

Afectación renal en la artritis reumatoide

R. MATESANZ *, A. GONZALO *, J. ORTE **, F. MAMPASO ***,
N. GALLEGO *, L. ORTE * y J. ORTUÑO *.

Servicio de Nefrología *, Reumatología ** y Anatomía Patológica ***,
Centro Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

De 1977 a 1982 se biopsiaron 12 enfermos con artritis reumatoide y signos de nefropatía, con edades entre 10 y 58 años (\bar{x} : 37), de los que 6 eran hombres y 6 mujeres. El período entre el diagnóstico de artritis reumatoide y el de la nefropatía varió entre 0 y 20 años (\bar{x} : 8,6 años) y entre éste y la biopsia de 0 a 6 meses (\bar{x} : 2 meses). Las muestras de tejido se estudiaron con microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

En 6 casos existía una nefropatía membranosa, 4 tras recibir sales de oro a dosis de 480-1.900 mg. con remisión al suspender el fármaco; otro paciente la desarrolló tras un tratamiento con D-penicilamina (750 mg/día \times 6 meses), remitiendo igualmente al suspenderla. En el sexto enfermo no pudo demostrarse ningún agente etiológico. Tres enfermos con proteinuria, de rango nefrótico en 2, tenían una amiloidosis renal. En los dos con evolución conocida se produjo una remisión clínica completa espontánea. Una paciente presentó un síndrome nefrítico agudo con deterioro brusco de función renal y recuperación posterior parcial. En la biopsia existía una glomerulonefritis endo-extracapilar. Otra enferma con proteinuria-microhematuria y descenso progresivo de función renal tenía una forma proliferativa difusa con depósitos subendoteliales. Por fin un paciente con hematuria macroscópica presentaba una glomerulonefritis mesangial con depósitos de IgA.

Las lesiones histológicas encontradas en enfermos con artritis reumatoide y signos de nefropatía son muy variadas e impredecibles por el cuadro clínico. La biopsia renal orientó de modo importante la terapéutica y el pronóstico, lo que hace aconsejable mantener unos criterios de biopsia amplios en estos enfermos.

Palabras claves: Artritis reumatoide. Nefropatía membranosa. Amiloidosis renal. Oro. D-penicilamina. Glomerulonefritis secundarias.

RHEUMATOID ARTHRITIS AND RENAL DISEASE SUMMARY

From 1977 to 1982, 12 patients with rheumatoid arthritis and signs of nephropathy were biopsied. Six were men and 6 women, with ages ranging from 10 to 58 years (\bar{x} : 37 years). The period between the clinical onset of rheumatoid arthritis and the diagnosis of nephropathy ranged from 0 to 20 years (\bar{x} : 8,6 years), and between this and the time of Kidney biopsy, 0-6 months (\bar{x} : 2 months). Tissue fragments were processed for optical, electronic and immunofluorescence microscopy.

Six patients had a membranous nephropathy, 4 of them after receiving parenteral gold salts (total dose 480-1.900 mg.), with clinical remission when they were stopped; another patient developed a membranous nephropathy after D-penicillamine treatment (750 mg/day \times 6 months), which also had a clinical remission after stopping the drug. No etiological agent could be demonstrated in the sixth patient with membranous nephropathy. Three patients with proteinuria, two of them with nephrotic syndrome showed renal amiloidosis in the biopsies: in the two cases whose evolution could be followed, a spontaneous complete clinical remission took place.

One patient had a nephritic syndrome with sudden decrease of renal function and partial recovery. In the biopsy there was a proliferative endo-extracapillary glomerulonephritis, whose relationship with rheumatoid arthritis is uncertain. Another patient with proteinuria-hematuria and progressive decrease of renal function had a mesangial proliferative glomerulonephritis with subendotelial deposits. The re-

maining patient with macroscopic hematuria had a mesangial-IgA nephropathy.

The renal lesions found in rheumatoid arthritis patients with signs of nephropathy are heterogenous and poorly correlated with clinical data. Kidney biopsy has important therapeutic and pronostic implications in most of the cases. Thus, it seems advisable to keep wide biopsy criteria in these patients.

Key words: Rheumatoid arthritis. Membranous nephropathy. Renal amiloidosis. Gold D-penicillamine. Secondary glomerulonephritis.

INTRODUCCION

Con relativa frecuencia los enfermos con artritis reumatoide presentan afectación renal de patogenia y significación diversa^{1,2}. Está ampliamente documentada la aparición de nefropatías membranosas tras la administración de sales de oro por vía intramuscular^{3,4} u oral⁵ y D-penicilamina^{4,6}, así como la inducción de nefropatía por analgésicos en unos pacientes que habitualmente los reciben en cantidades importantes y por tiempo prolongado⁷. De igual forma, la artritis reumatoide constituye una causa frecuente de amiloidosis secundaria⁸, probablemente la causa más común en los países desarrollados⁹. Se han encontrado casos de nefropatía membranosa «idiopática» con una incidencia aparentemente superior a la que cabría esperar por el mero azar¹⁰, e incluso se ha descrito un caso de síndrome nefrótico con lesiones mínimas¹¹ en una enferma con artritis reumatoide, con una relación incierta entre ambos procesos. Existe también la posibilidad de aparición de vasculitis con afectación renal, si bien se trata de una contingencia poco frecuente, y es mucho más común el hallazgo de una proliferación de la íntima arteriolar en ausencia de hipertensión².

Pese a esta diversidad de mecanismos patogénicos y expresiones clínicas, o quizá precisamente por ello, son relativamente escasos los estudios globales sobre el tema y menos aún los basados en estudios histológicos completos. A continuación se detalla nuestra experiencia en este tipo de patología durante los últimos 5 años.

METODOLOGIA

Desde junio de 1977 a junio de 1982 se estudiaron 297 enfermos diagnosticados de artritis reumatoide según los criterios de la American Rheumatism Association¹², de los que 86 fueron seronegativos y 211 seropositivos, excluyéndose específicamente a los afectos de síndrome de Sjögren y otras conectivopatías. Un total de 154 enfermos recibieron sales de oro y 36 D-penicilamina en algún momento de su evolución. Se detectaron signos de afectación renal, entendiéndose como tal la presencia de proteinuria, hematuria y/o deterioro de la función renal en 22 pacientes (7,4 %), practicándose biopsia renal en ausencia de contraindicación clínica y previa información de los riesgos y beneficios potenciales de la exploración.

Doce enfermos fueron biopsiados, uno de ellos en dos ocasiones, mediante punción percutánea en todos los casos, salvo en uno. Esta patología representó el 6,9 % de las biopsias realizadas en nefropatías secundarias, y el 3 % del total de las nefropatías biopsiadas en nuestro hospital. Seis eran varones y

seis mujeres, con edades entre 10 y 58 años (\bar{x} : 37), con un tiempo de 0 a 20 años entre el diagnóstico de la artritis reumatoide y la detección de la nefropatía (\bar{x} : 8,6 años), y de 0 a 6 meses entre ésta y la realización de la biopsia renal (\bar{x} : 2 meses). El seguimiento posterior conocido osciló entre 0 y 48 meses (\bar{x} : 19 meses).

Las muestras de tejido renal fueron procesadas para estudio de microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica mediante los procedimientos habituales, descritos con anterioridad¹³.

RESULTADOS

En la tabla II se detallan las características más importantes de los enfermos biopsiados. Atendiendo a los hallazgos histológicos, se distinguieron los siguientes grupos:

| | <u>Enfermos</u> |
|------------------------------------|-----------------|
| 1. Nefropatía membranosa | 6 |
| 2. Amiloidosis | 3 |
| 3. GN proliferativa difusa | 2 |
| 4. GN mesangial IgA (Berger) | 1 |

En la figura 1 se representa la relación entre la forma de comienzo de la nefropatía que motivó la biopsia renal y los resultados de la misma. Como puede observarse, no existe una correlación clínico-patológica definida.

De los 6 pacientes con nefropatía membranosa, 4 estaban recibiendo aurotiomalato sódico por vía intramuscular en el momento de detectar la proteinuria, que llegó a ser de rango nefrótico en 2 de ellos, acompañándose en éstos de microhematuria. En los 4 existía constancia previa de la normalidad del análisis de orina y el filtrado glomerular fue normal a lo largo de toda la evolución. El período de administración del oro osciló entre 2 y 15 meses y la dosis entre 480 y 1.900 mg.; en ninguno se produjeron manifestaciones cutáneas o hematológicas sugestivas de toxicidad por oro. Uno de ellos (el 2) era portador del aloantígeno HLA-B8 y otro (el 3) del DR3. En todos se produjo la remisión clínica entre 5 y 10 meses de la suspensión del fármaco sin que se considerase oportuna la rebiopsia.

En los casos 1 y 4 la histología mostró un riñón ópticamente normal con inmunofluorescencia negativa, estableciéndose el diagnóstico de nefropatía membranosa grado I mediante microscopía electrónica. En los otros 2 casos, la microscopía óptica mostró engrosamiento difuso y homogéneo de la pared capilar, con un patrón IF granular y periférico de IgG y C₃, correspondiendo en ME a los

TABLA I
POBLACION DE ENFERMOS CON ARTRITIS REUMATOIDE OBJETO DE ESTUDIO

| | Estu- diados | Con signos de afecta- ción renal | Biop- siados |
|--|-----------------|--|-----------------|
| Tratados con sales de oro ... | 154 | 11 (7,1) | 4 |
| Tratados con D-penicilami- na | 36 | 1 (2,7) | 1 |
| Total enfermos | 297 | 22 (7,4) | 12 |

Se entiende por signos de afectación renal la presencia de proteinuria, hematuria y/o deterioro de la función renal.

estadios II y III de la nefropatía membranosa. Con posterioridad a la remisión clínica, el enfermo 2 recibió D-penicilamina a dosis de 250 mg/día sin efectos colaterales.

El paciente 5 desarrolló proteinuria tras recibir durante 6 meses 750 mg. diarios de D-penicilamina, con una histología característica de nefropatía membranosa, y remisión clínica a los 3 meses de suspender el fármaco. Este enfermo era portador del aloantígeno HLA-B8. El caso 6 presentaba proteinuria-microhematuria sin que hubiera recibido oro ni D-penicilamina, siendo negativa la investigación de los agentes y circunstancias habitualmente asociados con la nefropatía membranosa. Seis meses después de la biopsia persistía la proteinuria-microhematuria con función renal normal.

En 2 enfermos con síndrome nefrótico y uno con proteinuria-microhematuria, todos ellos con función renal normal, la histología correspondía a una amiloidosis, con depósitos localizados fundamentalmente a nivel mesangial, tingibles con el rojo congo y la tioflavina, y la presencia de las características fibrillas de amiloide a ME. En los dos enfermos en que se pudo seguir la evolución (el 7 y 8) se produjo una remisión clínica completa de carácter espontáneo y sin relación con la actividad del proceso de base. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la artritis reumatoide y la detección de la nefropatía fue de 13 años, frente a los 7 del resto de los casos.

Los enfermos 10 y 11 (tabla II) han sido encuadrados bajo el epígrafe común de formas proliferativas, aunque tanto la clínica como la histología presentan notables diferencias. En el primer caso se trata de una mujer de 58 años, que 12 años después del diagnóstico de artritis reumatoide, y tras padecer un episodio de amigdalitis, presenta un cuadro de edemas, proteinuria-hematuria y deterioro brusco de la función renal, con hipocomplementemia transitoria. En la biopsia renal existía una proliferación endocapilar generalizada, con componente extracapilar en el 25 % de los glomérulos y presencia de «humps». En el estudio de IF destacaban depósitos granulares gruesos de C₃. Durante el año siguiente a este proceso ha persistido la proteinuria-microhematuria, con mejoría progresiva de la función renal, persistiendo una insuficiencia renal moderada (Ccr: 41 ml/min.).

La paciente 11 era una mujer de 52 años, con 7 años de evolución de su artritis reumatoide, durante los cuales había recibido un ciclo 1.200 mg. de oro, que en el transcurso de un segundo ciclo de crisoterapia desarrolló proteinuria-microhematuria, sin remisión al suspender dicha terapéutica. En una primera biopsia renal existía una proliferación endocapilar difusa, con presencia de depósitos subendoteliales y mesangiales. En la IF había depósitos granulares difusos de distribución mesangial y periférica de IgG, IgA, IgM y C₃. Con ME se observaban depósitos electro-densos a nivel mesangial y subendotelial. Clínicamente se trataba de una artritis reumatoide característica, con engrosamiento sinovial, deformidades en manos, luxación atlo-axoidea, lesiones erosivas en pequeñas articulaciones de manos y pies con múltiples subluxaciones y marcada osteoporosis. El factor reumatoide fue siempre positivo (1/2.560) y tan sólo en una de las múltiples ocasiones en que se investigaron se encontraron unos anticuerpos antinucleares positivos a título 1/320, patrón homogéneo, siendo negativos el fenómeno LE, los anticuerpos anti-DNA, anti-Sm y anti-RNP. Durante los 3 años siguientes persistió la proteinuria-microhematuria, con deterioro lento y progresivo de la función renal (Ccr:

TABLA II
CARACTERISTICAS DE LOS ENFERMOS BIOPSIADOS

| Enf. n.º | Edad | Sexo | Clínica | Histología | Causa probable | Evolución |
|----------|------|------|--------------|------------------|--|---------------------|
| 1 | 27 | F | S. nefrótico | Nef. membranosa | Oro (800 mg.) | Remisión clínica |
| 2 | 44 | M | Proteinuria | Nef. membranosa | Oro (1.900 mg.) | Remisión clínica |
| 3 | 37 | F | Proteinuria | Nef. membranosa | Oro (1.000 mg.) | Remisión clínica |
| 4 | 10 | M | S. nefrótico | Nef. membranosa | Oro (480 mg.) | Remisión clínica |
| 5 | 28 | M | Proteinuria | Nef. membranosa | D-penicilamina (750 mg/día × 6 meses) | Remisión clínica |
| 6 | 37 | M | Prot.-hemat. | Nef. membranosa | ? | Prot.-hemat. |
| 7 | 17 | F | Prot.-Hemat. | Amiloidosis | AR | Remisión clínica |
| 8 | 36 | F | S. nefrótico | Amiloidosis | AR | Remisión clínica |
| 9 | 52 | M | S. nefrótico | Amiloidosis | AR | Tiempo insuficiente |
| 10 | 58 | F | FRA | GN proliferativa | ? | Prot.-hemat. IRC |
| 11 | 50 | F | Prot.-hemat. | GN proliferativa | ? | Prot.-hemat. IRC |
| 12 | 48 | M | Hematuria | GN mesangial IgA | ? | Hematuria |

44 ml/min.), a la vista de lo cual se practicó una segunda biopsia con hallazgos superponibles a la primera salvo un mayor grado de esclerosis.

El último enfermo (el 12) era un hombre de 48 años, en quien se detectó, al tiempo de diagnosticarse la artritis reumatoide, la existencia de hematuria con función renal normal que correspondía histológicamente a una glomerulonefritis mesangial con depósitos de IgA e IgG.

DISCUSION

La primera conclusión que se desprende de nuestro estudio, al igual que de la revisión de la literatura, es la heterogeneidad de las lesiones renales que se pueden encontrar en enfermos con artritis reumatoide, en franco paralelismo con la diversidad de mecanismos etiopatogénicos potencialmente involucrados. La incidencia relativa de las distintas nefropatías asociadas a la artritis reumatoide varía mucho según que el enfoque del problema sea la revisión de autopsias², la biopsia sistemática¹, la biopsia realizada sólo en presencia de alteraciones persistentes^{6,10}, o el mero estudio clínico más o menos complejo de los enfermos tratados con oro o D-penicilamina^{3,4,14}. A la hora de catalogar las diversas lesiones asociadas a la artritis reumatoide, y dado el carácter sutil de muchas de ellas^{4-6,11,15}, difícilmente se pueden aceptar en la actualidad estudios que no incluyan microscopia electrónica y de inmunofluorescencia; de hecho la mayor parte de los trabajos publicados sobre el tema hace más de 10 años tienen poco que ver con las descripciones actuales⁴.

La afectación renal relacionada con el tratamiento por oro es probablemente la mejor estudiada dentro de las nefropatías asociadas a la artritis reumatoide. Se admite que con la crisoterapia parenteral se produce proteinuria entre un 2 y un 10 % de los enfermos (7,1 % en nuestra serie), con un rango nefrótico en un 10-30 % de los mismos (9 % en nuestros casos)^{3,16}; si bien los primeros resultados de la crisoterapia oral sugieren una menor incidencia de nefrotoxicidad, existen al menos 2 casos de proteinuria masiva inducidos por «auronafin» con regresión del síndrome nefrótico al suspender el fármaco^{5,17}, uno de ellos estudiado en nuestro país con una perfecta documentación histológica de nefropatía membranosa⁵. La dosis necesaria para que aparezca la proteinuria es muy variable, oscilando las cifras de la literatura entre 10 y 6.000 mg., con un promedio de 1.550 mg. y una duración entre 2 semanas y 6 años^{16,18-20}. En los 4 casos de nuestra serie documentados histológicamente las dosis oscilaron entre 480 y 1.900 mg., con un promedio de 1.050 mg. y una duración del tratamiento entre 2 y 21 meses, con remisión clínica entre 6 meses y un año después de la suspensión del mismo. No hubo ninguna correlación entre la severidad del cuadro clínico y la duración del tratamiento o la dosis total administrada, lo cual coincide con los datos de otros autores¹⁶. Tampoco pa-

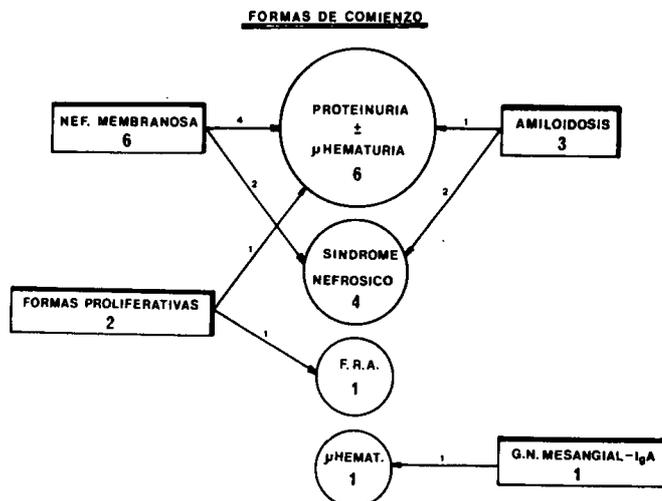


Fig. 1.—Relación entre la forma de comienzo de la nefropatía que motivó la realización de biopsia renal y los resultados histológicos obtenidos.

rece haber relación entre la aparición de nefropatía o la severidad de la misma y los niveles séricos o urinarios de oro, lo cual sugiere un mecanismo de hipersensibilidad para explicar el daño renal^{16,21}. Se ha conseguido inducir experimentalmente una nefropatía membranosa en ratas y cobayas^{4,22} mediante la administración de oro a dosis terapéuticas. En el hombre, tras la inyección de oro, éste se une a la albúmina circulando en forma de complejos, filtrándose en pequeñas cantidades por el glomérulo y reabsorbiéndose por el túbulo donde se deposita formando cuerpos de inclusión²³⁻²⁵. El oro inorgánico es un tóxico renal potente que puede provocar lesión tubular y fibrosis intersticial con liberación de antígenos del epitelio tubular renal¹⁴, cuya presencia se ha detectado en el suero de un enfermo con proteinuria tratado con oro²⁶ y en eluidos de riñón de cobaya²², si bien no se ha conseguido demostrar en los depósitos glomerulares de la nefropatía membranosa inducida por oro en el hombre²⁷. Esta liberación de antígenos del epitelio tubular renal tiene probablemente implicaciones patogénicas importantes en el desarrollo de la nefropatía inducida por oro al dar lugar a una glomerulonefritis similar a la experimental tipo Haymann^{20,26,28}; al mismo tiempo su presencia en orina, junto con otros marcadores de disfunción tubular como el antígeno de la membrana basal tubular y la beta-2-microglobulina durante meses e incluso años después de la suspensión del tóxico¹⁴, pone de manifiesto la posible persistencia del mecanismo patogénico responsable de la lesión renal y la eventualidad de que el oro pueda estar implicado en la inducción de una nefropatía membranosa incluso después de su suspensión^{10,28}.

Se ha descrito una clara asociación entre la presencia de los aloantígenos HLA-B8 y DR3 y la aparición de proteinuria y en general reacciones secundarias a la administración de oro y D-penicilamina^{29,30}. De nuestros 5 casos de nefropatía membranosa presuntamente secundaria a estos fármacos, 2 eran portadores del aloantígeno B8 y uno del DR3.

Algunos autores han señalado que enfermos tratados con oro en los que aparece proteinuria pueden no tener un sustrato morfológico de nefropatía membranosa, sino simplemente una proliferación mesangial en microscopia óptica sin depósitos en la inmunofluorescencia ni microscopia electrónica^{4,18}. En cualquier caso, en comparación con otras nefropatías membranosas, la inducida por oro suele cursar con lesiones más segmentarias y menos marcadas, casi siempre indetectables a microscopia óptica e incluso con inmunofluorescencia en casos aislados^{4,10,15,18}. De hecho en 2 de nuestros enfermos el diagnóstico se ha realizado por microscopia electrónica únicamente.

En 1977, SAMUELS y cols.¹⁰ publicaron una serie de 8 enfermos con artritis reumatoide y nefropatía membranosa, de los que al menos 2 no habían recibido penicilamina ni sales de oro y en otros 3 existía un intervalo considerable entre la crisoterapia y la aparición de la proteinuria. Estos autores concluyeron que la artritis reumatoide puede estar etiológicamente asociada con la nefropatía membranosa y que el oro podría simplemente poner de manifiesto una nefropatía ya existente. Si bien esta última afirmación parece excesiva y no ha sido confirmada posteriormente, la existencia de nefropatía membranosa en enfermos con artritis reumatoide sin tratamientos nefrotóxicos parece confirmarse en nuestro enfermo 6, que por otra parte ha sido el único en el que ha persistido la proteinuria al no haber ningún factor desencadenante potencialmente suprimible.

La D-penicilamina es otro fármaco utilizado con cierta frecuencia en la artritis reumatoide y cuya administración se asocia a la inducción de proteinuria en porcentajes variables⁴ con sustrato morfológico habitual de nefropatía membranosa^{4,6,15}. En nuestra serie sólo detectamos un caso de esta patología tras recibir 750 mg. diarios durante 6 meses, lo cual representa una incidencia francamente baja (2,7 %), probablemente porque las dosis empleadas han sido por lo general reducidas y existe cierta evidencia de que con menos de 500 mg/día el peligro de que aparezca proteinuria disminuye notablemente^{21,32}. Al igual que en los enfermos que habían recibido oro, la proteinuria desapareció tras algunos meses de suspender el fármaco. Se ha señalado que la aparición de nefrotoxicidad por oro conlleva un mayor riesgo de desarrollar posteriormente una nefropatía por D-penicilamina²². Sin embargo, en el único de nuestros enfermos en que se dio esta circunstancia de administración sucesiva de fármacos (caso 2), la D-penicilamina a dosis bajas (250 mg/día) no indujo proteinuria de nuevo.

La amiloidosis constituye una conocida complicación de la artritis reumatoide⁸, aunque probablemente sea menos frecuente de lo que se ha venido diciendo clásicamente, y de hecho una gran parte de los casos de insuficiencia renal crónica que se producen en estos enfermos parecen deberse más a nefropatía intersticial y a nefroangioesclerosis que a depósito de amiloide^{2,34}. Curiosamente en los dos casos de nuestra serie en que pudi-

mos seguir la evolución tras la biopsia renal se produjo una remisión clínica con total desaparición de la proteinuria. Sin embargo, ello no es equivalente a la remisión histológica de la amiloidosis renal, y ésta puede existir en ausencia de proteinuria⁸. Se han descrito dos casos de remisión histológica tras tratamiento con prednisona e inmunosupresores³⁵, aunque obviamente no puede descartarse que se tratara tan sólo de la evolución espontánea de la enfermedad.

En la literatura antigua se describían con frecuencia lesiones glomerulares proliferativas como características de la artritis reumatoide, la mayoría procedente de material de autopsia y examinadas con microscopia óptica. DAVIS y cols.³⁶ tras revisar estas publicaciones llegan a la conclusión de que en la mayor parte de los casos se puede explicar la proliferación por la existencia de procesos asociados de tipo infeccioso o diagnósticos diferenciales dudosos con otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico. Realmente los casos bien documentados histológicamente de glomerulonefritis proliferativa en el seno de una artritis reumatoide son muy escasos^{36,37}, lo cual no deja de ser sorprendente en una enfermedad que, entre otras cosas, se caracteriza por la frecuencia con que en ella se encuentran inmunocomplejos circulantes^{38,39}. El caso 11 es totalmente superponible tanto clínica como histológicamente al descrito por DAVIS³⁶, cursando con proteinuria-microhematuria y deterioro progresivo de la función renal, ilustrado en nuestra enferma por las lesiones de esclerosis glomerular y fibrosis intersticial encontradas en la segunda biopsia 3 años después de la detección de la nefropatía.

Salvo en esta enferma con evolución a la insuficiencia renal, no hemos encontrado lesiones intersticiales ni vasculares significativas a diferencia de los hallazgos de otros autores basados en datos de autopsia².

En el caso del paciente 12 el cuadro histológico corresponde a una enfermedad de Berger, cuya asociación con la artritis reumatoide no hemos encontrado descrita (aunque sí con la espondilitis anquilosante⁴⁰) y probablemente se trata de la concurrencia al azar de dos procesos relativamente frecuentes en la población general.

En suma, las lesiones renales relacionadas de alguna manera con la artritis reumatoide son muy variadas y difícilmente predecibles por el cuadro clínico. La biopsia renal condiciona en gran parte de los casos decisiones pronósticas y terapéuticas importantes, lo cual hace aconsejable mantener unos criterios amplios de realización en los enfermos con artritis reumatoide y afectación renal.

BIBLIOGRAFIA

1. SALOMON, M. I.; GALLO, G.; POON, T. P.; GOLDBLAT, M. V., y TCHERTKOFF, V.: «The kidney in rheumatoid arthritis». *Nephron*, 12: 297-310, 1974.
2. RAMIREZ, G.; LAMBERT, R., y BLOOMER, H. A.: «Renal pathology in patients with rheumatoid arthritis». *Nephron*, 29: 124-126, 1981.
3. VAAMONDE, C. A., y HUNT, F. R.: «The nephrotic syndrome a complication of gold therapy». *Arthritis Rheum.*, 13: 826-834, 1970.
4. HALL, C. L.: «Gold and D-penicillamine induced renal disease». En

- The Kidney and Rheumatic Diseases*. Ed. por Bacon & Hadler, Butterworths Int. Med. Rev. Londres, p. 246, 1982.
5. PLAZA, J. J.; HERRERO, G.; BARAT, A.; LOUTAIF, J. L.; HERNANDO, L.; VALLADO, P., y OLIVA, H.: «Membranous glomerulonephritis as a complication of oral gold therapy». *Ann. Int. Med.*, 94: 563-564, 1982.
 6. ROSS, J. H.; MCGINTY, F., y BREWER, D. G.: «Penicillamine nephropathy». *Nephron*, 26: 184-186, 1980.
 7. COVE-SMITH, R.: «Analgesic nephropathy: pathogenesis, clinical features and association with rheumatoid arthritis». En *The Kidney and Rheumatic Diseases*. Ed. por Bacon & Hadler, Butterworths Int. Med. Rev. Londres, p. 228, 1982.
 8. TRIBE, C. R., y MACKENCIE, J. C.: «Amyloidosis». En *The Kidney and Rheumatic Diseases*. Ed. por Bacon & Hadler, Butterworths Int. Med. Rev. Londres, p. 297, 1982.
 9. BOYLE, J. A., y BUCHANAN, W. W.: *Clinical Rheumatology*. Ed. por F. A. Davis Co. Philadelphia, p. 160, 1970.
 10. SAMUELS, B.; LEE, J. C.; ENGLEMAN, E. P., y HOPPER, J.: «Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis: relationship to gold therapy». *Medicine*, 57: 319-327, 1977.
 11. «Clinico-pathologic conference». *Am. J. Med.*, 70: 569-578, 1981.
 12. «Diagnostic criteria for population studies». *Bull. Rheumat. Dis.*, 13: 291-292, 1962.
 13. MAMPASO, F.; GONZALO, A.; TERUEL, J.; LOSADA, M.; GALLEGÓ, N.; ORTUÑO, J., y BELLA, C.: «Mesangial deposits of IgM in patients with the nephrotic syndrome». *Clinical Nephrology*, 16: 220-234, 1981.
 14. IESATO, K.; MORI, Y.; UEDA, S.; WAKASHIN, Y.; WAKASHIN, M.; MATSUI, N.; INOUE, S., y YOKUDA, J.: «Renal tubular dysfunction as a complication of gold therapy in patients with rheumatoid arthritis». *Clinical Nephrology*, 17: 46-52, 1982.
 15. NEILD, G. H.; GARTNER, H. V., y BOHLE, A.: «D-penicillamine induced membranous glomerulonephritis». *Lancet*, 2: 1201-1202, 1975.
 16. SILVERBERG, D. S.; KIDD, E. G.; SHNITKA, T. K., y ULAN, R. A.: «Gold nephropathy: a clinical and pathological study». *Arthritis Rheum.*, 13: 812-825, 1970.
 17. REVACH, M.; FREED, R. L., y EHRlich, G. E.: «Reversible proteinuria as a complication of oral gold therapy». *Arthritis Rheum.*, 22: 1417-1418, 1979.
 18. TORNROTH, T., y SKRIFVARS, B.: «Gold nephropathy: prototype of membranous glomerulonephritis». *Am. J. Pathol.*, 75: 573-584, 1974.
 19. DAVIES, D. J.; DOWLING, J., y XIPELL, J.: «Gold nephropathy». *Pathology*, 9: 281-288, 1977.
 20. SKRIFVARS, B. V.; TORNROTH, T. S., y TALLQUIST, G. N.: «Gold induced immune-complex nephritis in sero-negative rheumatoid arthritis». *Ann. Rheum. Dis.*, 36: 549-556, 1997.
 21. GOTTLIEB, N. L.; SMITH, P. M., y SMITH, E. M.: «Pharmacodynamics of 197 Au, 195 Au labeled aurothiomalate in blood: correlations with a course of rheumatoid arthritis, gold toxicity and gold excretion». *Arthritis Rheum.*, 17: 171-183, 1974.
 22. VEDA, S., y WAKASHIN, Y.: «Gold nephropathy in guinea pigs». (A). Proc. VII. Int. Congress of Nephrology, K5, 1978.
 23. YAROM, R.; STEIN, H.; PETERS, P. D.; SLAVIN, S., y HALL, T. A.: «Nephrotoxic effect of parenteral and intraarticular gold». *Arch. Pathol.*, 99: 36-43, 1975.
 24. VIOL, G. W.; MINIALLY, J. A., y BISTRICKI, T.: «Gold nephropathy». *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 101: 635-640, 1977.
 25. TUBBS, R. R.; VALENZUELA, R.; MCCORMACK, L. J.; POHL, M. A., y BARENBERG, S.: «Gold nephropathy». *N. Engl. J. Med.*, 296: 1413-1414, 1977.
 26. PALOOSUE, T.; PROVOST, T. T., y MILGROM, F.: «Gold nephropathy. Serologic data suggesting an immune complex disease». *Clin. Exp. Immunol.*, 25: 311-318, 1976.
 27. WHITWORTH, J. A.; LEIBOWITZ, S.; KENNEDY, M. C.; CAMERON, J. S.; EVANS, D. J.; GLASSOCK, R. J., y SCHOENFELD, L.: «Absence of glomerular renal tubular epithelial antigen in membranous glomerulonephritis». *Clinical Nephrology*, 5: 159-162, 1976.
 28. SKRIFVARS, B.: «Hypothesis for the pathogenesis of sodium aurothiomalate (Myocrisin) induced immune complex nephritis». *Scand. J. Rheumatology*, 8: 113-118, 1979.
 29. PANAGI, G. S.; WOOLEY, P., y BATCHELOR, J. R.: «Genetic basis of rheumatoid disease: HLA antigens, disease manifestations and toxic reactions to drugs». *Br. Med. J.*, 2: 1362-1328, 1978.
 30. WOOLEY, P. A.; GRIFFIN, J.; PANAGI, G. S.; BATCHELOR, J. R.; WELSH, K. I., y GIBSON, T. J.: «HLA-DR antigens and toxic reactions to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis». *N. Engl. J. Med.*, 303: 300-302, 1980.
 31. DAY, A. T.; GOLDING, J. R.; LEE, P. N., y BUTTERWORTH, A. D.: «Penicillamine in rheumatoid disease, a long term study». *Br. Med. J.*, 1: 180-183, 1974.
 32. HILL, H. F.; HILL, A. G.; DAY, A. T.; BROWN, R. M.; GOLDING, J. R., y LYLE W. N.: «Maintenance dose of penicillamine in rheumatoid arthritis: a comparison between standard and response-related flexible regime». *Ann. Rheum. Dis.*, 38: 429-433, 1979.
 33. HALLA, J. T.; CASSADY, J., y HARDIN, J. G.: «Sequential gold and penicillamine therapy in rheumatoid arthritis». *Am. J. Med.*, 72: 423-426, 1982.
 34. ISOMAKI, H. A.; MUTRU, O., y KOOTA, K.: «Death rate and causes of death in patients with rheumatoid arthritis». *Scand. J. Rheum.*, 4: 205-208, 1975.
 35. FALCK, H. M.; TORNROTH, T.; SKRIFVARS, B., y WEGELIUS, P.: «Resolution of renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis». *Acta. Med. Scand.*, 205: 651-656, 1979.
 36. DAVIS, J. A.; COHEN, A. N.; WEISBART, R., y PAULUS, H. E.: «Glomerulonephritis in rheumatoid arthritis». *Arthritis Rheum.*, 22: 1018-1023, 1979.
 37. MEYERS, A. M.; LEWIN, J.; KRAUT, P.; COHEN, J., y MILNE, F. J.: «Rheumatoid arthritis and glomerulonephritis (A)». *Kidney Int.*, 16: 89, 1979.
 38. GLASSOCK, R. J., y COHEN, A. H.: «Secondary glomerular diseases». En *The Kidney*. Ed. por Brenner & Rector. W. B. Saunders Co., p. 1522, 1981.
 39. MCDUFFIE, F. C.: «Immune complexes in rheumatic disease». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 62: 37-43, 1978.
 40. BAILEY, R. R.; BURRY, A. F.; MCGIVEN, A. R.; KIRK, J. A.; LAING, J. K., y MOLLER, P.: «A renal lesion in ankylosing spondylitis». *Nephron*, 26: 171-173, 1980.