

Amiloidosis renal y lupus eritematoso sistémico sin nefropatía lúpica

J. Fernández Alonso *, M. Ramos **, J. Castilla **, A. Silva *, I. Wichmann ***
M. Torres • y J. Mateos **

* Departamento de Anatomía Patológica.

** Servicio de Nefrología.

*** Sección de Inmunología de la C. Sanitaria Virgen del Rocío, de Sevilla.

• R. Sanitaria Punta de Europa, de Algeciras.

RESUMEN

Una paciente de treinta y dos años de edad, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y títulos elevados de anticuerpos a Ro/SSA y La/SSB, desarrolló un síndrome nefrótico.

En la biopsia renal se demostró la existencia de amiloidosis del tipo secundaria y al microscopio óptico no se observaron cambios proliferativos, necrosis, infiltrados inflamatorios ni cuerpos hematoxilínicos. Los depósitos de IgM y C3 demostrados en la inmunofluorescencia quedaron restringidos a las áreas rojo Congo positivas. Con el microscopio electrónico no se objetivaron depósitos electrodensos ni estructuras microtubulares. No estaba presente ninguna otra enfermedad relacionada con la amiloidosis.

Se plantea una posible relación entre amiloidosis renal y lupus eritematoso sistémico sin nefritis lúpica acompañante.

Palabras clave: **Amiloidosis renal. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Síndrome nefrótico.**

RENAL AMYLOIDOSIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITHOUT RENAL INVOLVEMENT

SUMMARY

A 32-year-old woman with systemic lupus erythematosus and high titres to Ro/SSA and to La/SSB, developed nephrotic syndrome.

Amyloidosis of secondary type and no significant proliferative changes, necrosis, inflammatory infiltrates or hematoxylin bodies were found by light microscopy. By immunofluorescence, the reaction for IgM and C3 was restricted to areas in which Congo red poststaining demonstrated amyloid. By electron microscopy the search for dense deposits and microtubular structures was negative. No other amyloidosis-related disease was present. A possible relation between renal amyloidosis and systemic lupus erythematosus without lupus nephritis is postulated.

Key words: **Renal amyloidosis. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies. Nephrotic syndrome.**

Correspondencia: Dr. M. Ramos Díaz.
Servicio de Nefrología.
C. S. Virgen del Rocío.
41013 Sevilla.

Recibido: 16-I-86.
En forma definitiva: 24-II-86.
Aceptado: 10-III-86.

Introducción

La amiloidosis en el lupus eritematoso sistémico (LES) se asocia frecuentemente a otras enfermedades bien conocidas como predisponentes de amiloide, tales como artritis reumatoide¹, bronquitis purulenta², sarcoma inmunoblástico³ o espondilitis anquilosante⁴. En nuestro conocimiento sólo se han publicado tres casos de amiloidosis renal y LES sin ninguna otra enfermedad relacionada con la amiloidosis⁵⁻⁷. En dos de estos tres casos no existían datos patológicos renales relacionados con LES^{6,7}.

Nosotros presentamos un nuevo caso de amiloidosis renal y LES no complicado. No existían datos inmunológicos ni patológicos de nefropatía lúpica. Se concluye que los casos de LES sin nefritis lúpica pueden relacionarse con la aparición de amiloidosis renal.

Caso clínico

Una mujer de treinta y dos años de edad, con diagnóstico previo de LES, ingresó en nuestro hospital para estudio de síndrome nefrótico.

Había ingresado cinco y dos años antes por cuadro de fiebre, rash malar, fotosensibilidad cutánea, úlceras orales, fenómeno de Raynaud y artritis radiológicamente no erosivas en manos. Los datos inmunológicos mostraban ANA positivo a 1/320, anticuerpos anti-DNA (Crithidia luciliae) negativos, anticuerpos a Ro/SSA positivos a 1/512 (determinados por E. M. Tan, California, USA) y anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles (ENAs en timo de conejo) positivos para La/SSB a título de 1/128 y negativos para Sm y RNP. La inmunofluorescencia de piel mostró banda de IgM en unión dermoepidérmica. No existían anomalías en los análisis urinarios. Ante estos datos clínicos y analíticos se estableció el diagnóstico de LES.

Un año después ingresó nuevamente por sintomatología similar a la previa. Durante su estancia en el hospital desarrolló un episodio de agitación psicomotriz y delirio paranoide, que cedieron con esteroides a dosis altas y plasmaféresis. Durante dicho ingreso se objetivó por primera vez proteinuria de 1,5 g/l. Tras el tratamiento se negativizaron los tests de ANA y anti-La/SSB.

Cuatro meses más tarde ingresó en otro hospital por fiebre y eritrodermia. Se evidenciaron edemas en miembros inferiores, ascitis y datos bioquímicos de síndrome nefrótico. La terapéutica con esteroides e inmunosupresores no mejoró su sintomatología, por lo que se nos remite a nuestro hospital.

A su ingreso, el examen físico objetivaba: facies de luna llena, edemas en miembros inferiores y discreta hepatomegalia. Se detectó anemia normocítica y nor-

mocrómica, sin anomalías en la serie blanca ni plaquetaria. La proteinuria de veinticuatro horas era de 9 g. Proteínas totales de 4,3 g/dl. con albúmina de 2,1 g/dl. Inmunolectroforesis proteica normal. IgG de 400 mg/dl.; IgM de 280 mg/dl.; IgA de 146 mg/dl. Urea y creatinina séricas normales, con aclaramiento de creatinina de 85 cc/mn. En el recuento de Addis no existía microhematuria, leucocituria ni cilindruria. Los tests de inmunocomplejos circulantes, crioglobulinas, factor reumatoide y serología reumática fueron normales o negativos. Niveles de C3, C3PA y C4 dentro de la normalidad. Anticuerpos a ENAs permanecieron negativos. ANA positivo en patrón mixto a 1/80 y anti-DNA negativo. No se estudiaron anti-Ro en esta ocasión. Se descartó en el estudio de histocompatibilidad la existencia de HLA-B27. La radiografía de tórax, urografía y flebografía de venas renales fueron normales. Se practicó biopsia renal percutánea.

La muestra renal se estudió para microscopio óptico (MO), inmunofluorescencia (IF) y microscopio electrónico (ME). Los catorce glomérulos examinados al MO mostraban un material proteináceo afectando de forma segmentaria a áreas mesangiales y capilares. Las tinciones con PAS, tioflavina T y rojo Congo revelaron la existencia de amiloide. El tratamiento previo de éste con permanganato potásico, de acuerdo con métodos previamente descritos⁸, extrajeron completamente el amiloide. No se evidenciaron cambios proliferativos, necrosis, infiltrados inflamatorios ni cuerpos hematocínicos.

Mediante IF se incubaron los cortes con antisueros fluorescentes frente a IgG, IgM, IgA, C3, C4 y fibrinógeno. Los hallazgos fueron positivos para IgM (+++) y C3 (+), siguiendo una distribución en masas nodulares a lo largo de capilares glomerulares y mesangio. La reacción se restringió exclusivamente a las zonas donde las tinciones con rojo Congo habían demostrado amiloide. IgG, IgA, C4 y fibrinógeno fueron negativas.

Al ME se examinaron cuatro glomérulos, demostrándose las características fibrillas de amiloide (figura 1). Afectaban a mesangio y en paredes capilares adoptaban patrón espicular y protruían al espacio capilar en forma de grandes masas de fibrillas distribuidas al azar. La búsqueda de depósitos electrondensos y estructuras microtubulares fue negativa.

Tras establecerse el diagnóstico de amiloidosis se excluyó historia familiar en el interrogatorio.

Discusión

De acuerdo con la Asociación Reumatológica Americana (ARA)⁹, los datos clínicos e inmunológicos de esta paciente —rash malar, fotosensibilidad cutánea, úlceras orales, artritis no erosiva, disturbios

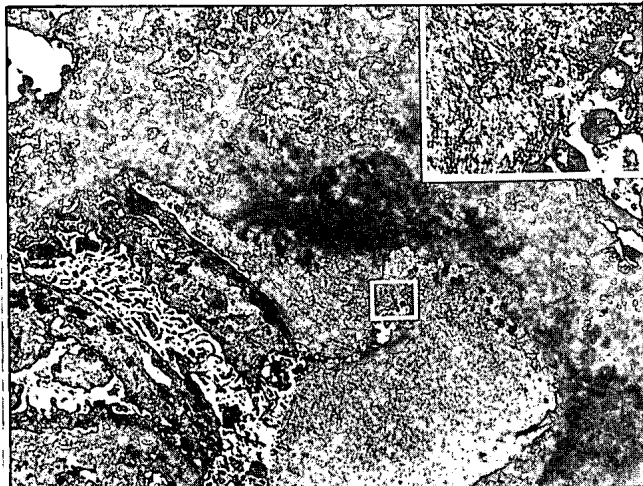


Fig. 1.—Visión panorámica de un área glomerular mostrando grandes masas de amiloide en mesangio, paredes capilares y protruyendo en el espacio capsular ($\times 3.300$). INSET: Detalle de las fibras de amiloide ($\times 6.000$) antes de la reducción.

neuropsiquiátricos y ANA positivos— satisfacen claramente los criterios diagnósticos de LES. Junto a ello, las propiedades de tinción y ultraestructurales del material encontrado en la biopsia renal cumplen los criterios de amiloidosis¹⁰. No existía historia familiar ni otras enfermedades o condiciones asociadas predisponentes de amiloidosis.

La asociación de LES y amiloidosis renal, sin evidencia de cualquier otra enfermedad predisponente, en nuestro conocimiento sólo se ha publicado en tres casos⁵⁻⁷. Este número tan escaso contrasta claramente con la alta incidencia de amiloidosis en otras enfermedades reumatológicas¹¹. Mediante la técnica del permanganato potásico⁸, dos de los casos referidos anteriormente^{6,7} demostraron amiloide del tipo AA característico de la amiloidosis secundaria⁸. Esto mismo ocurrió en nuestro caso.

Diversos autores^{12,13} han publicado que la frecuencia en el LES de aparecer anticuerpos a Ro/SSA es de un 25-30 % y de anti-La/SSB de un 5-10 %, destacando que todos los pacientes con anti-La/SSB tienen también anti-Ro/SSA. La frecuencia de presentación de dichos anticuerpos en el síndrome de Sjögren es mayor (40-50 %), mientras que en otras enfermedades, como la artritis reumatoide, esclerodermia y polimiositis, es tan sólo de un 5-8 %.

La evidencia clínica de nefropatía en el LES se da en un 53 % de pacientes con anti-Ro/SSA, mientras que sólo se ve en un 9 % de aquellos que tienen anti-Ro/SSA y anti-La/SSB asociados. Igualmente, la incidencia de presentación de anti-DNA positivo es de un 77 % de pacientes con anti-Ro/SSA positivos y sólo de un 30 % en pacientes con anti-Ro/SSA y anti-La/SSB asociados¹².

En nuestra paciente se demostró al inicio de su enfermedad clínica la existencia de parámetros serológicos que, como hemos comentado, se asocian a una baja incidencia de nefritis en pacientes con LES, tales como anticuerpos a Ro y La y ausencia de anti-DNA¹²⁻¹⁴.

La nefritis lúpica, definida por hallazgos inmunológicos y/o cambios proliferativos renales que acompañan al LES, estaba ausente en nuestro paciente, al igual que ocurrió en dos de los tres casos anteriormente publicados de LES asociado a amiloidosis, sin ninguna otra enfermedad predisponente^{6,7}. En nuestra paciente, los datos clínicos y biológicos de nefropatía se relacionaron, como la biopsia renal reveló, con la amiloidosis. Los hallazgos de inmunofluorescencia positiva frente a IgM y C3 es común en amiloidosis secundaria sin evidencia de nefritis por inmunocomplejos¹⁵.

Asumiendo que en las biopsias renales de LES la ausencia de lesiones glomerulares es infrecuentemente descrita¹⁶⁻¹⁹, la demostración de amiloidosis como único hallazgo patológico en tres de los cuatro casos descritos, incluyendo el presente, parece un hecho sorprendente. No puede excluirse totalmente el factor casual, dado el escaso número de casos. Nosotros pensamos que la nefritis lúpica podría jugar algún factor de protección frente a la amiloidosis renal. En este sentido convendría aclarar por qué en el LES, una enfermedad con bases patogénicas predisponentes de amiloidosis⁶, esto representa una excepción y parece relacionarse especialmente con los casos sin nefropatía lúpica.

La amiloidosis debe incluirse entre los diagnósticos diferenciales de síndrome nefrótico en LES^{6,7}. Nosotros esperaríamos encontrarla especialmente en pacientes que demuestren un perfil inmunológico indicativo de baja incidencia de nefropatía en LES.

Bibliografía

1. Wegelius O: Amyloidosis of the kidneys, adrenals and spleen as a complication of acute disseminated lupus Erythematosus treated with ACTH and cortisone. *Acta Med Scand* 156:91-95, 1956.
2. King RW y Falls WF Jr: Renal amyloidosis: development in a case of systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 6:497-499, 1976.
3. Schleissner LA, Sheehan WW y Orselli RC: Lupus Erythematosus in a patient with amyloidosis, adrenal insufficiency and subsequent immunoblastic sarcoma. *Arthritis Rheum* 19:249-255, 1976.
4. Webb S, Segura F, Cervantes F, Darnell A, Soriano E, Ribes-Munda M y García Sanmiguel J: Systemic lupus erythematosus and amyloidosis. *Arthritis Rheum* 22:554-556, 1979.
5. Carstens PHB, Ogden LL Jr y Peak WP: Renal amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol* 74:835-838, 1980.
6. Sweet J, Bear BA y Lang AP: Amyloidosis and systemic lu-

J. FERNANDEZ, M. RAMOS, J. CASTILLA,
A. SILVA, I. WICHMANN, M. TORRES y J. MATEOS

- pus erythematosus. *Human Pathol* 12:853-856, 1981.
7. Huston DP, McAdam KPWK, Balow JE, Bass R y De Lellis RA: Amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 70:320-323, 1981.
 8. Wright JR, Calkins E y Humphrey RL: Potassium permanganate reaction in amyloidosis. *Lab Invest* 36:274-281, 1977.
 9. Tan EM, Cohen SA, Fries JF, Masi AT, McShane BJ, Rothfield NF, Shaller JG, Talal N y Winchester RJ: The 1982 Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-1277, 1982.
 10. Glenner GC: The Basis of staining of Amyloid fibers: Their Physico-chemical nature and mechanism of their dye-substrate interaction. In *Progress in Histochemistry and Cytochemistry 13* (Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York, 1981).
 11. Kyle RA y Bayard ED: Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine* 54:271-301, 1975.
 12. Reichlin M: Clinical and immunological significance of antibodies to Ro and La in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:767-772, 1982.
 13. Wasicek CA y Reichlin M: Clinical and serological differences between systemic lupus erythematosus patients with antibodies to Ro versus patients with antibodies to Ro and La. *J Clin Invest* 69:835-843, 1982.
 14. Ballou SP y Kushner I: Lupus patients who lack detectable anti-DNA: Clinical features and survival. *Arthritis Rheum* 25:1126-1129, 1982.
 15. Orfila CL, Rakotoarivony J, Segonds A y Suc J-M: Immunofluorescence study of «non-idiopathic» renal amyloidosis. *Human Pathol* 14:362-367, 1983.
 16. Hill GS: Systemic Lupus Erythematosus and Mixed Connective Tissue Disease. In Hetinstall R.H. *Pathology of the Kidney* (Little, Brown and Company, Toronto, 1983).
 17. Cavallo T, Cameron WR y Lapenas D: Immunopathology of early and clinically silent lupus nephropathy. *Am J Pathol* 81:1-18, 1977.
 18. Tateno S, Kobayashi Y, Shigematsu H y Hiki Y: Study of lupus nephritis: Its classification and the significance of sub-endothelial deposits. *Quart J Med, New Series* LII, 207:311-331, 1983.
 19. Ishikura H, Toshiki T, Yamaguchi J, Kondo N, Tateno M, Aizawa M e Itoh T: Lupus nephritis, clinico-pathology and immunopathology of 80 biopsy cases. *Acta Pathol Jpn* 34:1087-1098, 1984.