

Amiloidosis renal asociada a depósitos electrondensos subepiteliales

M. ADEVA, M. L. GARCIA MERINO, J. OLIVER, F. VALDES, M. PENEDO, M. D. LORENZO, E. MARTUL * y A. BARRIENTOS.

Servicio de Nefrología. Servicio de Anatomía Patológica *. Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social «Juan Canalejo». La Coruña.

* Servicio de Anatomía Patológica.

RESUMEN

Se describe un caso de artritis reumatoide (AR), que en el seno del tratamiento crisoterápico desarrolla proteinuria importante. La biopsia renal mostró depósito amiloideo permanganato sensible junto a depósitos densos subepiteliales. Se hace énfasis en la necesidad de biopsiar precozmente a los enfermos con AR que desarrollen proteinuria aún en el seno de terapéuticas que como oro o D-penicilamina la pudieran explicar, por la posible coexistencia de otras patologías asociadas, teniendo en cuenta además que la simple retirada de la droga no siempre hace remitir la proteinuria.

Palabras clave: Amiloidosis. Depósitos densos subepiteliales. Nefropatía por sales de oro.

RENAL AMYLOIDOSSIS ASSOCIATED WITH SUBEPITHELIAL ELECTRONDENSE DEPOSITS

SUMMARY

We report a case of nephrotic syndrome in a patient with rheumatoid arthritis (RA) in whom the proteinuria started during gold therapy. The renal biopsy showed amyloid deposit along with electrondense deposits of subepithelial location.

We emphasize the rôle of early renal biopsy in proteinuric AR patients, even when proteinuria could be explained by therapies such as gold or D-Penicillamine, to distinguish the several renal pathologies that can be associated.

Key words: Amyloidosis. Electrondense subepithelial deposits. Goldnephropathy.

INTRODUCCION

La aparición de proteinuria en una artritis reumatoide (AR) es testimonio de una afectación renal que puede tener distintas causas y diferentes expresiones morfológicas. Así, puede ser debida al desarrollo de amiloidosis secundaria, tipo AA¹⁻³. A nefropatías intersticiales a su vez ocasionadas por agentes bacterianos o analgésicos⁴ o producidas por drogas^{5,6}, como las sales de oro, que tienen un potente efecto tóxico sobre las células tubulares⁷. En la AR se ha descrito un aumento significativo en la incidencia de glomerulonefritis membranosa aún en aquellos casos no tratados con oro o

penicilamina. Este mismo tipo de glomerulonefritis se presenta entre el 2 y 30 % de los enfermos tratados con esas drogas^{8,9}. También se han visto en relación con oro y penicilamina glomerulonefritis mesangiales y proliferativas focales con o sin necrosis del ovillo⁸. Asimismo, con D-penicilamina se han referido síndrome de Goodpasture y síndrome «lupus like»⁸. Se han descrito también vasculitis con afectación renal¹ y por fin la lesión renal puede ser debida a nefroangioesclerosis. Por todo ello, es importante saber exactamente cuál es el tipo de lesión subyacente en el riñón de un enfermo con AR que presenta proteinuria dado que el pronóstico de las distintas causas de la misma es diferente.

Presentamos un caso curioso de asociación de amiloidosis con depósitos densos extramembranosos en un enfermo con AR previamente tratado con sales de oro. Este enfermo ejemplifica la conveniencia de efectuar biopsia renal aún en casos en los que la proteinuria aparece en pleno tratamiento con drogas que la pudieran ocasionar, dada la posible coexistencia de otra patología.

Recibido: 28-IX-1983.
En forma definitiva: 2-II-1984.
Aceptado: 14-II-1984.

Correspondencia: Dr. M. Adera.
Servicio de Nefrología.
C. S. «Juan Canalejo».
Las Jubias.
La Coruña.

PRESENTACION DEL CASO

Enferma de 55 años de edad que comenzó hace 6 años con artralgias de articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas acompañadas de rigidez matutina, posteriormente refiere dolores en región cervical y afectación simétrica de hombros, muñecas, tobillos y rodillas con signos ocasionales de flogosis articular. En 1979 la enferma es diagnosticada de AR. Desde abril hasta julio de 1980 es tratada con sales de oro, habiendo recibido una dosis total oral en esa época de 550 mg. Un año después, en julio de 1981, la enferma recibe de nuevo crisoterapia administrándose una dosis oral de 700 mg. hasta noviembre de ese mismo año. Con posterioridad la enferma no recibió oro. En ningún momento de su evolución fue tratada con penicilamina. Durante la última etapa de crisoterapia presentó proteinuria, que fue aumentando progresivamente hasta alcanzar rango de síndrome nefrótico. Por ese motivo se indicó biopsia renal.

La analítica en esa fecha era la siguiente: Hto. 36 %, VSG: 112, proteínas totales: 5,8, albúmina: 1,88, alfa-1: 0,24, alfa-2: 1,43, beta: 0,74, gamma: 1,52. Proteinuria de 24 horas: 5,3 g. Sedimento 40-60 hematíes/c., 8-10 leucocitos/c. Recuento Addis: 414.691 hematíes/min., 28.828 leucocitos/min., no cilindros. Látex positivo. Waler Rosse positivo a 1/160. HLA A-2, A-3, B-7, B-12. La función renal, lípidos, triglicéridos, colesterol y el resto de los estudios analíticos se encontraron dentro de los límites normales. Los estudios radiológicos fueron compatibles con AR. La urografía i.v. fue normal.

Se realiza biopsia renal en la que se objetiva: el fragmento que correspondía a microscopio óptico fue fijado durante 4 horas en Dubosq-Brazil y posteriormente en alcohol de 70° hasta su inclusión en parafina. Las secciones (3 micras) fueron teñidas con hematoxilina, eosina, tricómico de Masson, PAS, plata metanamina, orceína, rojo Congo y tioflavina.

El material para estudio con microscopio electrónico fue fijado en glutaraldehído 3 % durante 2 horas, lavado en tampón fosfato pH 7,2, posteriormente posfijado en tetraóxido de osmio al 2 %. Previo lavado en tampón fosfato, fue teñido con uranilo 2 %. Las secciones se cortaron con ultramicrotomo LKB.

En el segmento de IF no había glomerulos, no realizándose las técnicas habituales.

Resultados M. óptico: La lesión fundamental glomerular consistía en la presencia de material amorfo ligeramente eosinófilo y localizado preferentemente a nivel mesangial. Existía engrosamiento segmentario y focal de paredes capilares. Dicho material mesangial fue negativo con tinciones de plata metanamina, metacromático y positivo con rojo Congo y fluorescente con tioflavina, por lo que se identificó como amiloide. También algunos vasos mostraban depósitos de amiloide. A nivel túbulo-intersticial existían pequeñas áreas de fibrosis, túbulos atróficos y componente inflamatorio linfocitario.

Resultados M. electrónica: El estudio ultraestructural confirmó la presencia de amiloide, observándose que dichos depósitos estaban constituidos por fibrillas de 7-10 nanomicras de diámetro no ramificadas que se disponían en bandas entrecruzadas (Fig. 1). La localización de amiloide era preferentemente mesangial, aunque también se observaba a nivel subendotelial y subepitelial, con despegamiento segmentario del revestimiento pedicular. En algunas membranas basales existían evidentes depósitos electrondensos subepiteliales (Fig. 2).

En las subsiguientes revisiones realizadas durante un año la enferma no ha presentado deterioro de la función renal y persiste proteinuria con rango de síndrome nefrótico.

DISCUSION

La incidencia de amiloidosis en AR varía considerablemente en la literatura, apareciendo cifras entre 7 y 60 %

según diversos autores. El dato más importante que debe hacer sospechar al clínico la existencia de la misma es la aparición de proteinuria en un enfermo portador de AR habitualmente de larga evolución. Inicialmente se trata de una proteinuria leve e intermitente que de forma progresiva evoluciona hacia síndrome nefrótico. Posteriormente, y también de forma progresiva, la amiloidosis termina en insuficiencia renal. La amiloidosis que se asocia a la AR es del tipo AA, es decir, sus fibrillas proteicas tienen una composición de aminoácidos similar a la proteína sérica A y se trata de fibrillas amiloideas permanganato sensibles, esto es, los caracteres tintoriales amiloideos desaparecen después del tratamiento con permanganato potásico¹⁰⁻¹².

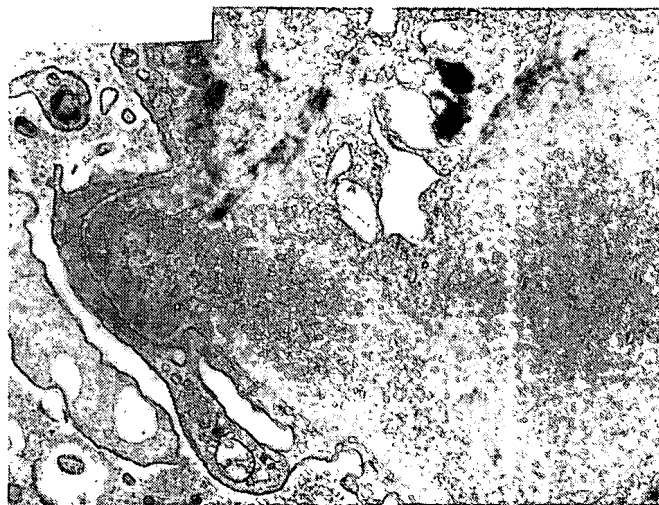


Fig. 1.—Area paramesangial que muestra depósitos fibrilares que corresponden a amiloide (aumentos electrónicos: 11.000).

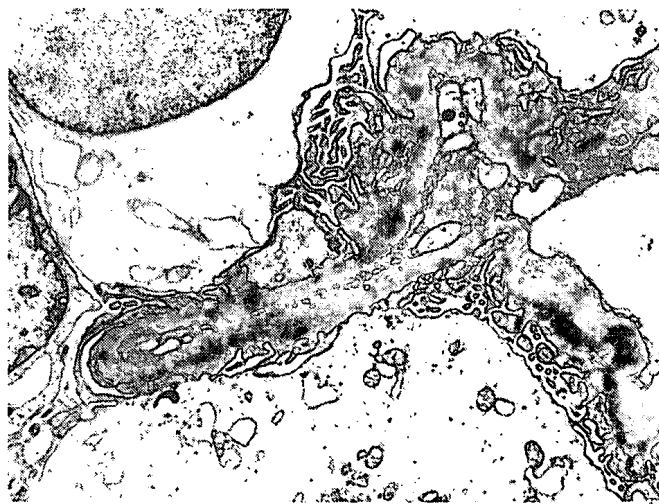


Fig. 2.—Membrana basal con depósitos subepiteliales electrondensos (aumentos electrónicos: 7.000).

Por otra parte, la proteinuria constituye también el índice más importante de la toxicidad renal de las sales de oro que se observa en el 2-10 % de los enfermos tratados. Evoluciona hacia síndrome nefrótico entre 10 y 30 % de los casos y es excepcional el desarrollo de insuficiencia renal. La mayor parte de las veces, la suspen-

sión de las sales de oro tiene como resultado la remisión de la proteinuria; sin embargo, ésta puede persistir o recidivar incluso hasta 3 años después de haber sido retirada la crisoterapia¹.

La lesión renal provocada por el oro es una glomerulonefritis membranosa, con depósitos densos de localización principalmente subepitelial intermembranosa o subendotelial. Los dos últimos depósitos, raros, aparecen en enfermos tratados durante períodos de tiempo prolongados¹. Según algunos autores existe una susceptibilidad genéticamente determinada para el desarrollo de la nefropatía por sales de oro y esta susceptibilidad podría estar ligada al antígeno HLA-DR-W3 y/o HLA-B8 que son más frecuentes en estas personas. Se postulan dos mecanismos fundamentales que podrían explicar las lesiones encontradas en la nefropatía de la crisoterapia. Uno de ellos especula con la posibilidad de que los inmunocomplejos, frecuentemente presentes en la sangre de estos enfermos, puedan ser modificados en su capacidad nefritogénica por la terapéutica, al modificar su tamaño o la proporción antígeno/anticuerpo. Este mecanismo inmunológico fue el antiguamente invocado para explicar la glomerulonefritis membranosa con depósitos granulares de IgG y complemento. Un segundo mecanismo sería el ocasionado por la liberación de antígenos tubulares proximales producido por la acción tóxica de las sales de oro. Estos antígenos darían lugar a la generación «in situ» de una glomerulonefritis membranosa⁵⁻⁸.

La aparición de proteinuria en un enfermo con AR de larga evolución, que ha recibido sales de oro o penicilamina, hace pensar en la existencia de una amiloidosis o de una lesión glomerular por el oro o la penicilamina, sin excluir la posibilidad más remota de que la proteinuria sea debida a una glomerulonefritis asociada a la AR y no secundaria a la terapia.

En estas circunstancias, la práctica de una biopsia renal es conveniente dadas sus implicaciones pronósticas, ya que la nefropatía por sales de oro es una enfermedad benigna que suele remitir una vez suspendida la medicación, mientras que la amiloidosis es una enfermedad grave que suele evolucionar hacia una insuficiencia renal terminal en un período variable de tiempo y hacia una afectación sistémica del organismo; sin embargo, la simple retirada de la crisoterapia en un enfermo portador de AR que presenta proteinuria puede retrasar el diagnóstico de amiloidosis en un momento como el actual en el que existe la posibilidad de tratar esta enfermedad con drogas como el dimetil-sulfóxido o colchicina, las cuales han demostrado cierta eficacia según algunos autores aunque la literatura no es concluyente a este respecto¹³. Por otra parte, la proteinuria causada por la crisoterapia no siempre mejora, y se describe que en un 20 % de los casos no lo hace. El 80 % restante puede tardar varios

años en remitir tras la retirada del oro. Además, como señalábamos arriba, en la AR se ha descrito una mayor incidencia de glomerulonefritis membranosa (20 %) que en la población general¹⁸ en enfermos sin tratamiento con oro o penicilamina, así como otros tipos de glomerulonefritis que también, aunque raramente, se asocian a la AR. Por todo ello, no podemos afirmar absolutamente que los depósitos extramembranosos de nuestra enferma están en relación con las sales de oro, aunque parece lo más probable. Pensamos por lo arriba expuesto que es importante biopsiar precozmente a estos enfermos, ya que nunca se puede tener seguridad de la causa de la proteinuria si no es con la biopsia renal.

Nuestra enferma tiene la curiosidad de la presentación coincidente de amiloidosis junto con depósitos densos extramembranosos verosímilmente consecutivos a la terapéutica con oro. Testimonio de ello es la peculiar microscopia electrónica que muestran las figuras 1 y 2, que pensamos es absolutamente inusual en la amiloidosis renal.

BIBLIOGRAFIA

1. TALAT, H., y FYE, K. H.: «Poliarthritis reumatoide». En *Nefrología*. Ed. J. Hamburger. Ed. Toray, pp. 761-765, 1982.
2. GLASSOCK, R. J., y COHEN, A. H.: «Secondary glomerular diseases». En *The Kidney*. Ed. B. Brenner y F. C. Rector. Ed. Saunders, pp. 1493-1570, 1981.
3. «Etiological factors in the nephrotic syndrome». En *The Kidney. A Clinical Pathological Study*. Ed. P. Kincaid-Smith. Ed. Blackwell, pp. 276-282, 1975.
4. MACKLON, A. F.: «Aspirin and analgesic nephropathy». *Brit. Med. J.*, 1: 597-599, 1974.
5. WATANABE, I.; WHITTIER, F. C.; MOORE, J., y COPPAGE, F. C.: «Gold nephropathy». *Arch. Pathol.*, 100: 632-635, 1976.
6. TUBBS, R. R.; VALENZUELA, R.; McCORMACK, L. J.; POHL, M. A., y BAREN, S. S.: «Gold nephropathy». *New Engl. J. Med.*, 296: 1413-1414, 1977.
7. BRUN, C.; OLSEN, S. T.; RAASCHOV, F., y SORENSEN, A. W. S.: «Renal biopsy in rheumatoid arthritis». *Nephron.*, 2: 65-73, 1965.
8. HALL, C. L.: «Gold and D-penicillamine induced renal disease». En *Kidney and Rheumatic Disease*. Ed. P. A. Bacon y N. M. Hadler. Ed. Butterworth, pp. 246-266, 1982.
9. NEILD, G. H.; GARTNER, H. V., y BOHLE, A.: «D-penicillamine induce membranous glomerulonephritis». *Lancet*, 1: 1201-1203, 1975.
10. GAFNI, J.; SOHAR, E., y ZEMER, D.: «Amiloidosis renal». En *Nefrología*. Ed. J. Hamburger. Ed. Toray, pp. 687-713, 1982.
11. GLENNER, G. G.: «Amyloide deposits and amyloidosis». *New Eng. J. Med.*, 303: 1333-1343, 1980.
12. UBEDA ARANDA, I.: «Amiloidosis: problemática de su clasificación». *Nefrología*, 2: 219-220, 1982.
13. TRIBE, C. R., y MACKENZIE, J. C.: «Amiloidosis». En *The Kidney and Rheumatic-disease*. Ed. por P. A. Bacon y N. M. Hadler. Ed. Butterworth, pp. 298-322, 1982.
14. LEE, J. C.; DUSHKIN, J.; EYRINES, E. J.; ENGELMAN, E. P., y HOPPER, J.: «Renal lesions associated with gold therapy; light and electron microscopic studies». *Arthritis Reum.*, 8: 1-13, 1965.
15. REVACH, M.; FREED, R. L., y EHRICH, G. E.: «Reversible proteinuria as a complication of oral gold treatment». *Arthritis and Reum.*, 22: 1417-1418, 1979.
16. SILVERBERG, D. S.; KIDD, E. L.; SHNITKA, T. H., y ULAN, R. A.: «Gold nephropathy: a clinical and pathologic study». *Arthritis and Reum.*, 13: 815-825, 1970.
17. PLAZA, J. J.; HERRERO, G.; BARAT, A.; LONTAIF, J. J.; HERNANDO, L.; VALLADO, P., y OLIVA, H.: «Membranous glomerulonephritis as a complication of oral gold therapy». *Ann. Intern. Med.*, 97: 4, 563-563, 1982.
18. SAMUELS, B.; LEE, J. C.; ENGELMAN, F. P., y HOPPER, J.: «Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis: relationship with gold-therapy». *Medicine*, 57: 319-327, 1977.