



Papel del patólogo en la nefrología

E. Vázquez Martul

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Juan Canalejo.

INTRODUCCIÓN

Resumir de forma concisa y clara cual es el papel del patólogo en la nefrología es una tarea difícil, dada la gran extensión e importancia que la anatomía patológica ha tenido, tiene y tendrá en el desarrollo de la nefrología. Por consiguiente, el reto es doble: por una parte sintetizar todos aquellos campos en los que la anatomía patológica es fundamental en la nefrología y en segundo lugar determinar cual es el nivel de exigencia que la nefrología actual nos viene demandando y nos va a demandar en un futuro próximo a los patólogos que con especial dedicación nos venimos dedicando a este campo tan especial de la anatomía patológica que exige no sólo un conocimiento técnico sino también una actitud del patólogo abierta a la clínica.

LA ENFERMEDAD RENAL. UNA PATOLOGÍA EN AUJE

Para seguir un guión lógico que nos ayude a desgranar el papel del patólogo en la Nefrología, la primera dificultad que abordamos es resumir todas aquellas áreas de una extensa lista de procesos y enfermedades renales en las que el patólogo juega un papel preponderante. Sería un mensaje erróneo limitar dicho papel exclusivamente al estudio de enfermedades glomerulares como sería también equivocado limitarnos a desplegar clasificación tras clasificación que están perfectamente plasmadas en cualquier tratado de medicina. Tampoco es el lugar, aunque las formas lo aconsejarían, intentar hacer una revisión histórica de donde empieza y en donde acaba el papel de la anatomía patológica en relación con la patología renal. Únicamente citaremos como ejemplo aquellos campos que considero interesantes como son: enfermedades glomerulares primarias o idiopáticas, enfermedades sistémicas con repercusión renal, enfermedades túbulo intersticiales, enfermedades hereditarias-metabólicas, enfermedades hematológicas, los grandes síndromes pulmonares o hepáticos en los que el riñón es partícipe, la patología del injerto renal en el trasplante sin incluir para no extendernos toda la patología quirúrgica renal.

Todo esta gran área de la medicina que ocupa extensos capítulos no sólo de los tratados de nefrología sino también de medicina interna, tienen una repercusión en la anatomía patológica ya que constituyen enfermedades de gran impacto en el diagnóstico, en general son procesos graves con gran morbilidad y mortalidad, que lógicamente son causa a su vez de preocupación sanitaria y social, amén de un alto coste sanitario^{1,2}. Únicamente tres datos que considero importantes: primero decir que la prevalencia de enfermedad renal crónica es de un 11-20% de la población en países occidentales^{1,4}. Segundo que la enfermedad renal, es un factor de riesgo independiente de muerte⁵. Tercero que el enfermo renal, por la complejidad de su tratamiento requiere cuidados especiales que se traduce en una media de hospitalización de 14 días/año^{6,7}.

El costo de los programas de enfermedad renal crónica ha sido en USA, en 1999 de 18 billones de dólares y alcanzará la cifra de 28 billones en el año 2010, con lo que se ha convertido en uno de los problemas más importantes de salud pública en aquel país^{1,2}. En España más de 20.000 pacientes en insuficiencia renal crónica están en un programa de diálisis con un incremento anual de 5.000 pacientes/año⁸. Pero el margen de estas cifras, que por otra parte encuadran muy bien el interés del tema, hay un dato que como patólogo no debemos pasar por alto y es que entre un 20-50% de los pacientes que llegan a una situación de enfermedad renal terminal, no tienen un estudio biopsico.

ABORDAJE POR PARTE DEL PATÓLOGO. NIVELES DE ACTUACIÓN Y DE CONOCIMIENTO

El riñón por su función es un órgano de estructura y función compleja con gran repercusión en la homeostasis general del organismo y muy relacionado con otros sistemas tales como sistema cardiovascular, hepático y respiratorio. Es importante por no decir fundamental para cualquier estudioso en el tema acercarse a la fisiología e histología renal y al mismo tiempo tender una mano a la medicina interna si queremos llevar a cabo una correlación clínico-patológica imprescindible en nefrología. Esto es totalmente cierto, sobre todo si queremos acercarnos a la nefrología no como un mero observador de

la lesión para hacer un diagnóstico sino si deseamos profundizar en el diagnóstico diferencial, mecanismos fisiopatológicos, y lo que es muy importante, en la correlación clínica y en el pronóstico que nos obligarán a conocer todos aquellos mecanismos que toman parte en la progresión de la enfermedad renal⁹⁻¹¹.

En la historia de la patología renal debemos destacar cinco hitos muy relevantes que han facilitado su abordaje por parte del patólogo. En primer lugar, y sin género de duda, ha sido la gran aportación del microscopio óptico, herramienta que todos los patólogos debemos en gran parte, por no decir todo nuestro conocimiento. En segundo lugar la instauración de la biopsia renal por aguja que ha liberado de los «sótanos» al patólogo y lo ha aproximado a la «luz» de la correlación clínico patológica y sobre todo su gran utilidad en el diagnóstico, en el tratamiento y seguimiento del paciente. En tercer lugar el descubrimiento y posterior aplicación de la inmunofluorescencia que nos ha permitido una aproximación a los mecanismos patogénicos preferentemente de la enfermedad glomerular, pero también vascular y túbulo intersticial. En cuarto lugar la utilización del microscopio electrónico que a pesar de su declive en la patología quirúrgica consecuencia de la aplicación inmunohistoquímica, en la nefropatología continúa liderando un puesto en el conocimiento y diagnóstico de la enfermedad renal. Por último y más recientemente la aplicación de técnicas de biología molecular que han abierto otro campo de incalculable repercusión para el futuro de la anatomía patológica y de la nefrología y por consiguiente del patólogo interesado en la patología renal.

El primer eslabón, el microscopio óptico, nos ha permitido y nos sigue facilitando una tarea imprescindible que no por simple deja de ser importante y es acercar la lesión a la mente para poder clasificarla correctamente. No es el momento de enumerar todos los logros que el microscopio óptico ha tenido en este campo únicamente nos limitaremos a decir que cualquier clasificación de las enfermedades renales es obligado el conocimiento de las características histopatológicas de las lesiones glomerulares, túbulo intersticiales y vasculares que son los tres principales compartimentos que constituyen el parénquima renal. Pero lo que es más importante como mensaje en la formación de nuevo patólogo es transmitir que el glomérulo, el túbulo o el vaso, responden ante una agresión siguiendo, aunque no siempre, unos parámetros básicos histopatológicos que nos permiten clasificar primero la lesión y después la enfermedad. En el plano didáctico no podemos olvidarnos que el tronco del árbol son los

patrones básicos que en patología glomerular limitaremos a patología del mesangio, de las membranas o patología mixta membrana y mesangio; y las ramas son aquellas alteraciones que cualifican los anteriores patrones también llamadas lesiones cualificantes entre las que debemos recordar: presencia de semilunas, leucocitos, trombos, necrosis fibrinoide, esclerosis, fibrosis y un largo etc., que nos indicarán si la enfermedad está en una fase aguda susceptible de tratamiento, en fase crónica o en fase terminal e irreversible.

La inmunofluorescencia en patología renal mantiene su total vigencia a pesar de la utilización de la inmunohistoquímica. La razón fundamental, en contraposición de lo que ocurre en patología quirúrgica tumoral o linfóide, es que en el riñón sigue interesando la estructura y el compartimento, más que la célula implicada, el tipo de depósito y su distribución espacial más que intracelular. La inmunofluorescencia es imprescindible para una correcta clasificación de la enfermedad glomerular, vascular o túbulo intersticial, sea esta primaria o secundaria. No sólo el patrón de distribución sino también el tipo de inmunoglobulina, fracción del complemento o cadenas ligeras nos van a permitir hacer la mayoría de los diagnósticos histopatológicos de las enfermedades renales más frecuentes. Valga por ejemplo la importancia de los depósitos de IgA para hacer un diagnóstico de enfermedad de Berger nombre del descubridor y gran impulsador de la inmunofluorescencia renal¹², depósitos preferentes de C3 para el diagnóstico de glomerulonefritis mesangiocapilar, depósitos lineales para el diagnóstico de enfermedad por presencia de autoanticuerpos anti-membrana basal glomerular, depósitos de IgM en una forma especial de síndrome nefrótico, e incluso la negatividad de los depósitos que nos permite el diagnóstico de glomerulonefritis extracapilares Pauci-Inmunes.

La aplicación del microscopio electrónico nos señala un siguiente nivel de estudio que también es imprescindible en el diagnóstico de gran cantidad de enfermedades renales. El diagnóstico de la intensa lesión pedicular en el síndrome nefrótico idiopático, los depósitos preferentemente mesangiales en la enfermedad con depósitos de IgA o de IgM, los depósitos preferentemente subendoteliales y mesangiales junto con la reduplicación de la membrana basal glomerular en las glomerulonefritis mesangiocapilares, la presencia de depósitos densos en la glomerulonefritis mesangiocapilar tipo II, la intensa patología endotelial con desarrollo de lesión en la membrana basal en la microangiopatía trombótica, la identificación de depósitos a nivel subendotelial como signo de actividad lúpica, los depósitos fibri-

lares de amiloide en la amiloidosis y lo que es más importante su diferenciación de la glomerulonefritis fibrilar no amiloidótica que junto con la glomerulonefritis inmunotactoide han sido las nuevas entidades incorporadas gracias precisamente a la utilización sistémica del microscopio electrónico. Pero para ser justos tampoco podemos olvidar al síndrome de Alport, al síndrome de membranas basales finas, enfermedades metabólicas como la enfermedad de Fabry y una larga lista en las que el estudio ultraestructural o es imprescindible o es muy aconsejable si queremos hacer un diagnóstico correcto.

El patólogo interesado en la nefrología tampoco puede olvidar un acercamiento clínico a los grandes síndromes sus causas y su patología, tales como síndromes hematóxicos, síndromes nefróticos, fracaso renal agudo, glomerulonefritis rápidamente progresivas así llamadas por su rápida evolución hacia el fracaso renal y caracterizadas por la presencia de semilunas. Esta última entidad, a su vez muy relacionadas con el síndrome vasculítico p/c-ANCA, constituyen una verdadera emergencia, no sólo por su gravedad sino por la importancia de realizar un diagnóstico anatomopatológico precoz que facilite la indicación de la terapia más adecuada dado que existen claras evidencias que la instauración rápida de inmunosupresión se relaciona con el pronóstico. Pero dentro de este capítulo, debemos resaltar la enfermedad diabética, una de las principales causas de insuficiencia renal crónica y patología vascular, el fracaso hepático agudo y el síndrome hepato-renal cuyo mecanismo patogénico todavía no es bien conocido, la enfermedad hepática crónica, y su relación con la enfermedad crioglobulinémica y el VHC, el síndrome lúpico y su correcta clasificación histopatológica, el mieloma múltiple y su repercusión renal así como entidades emparentadas como la amiloidosis y la enfermedad por depósito de cadenas ligeras. En todos ellos el papel del patólogo experimentado es y seguirá siendo una pieza clave no sólo para un correcto diagnóstico sino para determinar el pronóstico.

EL PATÓLOGO Y LA BIOPSIA RENAL EN EL TRASPLANTE

Cada vez es más importante la participación activa del patólogo en los programas de trasplante renal. En España, país con gran actividad en todos los programas de trasplante especialmente renal, se han trasplantado en el año 2003 un total de 2.131 riñones, ocupando el primer lugar del mundo en tasa de trasplante por millón de población que es de un 48,5¹³. El papel del patólogo debe de estar integra-

do en los equipos multidisciplinares de trasplante no sólo en el seguimiento del paciente sino también en la selección del injerto. No podemos olvidar la extensa lista de espera, aproximadamente de 4.000 pacientes en el último año 2003¹³, a pesar de la gran cantidad de trasplantes realizados que obligan a perfeccionar la selección del órgano del donante aplicando una valoración histopatológica objetiva para disminuir la tasa de órganos desechados sin criterios científicamente contrastados, principal razón de la participación del patólogo. Pero una vez realizado el trasplante el diagnóstico de rechazo agudo túbulo-intersticial, rechazo vascular y rechazo crónico se hace por la biopsia renal ya que los demás métodos de diagnóstico permiten solamente un diagnóstico de aproximación. La participación del patólogo queda demostrada en las diferentes reuniones de expertos de BANFF¹⁴, donde surgen clasificaciones que es necesario conocer para una correcta clasificación de toda la patología en el contexto del injerto renal. Todas las clasificaciones que han surgido preferentemente se centran en el daño tubular, «tubulitis» y daño vascular «endotelitis». Dependiendo de la extensión e intensidad, el rechazo se ha clasificado en grados muy relacionados con el pronóstico y el tratamiento inmunosupresor.

Existen todavía grandes retos a pesar de los avances en este campo como es el diagnóstico del rechazo humoral, dado que no siempre este tipo de rechazo conlleva una expresión histopatológica manifiesta y específica por lo que es necesario la aplicación de nuevos marcadores que permitan un diagnóstico como ocurre con la expresión del C4d¹⁵.

Otro campo difícil es el diagnóstico del rechazo crónico y delimitarlo de otras causas que producen un fracaso crónico del injerto. En esta fase la biopsia es diagnóstica si nos permite identificar la vasculopatía del rechazo crónico muy característica ya que en caso contrario las lesiones de fibrosis y atrofia renal son inespecíficas y exigen la aplicación de cuantimetría que limite al máximo una valoración subjetiva de la biopsia del injerto en esta fase de cronicidad¹⁶. También en este momento es imprescindible la aplicación del microscopio electrónico que junto a la inmunofluorescencia permiten hacer un diagnóstico de glomerulopatía crónica del trasplante o diferentes tipos de enfermedad glomerular renal sea «de novo» o glomerulonefritis de «recidiva» y la más reciente característica descrita como es la «laminaación» de la membrana basal del capilar peritubular considerada como altamente sugestiva de rechazo crónico¹⁷.

Tampoco podemos dejar de citar otros diagnósticos en los que el patólogo contribuye con su conocimiento a delimitar enfermedades de origen in-

feccioso en gran parte de origen vírico debido al estado de inmunodepresión del paciente como son las lesiones producidas por CMV, EBV, virus del herpes (HHV-8) y VHB-C¹⁸⁻²⁰, procesos todos ellos en los que son necesarios estudios a nivel inmunohistoquímico e incluso aplicando la biología molecular ya que un correcto diagnóstico es de vital importancia no sólo para el pronóstico del injerto sino, y lo que es más importante, para la supervivencia del paciente ya que su diagnóstico exigirá un cambio drástico en el tratamiento.

PATÓLOGO Y EL FUTURO EN NEFROLOGÍA

Sin duda alguna, el futuro de la anatomía patológica en este campo, pasa por dos frentes: implicación del patólogo y los servicios de anatomía patológica en el conocimiento de la lesión a nivel molecular-genético, integración del patólogo en equipos multidisciplinarios en relación con enfermedades renales de gran impacto sanitario tales como enfermedad renal terminal, enfermedad cardiovascular y renal.

Cada día son más numerosas las aportaciones a las reuniones científicas de trabajos basándose en la biología molecular. Hace solamente 5 años, eran mínimas y se limitaban a algunas aportaciones a nivel experimental. La biología molecular no sólo es importante como conocimiento del eslabón más elemental de la enfermedad, sino también para un mejor entendimiento de los mecanismos etiopatogénicos para una aplicación terapia-génica, sobre todo en enfermedades metabólicas-genéticas, como la Enfermedad de Fabry²¹, pero todavía más importante para conocer cuales son los factores que están implicados en la progresión de la enfermedad renal. El papel de la angiotensina II, ACE (angiotensin converting enzyme), PDGF (Platelet derived growth factor) FLPA (Spotting lipophosphating acid), IGF (Insulin growth factor), endotelina, óxido nítrico, ICAM, VICAM y especialmente la identificación de citokinas o genes relacionados con la fibrosis intersticial, o moléculas importantes para la función de los podocitos tales como synaptopodina, alfa-actina, nephrina, podocina, moléculas que pueden ser determinantes para la función glomerular y que pueden ser estudiadas utilizando técnicas de RT-PCR²²⁻²⁶.

No nos podemos olvidar de que la insuficiencia renal aguda o crónica, como se dijo en la introducción, es un grave problema de salud pública a pesar de la instauración de programas de trasplante renal dado que la demanda de órganos es muy superior a la oferta y el costo sanitario de las enfermedades renales es de las más altas de todo el pa-

norama de la salud pública, sin contar las implicaciones entre enfermedad renal y enfermedad cardiovascular^{5,6,27} que realza todavía más el gran campo de futuro para el patólogo que quiere implicarse en este reto que es el conocimiento de la enfermedad renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. US Renal Data System 2001. Annual Data Report: Atlas of End Renal Stage Disease in the United States. Bethesda MA, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease 2001.
2. US Renal Data System 2000. Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institute of Health 2000.
3. Coresh J, Brad CA, Greene T y cols.: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adults US population. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 41: 1-12, 2003.
4. Obrador GT, Pereira JG, Kausz A: Chronic kidney disease in the uninitiated states: an underrecognized problem. *Sem Nephrol* 22: 441-448, 2002.
5. Anevakar NS, McMurray JJV, Velásquez EJ y cols: Relations between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351: 1285-1295, 2004.
6. Go AS, Chertow GM, Dongjie Fan MPH, McCulloch CE, Hsu CH: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004.
7. Otero A: La enfermedad renal oculta un problema de Salud Pública. Editorial en *Nefrología* 11: 3, 2004.
8. Comité de Registro de la SEN: Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos correspondientes al año 1999. *Nefrología XXI* 246-252, 2001.
9. Madaio MP: Renal biopsy. *Nephrology Forum. Kidney Internat* 38: 529-543.
10. Reisman L, Dikman S, Churg J, Kupfer S: Renal biopsy: why and when. *Mount Sinai J of Medicine* 63: 178-190, 1996.
11. Giuseppe D'Amico: Tubulointerstitium as predictor of progression of glomerular disease. *Nephron* 83: 289-295, 1999.
12. Berger J, Neuveu T, Morel-Maroger L, Antoine B: Des immunoglobulines et du fibrinogène dans les lésions glomérulaires. In *activités néphrologiques de l'Hôpital Necker*, 1967. vol. Paris, 1967, Flammarion, ed., p. 161.
13. Trasplante renal. Memorias de actividad ONT. *Revista Española de Trasplantes* 13: 56-70, 2004.
14. Racusen L, Kim Solez, Colvin RB y cols.: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Internat* 55: 713-723, 1999.
15. Racusen L, Kim Solez, Colvin RB y cols.: Antibody-mediated rejection criteria and additional to Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplantation* 3: 708, 2003.
16. Nicholson MC, Bailey E, Williams S y cols.: Computerized histomorphometric assessment of protocol renal transplant biopsy specimens for surrogate markers of chronic rejection. *Transplantation* 68: 236, 1999.
17. Ivanyi B: Transplant capillaropathy and transplant glomerulopathy: ultrastructural markers of chronic renal allograft rejection. *Nephron Dial Transplant* 18: 655-660, 2003.
18. Fishman J, Rubin RH: Medical progress: infection in organ-transplant recipient. *N Engl J Med* 338: 1741-1751, 1998.

19. Drachenberg C, Beskow CO, Cangro ChB y cols.: Human polyoma virus in renal allograft biopsies. *Hum Pathol* 30: 970-977, 1999.
20. Masafumi Ito, Hirabayashi N, Yutaka U y cols.: Necrotizing tubulointerstitial nephritis associated with adenovirus infection. *Hum Pathol* 22: 1225-1231, 1991.
21. Siamopoulos KC: Fabry disease: kidney involvement and enzyme replacement therapy. Nephrology Forum. *Kidney Internat* 65: 744-753, 2004.
22. Racusen L: Molecular Techniques in Transplantation. *Transplant Proc* 36: 731-732, 2004.
23. Fogo AB: Regression lines in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 2990-2991, 2003.
24. Striker EC, Patel A, Peten E, Liu ZH, Striker G: Molecular analysis of glomerular disease in renal biopsies: initial results of collaborative international study. The International Study Group for Molecular Study of Kidney Biopsies. *Proc Assoc Am Physicians* 108: 208-217, 1996.
25. Salido E: Nefropatología Molecular. *Rev Esp Patol* 35: 139-150, 2002.
26. Schmid H, Henger A, Cohen CD y cols.: Gene expression profiles of podocyte-associated molecules as diagnostic markers in acquired proteinuric disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 2958-2966, 2003.
27. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler A, Hakim R: The elephant in uremia: oxidant stress as unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Inter* 62: 1624-1538, 2002.