

11201
2 y 4/A

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE

VALOR PRONOSTICO DE LOS INDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD
EN LA BIOPSIA RENAL DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD
LUPICA EN EDADES PEDIATRICAS

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN

ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTE

Dra MARIA DEL CARMEN LEON VISTRAIN

1989

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

VALOR PRONOSTICO DE LOS INDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD
EN LA BIOPSIA RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD LUPICA
EN EDAD PEDIATRICA

INTRODUCCION

La aparición en la infancia del lupus eritematoso sistémico tiene lugar entre los 3 y 16 años de edad en favor del sexo masculino (según la literatura Americana) .(2)

Las manifestaciones cutáneas suelen consistir en la típica erupción cutánea de la cara con la presencia de ulceraciones morbiliformes ampollas y purpúricas o bien lesiones nudosas . La mucosa bucal esta afectada con frecuencia .

Las erupciones cutáneas se pueden asociar a trastornos articulares , renales , neurologicos y gastrointestinales .

La pérdida de peso , fiebre , fátiga son otras manifestaciones de este proceso .

La prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes para los corpusculos antinucleares suele ser positiva sobre todo en aquellos niños dónde hay hepatoesplenomegalia y linfadenopatía .

En los casos de recién nacidos , estos suelen ser raros y se producen por transferencia transplacentaria del factor 15 y otras reactividades serológicas que involucionan al cabo de 2 a 3 meses de vida .

La falla o daño renal es la causa de morbi-mortalidad en el paciente con lupus eritematoso sistémico . Por lo que el uso de la biopsia renal y sus cambios morfológicos se utilizan como guía para la terapia y el pronóstico en la enfermedad asociada a la titulación de los niveles de complemento sérico por lo que los llamados indices de actividad y cronicidad que permiten evaluar de manera semicuantitativa y semicualitativa los cambios morfológicos encontrados en esta entidad , que permiten establecer la estabilidad o transformación de las lesiones así como la frecuencia relativa de los distintos tipos de nefropatia lúpica al evaluar la evolución clínica y la respuesta terapeutica ; permitiendo en este último caso establecer el mejor esquema terapeutico encontrado .(1)

Las series publicadas según diferentes autores han permitido observar que al seguir un esquema terapeutico a base de prednisona e

inmunosupresores evaluando estos índices mejoran el pronóstico . (3

Por otra parte su uso corrige un 15 % de error que se cometía con la clasificación histológica de OMS en 4 grados morfológicos .

JUSTIFICACION

La mayoría de las series realizadas se presentan en pacientes adultos; no así en la edad pediátrica , en los cuales se les ha observado un comportamiento biológico más agresivo con una rápida evolución hacia la insuficiencia renal terminal , que ha mejorado por la instalación de terapia con corticoides e inmunosupresores .

BASICAMENTE SON CUATRO PUNTOS DE INTERES:

- a) Conocer el tipo y la frecuencia de las lesiones histológicas de la nefropatía lúpica en pacientes pediátricos en nuestro hospital .
- b) Correlacionar las formas histológicas con la función renal (clasificación clínica) al momento de la biopsia .
- c) Conocer el probable valor pronóstico de la biopsia utilizando el método semicuantitativo de los índices de actividad y cronicidad al correlacionarlos con el seguimiento del estado clínico.
- d) Conocer el posible valor del esquema terapeutico en la evolución clínica .

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron las biopsias por punsion de 18 pacientes y el corte histológico de otros 2 pacientes ; uno por habersele realizado nefrectomía y otro por ser un caso de autopsia .

De los 21 casos de pacientes revisados con nefropatía lupica que se presentaron entre los 3 y 16 años de edad de los cuales 13 fueron mujeres y 8 fueron hombres.

Los cirterios de inclusión que se tomaron en cuenta fueron los revisados en 1982 según la clasificación de Eng. M. Tan . que incluye la presencia de características clínicas como: (5)

Rash malar , Rash discoide , alopecia , fotosensibilidad , úlceras orales , fenómeno de Raynaud , artritis , demencia , convulsiones , estado de coma , psicosis , pericarditis ; así como de datos del Laboratorio como: Proteinuria , anemia hemolítica , leucopenia , trom-

bocitopenia , células L.E. , VDRL, C3 , C4 y CH 50.

De los 20 casos de pacientes revisados se tomaron en cuenta los datos morfológicos observados mediante microscopio de luz con las tinciones de hematoxilina-eosina , plata metenamina y tricromico de Masson . Aplicanco en cada uno de ellos el método semicuantitativo y semi cualitativo de los índices de actividad y cronicidad que mencionamos y describimos a continuación : (2)

INDICES DE ACTIVIDAD	VALOR MORFOLOGICO
Proliferación glomerular	1
Exudado leucocitario	1
Cariorrexis y necrosis fibrinoide	2
Medias lunas celulares	2
Depósitos hialinos	1
Inflamación intersticial	1

INDICES DE CRONICIDAD

Glomeruloesclerosis	1
Fibrosis intersticial	1
Atrofia tubular	1
Medias lunas fibrosas	1

Se tomo encuesta también la clasificación morfológica de la O.M.S. para poder integrar los casos como no inflamatorios e inflamatorios agresivos . (6)

Así mismo se tomo en cuenta los casos que recibieron tratamiento previo a la biopsia y los que lo recibieron posteriormente ; y se comparo el tiempo de evolución en cada caso .

GRUPO DE BAJO GRADO HISTOLOGICO

Clases	I	II	V
Casos	0	7	1
Porcentaje		33.3 %	4.7 %
Mutantes		2 a clase IV	

GRUPO DE ALTO RIESGO

Clases	III	IV
Casos	0	13
Porcentaje		61.9 %

GRUPO DE BAJO GRADO HISTOLOGICO

GRUPO DE ALTO RIESGO

INDICE	ACTIVIDAD	CRONICIDAD	ACTIVIDAD	CRONICIDAD
	3	2	10	7
	5	4	10	3
	0	0	15	6
	2	2	5	4
	0	0	3	8
	3	2	10	7
	3	2	10	4
	4	2	10	1
			10	1
			3	0
			7	0
			12	2
			7	6

Para poder correlacionar los datos obtenidos con la función renal se utilizó la clasificación clínica que incluye: (2)

GRADOS CLÍNICOS

Grado I sedimento urinario normal .

Proteinuria menor de 150 mg/24 hs.

Creatinina serica normal .

Filtración de creatinina normal

Grado II Hematuria

Albuminuria menor de 3 g/24 hs al menos en 2 ocasiones .

Función renal normal .

Grado III Albuminuria mayor de 3 g/24 hs al menos en

2 ocasiones con o sin disminución de la función renal .

Grado IV Albuminuria

Hematuria

Hipertensión

Reducción de la función renal (filtración glome-

ricular entre 25 a 75 ml/min).

Grado V Cualquiera de las anteriores pero con filtración glomerular menor de 25 ml/min .

Se tabularon las características clínicas encontradas en cada uno de los pacientes .

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

EDAD	SEXO	C ₃	C ₄	EIE	EB	TPB	TPOB	CC	E
10	M	93	12	8	9 9/12	S	D	I	S
12	F	45	6	11	12	S	D	I	S
-	F	50	13	11	13	-	-	III	M
-	F	75	8	10	13	S	-	IV	M
24	F	-	-	14	16	S	D	I	S
-	M	-	-	12	12	D	-	I	M
-	F	21	6	8	9	D	D	II	M
-	F	-	-	12	14	S	S	IV	M
-	F	68	-	14	14	D	-	II	M
-	F	60	24	7	14	-	D	IV	M
-	F	25	10	13	14	-	D	IV	M
-	M	10	18	16	16	-	D	V	M
-	M	34	20	16	16	-	D	IV	M
15	F	50	10	11	11	D	D	I	S
-	M	64	25	11	11	S	S	II	M
-	M	54	27	6	5	D	D	III	M
13	M	23	3	13	13	D	D	IV	S
3 7/12	M	26	4 3 7/12	3 7/12	3 7/12	D	D	IV	M
19	F	50	11	12	11	D	D	II	T
-	F	63	13	14	-	S	S	IV	M
-	M	36	12	11	12	S	S	IV	M

DE DONDE EDAD = EDAD ACTUAL

EIE = Edad de inicio de la enfermedad .

EB = Edad al momento de efectuar la biopsia.

TPB = Tratamiento previo a la biopsia .

TPOB = Tratamiento posterior a la biopsia .

CC = Clasificación clínica

E = Evolución (S = satisfactoria ; M = mala;

T = tórpida) .

S = Simple (prednisona sola).

D = Doble (prednisona + azatriopina ó ciclofosfamida).

SE SUBCLASIFICARON LOS INDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD

INDICES DE ACTIVIDAD

Bajo < 12

Alto > 12

INDICES DE CRONICIDAD

Bajo 1

Medio 2 - 3

Alto > 4

SE CORRELACIONARON

- 1 .- El tiempo entre el inicio de las manifestaciones clínicas y la biopsia .
- 2 .- El tiempo entre la fecha de la biopsia y la instalación previa o posterior del tratamiento , subdividiendolo en menores de una semana y mayores de 4 semanas .
- 3 .- Indice de actividad morfológica grado de actividad clínica .
- 4 .- Indice de cronicidad morfológica grado de actividad clínica.
- 5 .- Indice de actividad morfológica evolución clínica .
- 6 .- Indice de cronicidad morfológica evolución clínica .
- 7 .- Indice de actividad morfolo/tipo de tratamiento .
- 8 .- Indice de cronicidad morfológica tipo de tratamiento .

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

INDICE DE CRONICIDAD

TRATAMIENTO

TOTAL

	PD	PD+AZA	
BAJO	2	3	5
MEDIO	2	6	8
ALTO	3	5	8
TOTAL	7	14	21

INDICE DE ACTIVIDAD

TIEMPO ENTRE LA BIOPSIA Y TRATAMIENTO

MENOS DE 1 SEM.

MAS DE 1 SEM.

BAJO	11	8	19
ALTO	0	2	2
TOTAL	11	10	21

INDICE DE CRONICIDAD

TIEMPO ENTRE LA BIOPSIA Y TRATAMIENTO

MENOS DE 1 SEM

MAS DE 1 SEM

BAJO	1	4	5
MEDIO	5	3	8
ALTO	5	3	8
TOTAL	11	10	21

INDICE DE ACTIVIDAD

INICIO DE LA ENFERMEDAD Y LA BIOPSIA

3 MESES

1 AÑO

2 AÑOS

BAJO	7	8	4	19
ALTO	1	0	1	2
TOTAL	8	8	5	21

INDICE DE ACTIVIDAD	CLINICA					TOTAL
	I	II	III	IV	V	
MORFOLOGIA						
BAJO	4	3	1	10	1	19
ALTO	0	2	0	0	0	2
TOTAL	4	5	1	10	1	21

INDICE DE CRONICIDAD	ACTIVIDAD CLINICA					TOTAL
	I	II	III	IV	V	
BAJO	2	1	0	2	0	5
MEDIO	2	2	0	4	0	8
ALTO	1	0	2	4	1	8
TOTAL	5	3	2	10	1	21

INDICE DE CRONICIDAD	EVOLUCION CLINICA		
	MALA	SATISFACTORIA	
BAJO	3	2	5
MEDIO	6	2	8
ALTO	6	2	8
TOTAL	15	6	21

INDICE DE ACTIVIDAD	EVOLUCION CLINICA		
	MALA	SATISFACTORIA	
BAJO	14	5	19
ALTO	2	0	2
TOTAL	16	5	21

INDICE DE ACTIVIDAD	TRATAMIENTO		TOTAL
	pd	PD+AZA	
BAJO	6	13	19
ALTO	0	2	2
TOTAL	6	15	21

INDICE DE CRONICIDAD	INICIO DE LA ENFERMEDAD Y LA BIOPSIA RENAL			
	3 MESES	1 AÑO	2 AÑOS	TOTAL
BAJO	1	2	2	5
MEDIO	4	2	2	8
ALTO	2	4	2	8
TOTAL	7	8	6	21

SE APLICÓ EL MÉTODO ESTADÍSTICO DE LA χ^2 OBTENIÉNDOSE LOS SIGUIENTES RESULTADOS:

- A) CORRELACION DEL INDICE DE CRONICIDAD CON EVOLUCION CLINICA
 $p = 0.90$ EN LOS 3 NIVELES.
- B) CORRELACION INDICE DE ACTIVIDAD CON EVOLUCION CLINICA
 $p = 0.90$ EN LOS 2 NIVELES.
- C) CORRELACION INDICE DE ACTIVIDAD CON EL TRATAMIENTO
 $p = 0.70$ EN LOS DOS NIVELES. CORRELACION INDICE DE CRONICIDAD/TRATAMIENTO
 $p = 0.90$ EN LOS TRES NIVELES.
- D) CORRELACION TIEMPO ENTRE LA BIOPSIA Y EL TRATAMIENTO CON EL
INDICE DE ACTIVIDAD $p = 0.90$ EN LOS DOS NIVELES.
- E) CORRELACION TIEMPO ENTRE LA BIOPSIA Y EL TRATAMIENTO CON EL
INDICE DE CRONICIDAD $p = 0.90$ EN LOS TRES NIVELES.

RESULTADOS

INDICES DE ACTIVIDAD

El 100 % de los casos con nivel alto fueron tratados con medicación doble , pero la institución del tratamiento posterior a la biopsia fue mayor a 4 semanas . Siendo realizada esta última dos años más tarde en el primer caso y de 3 meses en el segundo su evolución en ambos casos fue mala .

El 31 % de los casos con bajo nivel de actividad fueron tratados con medicación simple a base de prednisona ; de los cuales el 21 % se les instituyó el tratamiento posterior a la biopsia en menos de una semana , pero su sintomatología se había presentado hasta 2 años antes de realizar esta última por lo que su evolución fue mala . El 10 % restante instituyó su tratamiento posterior a la biopsia en más de 4 semanas con inicio de su sintomatología en un promedio de año y medio . Un paciente sin embargo evolucionó satisfactoriamente pues se encontró dentro del grupo I de la clasificación clínica , y el otro dentro del grupo IV de la clasificación clínica con evolución mala .

El 68 % de los pacientes con nivel bajo de actividad fueron tratados con medicación doble a base de prednisona y azatriopina ; de los cuales el 36.8 % recibió tratamiento posterior a la biopsia en menos de una semana , pero el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la institución de este último fue de 2 años . Sin embargo dentro de este grupo el 21 % presentó una evolución satisfactoria y se encontró dentro del grupo I de la clasificación clínica . El 26.3 % recibió tratamiento posterior a la biopsia en más de cuatro semanas y el tiempo entre el inicio de su sintomatología y la realización de la biopsia permaneció independiente , pues a pesar de que fue de 3 meses presentaron una evolución mala y se encontraban dentro del grupo IV de la clasificación clínica y uno inclusive en el grado V .

INDICES DE CRONICIDAD

Teniendo en cuenta que el 100 % de los casos son los 21 pacientes se obtuvieron los siguientes resultados:

El 9.5 % de los pacientes con índice de cronicidad bajo recibieron tratamiento simple . Uno de los pacientes recibió tratamiento en menos de una semana posterior a la biopsia y ha evolucionado satisfactoriamente a pesar de que el tiempo entre el inicio de su enfermedad y la toma de

de biopsia fue de 2 años . El otro caso recibió el tratamiento 4 semanas posterior ha habérsele realizado la biopsia y el tiempo transcurrido entre el inicio de su sintomatología y la toma de biopsia de un año , siendo su evolución clínica mala y se encontraba dentro del grupo IV de la clasificación clínica .

El 14.29 % de los pacientes con índice de cronicidad bajo recibió tratamiento doble el cual se instituyó en más de 4 semanas posterior a la toma de la biopsia y el tiempo entre el inicio de la sintomatología y la realización de esta última tuvo un promedio de 1.5 años sin embargo solo un caso de catalogó dentro del grupo I de la clasificación clínica y tiene una evolución satisfactoria , el resto murió .

El 9.5 % de los pacientes con índice de cronicidad medio recibió medio tratamiento simple. El tiempo entre la toma de biopsia y su instalación fue menor de una semana . En uno de ellos el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el tratamiento fue de 3 meses y se encontraba dentro del grupo IV de la clasificación clínica con una evolución mala . El otro había tenido 2 años de evolución desde el inicio de la enfermedad y la toma de biopsia y a pesar de que se le instituyó el tratamiento una semana después de realizar esta última su evolución fue mala y se catalogo dentro del grupo IV de la clasificación clínica .

El 28 % de los pacientes con índice de cronicidad medio , recibieron tratamiento dobles ; el tiempo entre la toma de biopsia y su institución fue menor de una semana , pero el tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y la realización de la biopsia tuvo un promedio de 1.5 años . Mostrando solo 2 casos (9.5 %) y evolucionó satisfactoriamente y se encontraba dentro del grupo I de la clasificación clínica .

En este grupo se presentó una mutación de grado II a IV tanto en la clasificación clínica como morfológica , presentado actualmente una evolución tórpida .

El 14.29 % de los pacientes con índice de cronicidad alto recibieron tratamiento simple en menos de una semana de haber realizado la biopsia.

El tiempo promedio entre el inicio de la sintomatología y la realización de la biopsia fue de un año y sólo un caso ha tenido una evolución satisfactoria , pero al catalogarlo dentro de la clasificación clínica es de tipo III .

El 23.8 % de los pacientes con índice de cronicidad alto recibieron tratamiento doble en menos de una semana de habérseles realizado la biop-

sia , pero el tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y la toma de biopsia tuvo un promedio de 1.5 años . Presentando una evolución mala excepto un solo caso que se catalogó dentro del grupo I de la clasificación clínica .

Uno de ellos inclusive se catalogó dentro del grupo V de la clasificación clínica .

Tomando en cuenta los que recibieron tratamiento previo a la biopsia el cual se instituyó 1 semana antes se obtuvieron los siguientes resultados:

Los pacientes con grado de actividad alto no recibieron tratamiento previo.

Los pacientes con grado de actividad bajo recibieron tratamiento previo en un 31.5 % de los pacientes con tratamiento simple .

Los pacientes con grado de actividad bajo recibieron tratamiento doble previo a la biopsia en un 31.5 % mostrando en ambos casos la evolución mencionada sin tomar en cuenta este parametro .

Los pacientes con grado de cronicidad bajo recibieron tratamiento simple previo a la biopsia en dos casos (9.5 %) y tratamiento doble en un 4.7 % solo uno con tratamiento simple tuvo evolución satisfactoria .

Los pacientes con grado de cronicidad medio recibieron tratamiento simple antes de la biopsia e un 23.8 % y solo uno de ellos mostró evolución satisfactoria .

Los pacientes con grado de cronicidad medio que recibieron tratamiento doble antes de la biopsia fue de un 9.5 % y solo uno de ellos permanece asintomático con evolución satisfactoria .

Los pacientes con grado de cronicidad alto recibieron tratamiento simple previo a la biopsia en un 9.5 % y ambos fallecieron .

Los pacientes con grado de cronicidad alto recibieron tratamiento doble previo a la biopsia en un 14.2 % de los cuales dos pacientes permanecen asintomáticos .

DISCUSION

La aparición de lupus eritematoso sistémico en niños oscila entre los 3 7/12 a los 16 años con predominio en el sexo femenino en propor-

La mayoría de los pacientes pertenecen al grupo de alto riesgo o inflamatorios (clase IV de la clasificación morfológica) y esta dado basicamente por el valor del índice de cronicidad mayor e igual a 4 . Presentándose mutaciones hacia esta forma en menos de un año , en los casos de bajo riesgo ; en un 71 % en total de los casos . Que al correlacionarlos con la clasificación clínica , pudo observarse y comprobarse que evolucionan rapidamente hacia la insuficiencia renal terminal (clase IV y V de la clasificación clínica) .

El diagnóstico oportuno de los pacientes en edad pediátrica que se manifiestan con síndrome nefrótico , anemia hemolítica , fiebre reumática o de origen oscuro ; de difícil control deben someterse a un análisis serológico exhaustivo y repetitivo ya que muchas veces en los inicios de la enfermedad no son positivos , pese a que las manifestaciones y la actividad clínica continúan deteriorando en forma importante la función renal .

En el 66 % de los pacientes la biopsia se realizó en un promedio de un año y medio de evolución de la enfermedad y aunado a esto se instauró el tratamiento cuatro semanas después del diagnóstico , presentando una evolución tórpida y muerte a pesar de haberse aplicado tratamiento previo por lo menos una semana antes de realizarla biopsia ; tanto en los casos de tratamiento simple o doble . A excepción de 5 casos que permanecen asintomáticos , pero en este último caso habían recibido tratamiento previo y la instauración del tratamiento posterior a la biopsia fue en menos de una semana .

El 34 % restante se les realizó biopsia renal a los 3 meses del inicio de la enfermedad , pero correspondieron a los valores medio y alto del índice de cronicidad (con la presencia de dos casos de mutaciones al nivel alto) . Pese a la instauración del tratamiento hasta en menos de una semana posterior a la biopsia la evolución fue mala . A excepción de un solo caso , que había recibido tratamiento previo , y la instauración del tratamiento posterior a la biopsia se realizó en menos de una semana . Es portanto indispensable tener en cuenta que la mayoría de los pacientes pediátricos presenta una nefropatía severa en la enfermedad lúpica , que deben confirmarse por medio de la biopsia renal evitando tratamientos prolongados y riesgo en el 15 % de los casos con nefropatía leve .

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Howard A. Nefritis lúpica proliferativa difusa. Identificación de las características patológicas específicas que afectan la evolución del funcionamiento renal. *Kidney international* 1984; 25:689-695.
- 2.- Perry J Rush. Correlación entre la histología renal con la evolución de los pacientes pediátricos con nefropatía lúpica. *Kidney International* 1986; 29:1066-1071
- 3.- Howard A. Factores pronostico en nefritis lúpica. *Am J M* 1983;75 382-390.
- 4.- Stanley R Pillmer. Nefritis lupica: asociación entre valores serológicos y cuantificación de la biopsia renal *J Rheum* 1988 152:284-287.
- 5.- Eng M Tan. Revisión del año de 1982 de los criterios para la clasificación del lupus eritematoso sistémico. *Arthritis and Rheumatism* 1982; 25: 1271-1277.
- 6.- Pérez Tamayo Ruy. Lesiones renales en el lupus diseminado. *Patologia* 1980; 18:369-386.