

11201

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
Y**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**FRECUENCIA DE LESIÓN GLOMERULAR EN  
AUTOPSIAS DE PACIENTES CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO.**

SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO  
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**



**PRESENTA:  
MARCELA YEDID ALMAGUER ROSAS**

DIRECCION DE ENSEÑANZA

**TUTOR DE TESIS.**

**DRA. MARIA VIRGILIA SOTO ABRAHAM**

**ASESORES:**

**DRA. MARIA DEL CARMEN AVILA CASADO  
DR. JUAN SORIANO ROSAS**

*Stoal.*

**2004**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## INDICE

Índice de abreviaturas	1
Índice de tablas	2
Índice de figuras	3
Resumen	
1. Antecedentes	4
2. Justificación	11
3. Planteamiento del problema	13
4. Hipótesis	14
5. Objetivos	15
6. Material y Método	16
7. Resultados	19
8. Conclusiones	28
9. Discusión	29
10. Bibliografía	33
11. Anexos	
11.1 Hoja de recolección de datos	35

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

LEG: Lupus eritematoso generalizado

ARA: Asociación de Reumatología Americana

OMS: Organización Mundial de la Salud

DNA: Ácido desoxirribonucleico

RNA: Ácido ribonucleico

Ds: Doble cadena

SM: Smith

Ac: Anticuerpos

IgG: Inmunoglobulina G

ANA: Anticuerpos antinucleares

SS: Cadena única

ENA: Anticuerpos no extraíbles

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Características demográficas de la población con LES.	21
Tabla 2.- Tipo de lesiones renales	22

## ÍNDICE DE FIGURAS

Grafica 1.- Frecuencia de glomerulonefritis en LEG	21
Grafica 2.- Comparación entre diagnóstico previo y revisado	22
Figura 1.- Glomérulo normal (Clase I)	25
Figura 2.- Glomerulonefritis mesangial (Clase II)	25
Figura 3.- Glomerulonefritis proliferativa focal	26
Figura 4.- Glomerulonefritis proliferativa difusa	26
Figura 5.- Glomerulonefritis membranosa difusa	27
Figura 6.- Glomerulonefritis esclerosante avanzada	27

## ANTECEDENTES

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es un padecimiento autoinmune crónico con un componente inflamatorio muy importante, que cursa con periodos de remisiones y exacerbaciones, que causa daño tisular mediado por mecanismos inmunológicos en diferentes órganos principalmente lesiones en piel, las articulaciones, el riñón y las membranas serosas. <sup>(1)</sup>

La expresión clínica de este padecimiento es muy variable como resultado del compromiso sistémico y posiblemente de una serie de factores relacionados entre sí: genéticos, inmunológicos y ambientales. <sup>(2)</sup>

Para el diagnóstico de LEG hay una serie de datos clínicos y analíticos revisados por la ARA <sup>(3)</sup>

Eritema malar.

Eritema discoide.

Fotosensibilidad.

Úlceras orales.

Artritis no erosiva.

Serositis (pleuritis o carditis)

Enfermedad renal (proteinuria  $>0.5\text{gr/día}$  o presencia de cilindros celulares o hemáticos)

Enfermedad neurológica (convulsiones o psicosis).

Enfermedad hematológica. Leucopenia ( $<4.000$  en dos o más ocasiones)

Linfopenia ( $<1.500$  en dos o más ocasiones)

Trombocitopenia ( $<100.000$ )

Anemia hemolítica.

Alteraciones serológicas.

Anticuerpos anti- DNA ds.

Anticuerpos Anti- SM.



Serología luética falsamente positiva, anticuerpos antifosfolípidos (Ac Anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico) positivos.

Anticuerpos antinucleares.

Se deben cumplir cuatro de los once criterios para clasificar a una persona como paciente con LEG. <sup>(4)</sup>

El LEG es de distribución mundial, afecta a todas las razas aunque es de mayor gravedad en la raza negra, tiene predominio por el sexo femenino con una proporción mujer: varón de 9:1, se manifiesta en cualquier edad, incluso en la primera infancia siendo más frecuente en la etapa productiva y reproductiva de la vida (entre los 20 y 40 años). <sup>(5)</sup>

## PATOGENIA.

Aunque no se conoce su etiología por la existencia de un número ilimitado de anticuerpos dirigidos contra componentes propios indican que en el lupus eritematoso sistémico, el defecto fundamental es el fracaso de los mecanismos de regulación que mantienen el auto tolerancia.

Los pacientes presentan diversos auto anticuerpos antinucleares dirigidos contra diversos antígenos nucleares incluyendo DNA, RNA y otras proteínas, algunos de estos anticuerpos pueden observarse en varias enfermedades del colágeno mientras que otros son específicos de la forma sistémica de la enfermedad o se asocian a alguna de sus variantes. <sup>(6)</sup> Mayor concordancia entre gemelos idénticos (60%) comparada con heterocigotos (9%).

La afección renal es vista hasta en un 80% de los pacientes y los cambios histopatológicos indican el subsecuente curso clínico. Una variedad de lesiones renales son observadas en el LEG resultado de la diferencia en la respuesta inmune en los pacientes o sobre el tiempo de evolución. <sup>(7)</sup>

La clasificación de la nefropatía por LEG fue desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y comprende las siguientes 6 clases morfológicas: <sup>(8)</sup>

Glomérulo normal.

Nefritis lúpica mesangial.

Nefritis lúpica proliferativa focal.

Glomerulonefritis proliferativa difusa.

Glomerulonefritis membranosa difusa

Glomerulonefritis esclerosante avanzada.

Se menciona a la glomerulonefritis proliferativa difusa como la alteración más frecuentemente encontrada en las biopsias de pacientes con LEG (hasta en un 50% de los casos). Sin embargo, esto último puede tener como explicación que la clase IV de la lesión renal lúpica es la de manifestaciones clínicas más floridas y que con más frecuencia requiere intervención terapéutica y diagnóstica (biopsia renal).<sup>(8)</sup>

Actualmente, se ha visto que la correlación entre los datos clínicos y de laboratorio de los pacientes con LEG no siempre es concordante con los hallazgos de la biopsia renal. Este conocimiento ha generado mayor necesidad de seguimiento con biopsia renal en este grupo de pacientes como parte de su estudio en la evolución de la enfermedad en un mismo paciente. En estas condiciones se ha encontrado que tanto las lesiones por nefropatía lúpica clase II, III y V son tan frecuentes durante la

evolución del LEG como la glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV).

## JUSTIFICACIÓN

En los casos de autopsia de LEG del Hospital General de México existe un desconocimiento de la frecuencia real de las lesiones renales por LEG. Prácticamente se encuentran todas clasificadas como glomerulonefritis proliferativa difusas. Si bien esta clase de lesión renal lúpica resulta la más grave, con las complicaciones más importantes y que este elemento puede explicar el porque un paciente con diagnóstico de LEG puede morir y esto ser el motivo de tenerlo en un estudio en autopsia. Sin embargo, no es entendible, que todos los estudios de autopsias de LEG en el Hospital General de México tengan como diagnóstico renal glomerulonefritis lúpica clase IV. Tomando en cuenta que hay cinco clases más de lesiones lúpicas que afectan al riñón y que en otras series de estudios efectuados con riñones de autopsias o de biopsias de pacientes con LEG se observa que la

curva de distribución de las clases de los diagnósticos de nefritis lúpica es con tendencia a la normalidad.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es similar la frecuencia de lesiones glomerulares en la nefropatía lúpica en autopsias de pacientes del Hospital General de México a la informada en la literatura?



## HIPÓTESIS

En los riñones de estudios de autopsias del Hospital de México realizados en casos de pacientes con lupus eritematoso generalizado la frecuencia de las clases es semejante a la informada en la literatura.

## OBJETIVO.

- Identificar y establecer la frecuencia de presentación de las clases de glomerulonefritis lúpica en pacientes con diagnóstico clínico de Lupus eritematoso generalizado en autopsias del Hospital General de México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio descriptivo transversal.

### UNIVERSO DE TRABAJO

Se revisaron todos los protocolos de autopsia del Hospital General de México, de los años 1996 a 2000 (en total 3792 protocolos).

Se incluyeron todos los estudios de autopsia de casos de pacientes con diagnóstico de LEG (50 casos en total).

## PROCEDIMIENTOS

Se revisaron todos los protocolos de autopsia de los casos de LEG. Se obtuvo del resumen de la historia clínica los datos clínicos y de laboratorio que se especifican en la hoja de recolección de datos (anexo No. 1). También se obtuvieron del protocolo de autopsia de cada caso, los datos de la revisión microscópica del riñón previamente efectuada también especificados en la hoja de recolección de datos (anexo No. 1).

Posteriormente se consiguieron las laminillas de la autopsia completa, se revisó la autopsia completa para verificar que los tejidos estuvieran correctamente archivados y que cada laminilla correspondiera a lo especificado en su respectivo protocolo. Se seleccionaron específicamente los cortes de riñón de cada una de las autopsias. Todos los riñones de los protocolos de

autopsia estudiados fueron revisados detenidamente por dos Patólogos.

Para cada caso se revisaron corte histológicos teñidos con hematoxilina y eosina, PAS, tricrómico de Masson y metenamina de Jones. En cada caso se hizo un conteo del número de glomérulos totales (GT). Se efectuó una evaluación cualitativa de las lesiones glomerulares de acuerdo a la clasificación de la OMS para nefritis lúpica en clase I, II, III, IV, V y VI. Para los casos en que fue necesario se efectuaron marcadores de inmunoperoxidasa indirecta contra IgG, IgM e IgA ya que el tejido se encontraba fijado en formalina al 10% e incluido en parafina.

## RESULTADOS

Se revisaron todos los protocolos de autopsia del Hospital General de México, de los años 1996 a 2000 (en total 3792 protocolos). De los cuales se incluyeron todos los estudios de casos de pacientes con lupus eritematoso generalizado (50 casos en total). El 1.3% de los estudios de autopsia aproximadamente, correspondieron a casos de LEG.

Se revisaron los protocolos de autopsia de los casos de LEG. Se obtuvo el resumen de la historia clínica, los datos clínicos y de laboratorio que se especifican en la hoja de recolección de datos (Anexo N0. 1). Los datos recolectados de los protocolos de autopsia fueron inicialmente capturados en una hoja de cálculo del programa Excel. Se codificó y ordenó la base de datos posteriormente ser analizada en el programa SPSS 10.0 para Windows. Primero se efectuó un análisis exploratorio

de la base. Los valores de edad, tiempo de evolución del lupus eritematoso generalizado y valores hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos, Urea, Creatinina y Albúmina se pueden observar en la tabla N°. 1.

TABLA N° 1. Características demográficas de la población con LES

	Edad (años)	Evolución (años)	Hb (mg/dl)	Hcto (%)	Plat	Leu x/mm <sup>3</sup>	Urea (mg/dl)	Creat (mg/dl)	Alb (g/dl)
Promedio	28.3	3.17	9.27	27.88	107213	8202	114.56	4.49	2.4
Mediana	27	2	10.9	33.2	106000	6750	78	2.3	1.6
Moda	23	NA	12.3	NA	NA	10000	NA	NA	NA
Desviación Estándar	8.54	NA	3.02	8.29	NA	4.3	NA	NA	NA
Mínimo	14	0	3.2	9.1	6500	1700	6	0.58	1.1
Máximo	50	15	14.4	42.3	353000	25200	523	19.7	4.3

De los 50 casos estudiados, las lesiones glomerulares fueron las siguientes (Tabla N° 2):

Glomerulonefritis mesangial (14 casos)

Glomerulonefritis proliferativa difusa (18 casos)

Glomerulonefritis membranosa (14 casos)

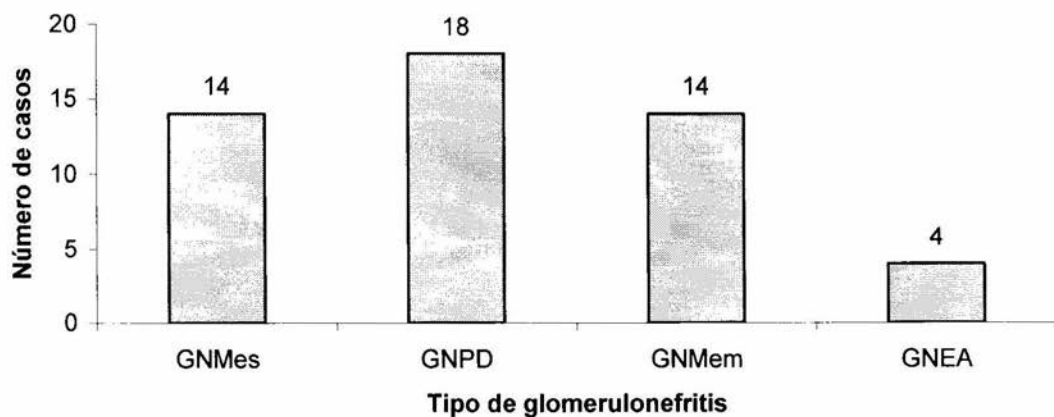
Glomerulonefritis esclerosante (4 casos)



TABLA N° 2 Tipo de lesiones renales

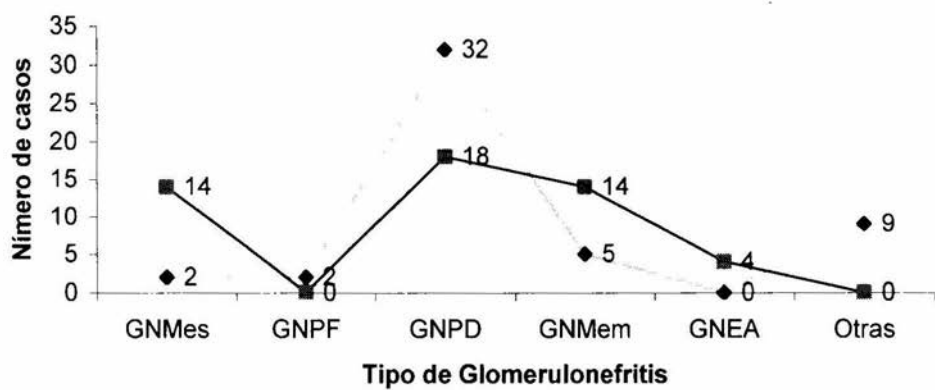
Glomerulonefritis mesangial	Glomerulonefritis proliferativa difusa	Glomerulonefritis membranosa	Glomerulonefritis esclerosante
14	18	14	4

Grafica N° 1. Frecuencia de glomerulonefritis en LEG



En los datos antes mencionados es evidente que la glomerulonefritis proliferativa difusa es la más frecuente (36%) en los riñones de estudio de autopsia de nuestros casos en el Hospital General de México; el 28% corresponde a glomerulonefritis mesangial y otro 28% a glomerulonefritis membranosa difusa. Lo anterior coincide con lo informado en la literatura mundial. Esto último tomando en consideración que se registró (Anexo N° 1.) el diagnóstico anatomopatológico renal inicial con el que estaba clasificado el caso, previo a nuestro estudio en el protocolo de autopsia y fue evidente que es fácil confundir las lesiones como glomerulonefritis proliferativa difusa en estos pacientes. Sin embargo el estudio detallado e intencionado arroja los resultados anteriores.

**Grafica N° 2. Comparación entre diagnóstico previo y revisado**



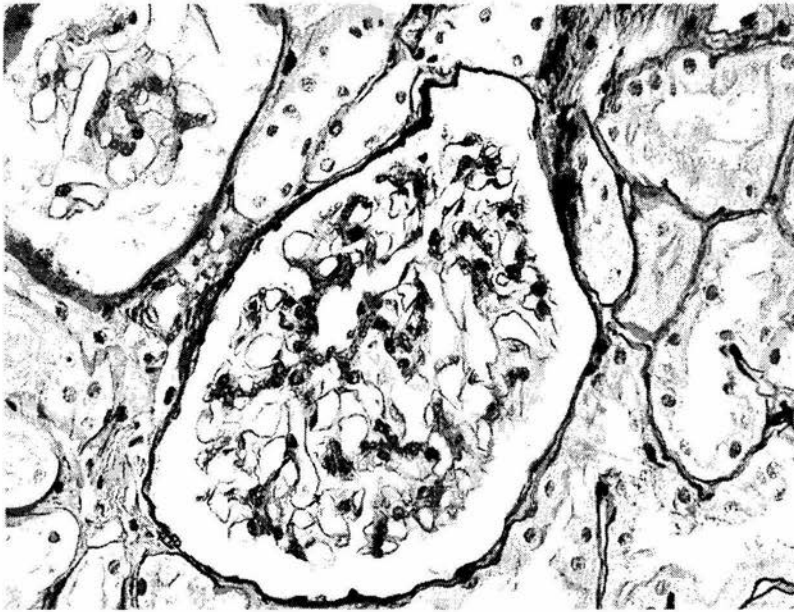


Figura 1. Glomérulo Normal (Clase I)

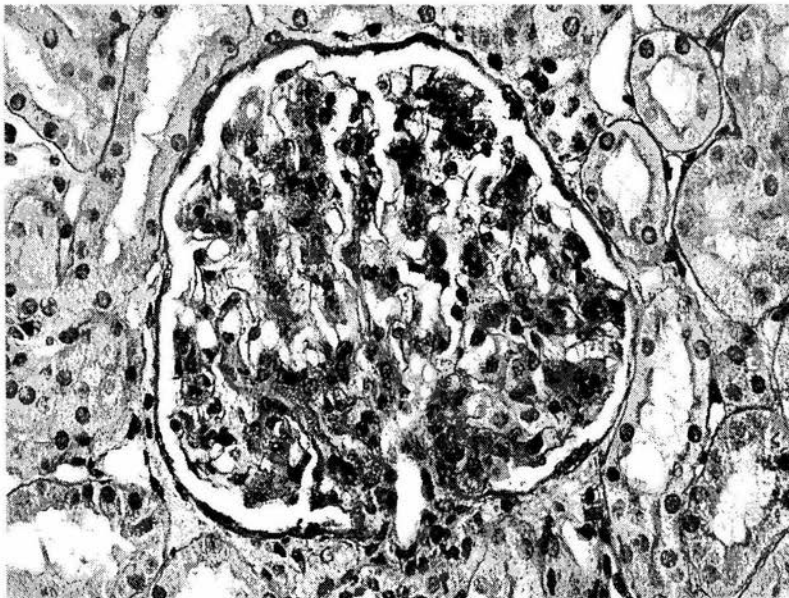


Figura 2. Glomerulonefritis Mesangial (Clase II)

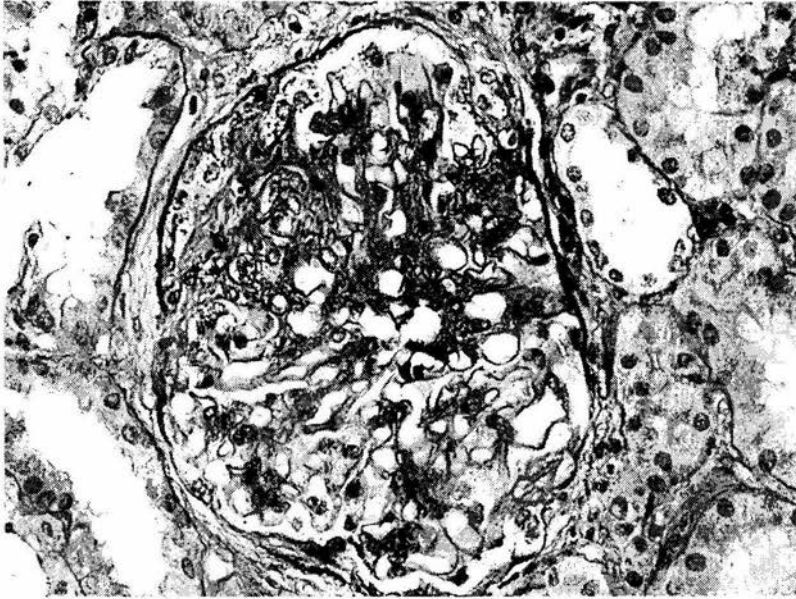


Figura 3. Glomerulonefritis proliferativa focal (Clase III)

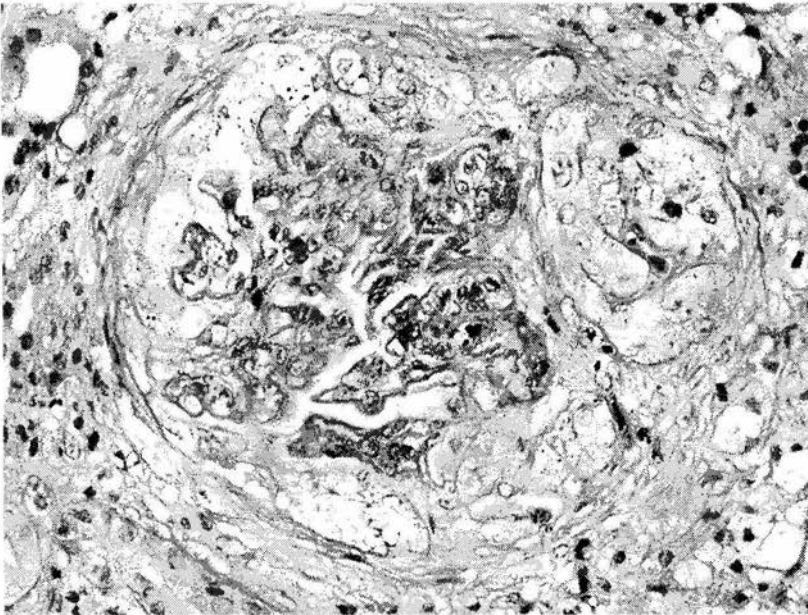


Figura 4. Glomerulonefritis proliferativa difusa (Clase IV)

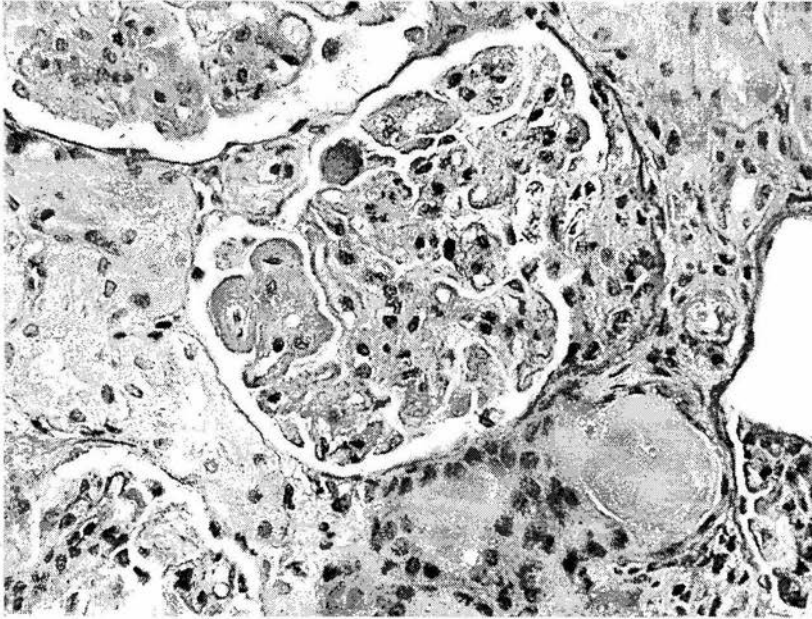


Figura 5. Glomerulonefritis membranosa difusa (Clase V)

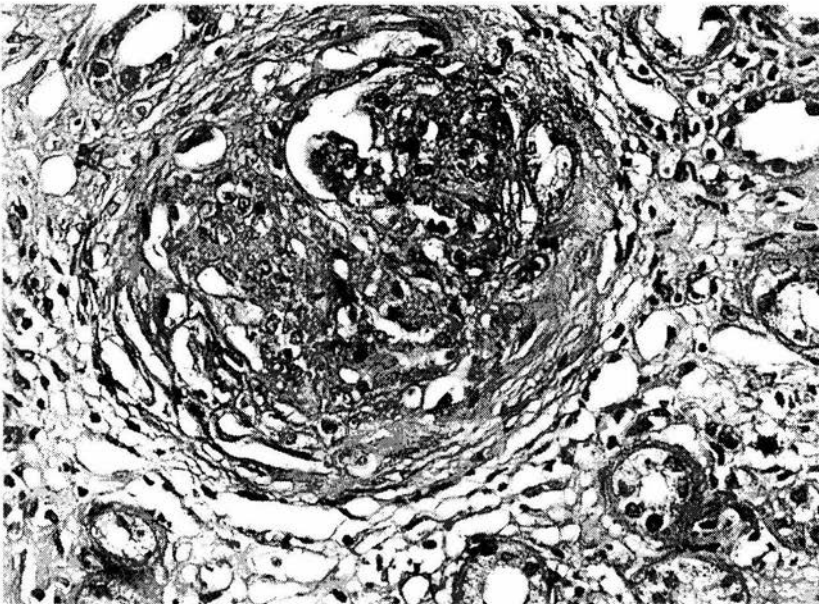


Figura 6. Glomerulonefritis esclerosante avanzada (Clase VI)

## CONCLUSIONES

1. Las lesiones de glomerulonefritis proliferativa difusa en pacientes con lupus eritematoso generalizado del Hospital General de México tienen una frecuencia (36%) semejante a la informada en la literatura mundial y es la clase más frecuente.
2. Las diferentes lesiones renales (clases) por LEG en el Hospital General de México muestran una distribución homogénea con tendencia a la normalidad.

## DISCUSIÓN.

En el LEG la afección renal se presenta en el 80% de los pacientes. Los cambios microscópicos glomerulares se clasifican en seis formas que tradicionalmente se pensaba indicaban el subsecuente curso clínico de la enfermedad. Se menciona en la literatura en muchas series a la glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV) como la lesión renal por LEG más frecuente (50%). Sin embargo, recientes estudios de correlación entre los datos clínicos e histológicos han mostrado que no hay una concordancia tan alta entre el diagnóstico clínico de la nefropatía lúpica y los hallazgos en la biopsia. Lo que ha obligado a un seguimiento más frecuente a través de este método diagnóstico (biopsia) de los pacientes con LEG durante la evolución de su enfermedad como parte de su estudio. En estas condiciones, la distribución de las diferentes clases de lesiones por LEG en el riñón ha aumentado en las clases II, III, V y VI por lo tanto, la frecuencia de



diagnóstico rutinarias en pacientes con LEG aún sin sintomatología.

Era de esperarse que en series de autopsias de pacientes con LEG la frecuencia de nefropatía lúpica de tipo proliferativo difuso fuera más alta que el resto de las clases, ya que es la más grave de las glomerulonefritis lúpicas. Sin embargo, la frecuencia está distribuida de manera homogénea en las diferentes clases histológicas de lesiones lúpicas en biopsias de estos pacientes durante el seguimiento de su enfermedad. Es decir, en un mismo paciente en diferentes etapas de la enfermedad, la lesión renal puede “virar” histológicamente en las diferentes clases. Basados en este argumento, el comportamiento en los estudios de autopsia de las lesiones renales de pacientes con LEG no tendría que ser diferente.

En el hospital General de México, no se tenía conocimiento de la frecuencia real de lesiones por LEG en el riñón. En la revisión de los protocolos de autopsia, los diagnósticos de la lesión lúpica previa a la revisión de nuestro estudio indicó que el 64% de los casos estaban clasificados como glomerulonefritis proliferativas difusas, mesangial (clase II) 4%, membranosa (clase V) 10%. El porcentaje de lesiones proliferativas difusas era mayor incluso al informado en la literatura (50%). Lo antes mencionado contrasta con lo escaso de los diagnósticos de las clases diferentes a la IV (II, III y V).

En la revisión realizada para este estudio encontramos los siguientes datos: la clase más frecuente sigue siendo la IV 36%, la frecuencia de las demás lesiones es: clase II 28% y la clase V 28%, también encontramos 8% de la clase VI (esclerosante avanzada). Que observando la gráfica N° 2 muestra una distribución de las diferentes clases con tendencia a la normalidad. La glomerulonefritis

proliferativa difusa sigue mostrando la mayor frecuencia sin embargo, disminuyó importantemente en relación con la frecuencia tomada de los diagnósticos previos de los protocolos de autopsia revisados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cotran Ramzi S, Kumar Vinay et al. Patología estructural y funcional. Sexta edición. 2000. Ed. McGraw- Hill. Cap (7), Pág: 231-235.
2. Lawrence CM, Marshall TL, Byrne JPH. Lupus erythematosus. BR J Rheumatol. 1982; 107:349-56.
3. Millard LG, Rowell NR. Chilblain lupus erythematosus, Hutchinson. BR J Dermatol 1978; 98: 497- 506.
4. Hietarinta M, Lassila O. Clinical significance of antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases. Ann Med. 1996; 28: 283-291.

5. Galli M, Hammer RE, Michet CJ, et al: Antiphospholipid antibodies: predictive value of laboratory tests. *Tromb Hemost* 1997; 78: 75-85.
  
6. Tsokos GC, Furst DE: Lymphocyte abnormalities en human lupus. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992; 63: 10-17.
  
7. Berlmart HM, Abramson SB: Pathology and pathogenesis of vascular injury in SLE. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 235-242.
  
8. Rasaratnam I, RyanPFJ: Systemic lupus erithematosus. *Med J Aust.* 1997; 166: 266-303.

## ANEXO No. 1

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

NOMBRE: *INICIALES*    EDAD: *AÑOS*    SEXO:    No. DE AUTOPSIA:

DIAGNÓSTICOS CLINICOS FINALES:

DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS FINALES:

DIAGNÓSTICOS RENALES DEL PROTOCOLO:

GLOMERULARES

No. DE GLOMERULOS TOTAL:

No. DE GLOMERULOS NORMALES:

No. DE GLOMERULOS CON GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL:

No. DE GLOMERULOS CON GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA  
FOCAL:

No. DE GLOMERULOS CON GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA

DIFUSA:

No. DE GLOMERULOS CON GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

DIFUSA:

No. DE GLOMERULOS CON GLOMERULONEFRITIS ESCLEROSANTE

AVANZADA:

TUBULO-INTERSTICIALES:

PIELONEFRITIS:                      AGUDA:

CRÓNICA:

DATOS DE LABORATORIO: Hemoglobina: mg/dl

Hematocrito: porcentaje

Plaquetas:  $10^3 \times \text{mm}^3$

Leucocitos:  $10^3 \times \text{mm}^3$

Urea: mg/dl

Creatinina: mg/dl

Albúmina: g/dl

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LEG: