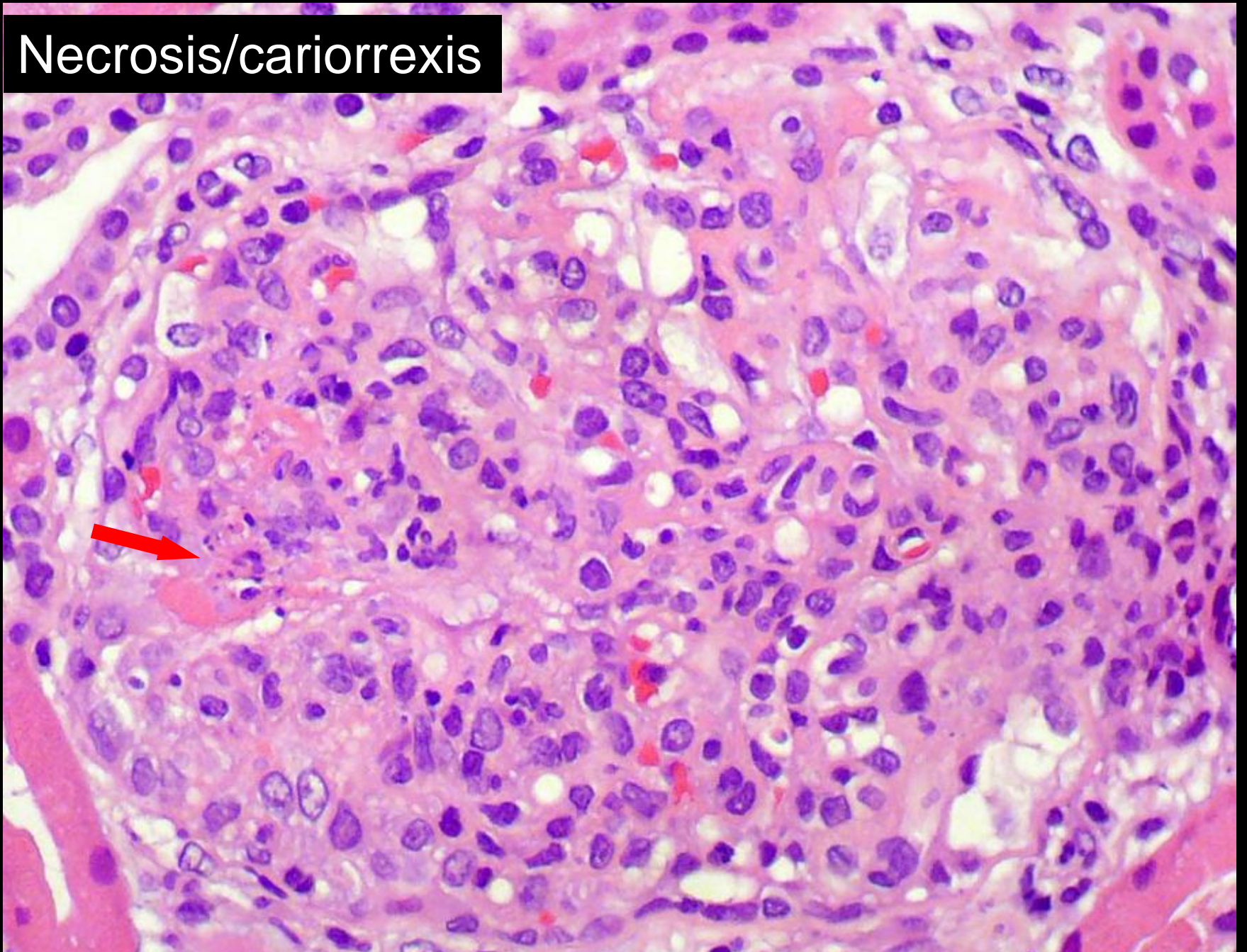


Aumento de la matriz y celularidad mesangial, con segmento de hiper celularidad endocapilar (flecha roja) y una semiluna epitelial circunscrita (flecha azul).

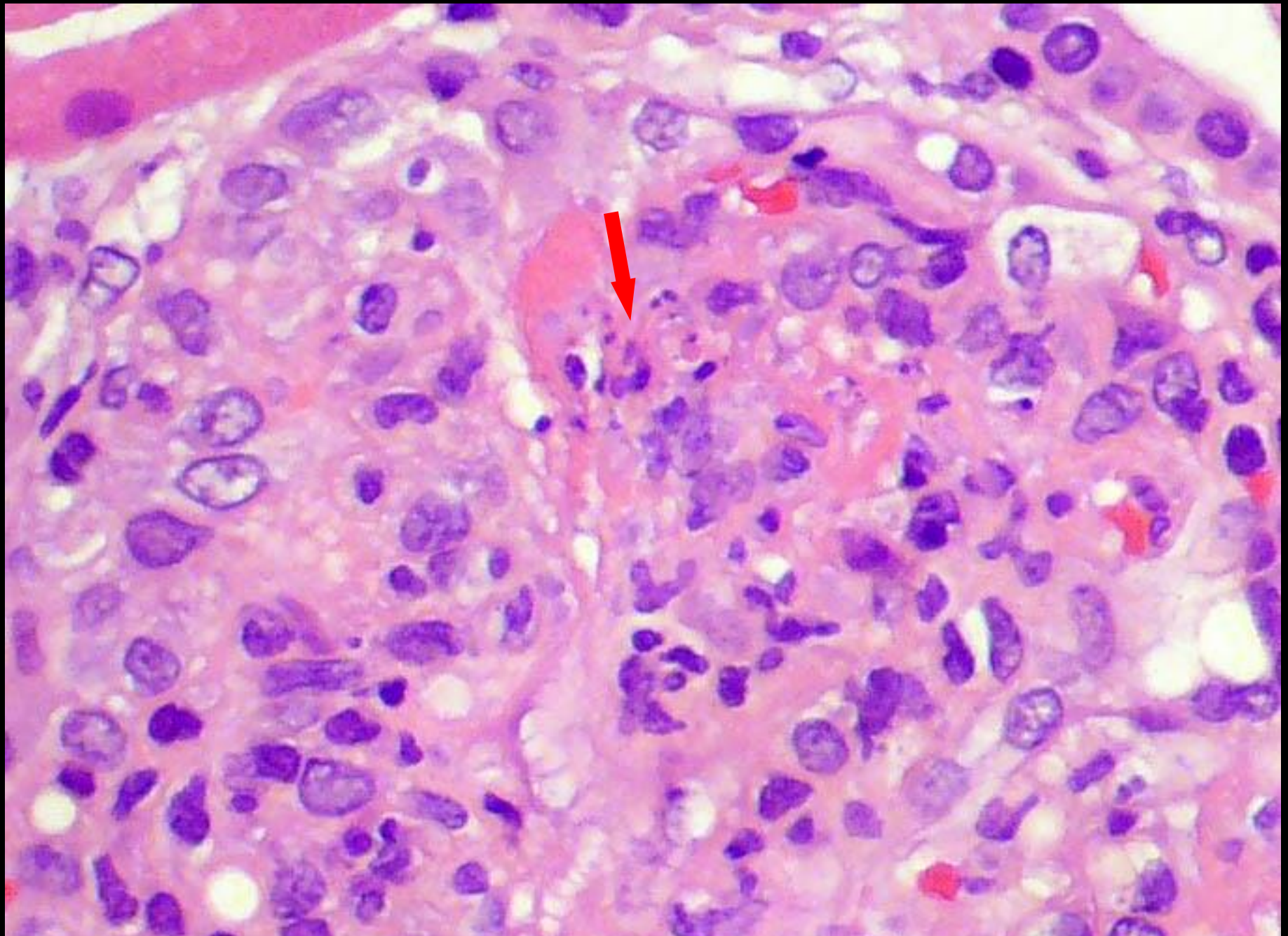


Severa hipercelularidad endocapilar, con polimorfos y fragmentación de núcleos (cariorraxis) (flecha). Note la marcada inflamación intersticial. Hay pequeña semiluna epitelial (flecha azul).

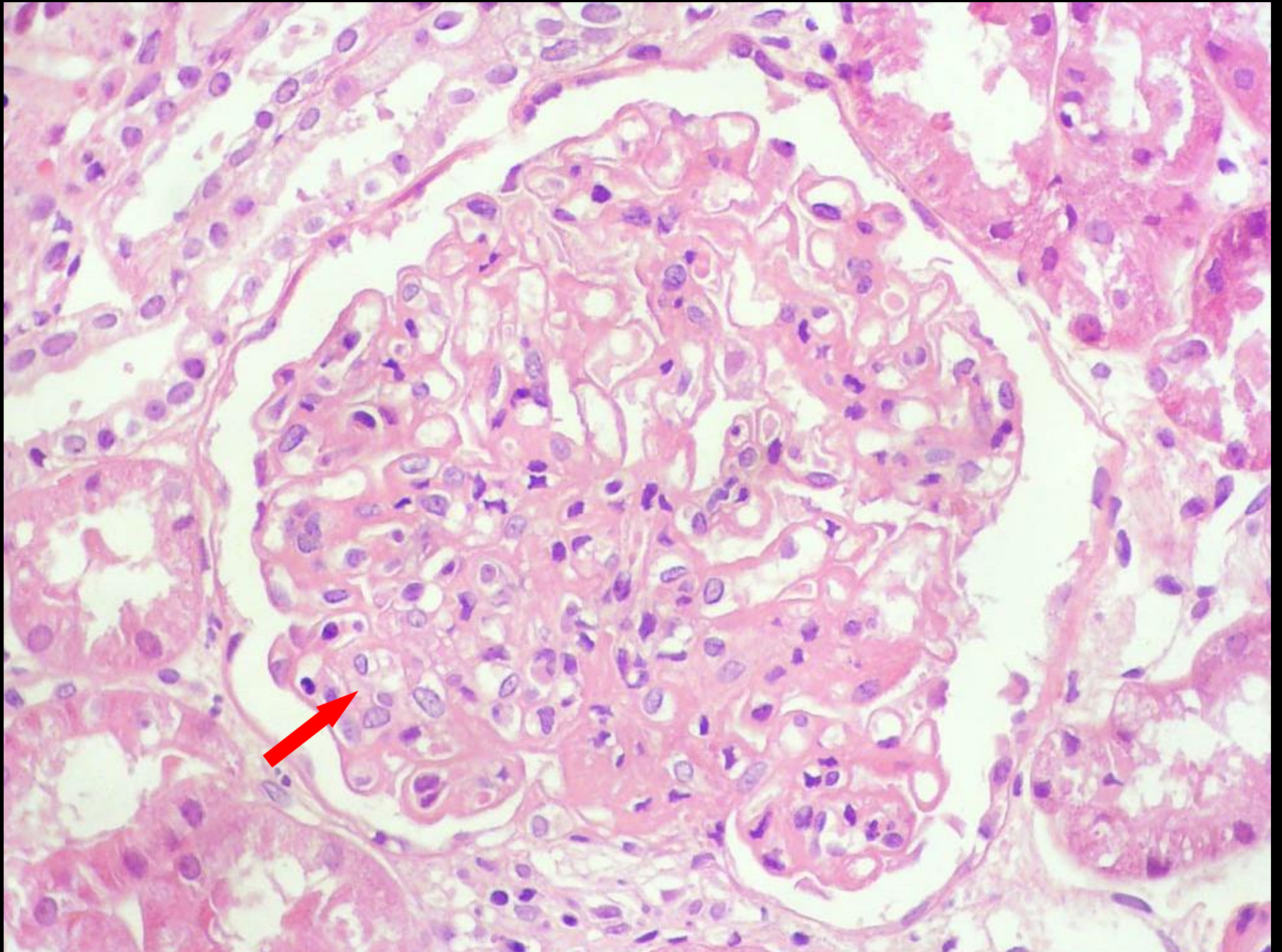
Necrosis/cariorrhexis



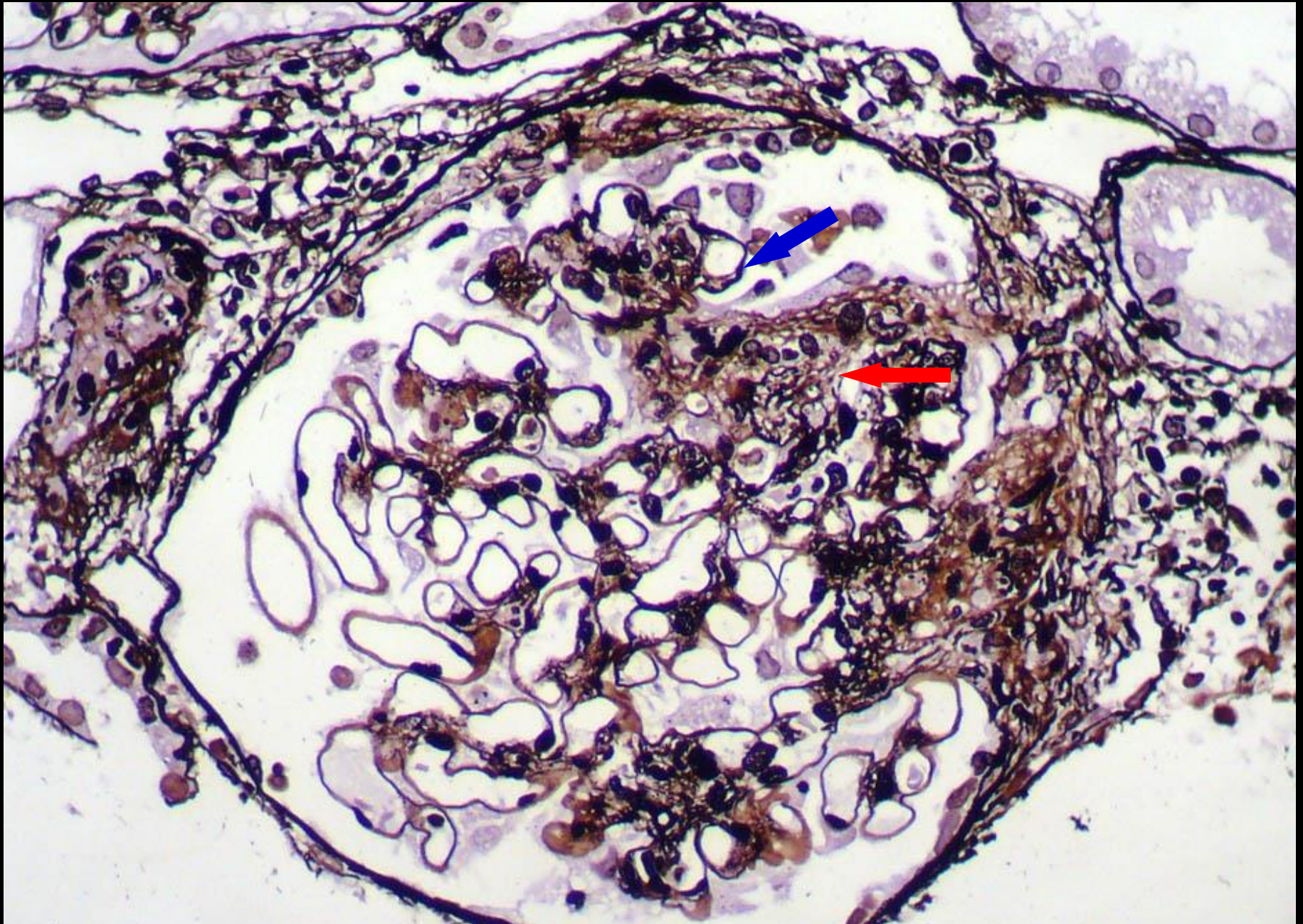
Fibrina (material más eosinofílico) y detritus nucleares: kariorrhexis (flecha).



Fibrina (material más eosinofílico) y detritus nucleares: cariorrexis (flecha).



Hipercelularidad endocapilar segmentaria (flecha).

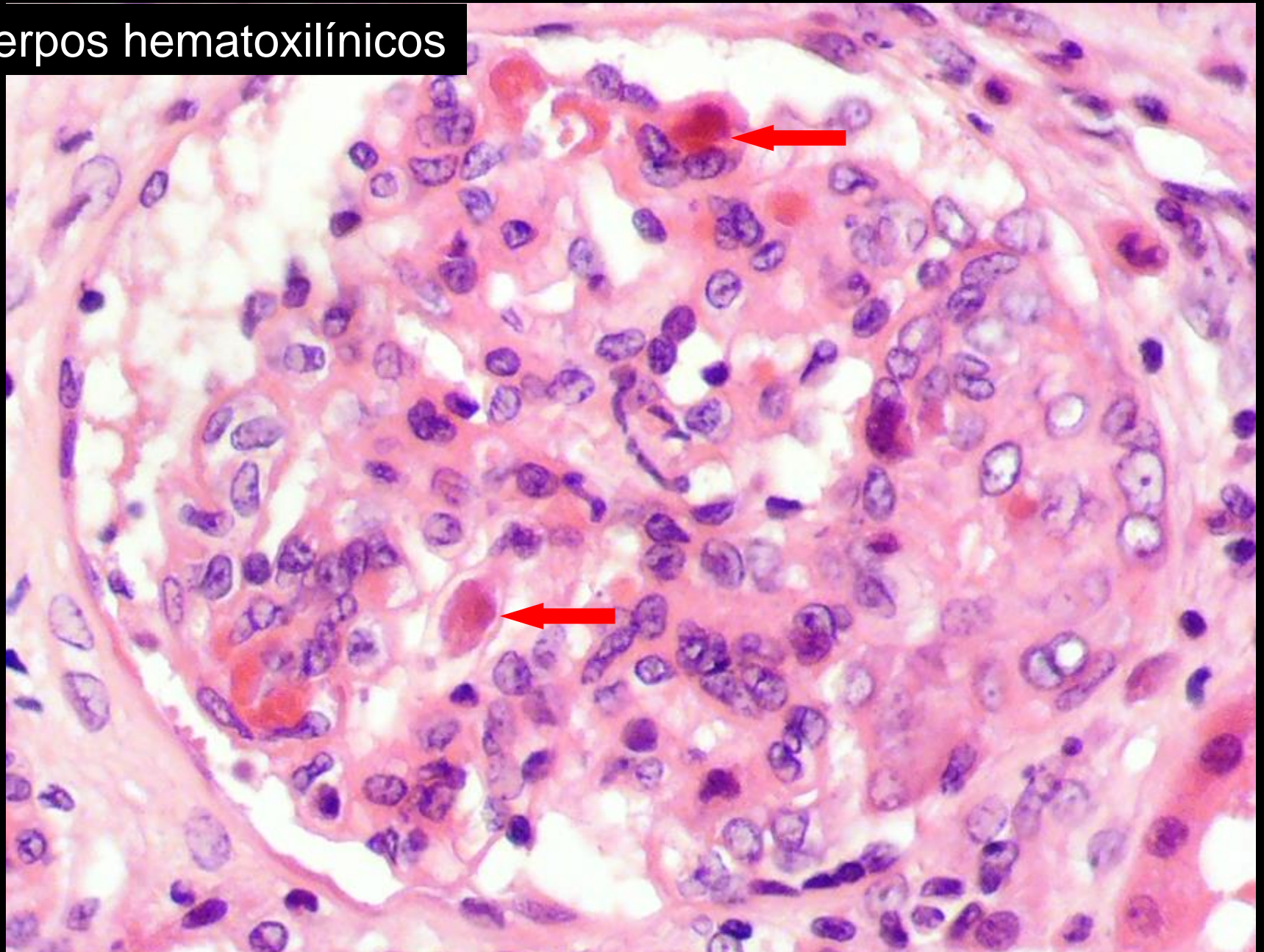


Hipercelularidad endocapilar segmentaria (flecha roja). Note un pequeño doble contorno (flecha azul).



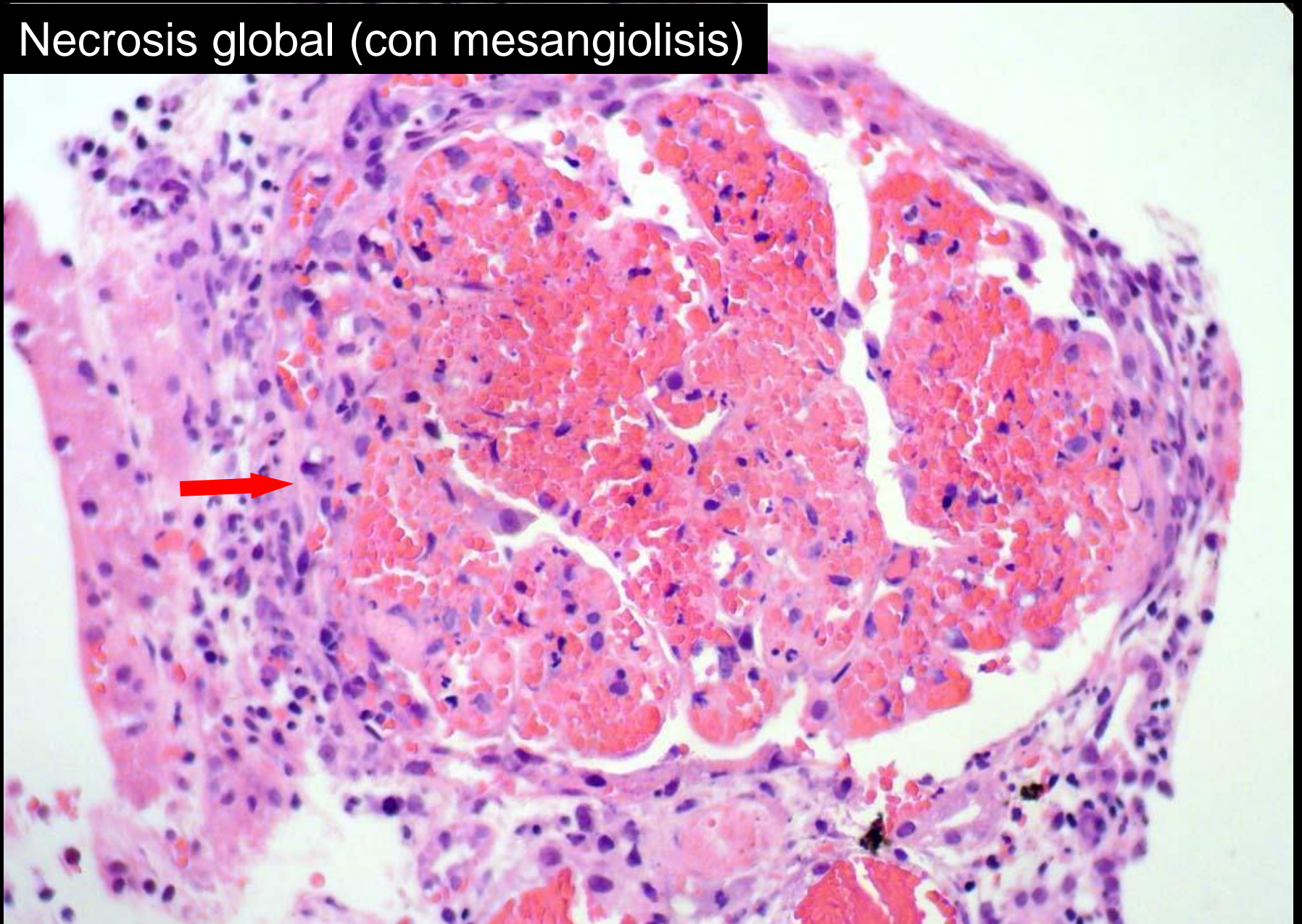
En esta imagen el segmento con hiper celularidad endocapilar es muy pequeño, ubicado en la "punta" glomerular (flecha)

Cuerpos hematoxilínicos

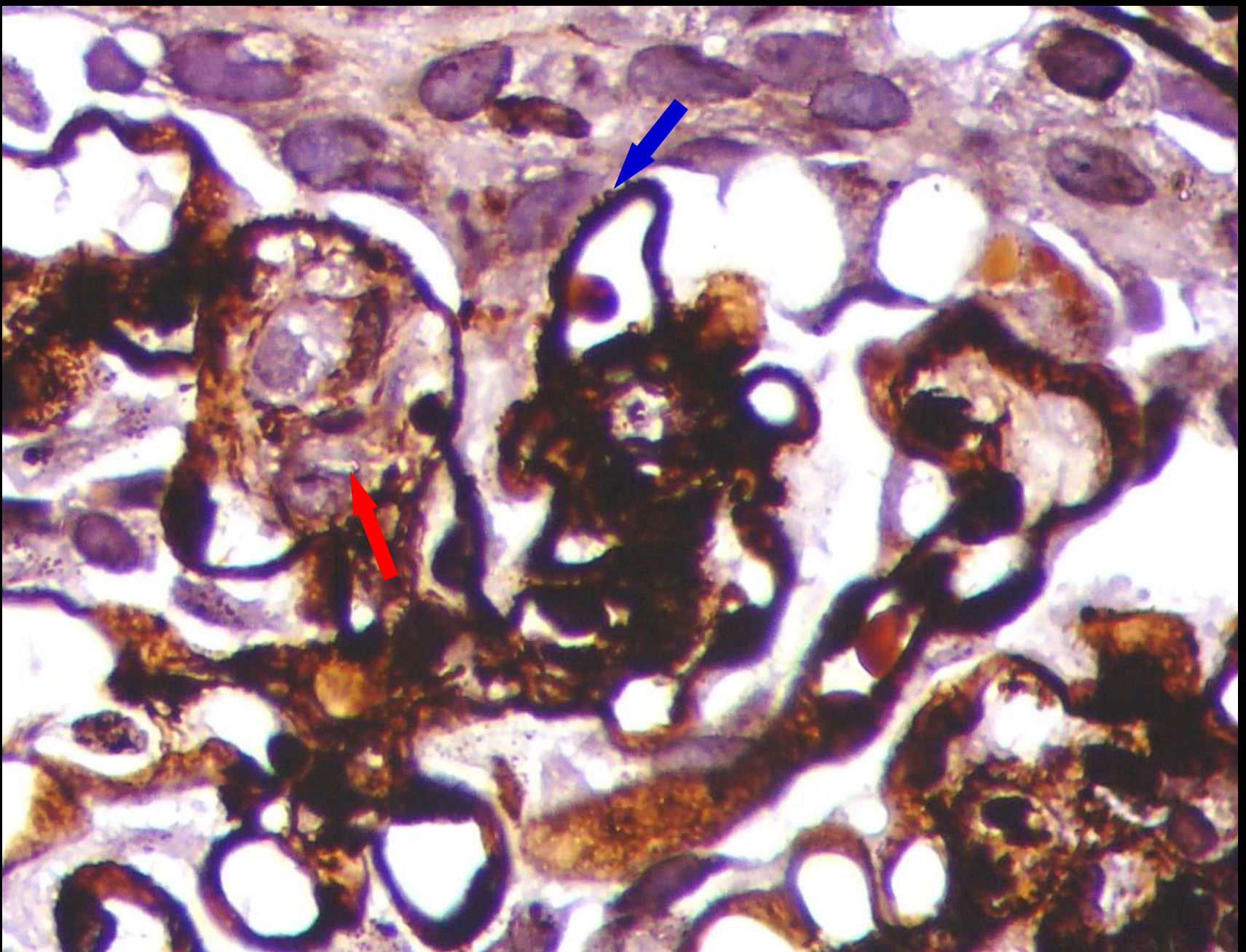


Son considerados por algunos como patognomónicos de LES. En la actualidad es muy inusual encontrarlos en una biopsia.

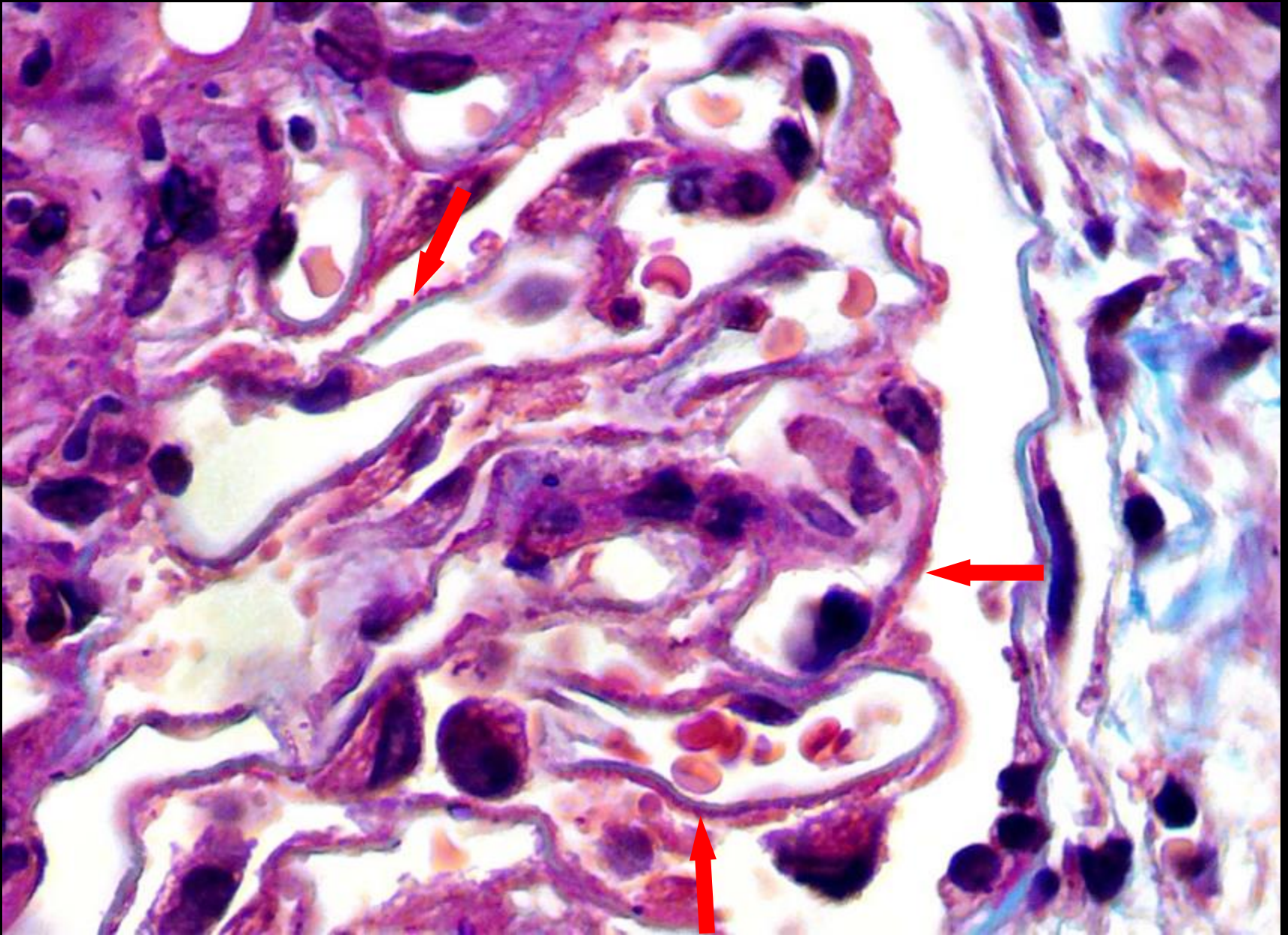
Necrosis global (con mesangiólisis)



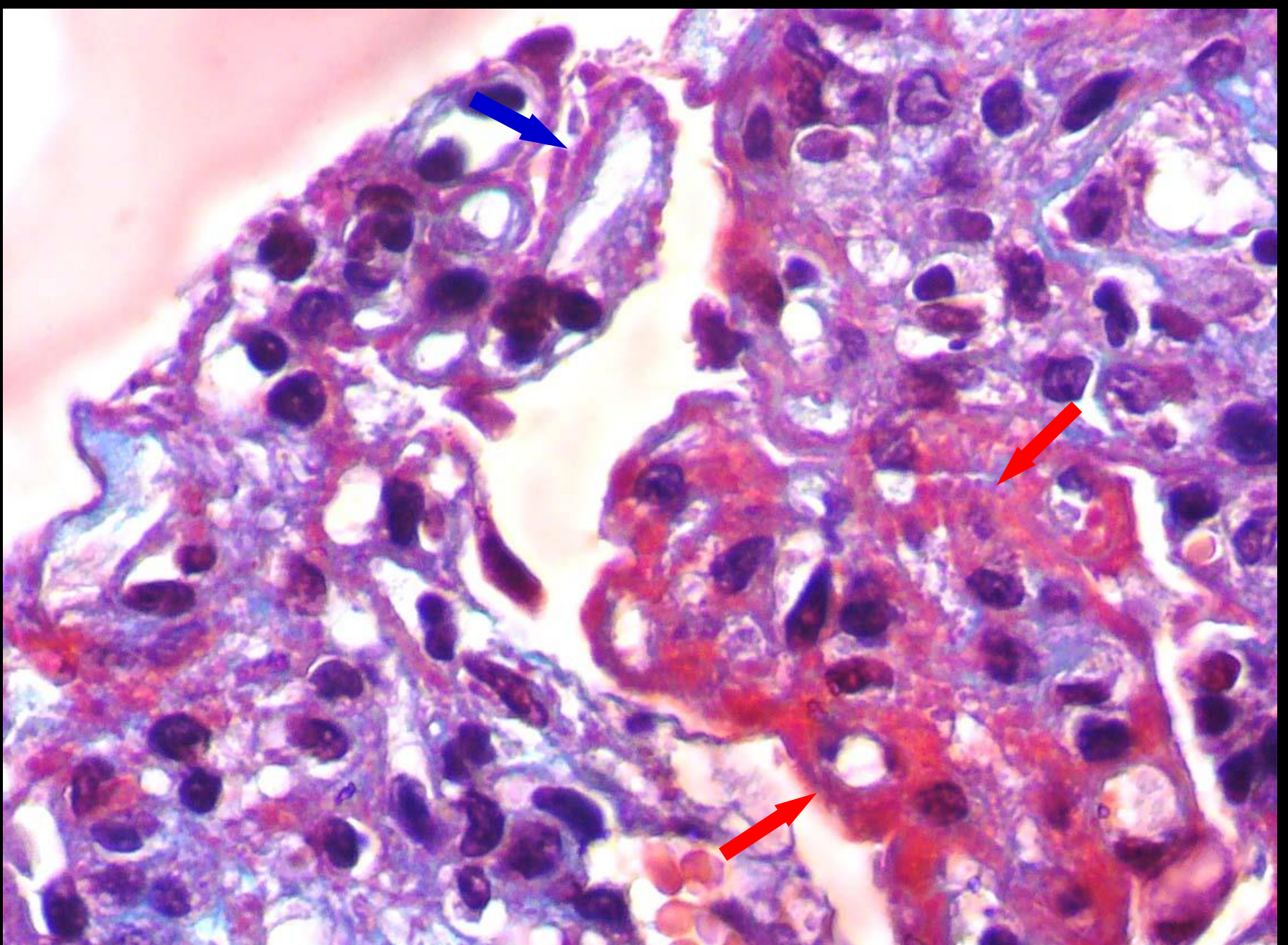
En este glomérulo hay una pérdida completa de la estructura glomerular, con necrosis hemorrágica y disolución del mesangio, con cariorrexis (flecha).



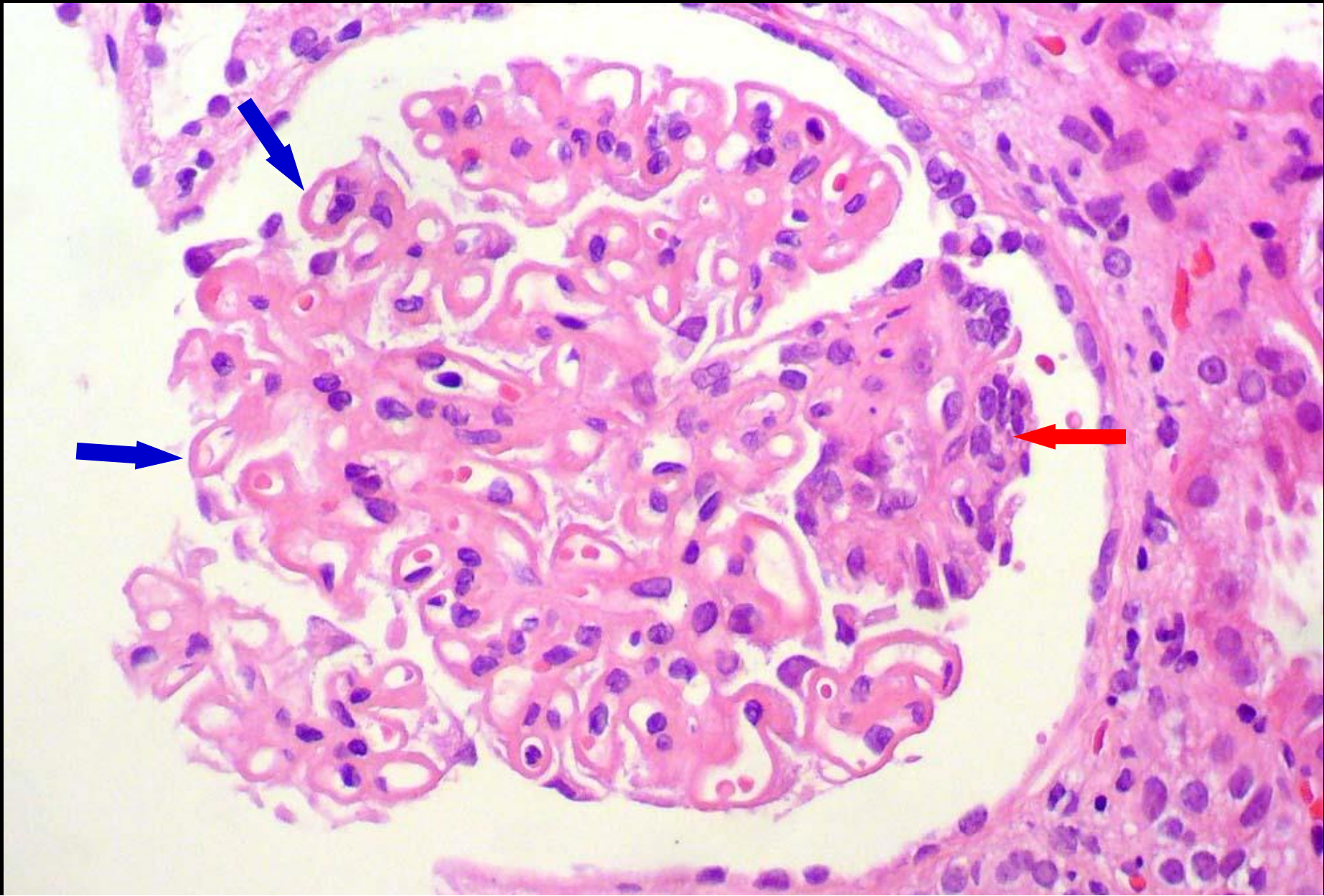
Hiper celularidad endocapilar, con obstrucción de la luz (flecha roja) combinada con lesiones subepiteliales: "spikes" (flecha azul).



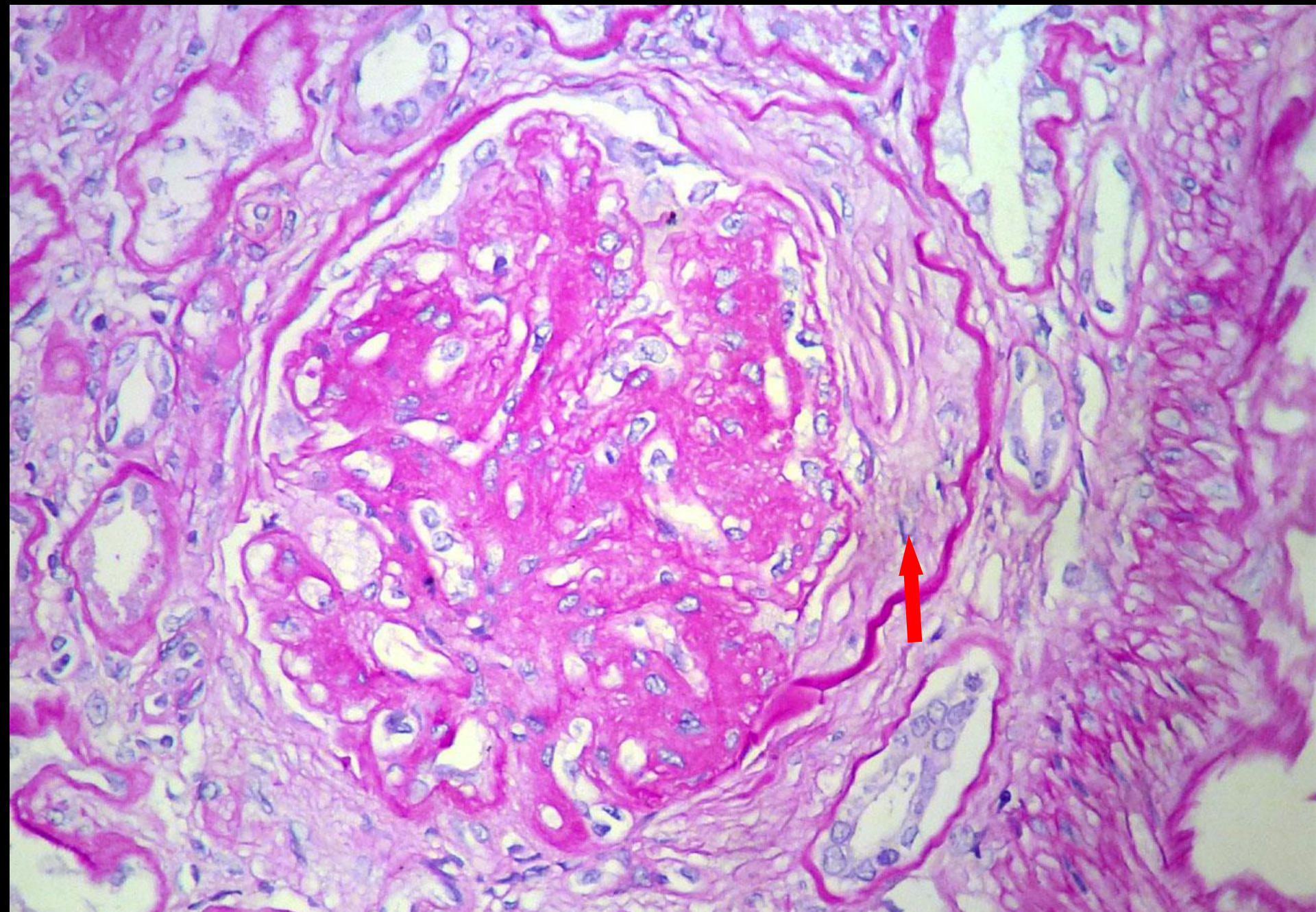
Depósitos fuschinofílicos subendoteliales en un caso de nefritis lúpica clase V (membranosa).



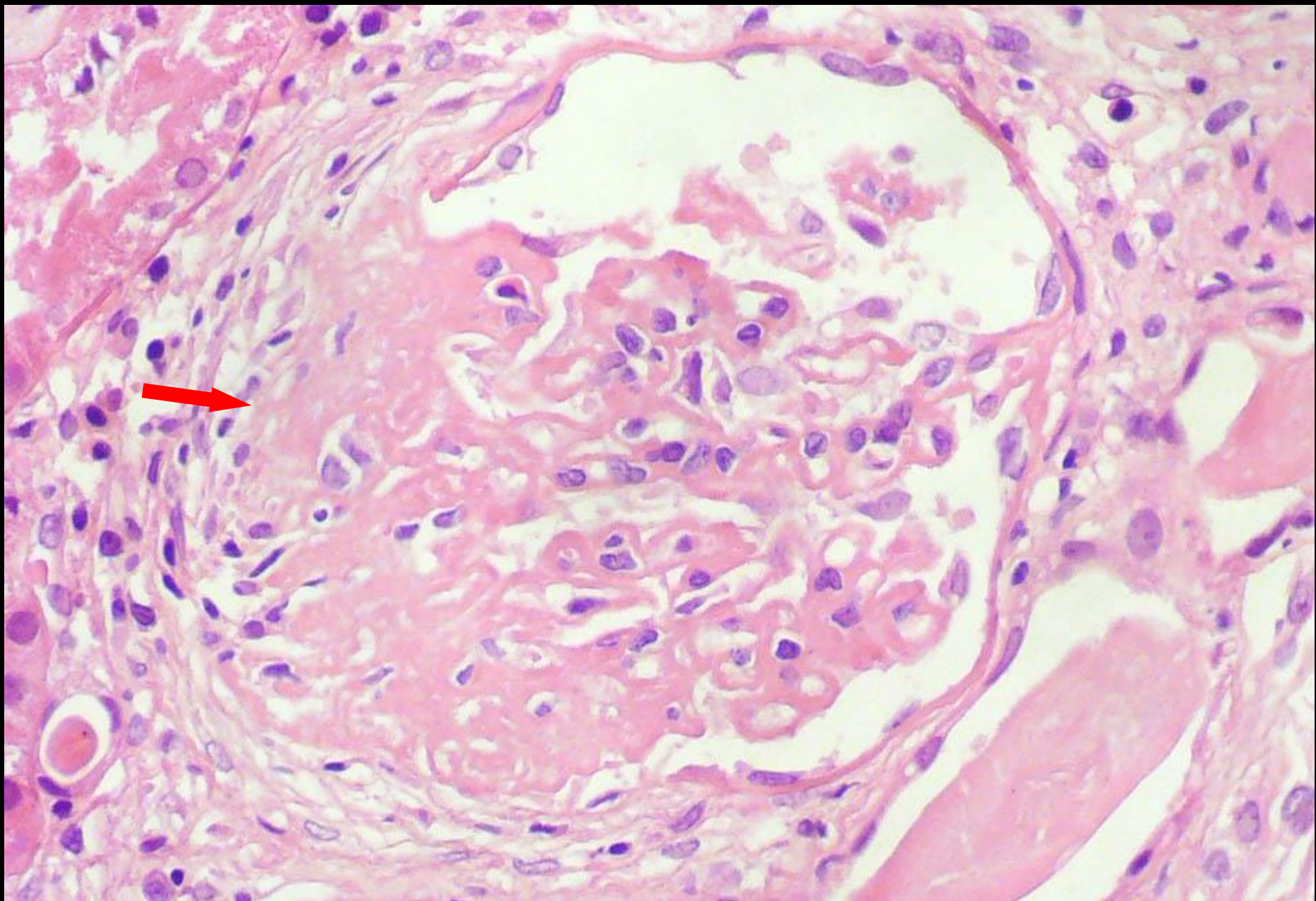
Múltiples depósitos fuschinofílicos en algunas paredes capilares y en mesangio (flecha roja). La flecha azul señala depósitos subepiteliales.



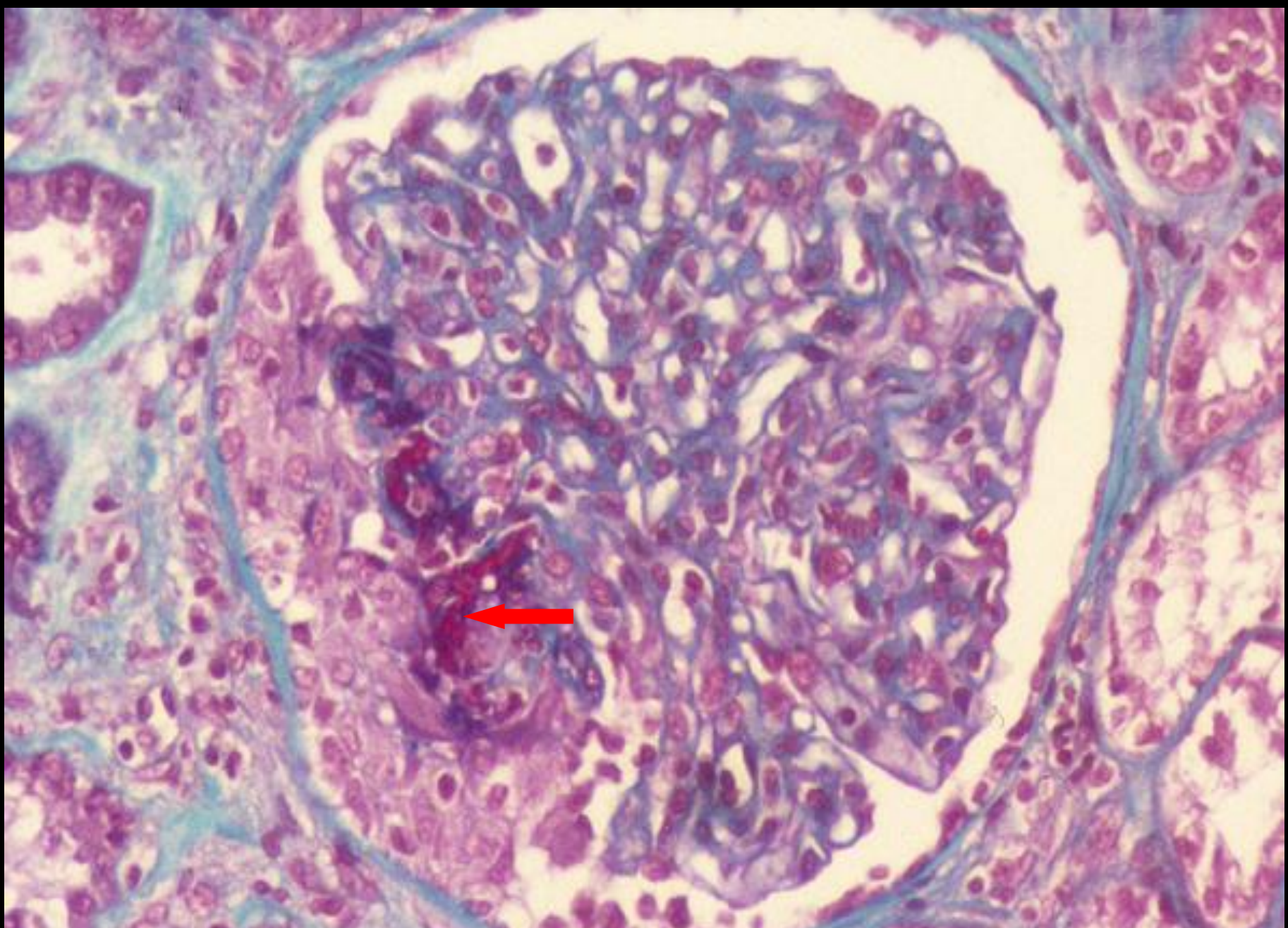
Hipercelularidad endocapilar segmentaria (flecha roja) y engrosamiento difuso de paredes capilares (flechas azules), sugiriendo depósitos. Las tinciones especiales y la IF permitirán determinar la causa de este engrosamiento.



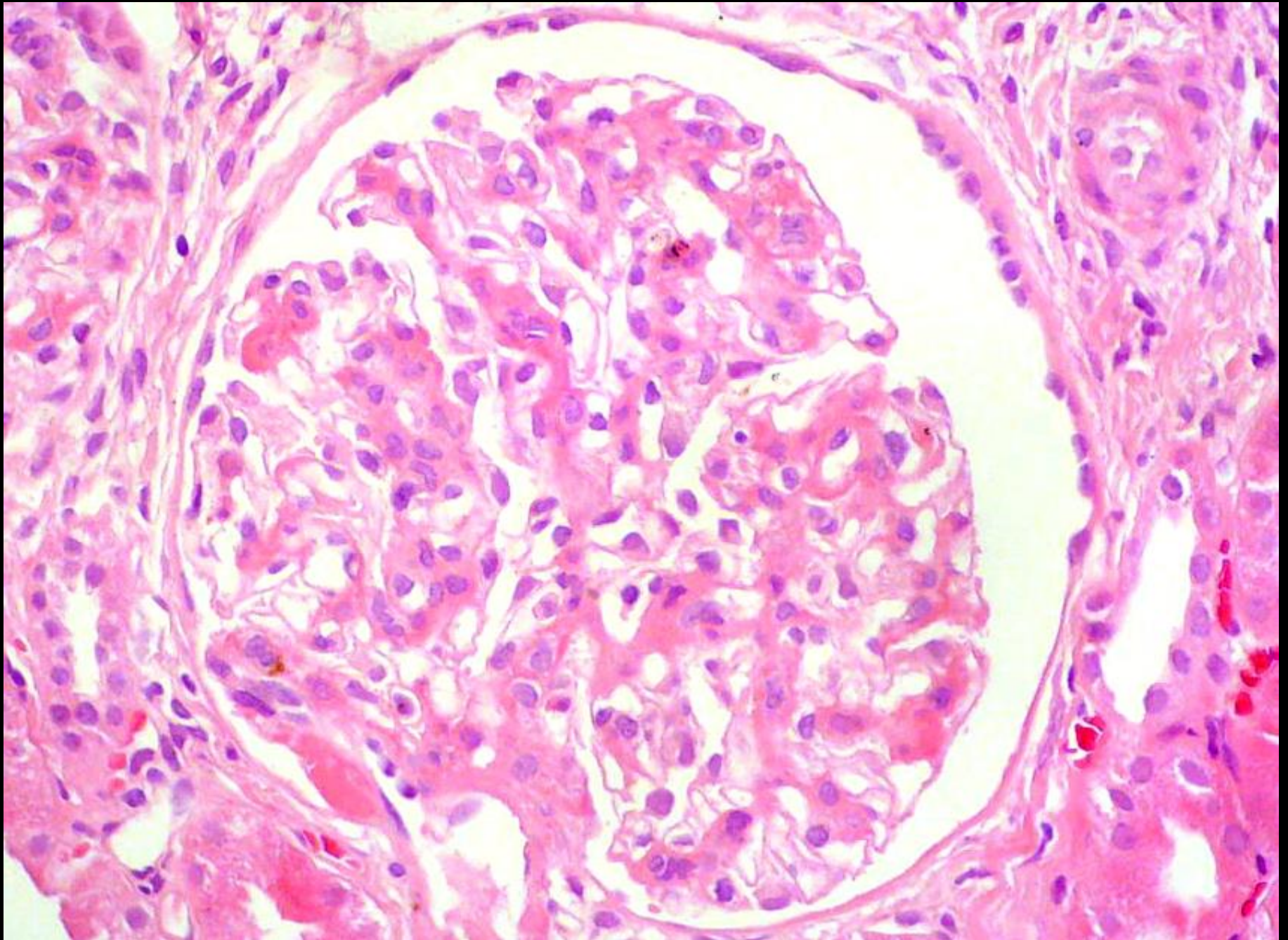
Glomérulo en vía de esclerosis, con una semiluna fibrosa (flecha).



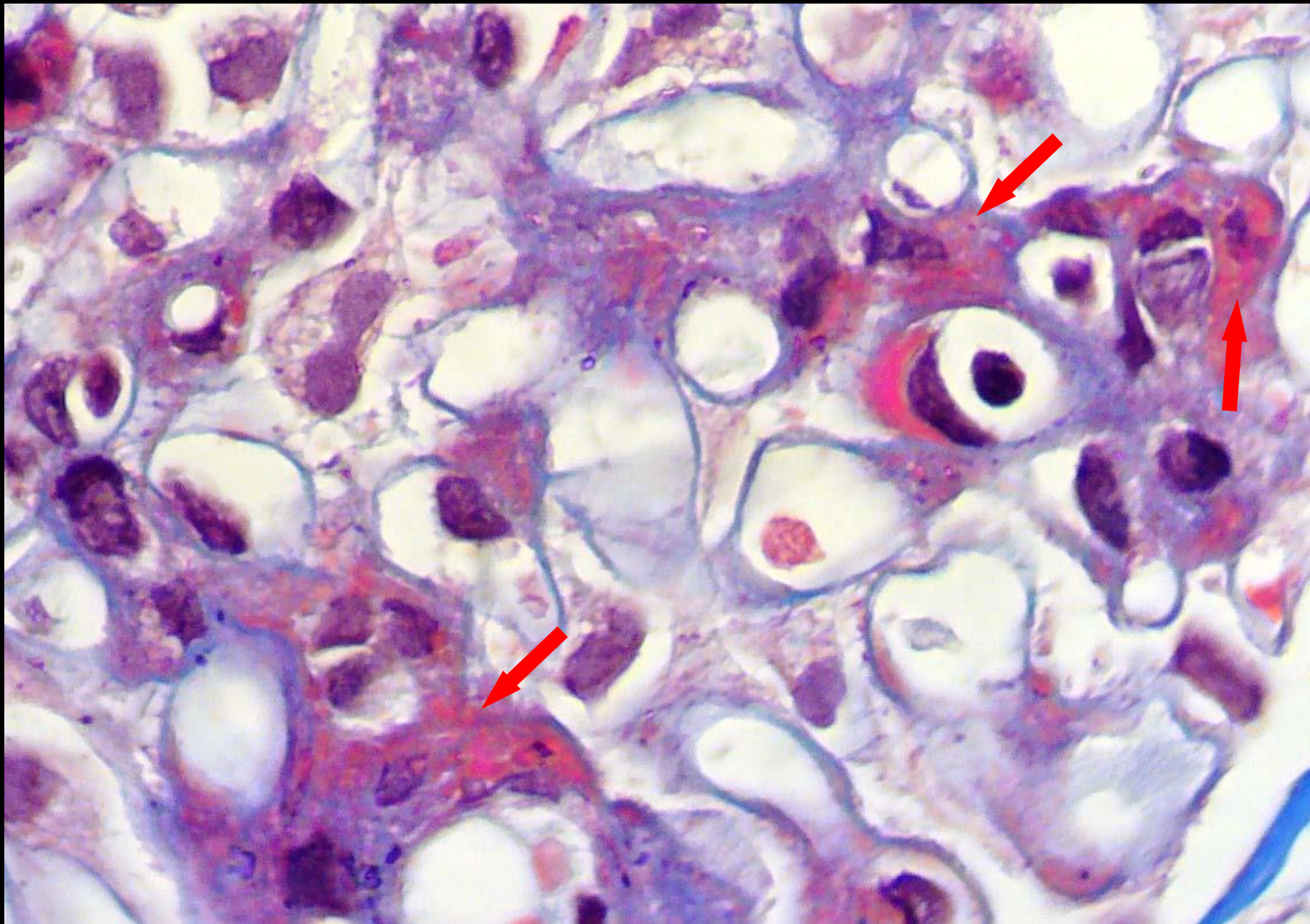
Segmento de esclerosis y adherencia a la cápsula de Bowman (flecha). Esta es una lesión residual (o cicatricial) que indica un proceso inflamatorio previo en nefritis lúpica.



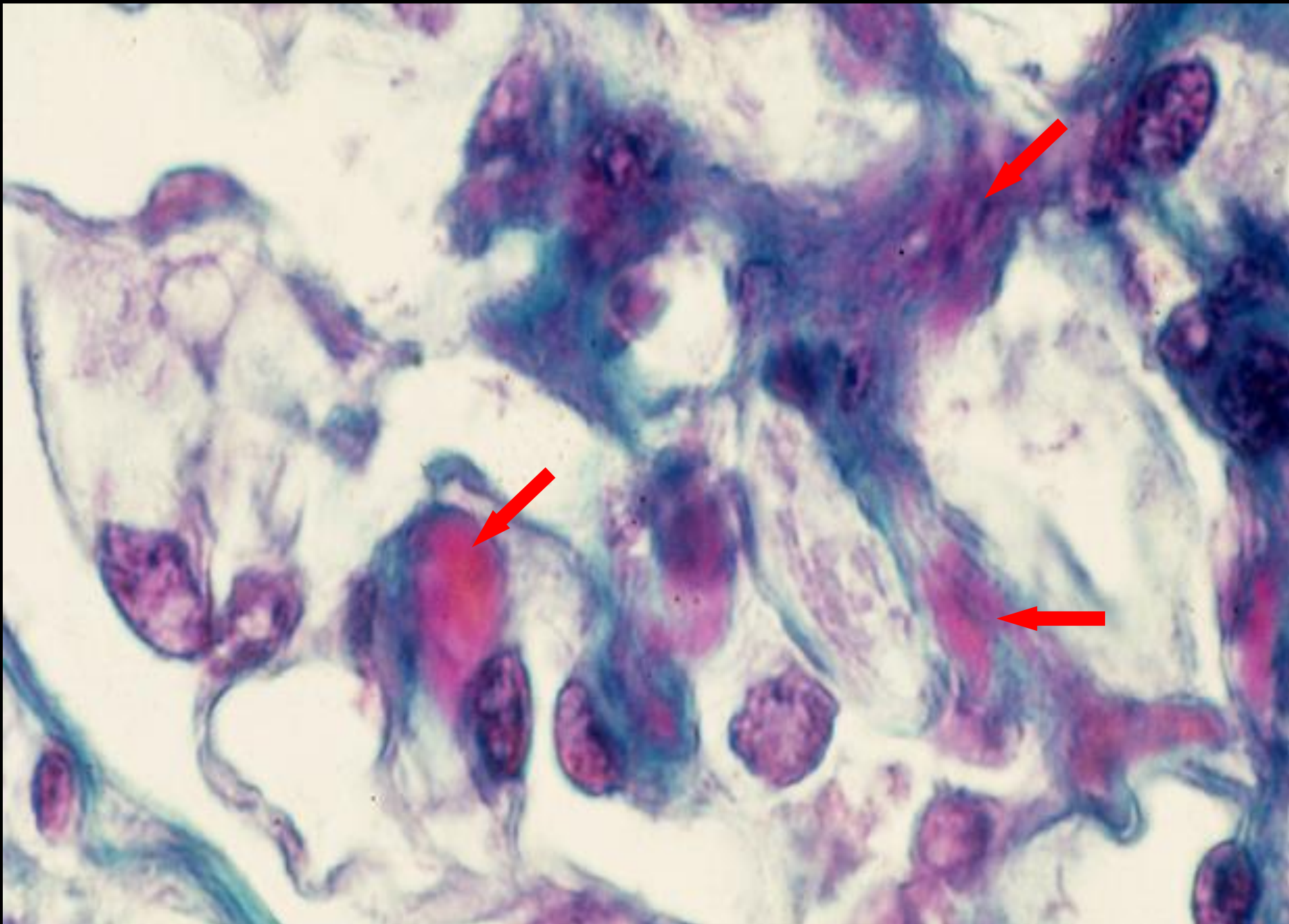
Segmento de hiper celularidad endocapilar, con necrosis fibrinoide (material rojo marcado por la flecha) y una semiluna epitelial adyacente.



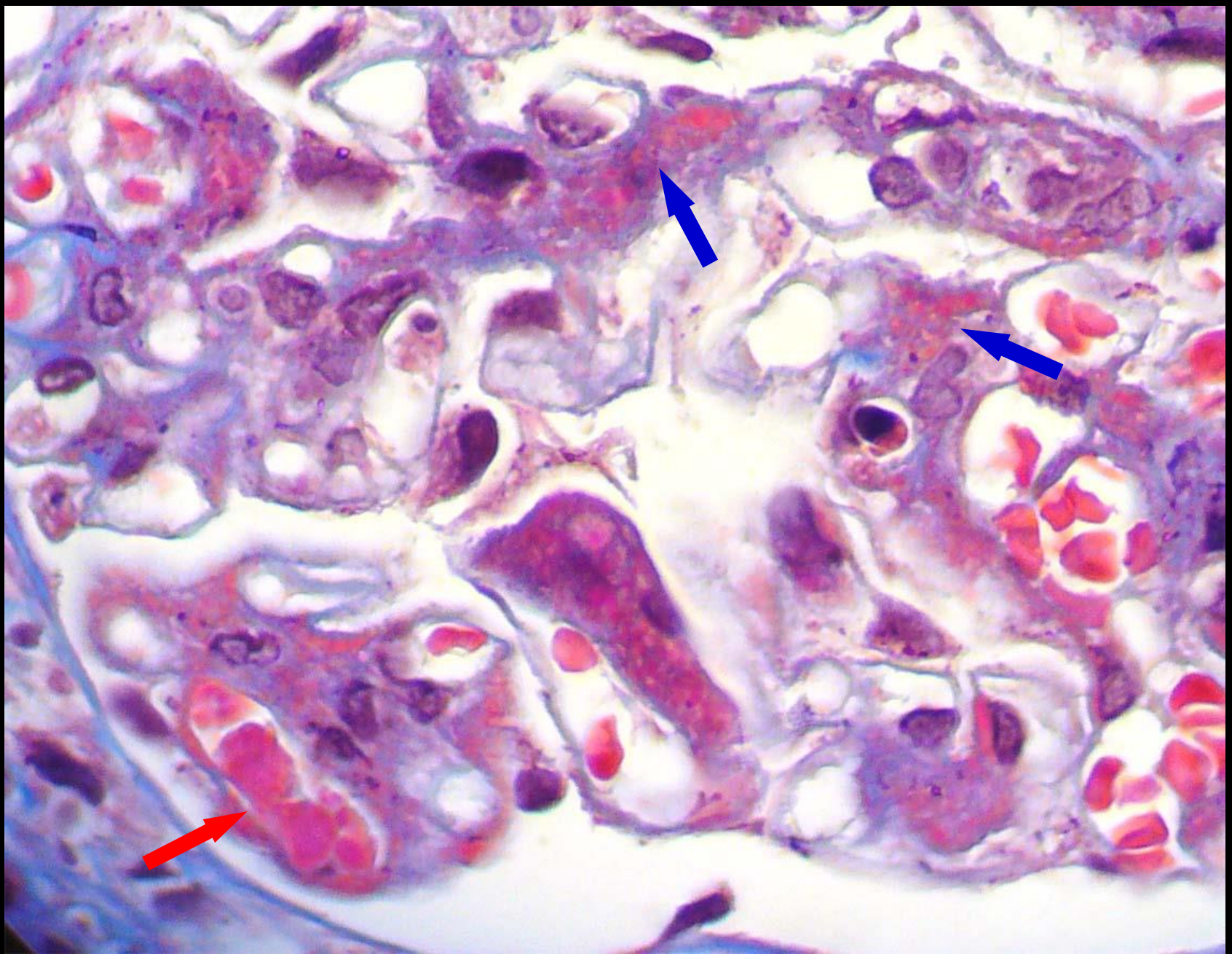
Nefritis lúpica proliferativa mesangial, clase II.



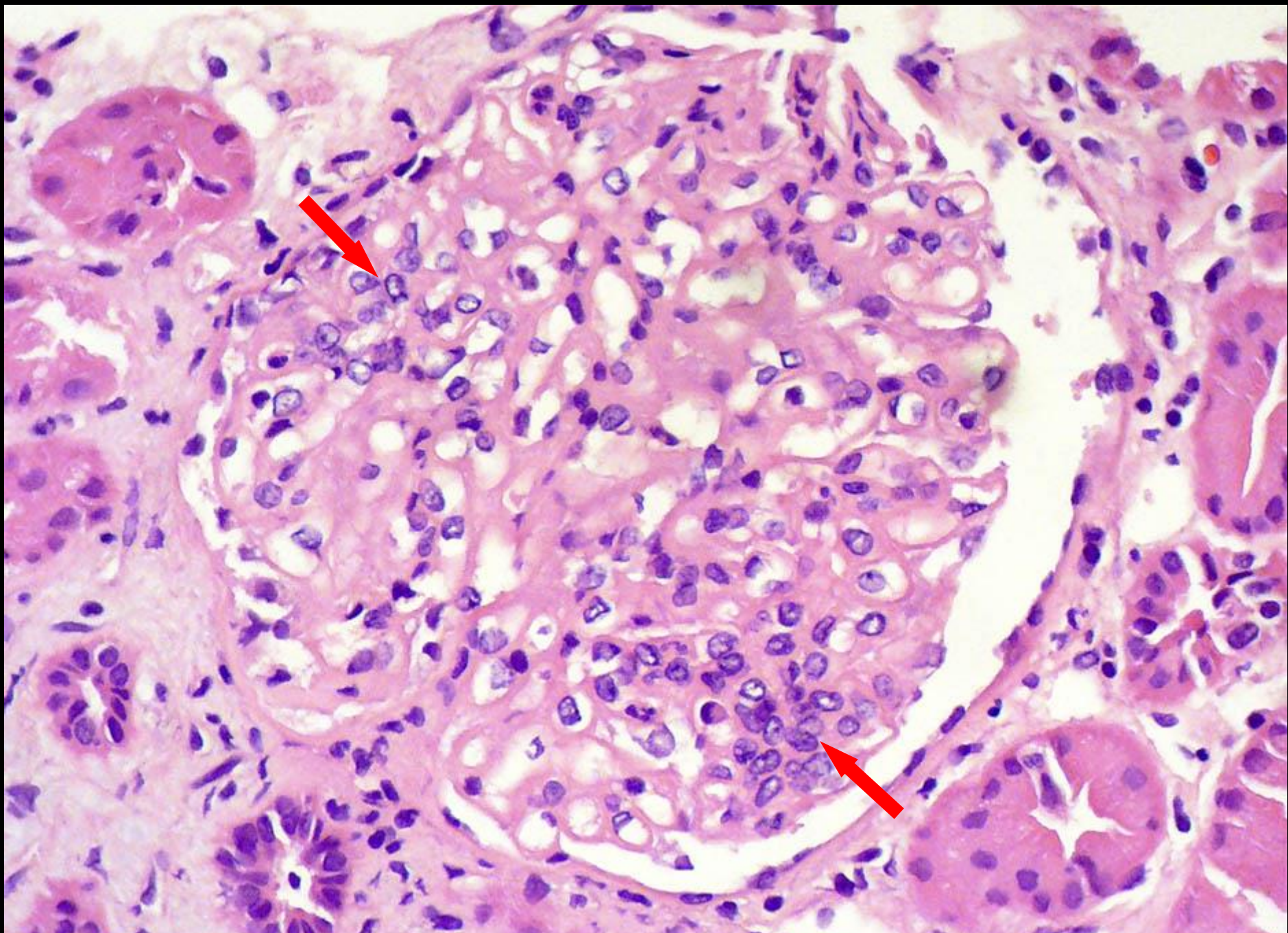
Depósitos mesangiales fuschinofílicos (flechas). La IF demostró que se trataba de complejos inmunes (un caso de nefritis lúpica clase II).



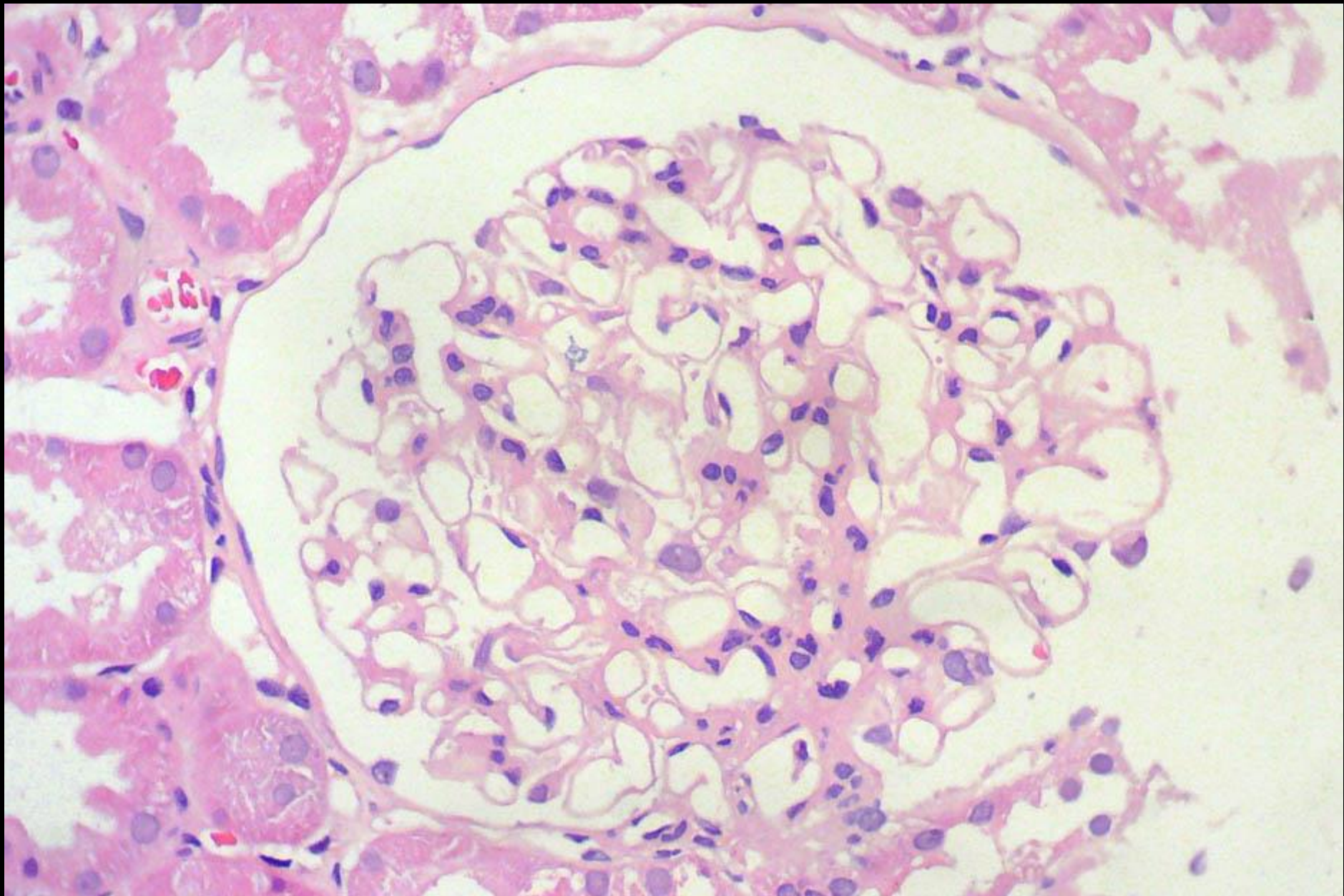
Otra imagen con depósitos fuschinofílicos mesangiales (flechas).



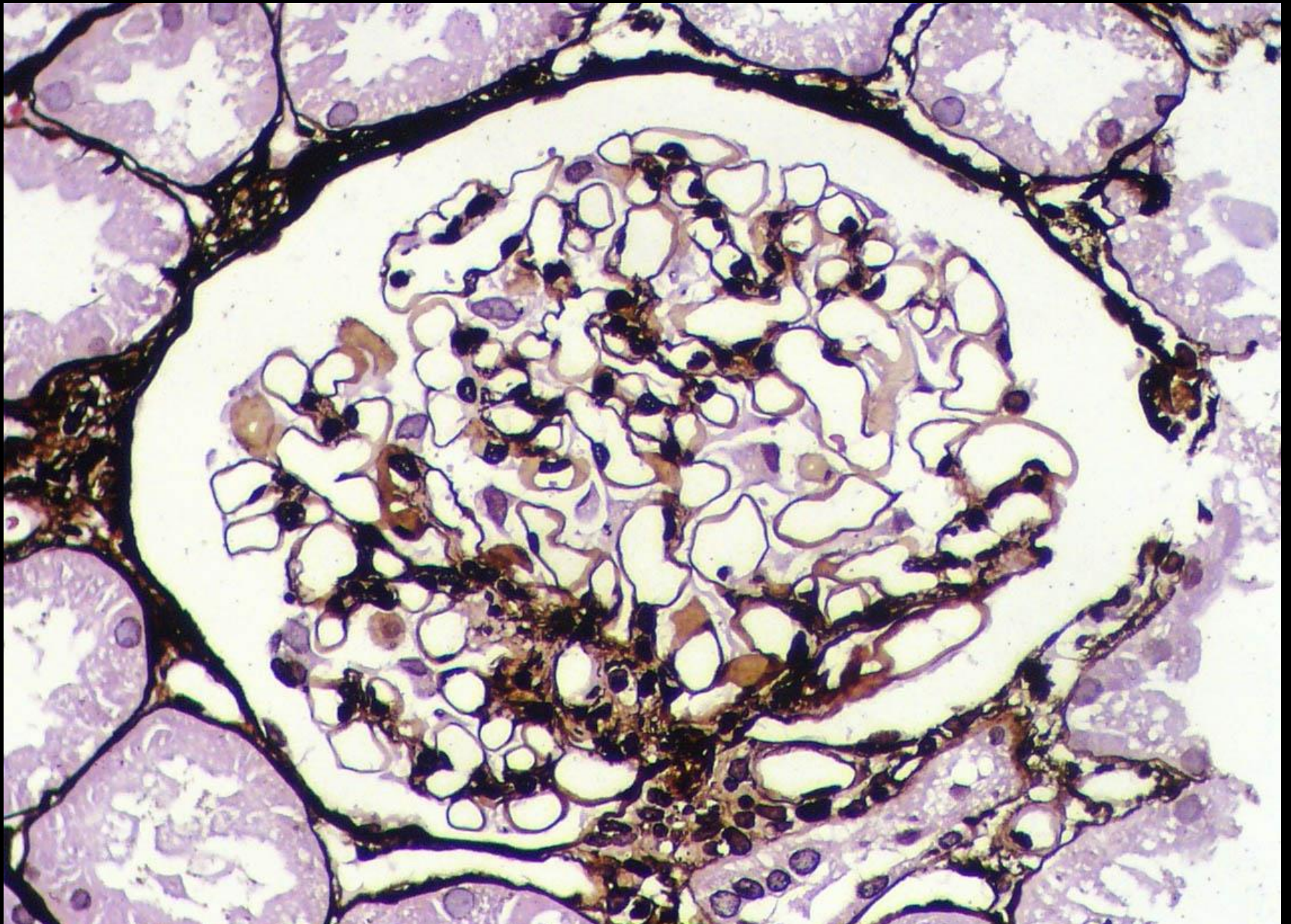
Acúmulo hialino intracapilar (“trombo hialino”) (flecha roja) y depósitos mesangiales (flechas azules).



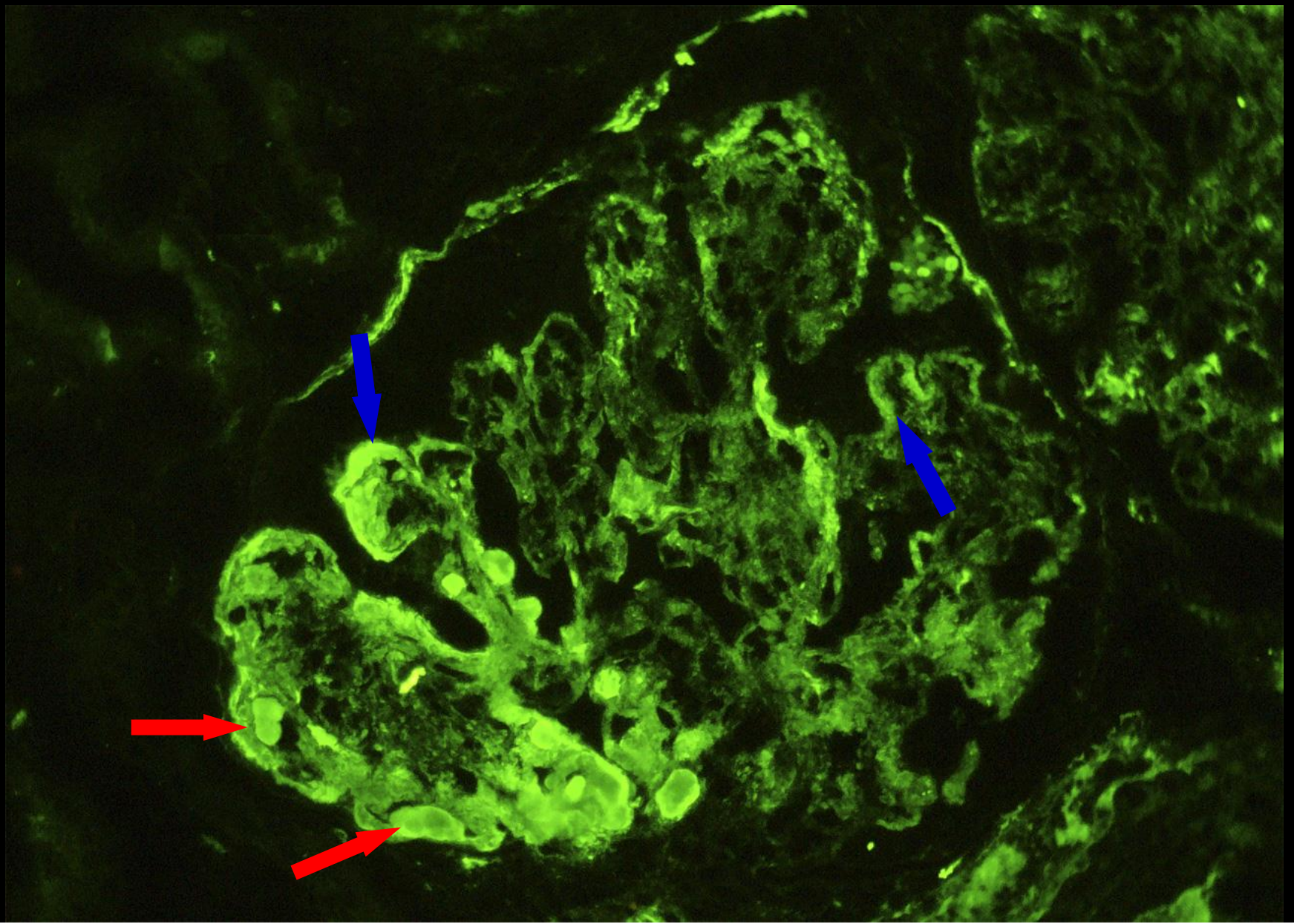
Dos segmentos de hiper celularidad endocapilar (flechas).



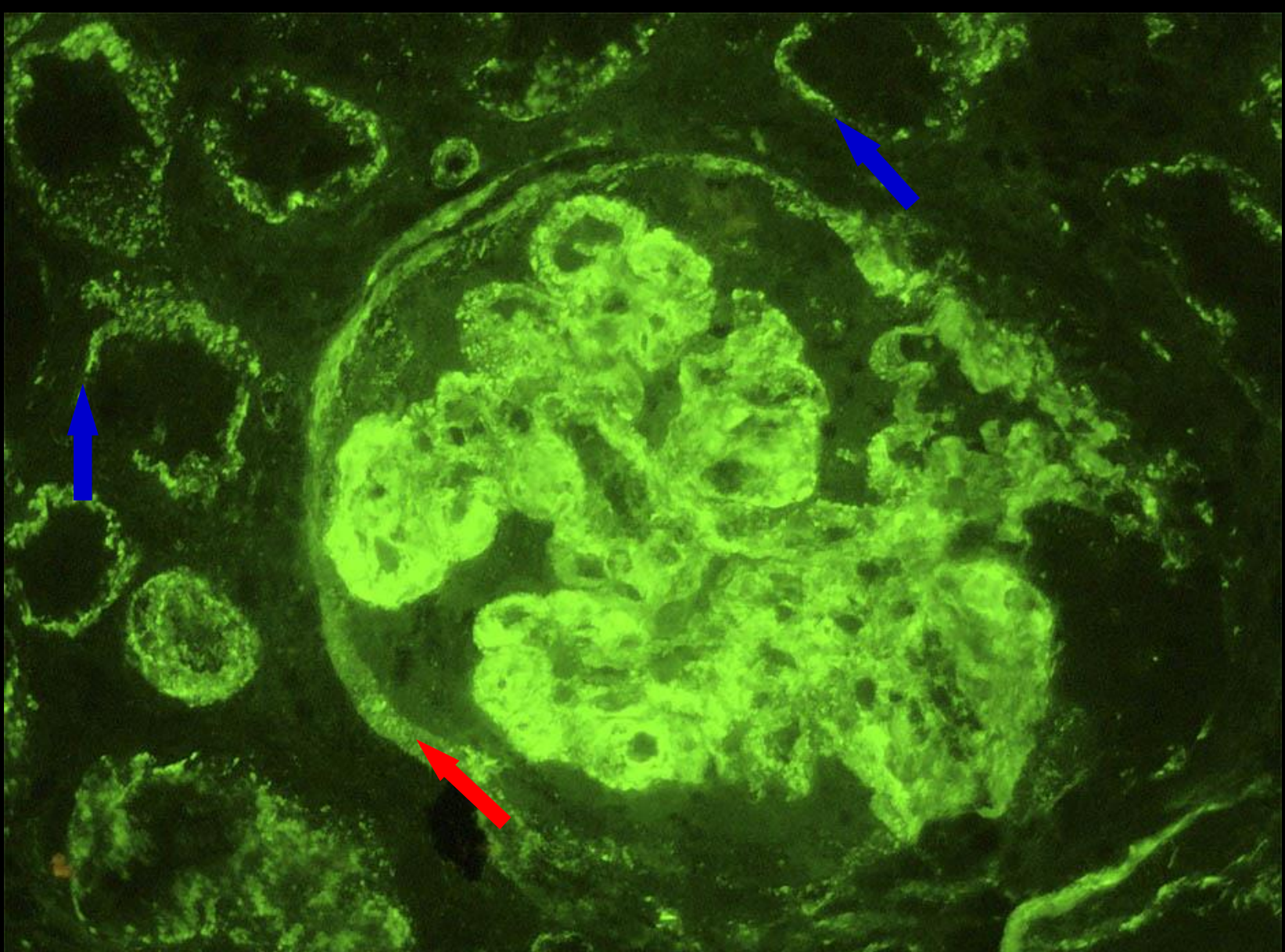
En la biopsia renal de una paciente con LES, quien presentaba microhematuria y proteinuria leve, sin alteración de la función renal, los glomérulos tenían un aspecto microscópico normal; la IF demostró depósitos mesangiales de complejos inmunes: ***nefritis lúpica clase I***.



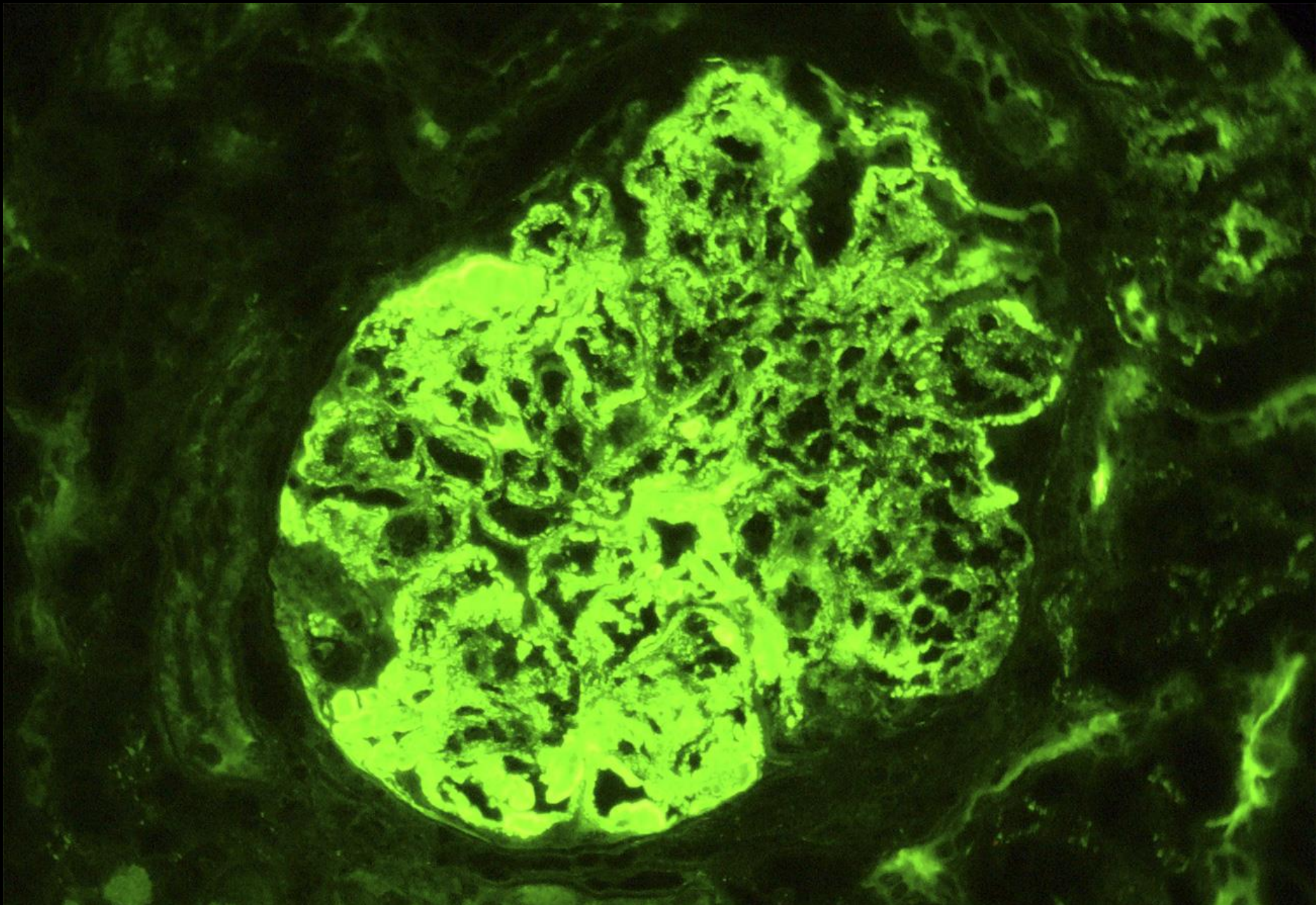
Glomérulo con apariencia casi normal, excepto por algunos podocitos hipertróficos. La IF demostró depósitos mesangiales de complejos inmunes y complemento: Nefritis lúpica clase I.



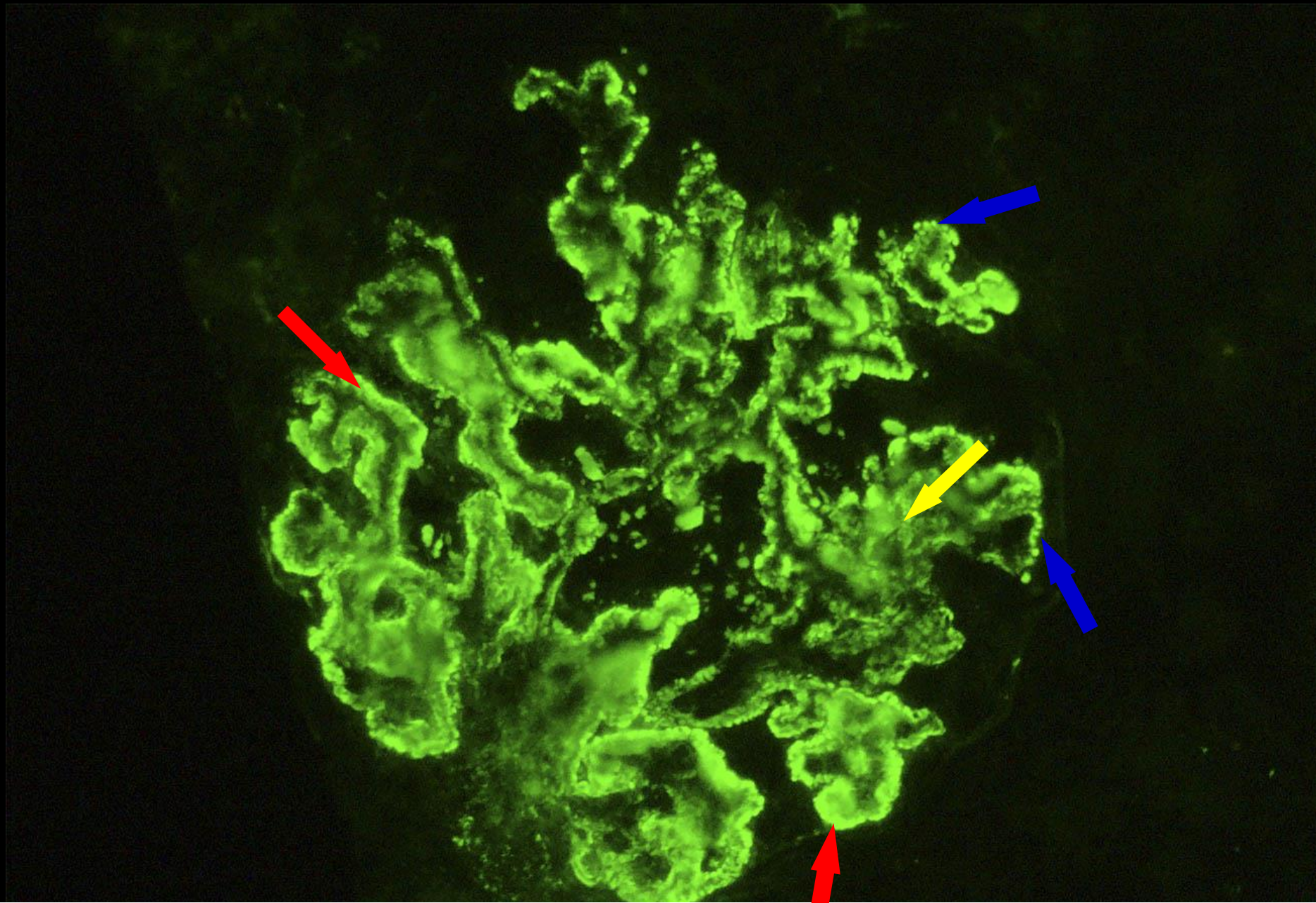
IF para IgG en un caso de nefritis lúpica proliferativa difusa, clase IV. Observe los acúmulos intracapilares de complejos inmunes (flechas rojas) y extensos depósitos subendoteliales (flechas azules).



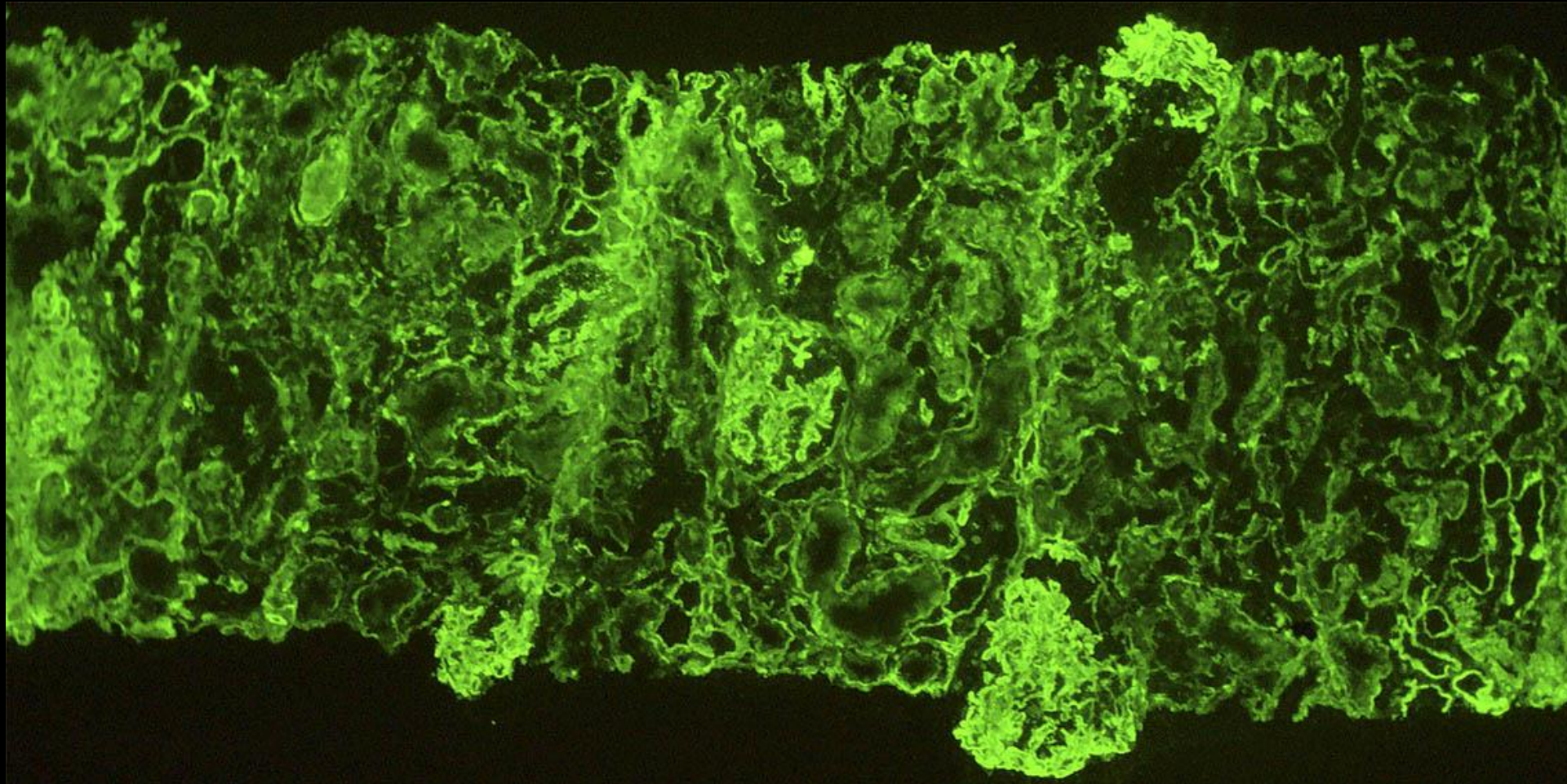
Immunotinción muy fuerte para IgG en paredes capilares, mesangio, cápsula de Bowman (flecha roja) y basales tubulares (flechas azules). En paredes capilares, dada la gran cantidad de depósitos, no es posible decir en esta imagen si son subendoteliales o subepiteliales, muy posiblemente ambos.



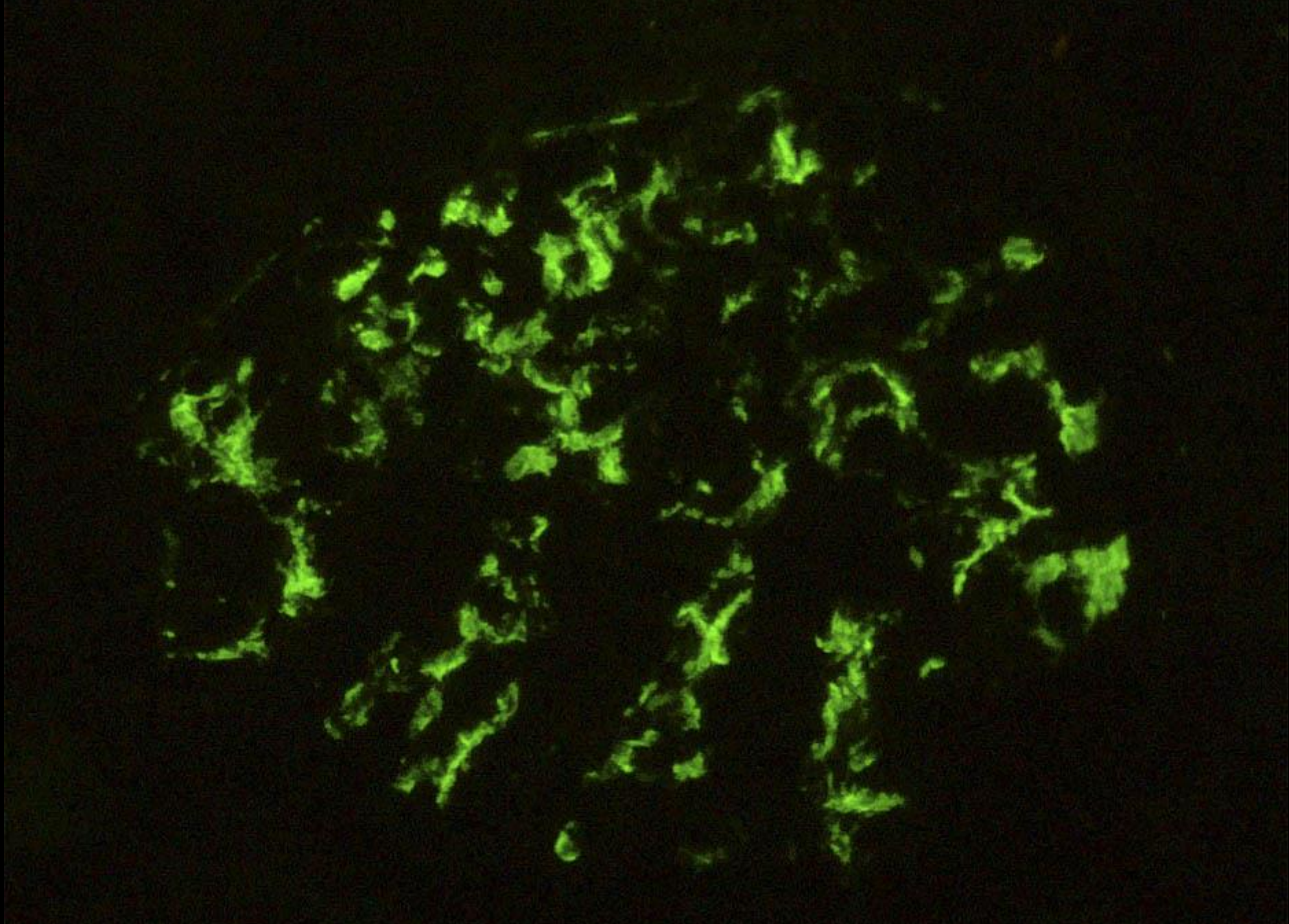
Igual que en la imagen anterior, gran cantidad de depósitos de IgG en todos los compartimientos del penacho capilar, muy posiblemente subepi, subendo y mesangiales.



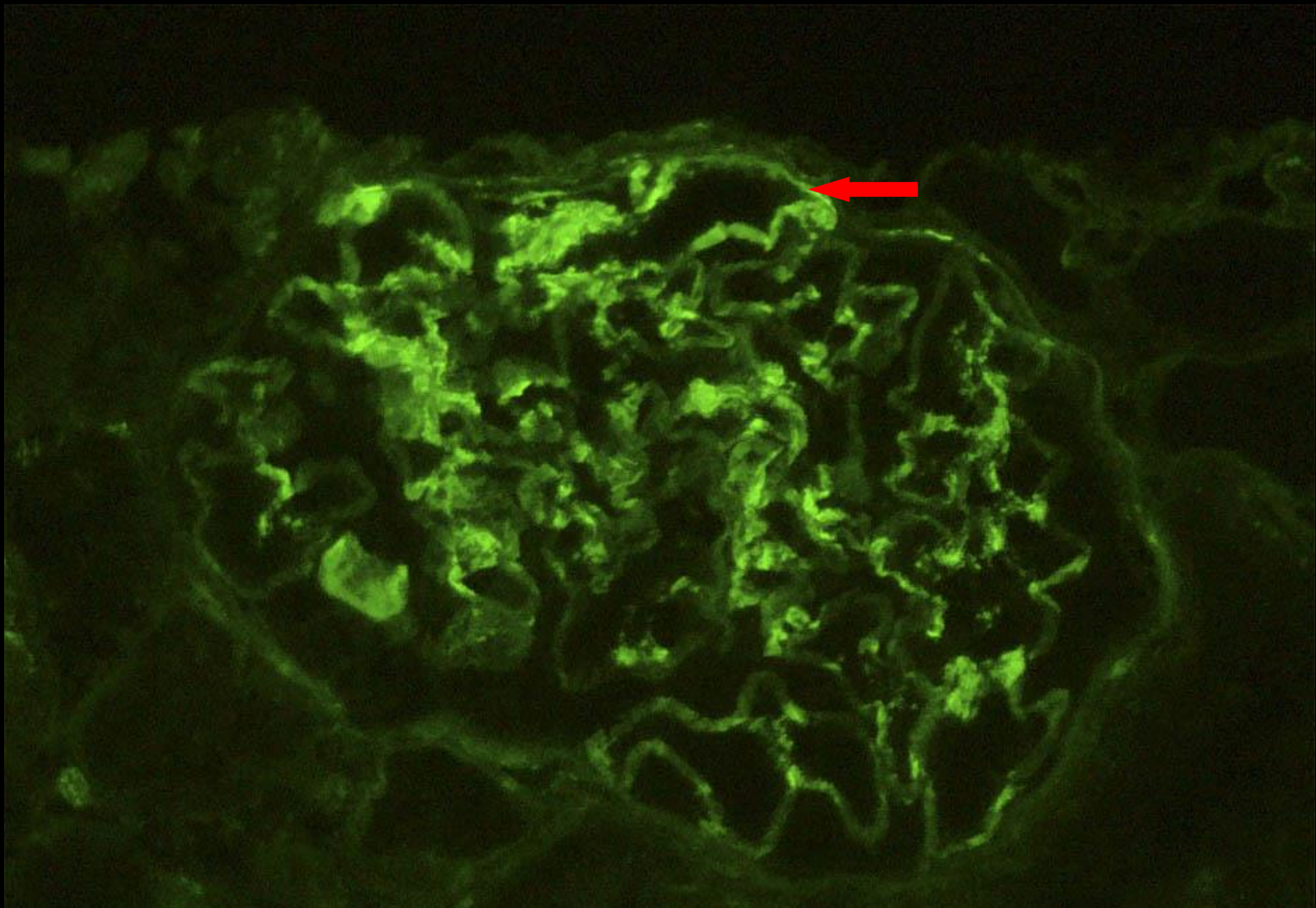
En este caso logran evidenciarse depósitos subendo (flechas rojas) subepi (flechas azules) y mesangiales (flecha amarilla).



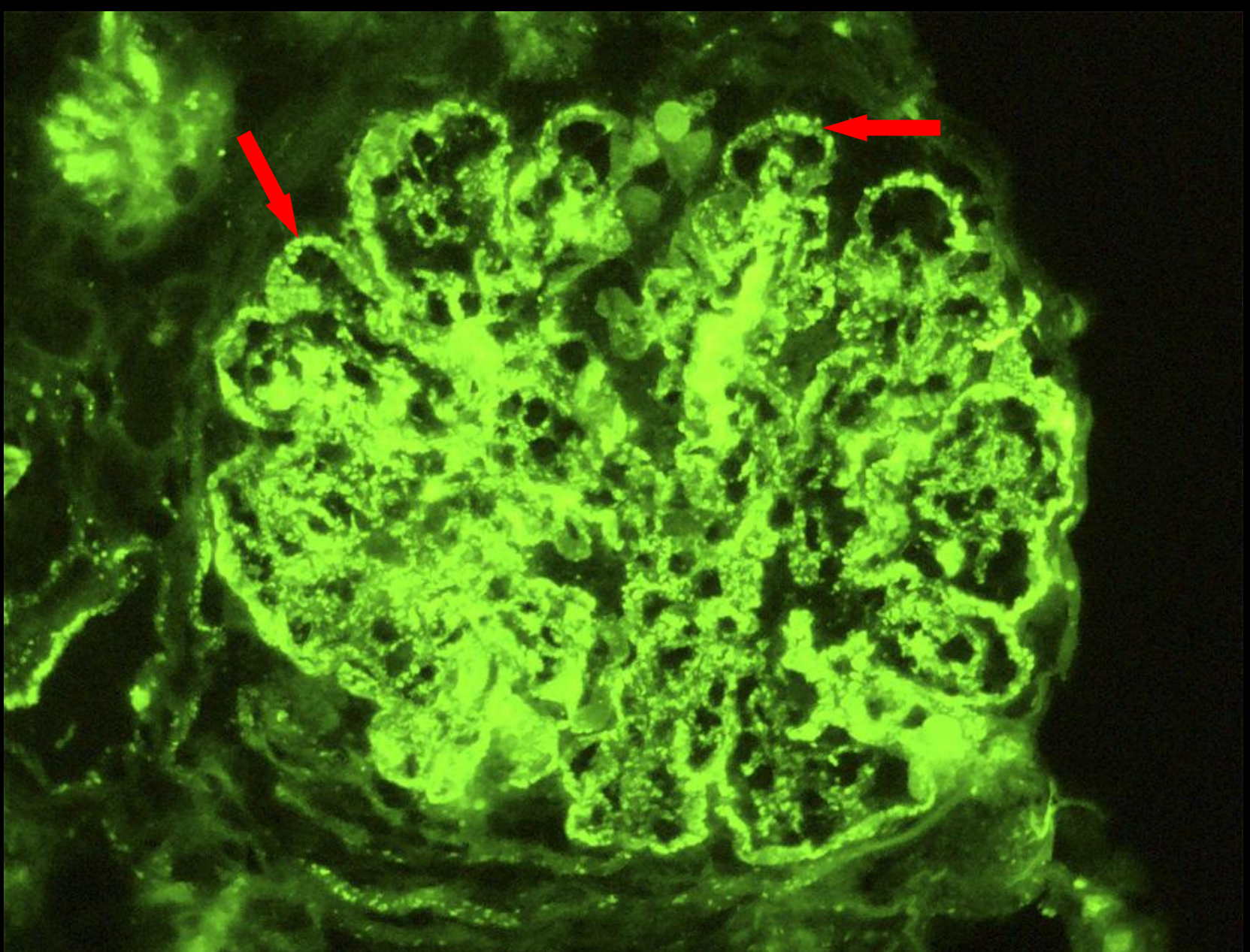
En nefritis lúpica con lesiones activas es frecuente que además de depósitos inmunes glomerulares, se evidencien depósitos intersticiales y tubulares. Note la inmunotinción en casi todo el tejido de este cilindro de biopsia renal.



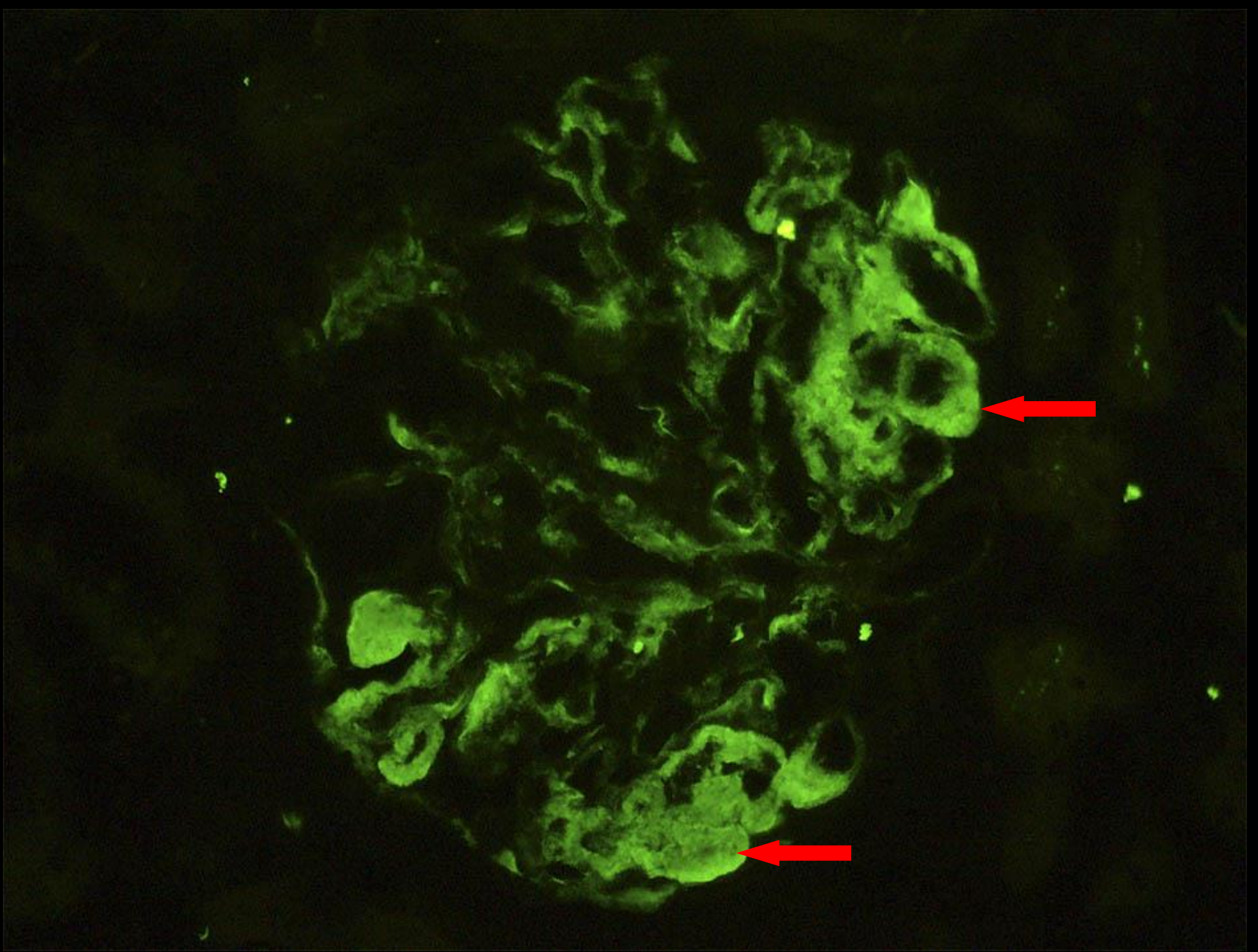
Depósitos mesangiales (nefritis lúpica clase I o clase II).



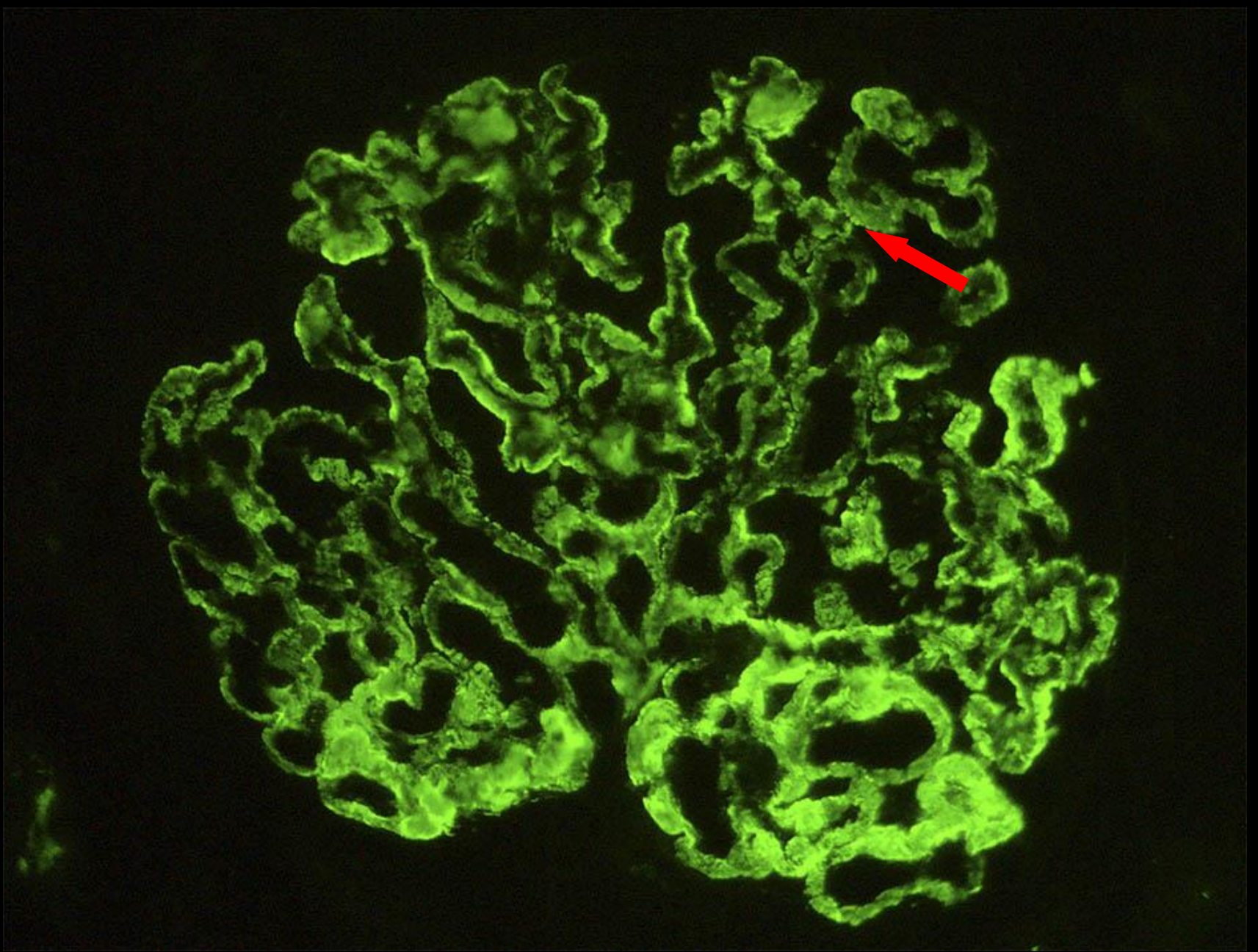
Otro caso con depósitos mesangiales. Escasos depósitos subendoteliales (flecha), sin lesiones activas, no llevarían a clasificar como lesiones clase III



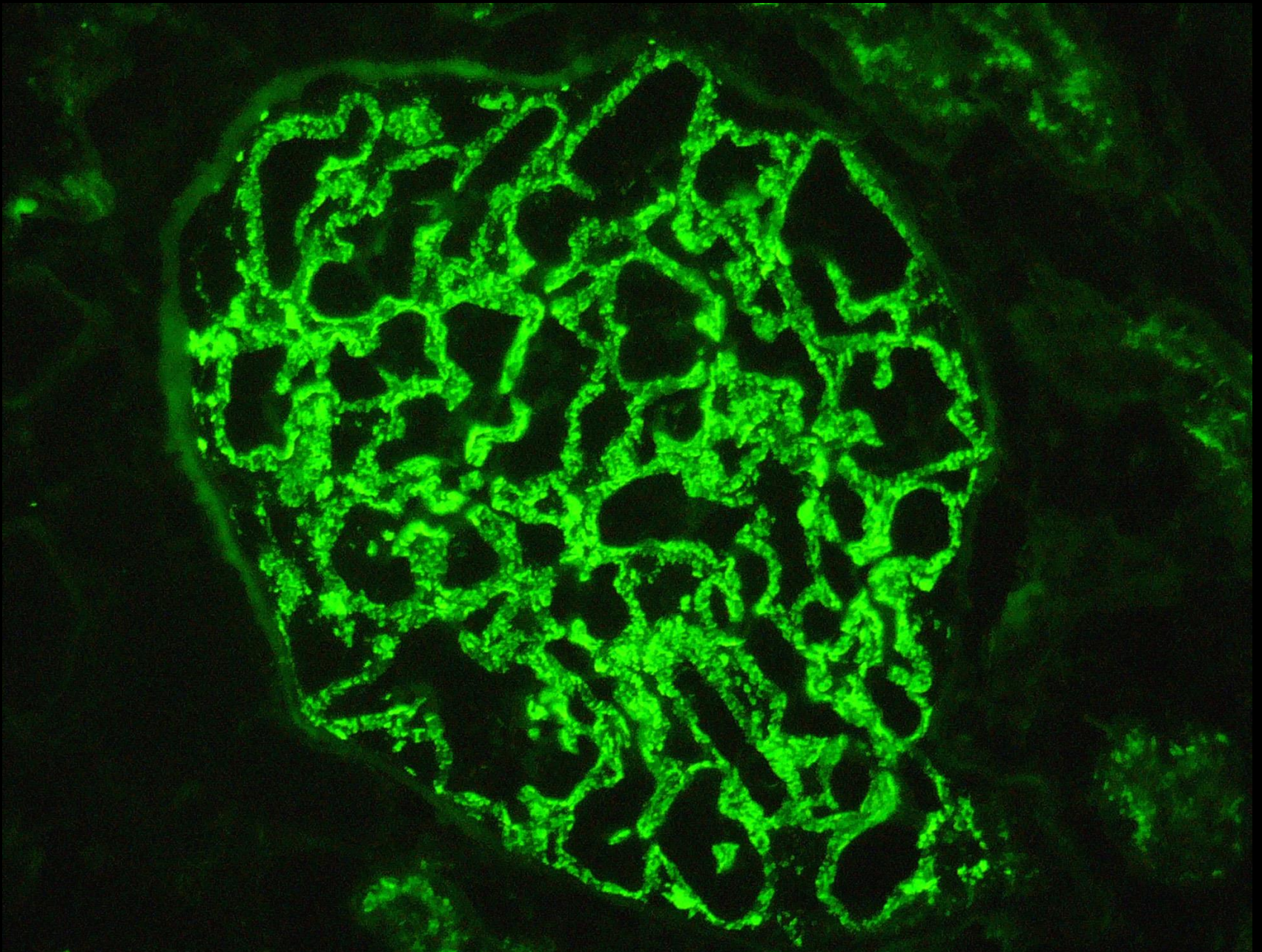
Un caso con abundantes depósitos subepiteliales; note el aspecto granular de los depósitos de paredes capilares (flechas), así se ven un muchos casos de nefritis lúpica clase V, en este caso combinada con clase IV.



Depósitos subendoteliales segmentarios (flechas), en un caso de nefritis lúpica proliferativa focal (clase III).

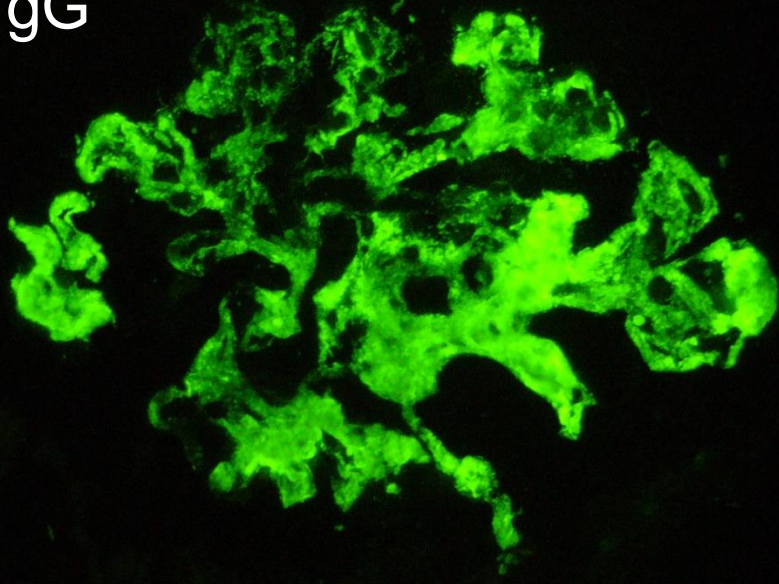


Depósitos subendoteliales extensos. En este caso hay también algunos depósitos subepiteliales (flecha), que cuando son escasos no indican lesiones combinadas con clase V.

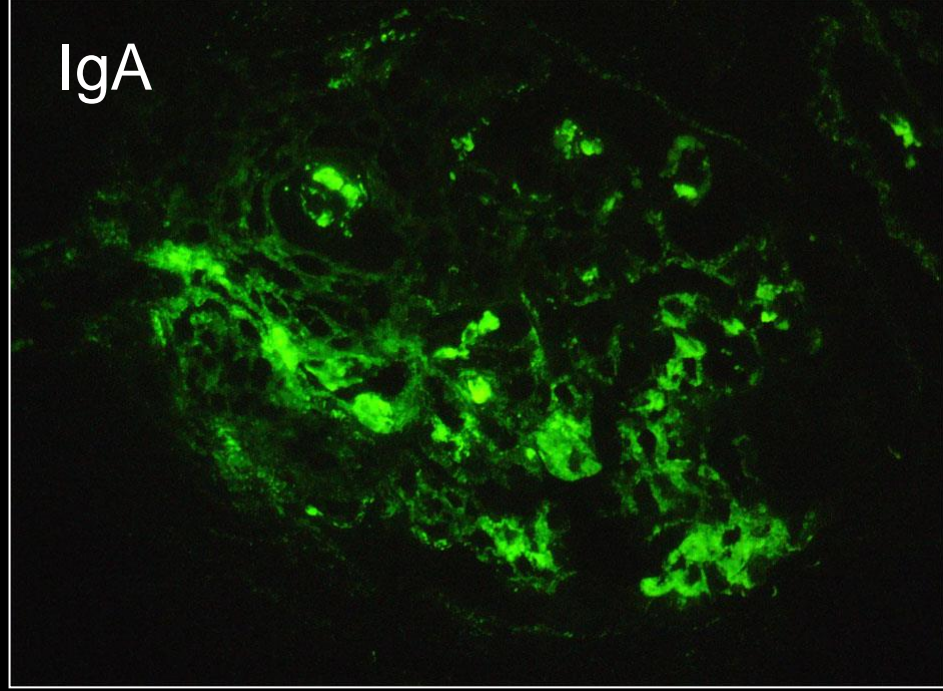


Depósitos sólo subepiteliales en nefritis lúpica clase V, similar a como se ven en GN membranosa primaria.

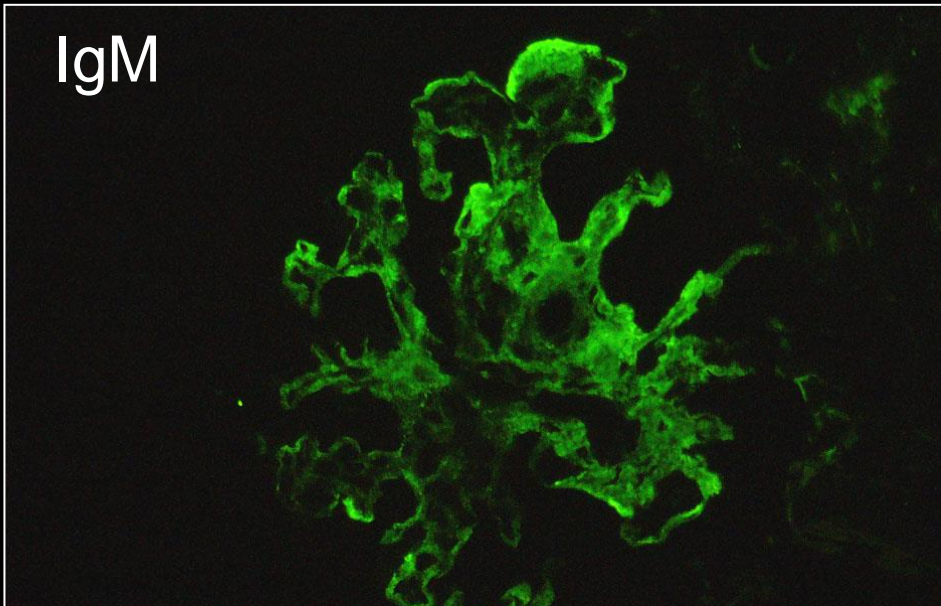
IgG



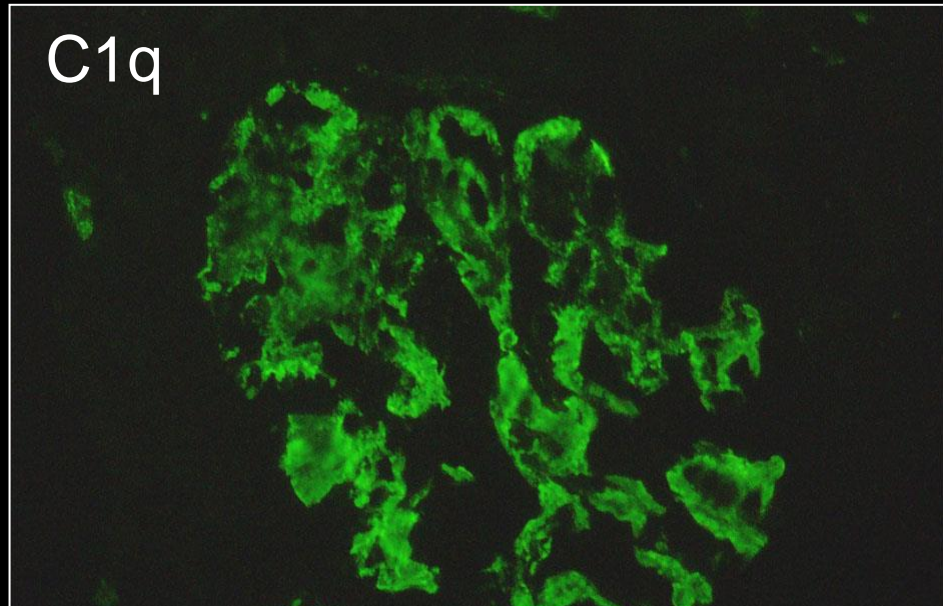
IgA



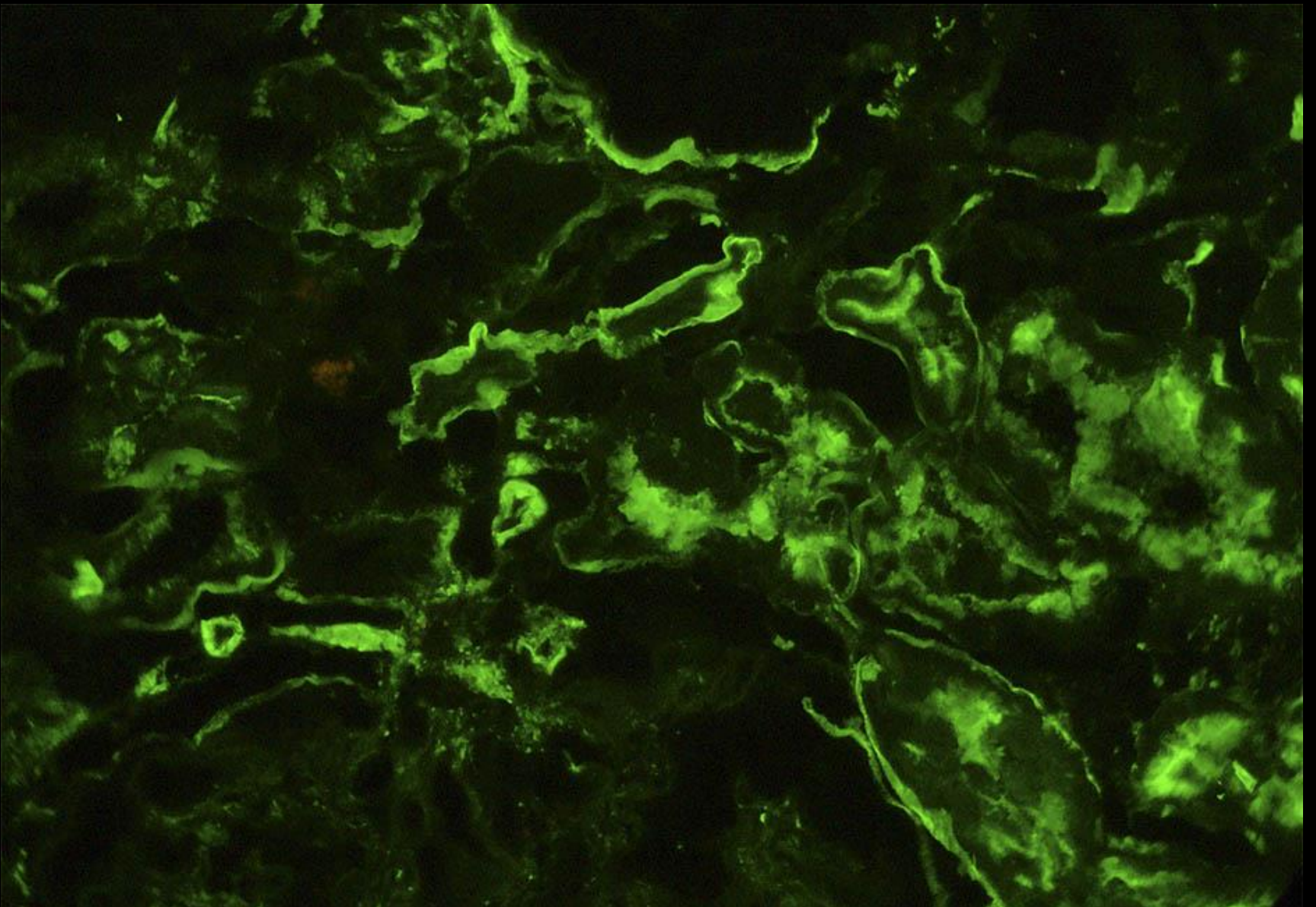
IgM



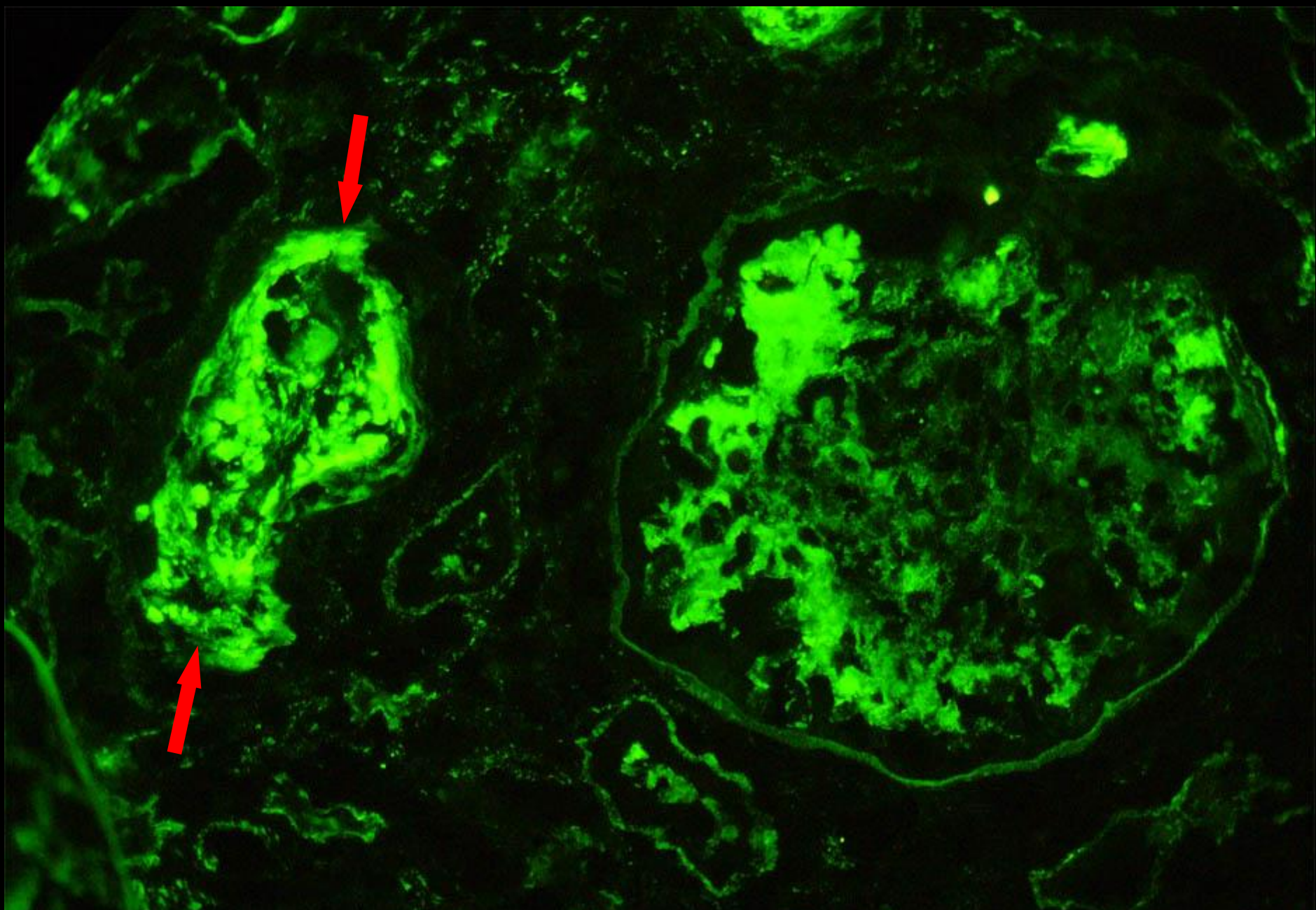
C1q



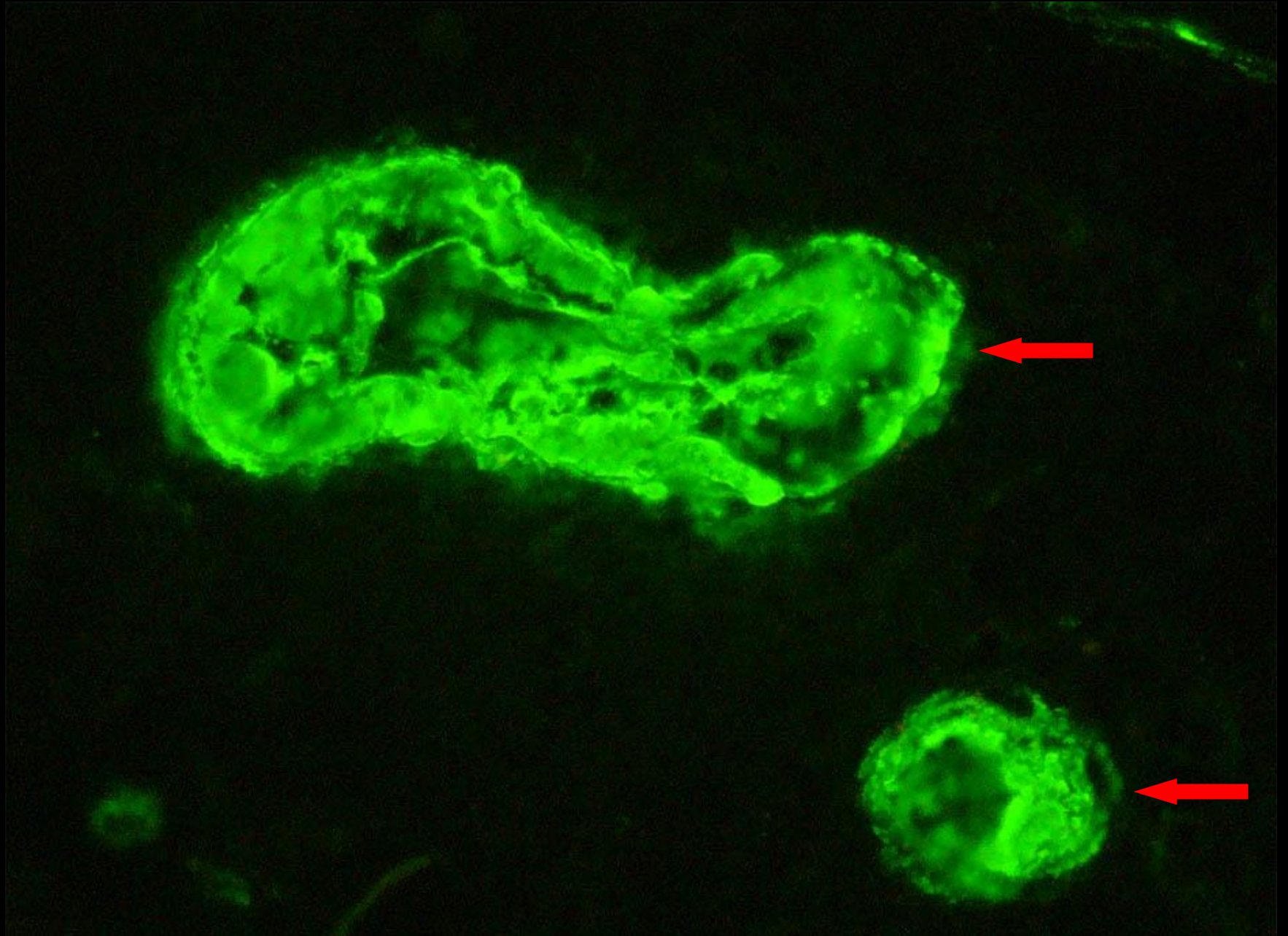
En nefritis lúpica es frecuente que, aunque marque las 3 inmunoglobulinas y las 2 fracciones del complemento (“full house”), la inmunomarcación se vea algo diferente con cada anticuerpo.



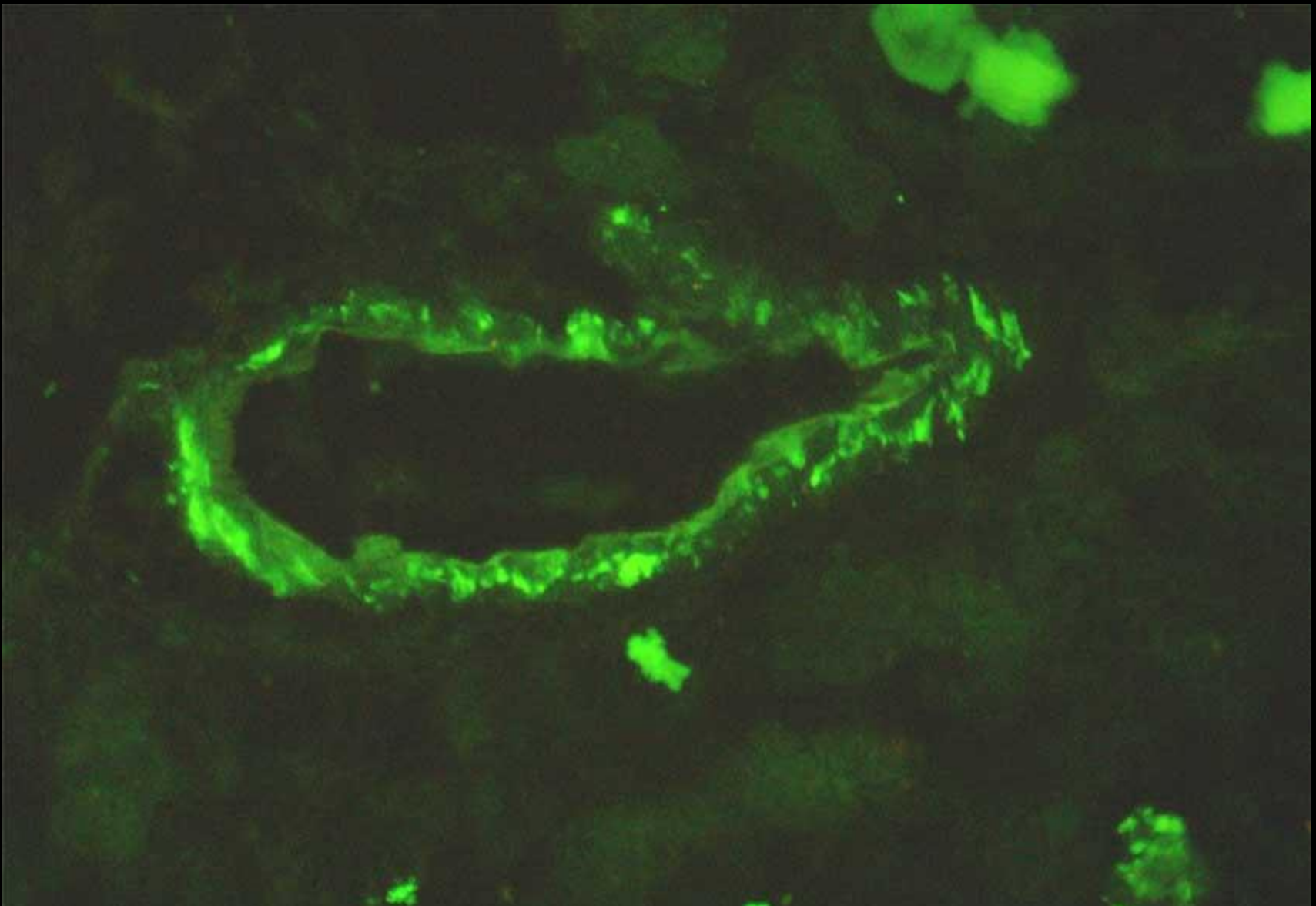
Extensos depósitos en basales tubulares de un caso de nefritis lúpica proliferativa. Estos casos suelen asociarse con mayor grado de inflamación túbulo-intersticial. Es excesivamente inusual, aunque puede verse, inmunotinción sólo en basales tubulares y/o intersticio (sin tinción glomerular).



Fuertes depósitos de inmunocomplejos en una arteriola (flechas) de paciente con nefritis lúpica clase IV y vasculopatía lúpica.

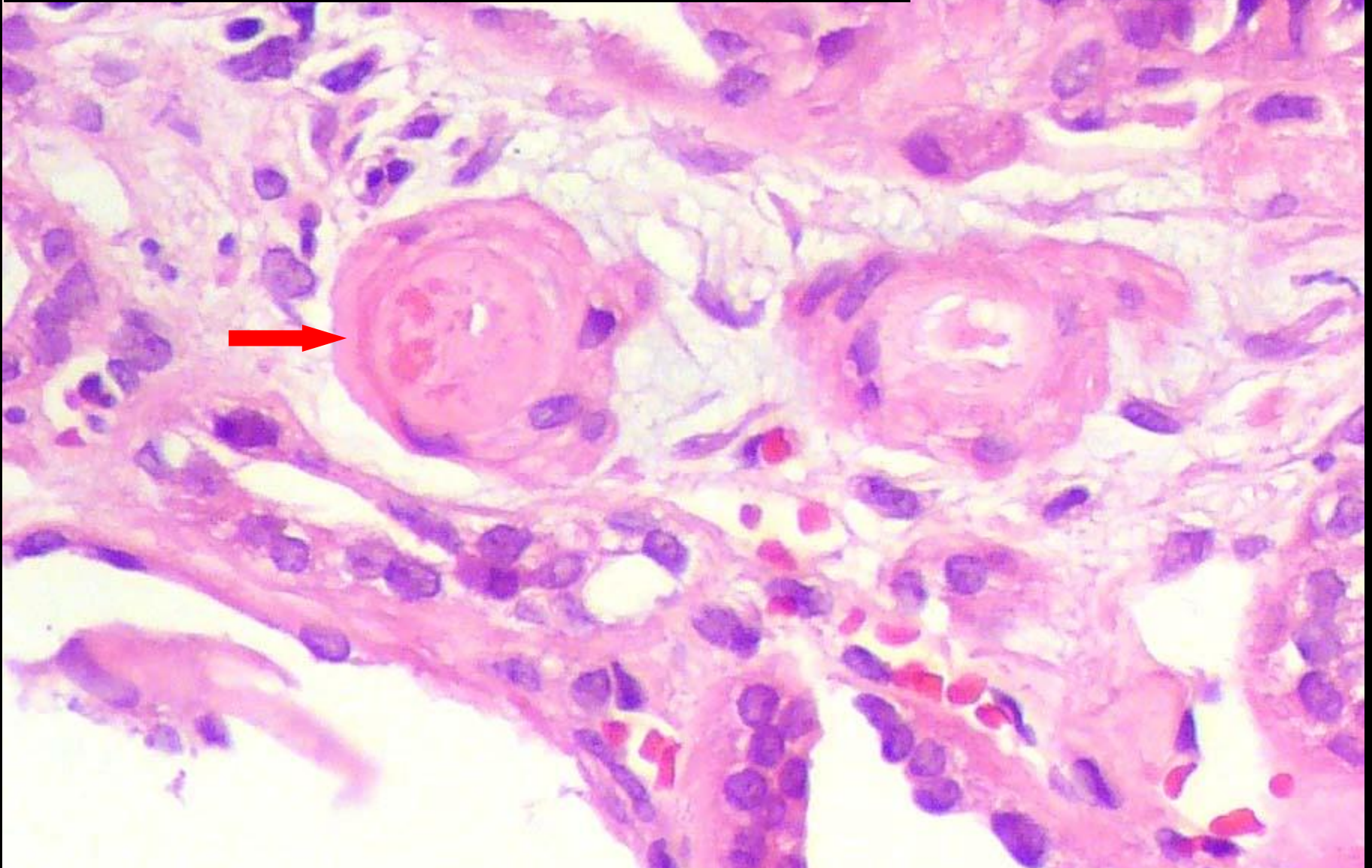


Fuertes depósitos de inmunocomplejos en dos arteriolas (flechas) de paciente con nefritis lúpica clase IV y vasculopatía lúpica.

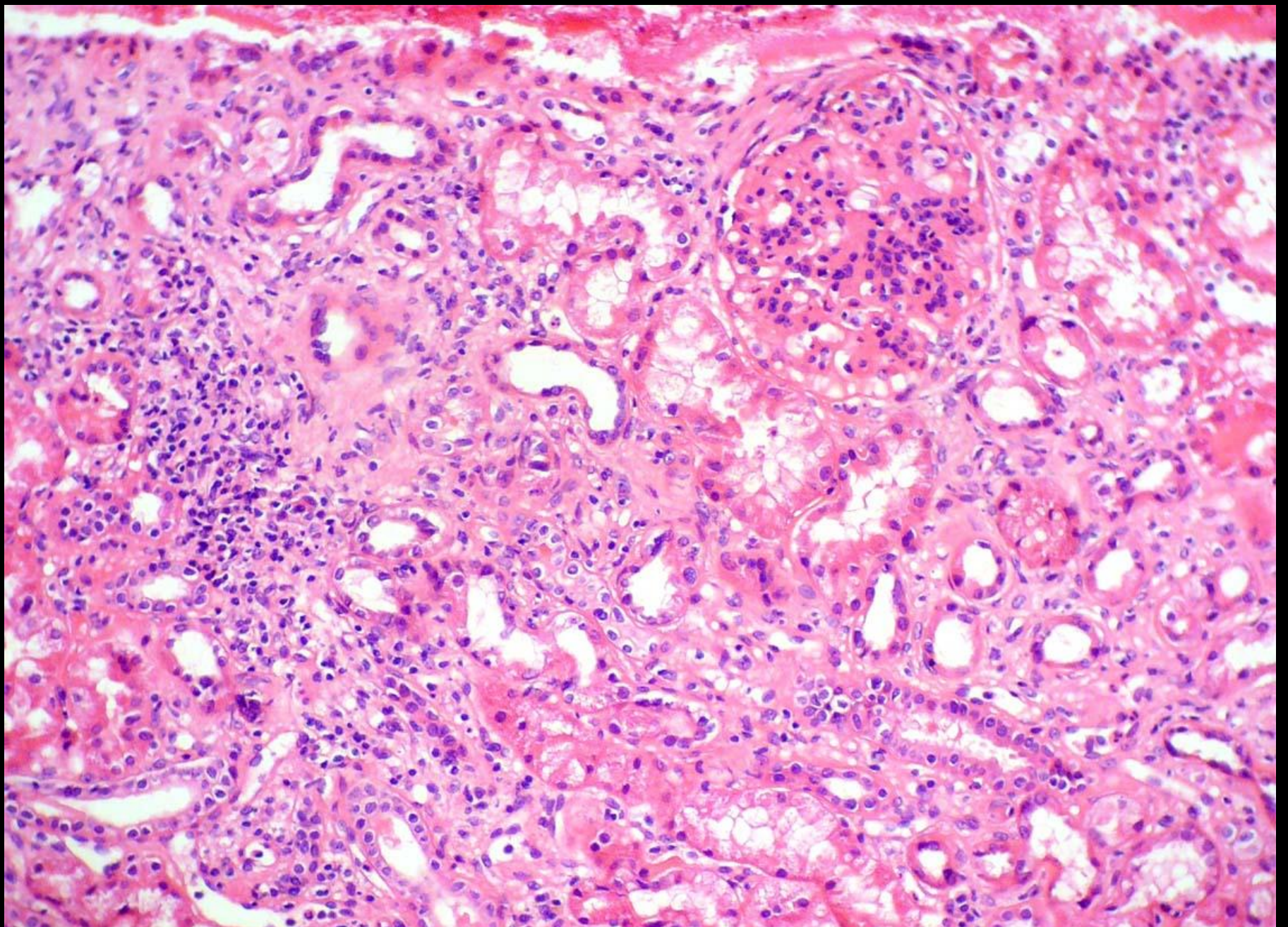


Depósitos aislados (sin vasculitis o vasculopatía) en la pared de una arteriola. Es el hallazgo vascular más común en nefritis lúpica. En nuestra experiencia los depósitos son más frecuentemente positivos para C3 e IgG.

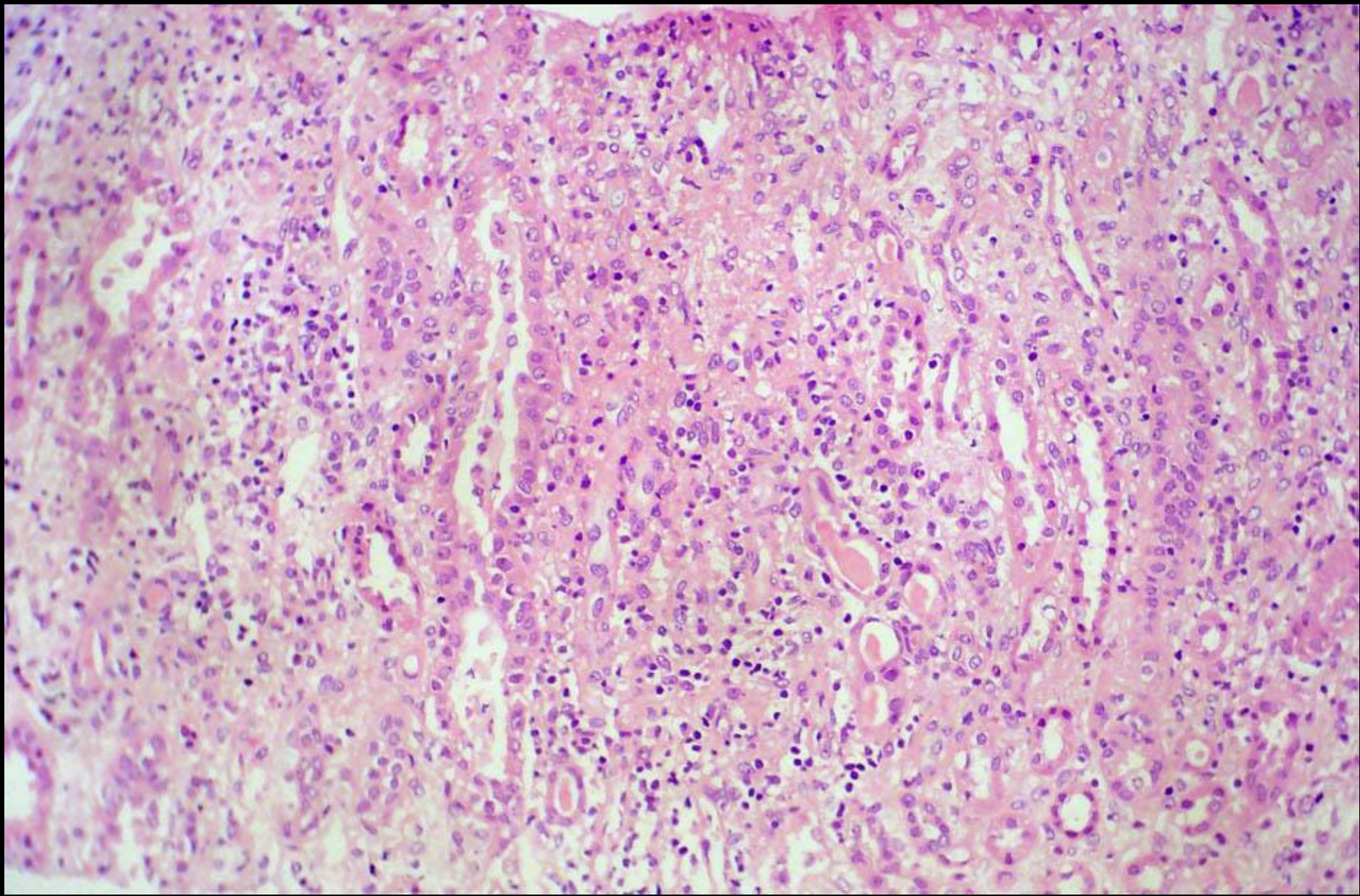
Vasculopatía lúpica no inflamatoria



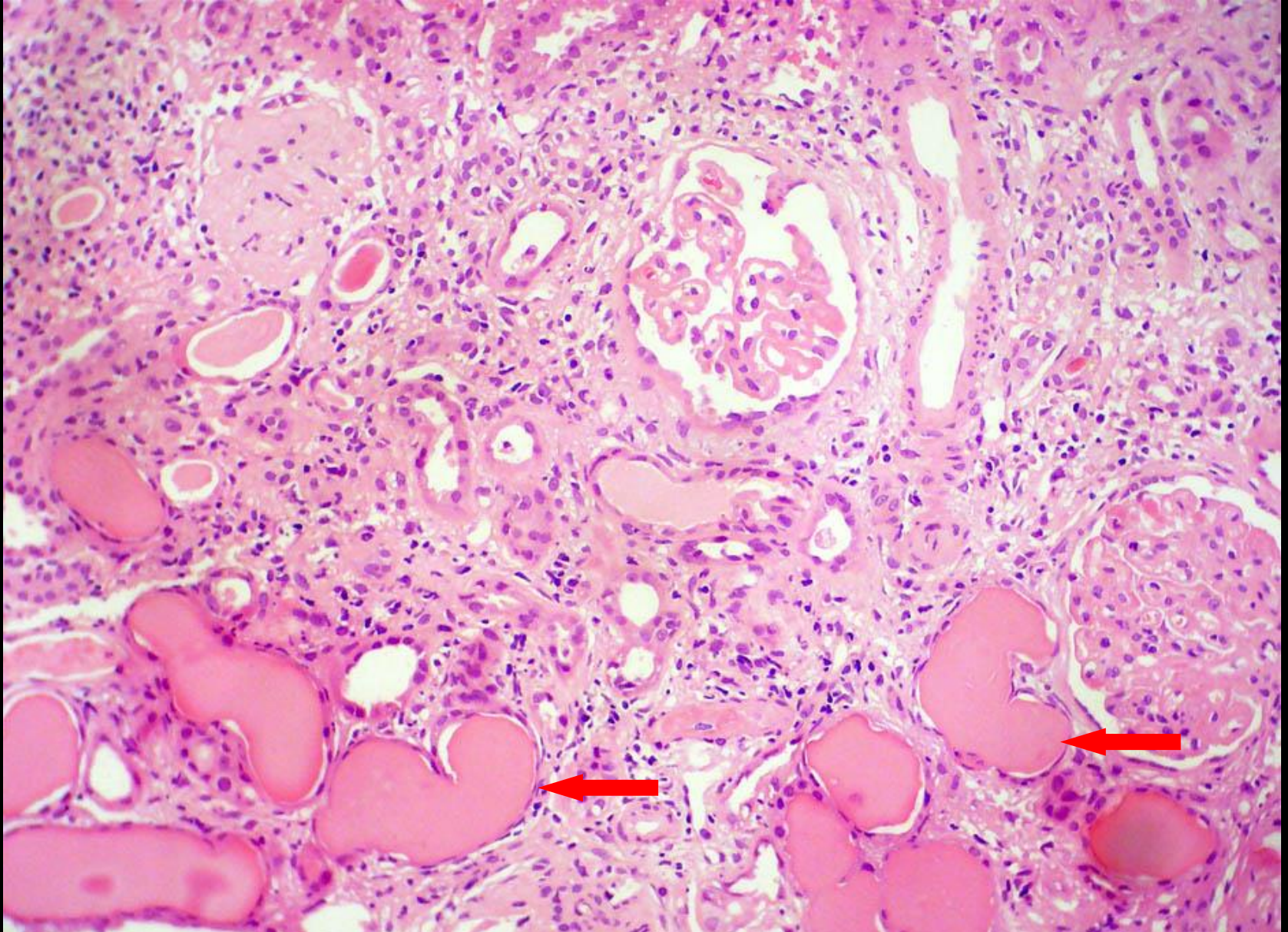
Pared y luz de una arteriola ocupadas por material acelular, fibrinoide, sin infiltrado inflamatorio (flecha). Es una lesión vascular más común que la vasculitis.



En nefritis lúpicas proliferativas (clase III y clase IV) es muy frecuente encontrar infiltrado inflamatorio, hallazgo que es importante semicuantificar para el índice de actividad.

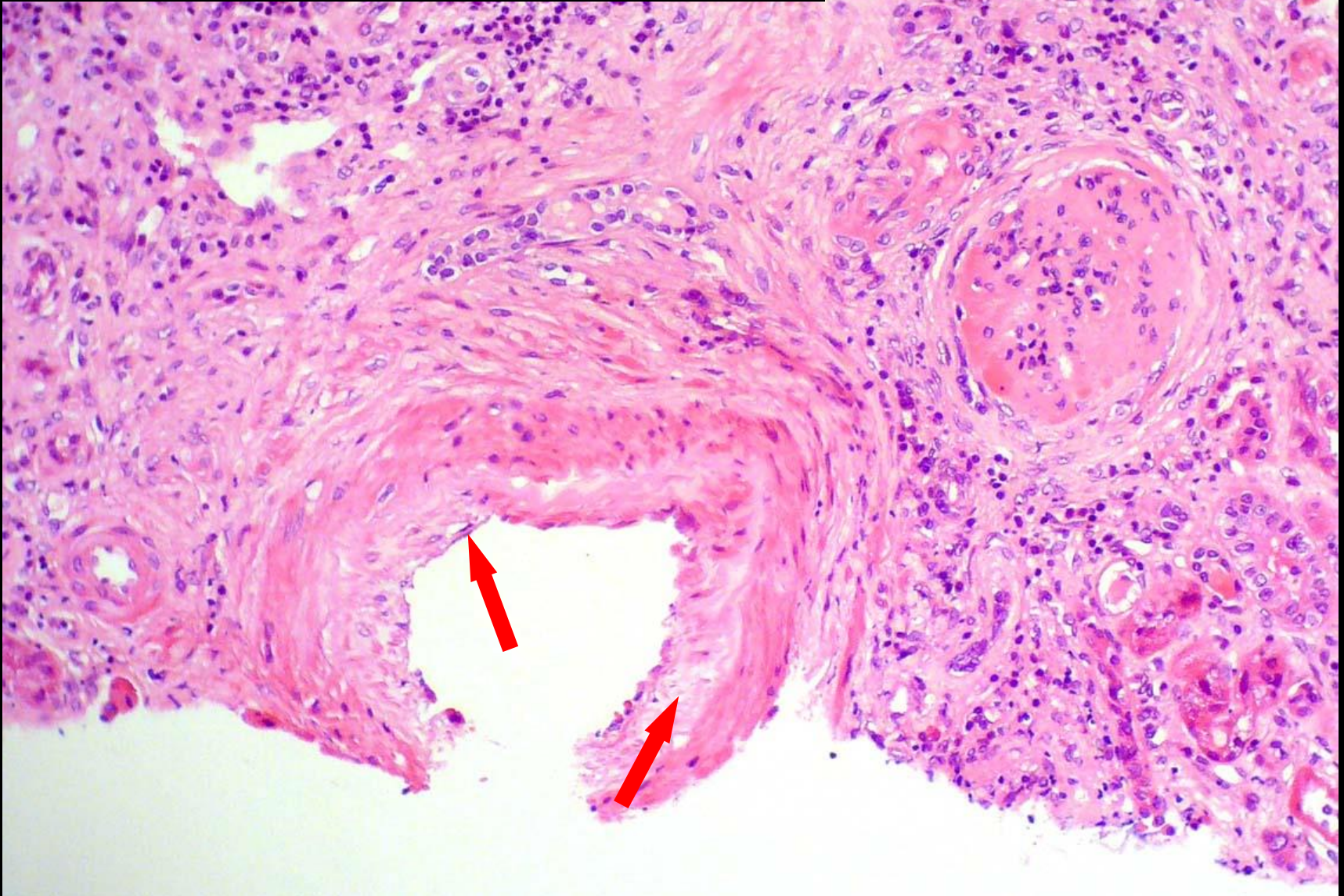


Inflamación tubulointersticial en un caso de nefritis lúpica.



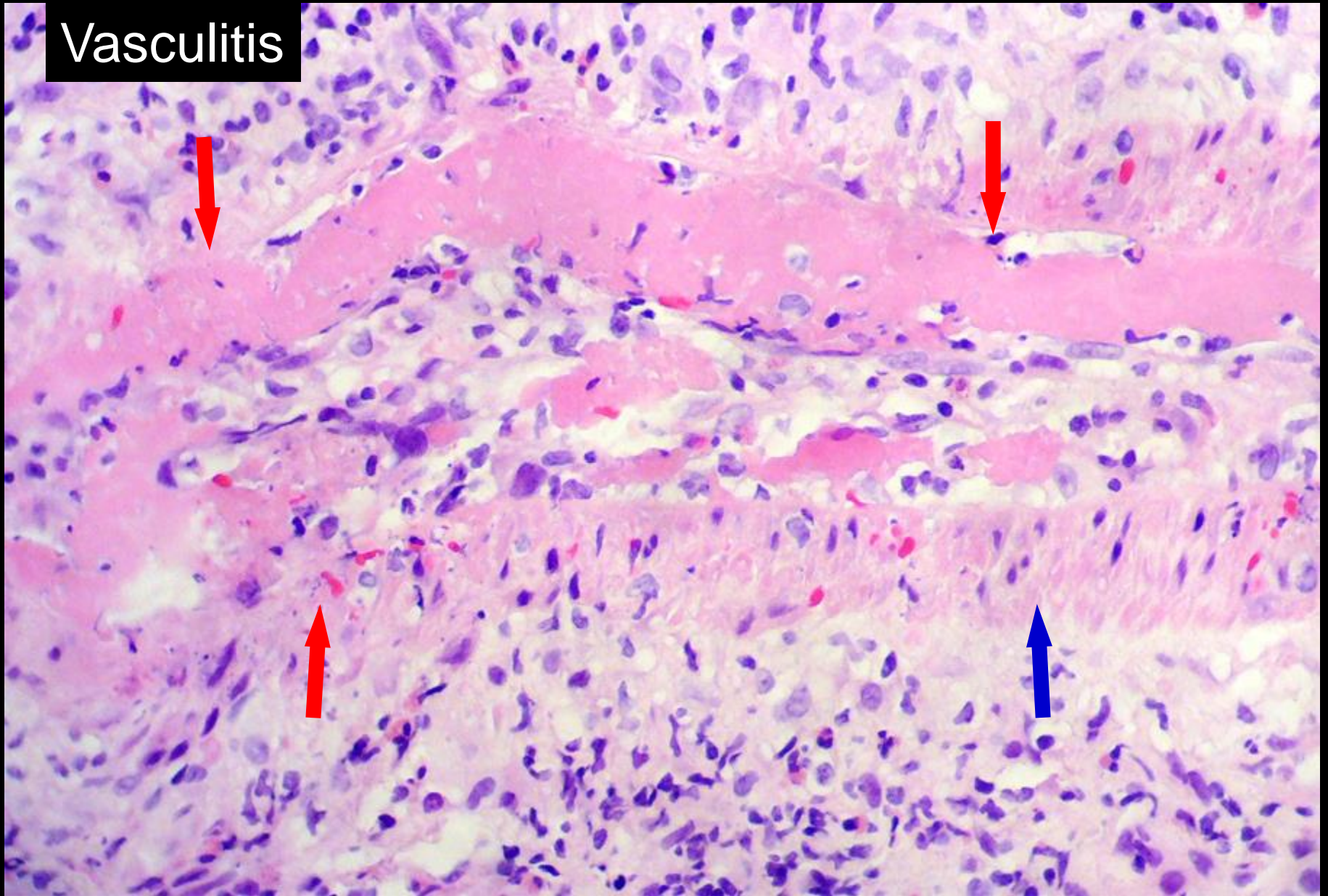
Fibrosis y atrofia tubular. Un hallazgo que debe tratar de cuantificarse porque es un buen indicador pronóstico: a mayor grado de fibrosis y atrofia, mayor probabilidad de evolución a enfermedad renal crónica. Los túbulos más eosinofílicos (flechas) son túbulos atróficos dilatados, con proteína de secreción tubular (de "Tamm-Horsfall")

Fibrosis intimal (inespecífica)

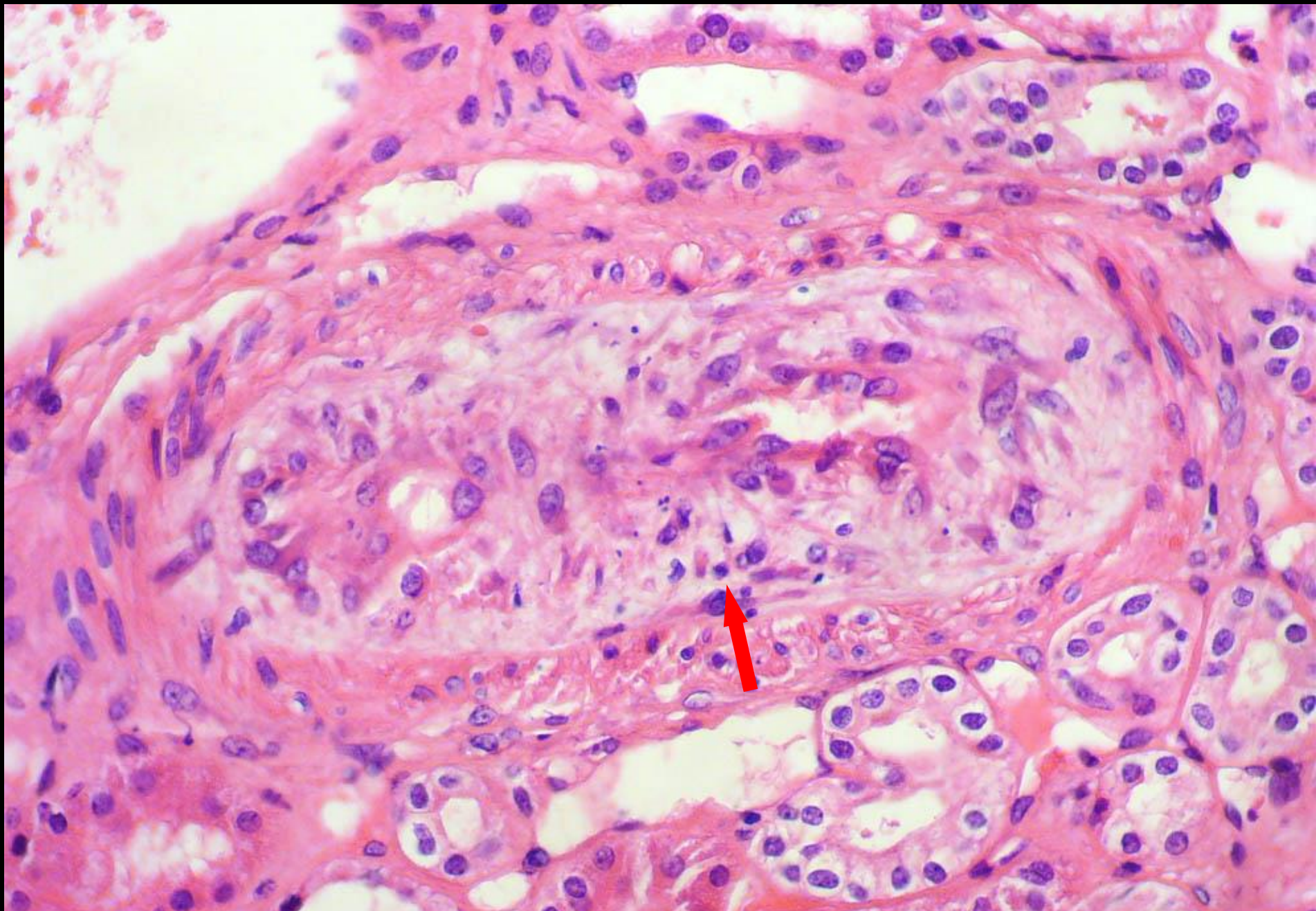


La fibrosis intimal arterial (flechas) es un cambio inespecífico, pero puede estar asociado con lesiones vasculares previas o con HTA sistémica.

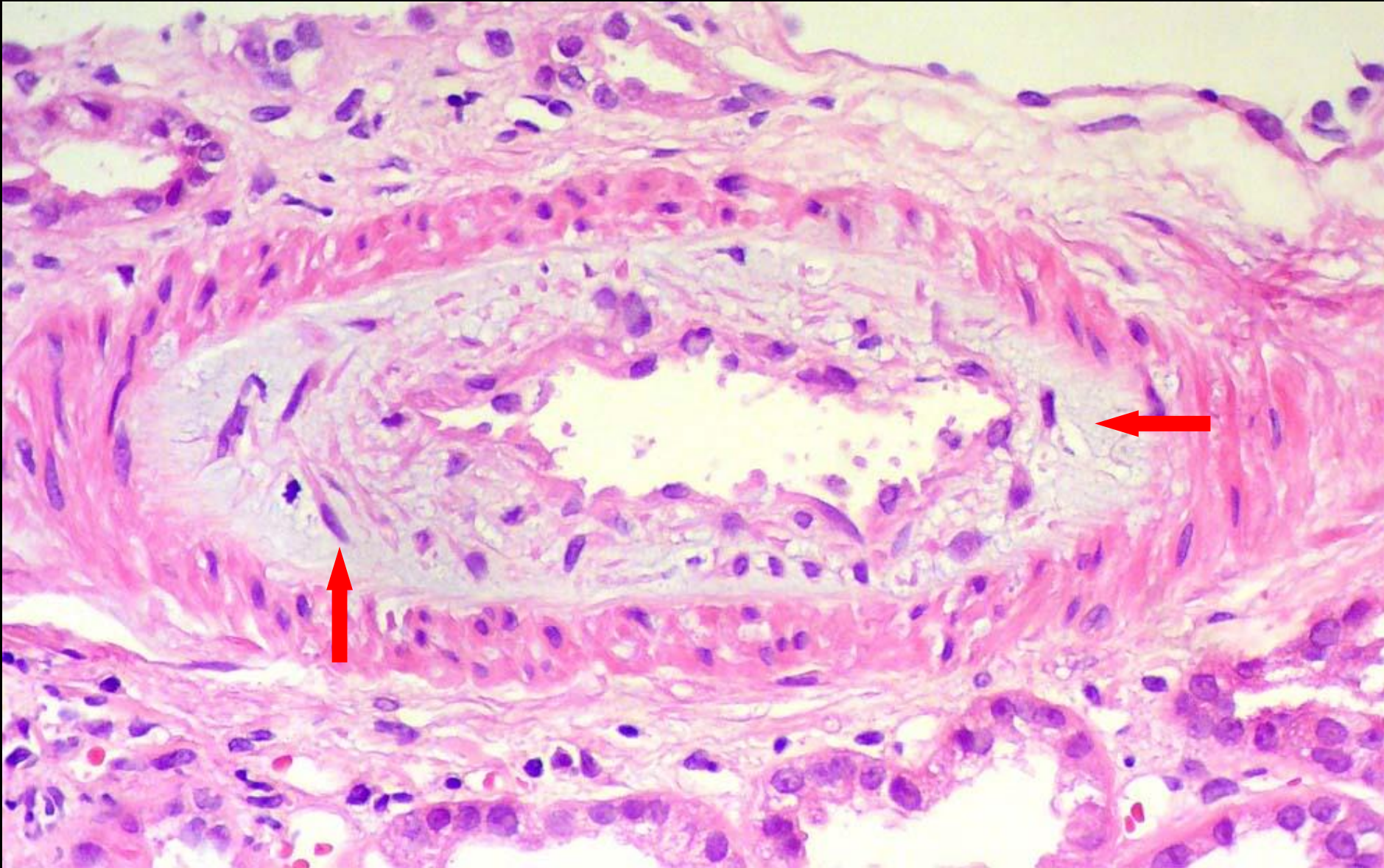
Vasculitis



Necrosis fibrinoide de la pared arterial, con infiltrado inflamatorio y cariorrexis (flechas rojas). La flecha azul marca una porción de pared arterial sin compromiso inflamatorio o necrosis.

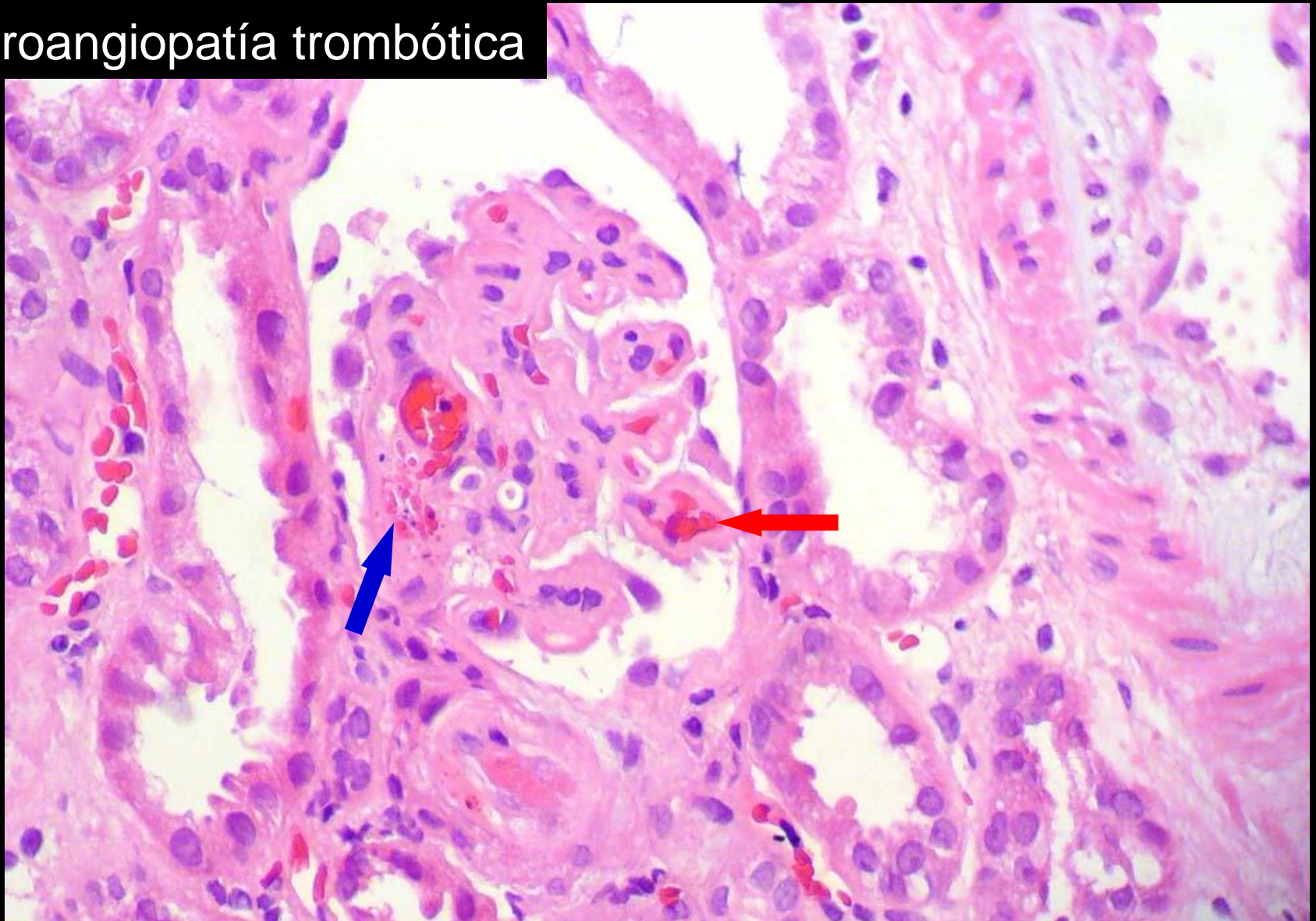


Una arteria con vasculitis, sin embargo en esta imagen sólo se ve infiltrado inflamatorio en la íntima (flecha), la cual está severamente engrosada y con obstrucción casi completa de su luz



Arteria con marcado engrosamiento intimal y aspecto mixoide de dicha íntima (flechas), en un caso de vasculitis lúpica en proceso de resolución.

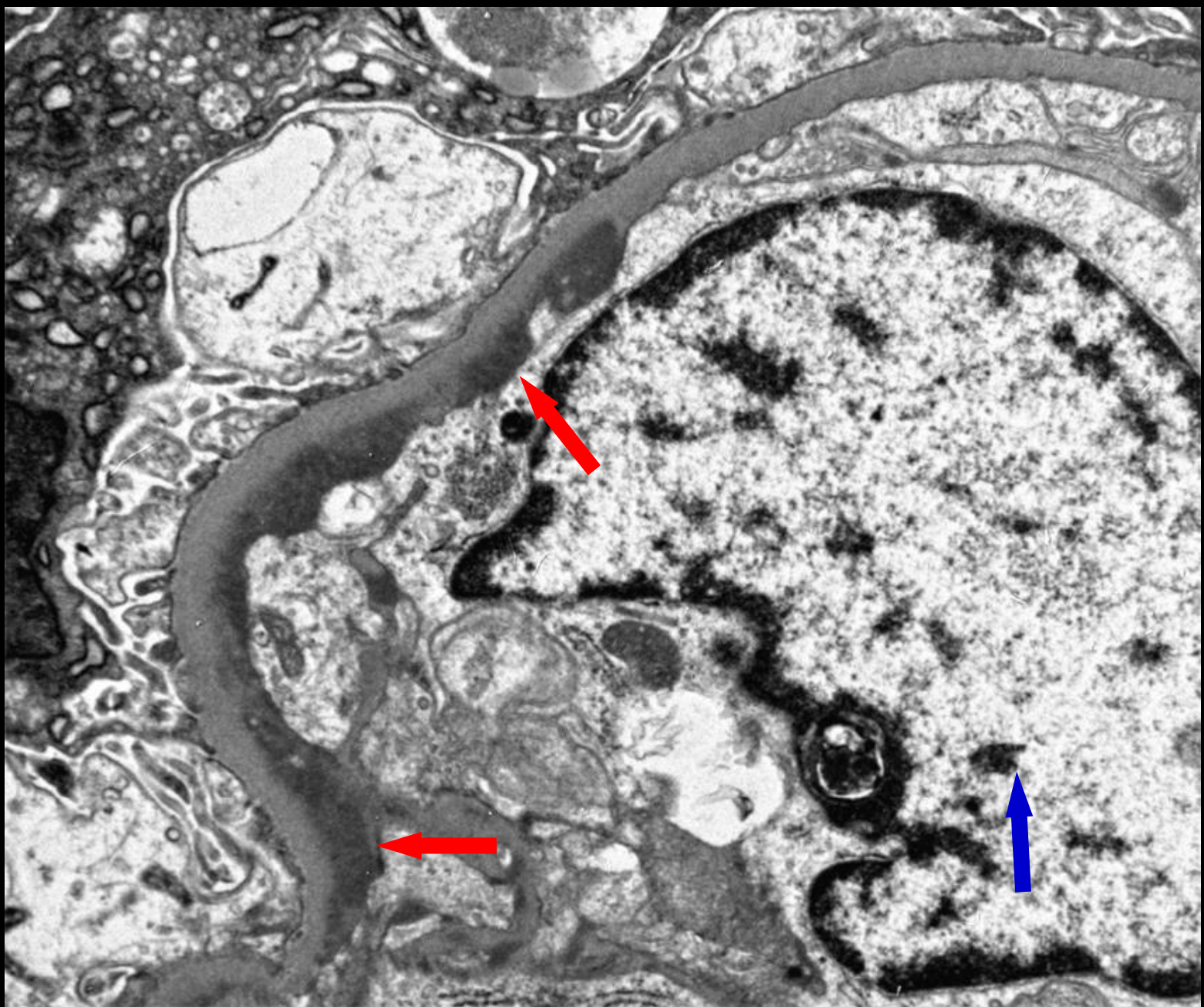
Microangiopatía trombótica



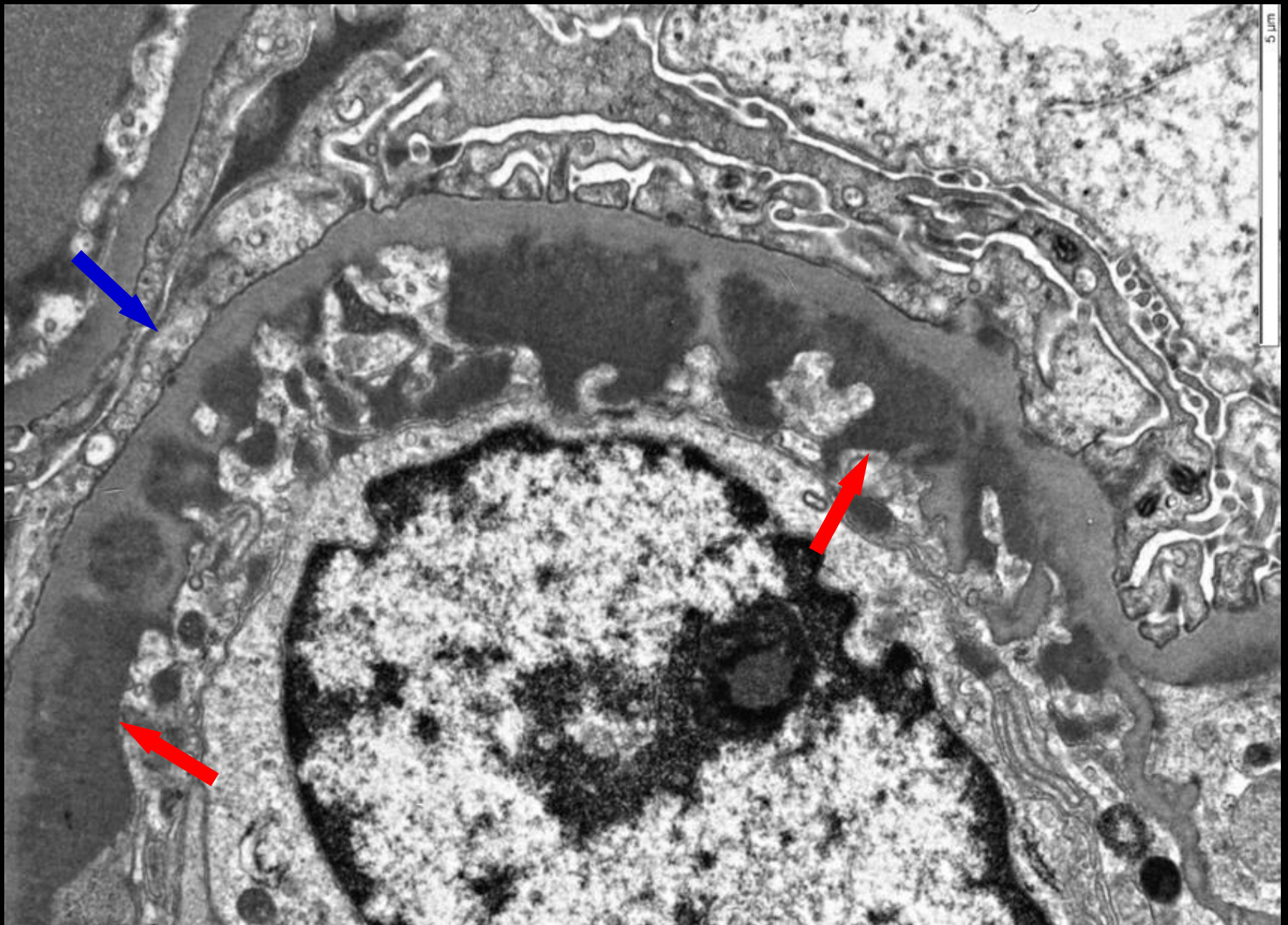
En algunos casos de nefritis lúpica podemos evidenciar microangiopatía trombótica. La morfología no permite diferenciar si se trata de MAT por la nefritis lúpica o por SAF secundario. Observe la solidificación del penacho glomerular, el engrosamiento de paredes capilares (por edema endotelial) (flecha roja) y la fragmentación eritrocitaria (flecha azul).

Nefritis Lúpica

- **Lesiones vasculares**
 - Arterioesclerosis y arterioloesclerosis
 - Depósitos inmunes sin otros hallazgos
 - Vasculopatía necrotizante no inflamatoria
 - Vasculitis
 - Microangiopatía trombótica

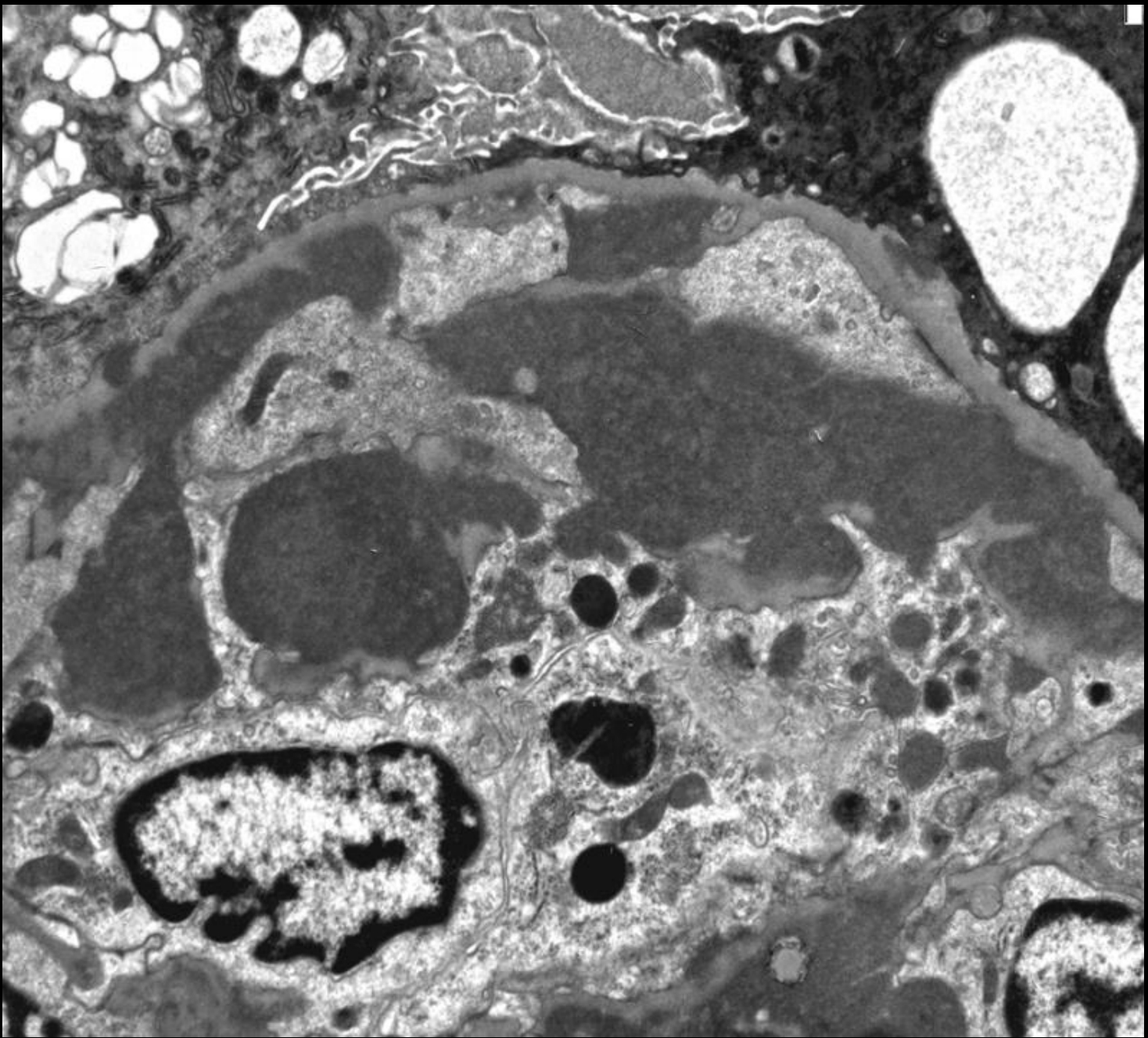


Depósitos electron-densos subendoteliales (flechas rojas). Observe la obstrucción de la luz capilar, con un núcleo de célula intraluminal (flecha azul). Note también el extenso daño podocitario.



5 μ m

Depósitos subendoteliales prominentes (flechas rojas), daño podocitario segmentario (flecha azul) y obstrucción de la luz capilar por células.



Otro caso con hallazgos similares a los de la imagen anterior.

Clasificación Revisada de la Nefritis Lúpica (2004)

- **Cantidad adecuada de tejido cortical**
 - Al menos 10 glomérulos para microscopía óptica
 - Inmunofluorescencia
 - Microscopía electrónica (no indispensable)
- **Tejido preservado de manera óptima**
- **Múltiples cortes seriados (3 micras)**
- **Coloraciones especiales**

Clasificación Revisada de la Nefritis Lúpica (2004)

- **Difusa:** $\geq 50\%$ de glomérulos
- **Focal:** $< 50\%$ de glomérulos
- **Global:** más de la mitad del glomérulo
- **Segmentaria:** menos de la mitad del glomérulo
- **Hiper celularidad mesangial**
- **Proliferación endocapilar**
- **Proliferación extracapilar:** $\geq 1/4$ de la circunferencia
- **Cariorrexis:** apoptosis, picnosis y fragmentación nuclear
- **Trombos hialinos:** depósitos inmunes por IF

Clasificación Revisada de la Nefritis Lúpica (2004)

- **Clase I:** nefritis mesangial mínima
- **Clase II:** proliferativa mesangial
- **Clase III:** focal
- **Clase IV:** difusa segmentaria (IV-S)
o global (IV-G)
- **Clase V:** membranosa
- **Clase VI:** esclerosante avanzada

Basada exclusivamente en lesiones glomerulares

Clasificación Revisada de la Nefritis Lúpica

- **Lesiones indicadoras de actividad**

Hiper celularidad endocapilar

Cariorrhexis - Necrosis fibrinoide

Ruptura de la membrana basal glomerular

Semilunas celulares o fibrocelulares

“Asas de alambre”

Trombos hialinos



Clasificación Revisada de la Nefritis Lúpica

- **Clase I: mesangial mínima**
Normales por m. óptica, pero depósitos por IF
- **Clase II: proliferativa mesangial**
Hiper celularidad mesangial pura con depósitos mesangiales inmunes
Pueden haber depósitos inmunes pequeños subendoteliales no visibles con m. óptica

Clasificación Revisada de la Nefritis Lúpica (2004)

- **Clase III: nefritis lúpica focal**

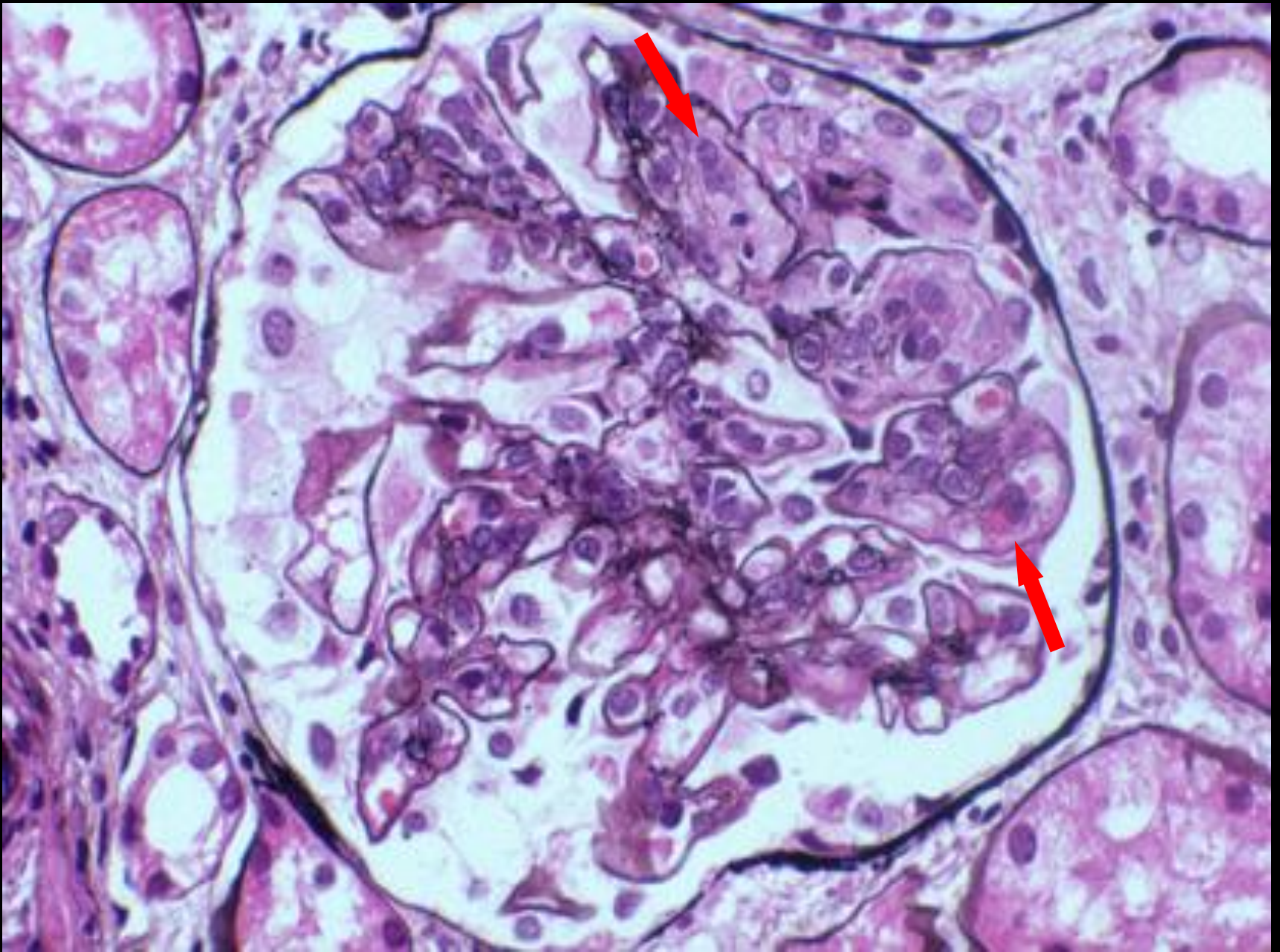
Lesiones focales (< 50% de glomérulos)

Activas o inactivas; segmentarias o globales; endo o extracapilares

Clase III (A): proliferativa focal (sólo lesiones activas)

Clase III (A/C): proliferativa focal y esclerosante
(con lesiones activas y crónicas)

Clase III (C): esclerosante focal (sólo lesiones esclerosadas)



Nefropatía lúpica proliferativa focal: la mitad del penacho vascular se encuentra distorsionado por hiper celularidad endocapilar (flechas)

Clasificación Revisada de la Nefritis Lúpica (2004)

- **Clase IV: nefritis lúpica difusa**

Lesiones difusas ($\geq 50\%$ de glomérulos)

Activas o inactivas; segmentarias o globales; endo o extracapilares

Difusa segmentaria (IV-S): $\geq 50\%$ de las lesiones son segmentarias

Difusa global (IV-G): $\geq 50\%$ de las lesiones globales

Clase IV-S (A): proliferativa segmentarias difusa. L. activas

Clase IV-G (A): proliferativa global difusa. Lesiones activas

Clase IV-S (A/C): proliferativa segmentarias difusa y esclerosante
(con lesiones activas y crónicas)

Clase IV-G (A/C): proliferativa global difusa y esclerosante
(con lesiones activas y crónicas)

Clase IV-S (C): esclerosante segmentaria difusa (lesiones crónicas)

Clase IV-G (C): esclerosante global difusa (lesiones crónicas)

•

Clasificación Revisada de la Nefritis Lúpica

- **Clase V: nefritis lúpica membranosa**

Depósitos inmunes subepiteliales por microscopía óptica e IF o ME. Con o sin alteraciones mesangiales

Puede combinarse con nefritis lúpica clase III o clase IV (debe haber compromiso en $\geq 50\%$ del penacho de $\geq 50\%$ de glomérulos por depósitos subepiteliales o “spikes”)

Clasificación Revisada de la Nefritis Lúpica

- **Clase VI: esclerosante avanzada**

≥ 90% de glomérulos están globalmente esclerosados *sin actividad residual*

Índice de actividad (0-24)

- Hiper celularidad endocapilar (0 - 3)
- Infiltración de leucocitos (0 - 3)
- Depósitos hialinos subendoteliales (0 - 3)
- Necrosis fibrinoide / cariorrexis (0 - 3) x 2
- Semilunas celulares (0 - 3) x 2
- Inflamación intersticial (0 - 3)

Austin HA, et al. Kidney Int 25:689, 1984

Austin HA, et al. Am J Med 75:382, 1983

Austin HA, et al. Kidney Int 45:544, 1994

Índice de cronicidad (0-12)

- Esclerosis glomerular (0 - 3)
- Semilunas fibrosas (0 - 3)
- Atrofia tubular (0 - 3)
- Fibrosis intersticial (0 - 3)

Austin HA, et al. Kidney Int 25:689, 1984

Austin HA, et al. Am J Med 75:382, 1983

Austin HA, et al. Kidney Int 45:544, 1994

Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices

Ingeborg M. Bajema¹, Suzanne Wilhelmus¹, Charles E. Alpers², Jan A. Bruijn¹, Robert B. Colvin³, H. Terence Cook⁴, Vivette D. D'Agati⁵, Franco Ferrario⁶, Mark Haas⁷, J. Charles Jennette⁸, Kensuke Joh⁹, Cynthia C. Nast⁷, Laure-Hélène Noël¹⁰, Emilie C. Rijnink¹, Ian S.D. Roberts¹¹, Surya V. Seshan¹², Sanjeev Sethi¹³ and Agnes B. Fogo¹⁴

Kidney International (2018) **93**, 789–796;

Revisión de la clasificación 2018

- Clase II: Hiper celularidad mesangial: 4 o más núcleos por área mesangial
- El término proliferación endocapilar se reemplaza por hiper celularidad endocapilar
- Semiluna ("crescent"): 10% o más de la circunferencia
- Semiluna celular: más del 75% de células y fibrina y menos del 25% de matriz fibrosa
- Semiluna fibrosa: más del 75% de matriz fibrosa y menos del 25% de células y fibrina
- Semiluna fibrocelular: 25% -75% de células y fibrina y el resto de matriz fibrosa.

Revisión de la clasificación 2018

- Necrosis fibrinoide: fibrina asociada con disrupción de la membrana basal glomerular y/o lisis de la matriz mesangial; no requiere cariorrexis.
- Eliminación de subdivisiones segmentarias y globales de la clase IV
- Modificación de índices de actividad
- Utilizar índices de actividad y cronicidad en lugar de los parámetros; "A", "C" y "A / C"

Table 2 | Proposed modified NIH lupus nephritis activity and chronicity scoring system

Modified NIH activity index	Definition	Score
Endocapillary hypercellularity	Endocapillary hypercellularity in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Neutrophils/karyorrhexis	Neutrophils and/or karyorrhexis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrinoid necrosis	Fibrinoid necrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Hyaline deposits	Wire loop lesions and/or hyaline thrombi in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Cellular/fibrocellular crescents	Cellular and/or fibrocellular crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Interstitial Inflammation	Interstitial leukocytes in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
Total		0–24
Modified NIH chronicity index	Definition	Score
Total glomerulosclerosis score	Global and/or segmental sclerosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrous crescents	Fibrous crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Tubular atrophy	Tubular atrophy in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of the cortical tubules	0–3
Interstitial fibrosis	Interstitial fibrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
Total		0–12

Bajema IM, et al. Kidney Int. 2018 Apr;93(4):789-796.

Índices de actividad y cronicidad

- No todos encuentran un buen valor predictivo para estos índices
- Pobre reproducibilidad interobservador e intraobservador

Schwartz MM, et al. Am J Kidney Dis 21:374, 1993

Schwartz MM, et al. Kidney Int 36:891, 1989

Wernick RM, et al. Ann Intern Med 119: 805, 1993

- Asignar valores numéricos a una valoración semi-cuantitativa da una falsa sensación de precisión y no provee una estimación del error inherente a este cálculo.

M.M. Schwartz

El diagnóstico de LES no se hace por biopsia.

Los hallazgos de la biopsia deben ser interpretados en el contexto del paciente y de sus características clínicas y serológicas

Muchas gracias