



La biopsia en el diagnóstico de la enfermedad pediátrica

Biopsia renal

Dra. Beatriz de León-Bojorge

INTRODUCCIÓN

La biopsia renal es una herramienta muy importante en el abordaje diagnóstico integral de cualquier centro nefrológico, ya que contribuye al manejo adecuado del paciente nefrótico, al identificar diversas enfermedades renales; es una guía en la valoración del pronóstico.

Hasta 1950 el conocimiento de la patología de las enfermedades renales se basaba casi exclusivamente en los estudios de autopsia. Muchas de las lesiones histopatológicas leves no se reconocían, eran considerados cambios postmortem o eran muy difíciles de interpretar debido a la multitud de complicaciones durante los últimos días de vida del paciente.

La excepción para esa época fue el informe en 1946 de Castleman y Smithwick que describió los resultados de biopsias renales tomadas durante una simpatectomía abdominal para tratamiento de la hipertensión arterial. Se llegó a una conclusión importante: que la esclerosis arteriolar renal, era el resultado de la hipertensión y no su causa.

El primero en usar una biopsia percutánea con fines diagnósticos fue Ball en 1934, solamente en tumores renales palpables. Lindblom en 1946 usaba una aguja para inyectar diodrast y de esta forma diferenciar tumores de quistes renales.

Departamento de Patología
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Beatriz de León-Bojorge. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Colonia Insurgentes Cuicuilco. México 04530 DF. Tel. 10840900
Recibido: mayo, 2008. Aceptado: julio, 2008

Este artículo debe citarse como: De León BB. Biopsia renal. Acta Pediatr Mex 2009;30(1):36-53.
La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El primero en realizar una biopsia obtenida por aguja para el diagnóstico de una nefropatía fue Alwall en Suecia. En 1952 informó el caso de una paciente con amiloidosis diagnosticada por biopsia, que se corroboró en la autopsia seis años después. La técnica usada por Iversen y Brun aplicada desde 1951 en Dinamarca, fue llevada a Estados Unidos por Parrish y Howe en 1953. Gradualmente las técnicas se fueron modificando y perfeccionando y en pocos años muchos investigadores de Europa y Estados Unidos comenzaron a informar series cada vez más numerosas de biopsias renales, lo que incrementó el número de especímenes adecuados para diagnóstico de 50 a 90%, mientras que el número de complicaciones del procedimiento decrecía. Actualmente todas las biopsias renales se obtienen por diferentes métodos con los que se visualiza el riñón y la posición de la aguja.

El libro de Patología del Riñón de Heptinstall, editado en 1966, fue el primero en el que se reconoció la utilidad de la biopsia renal, a lo cual contribuyen la inmunopatología y la microscopía electrónica. Durante esta época de la nefropatología y con la disponibilidad de biopsias en secuencia, se pudo identificar la reversibilidad espontánea o como resultado de tratamiento de varias lesiones renales. Algunos ejemplos de esto son la remisión completa de la glomerulopatía de cambios mínimos después del tratamiento con corticoesteroides; la resolución espontánea de las alteraciones glomerulares y tubulares en la glomerulonefritis postestreptocócica, de la necrosis tubular aguda y de la toxemia del embarazo.

Por todo lo anterior la identificación de las alteraciones histopatológicas con la microscopía de luz, la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica, han contribuido para entender la fisiopatología, y las posibles causas en diversas nefropatías.

Hay que destacar que la selección apropiada de los pacientes con un cuadro clínico específico redundará de manera importante en el riesgo/beneficio de obtener una biopsia renal.

Lo más importante es que basados en la experiencia de muchos años, el nefrólogo y el patólogo renal han aprendido a trabajar de común acuerdo, en bien de los pacientes, teniendo en cuenta que la morfología y la fisiología renales, finalmente se reúnen en el microscopio.

La biopsia renal ha permitido no sólo estudiar la enfermedad renal desde las etapas más tempranas, sino que las biopsias subsecuentes han puesto en evidencia la historia natural de algunas nefropatías.

INDICACIONES

Las indicaciones para la biopsia renal deben relacionarse con las situaciones clínicas para conocer las alteraciones histopatológicas como sustento del diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad renal. En general, los pacientes más beneficiados con los resultados de la biopsia renal son los que tienen proteinuria masiva, signos de enfermedad sistémica, y algunos con insuficiencia renal aguda de rápida evolución.

La biopsia renal en niños tiene indicaciones más o menos precisas, dependiendo de las manifestaciones clínicas y de las posibilidades diagnósticas sugeridas por los nefrólogos, respecto al tiempo de presentación, sea al inicio de la nefropatía o durante su evolución.

Dependiendo de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de las nefropatías, la biopsia renal está indicada en las siguientes manifestaciones:

1. Síndrome nefrítico agudo. Se caracteriza por la aparición súbita de hematuria, frecuentemente acompañada de proteinuria, hipertensión arterial, disminución de la filtración glomerular y retención de sodio y agua, con edema.

La causa más frecuente de esta presentación clínica es la glomerulonefritis postinfecciosa, en la que inicialmente no está indicada la biopsia, a menos que no haya remisión y persistan los síntomas. Este cuadro también se ve en la nefropatía por depósito de IgA, que puede ser primaria (enfermedad de Berger) o sistémica (púrpura de Henoch-Schönlein)

2. Síndrome nefrótico. Se caracteriza por proteinuria masiva (más de 3,5 g en 24 horas), edema, hipoproteinemia e hipercolesterolemia.

En niños con síndrome nefrótico, la biopsia renal está indicada desde el principio de la enfermedad en pacientes con síndrome nefrótico congénito (SNC), o cuando aparece durante los dos primeros años de vida. Una tercera parte de los pacientes con SNC tiene edema al nacimiento; en los restantes el síndrome nefrótico ocurre durante los primeros tres meses de vida. Generalmente la proteinuria es muy elevada para un lactante: de 1 y 6 g/día. Conforme la enfermedad progresa se agrega hipoalbuminemia grave hasta de menos de 0.5 g/dL con hipogammaglobulinemia, lo que propicia infecciones y sepsis. En niños con SNC las lesiones más frecuentes son de tipo genético y corresponden a síndrome nefrótico de tipo Finlandés, a esclerosis mesangial difusa (ya sea aislada o asociada a síndrome de Denys-Drash), o a esclerosis focal y segmentaria que se acompaña de epidermolisis bulosa.

Otro grupo es el de infecciones congénitas: citomegalovirus, sífilis, toxoplasmosis, que ocasionan glomerulopatía membranosa secundaria o glomerulonefritis mesangio-proliferativa.

El grupo "idiopático" incluye a la glomerulopatía de cambios mínimos, la hiperplasia mesangial, y la glomerulosclerosis focal y segmentaria (Cuadro 1).

Cuadro 1. Principales causas de síndrome nefrótico congénito

Genéticas

- Síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés (SNTF)
- Esclerosis mesangial difusa (EMD)
- EMD aislada
- EMD asociada a síndrome de Denys-Drash
- Epidermolisis bulosa (glomerulosclerosis focal y segmentaria)

Infecciosas

- Sífilis congénita (glomerulonefritis membranosa)
- Toxoplasmosis congénita (glomerulonefritis mesangio-proliferativa)

Idiopáticas

- Glomerulopatía de cambios mínimos
- Hiperplasia mesangial difusa
- Glomerulosclerosis focal y segmentaria
- Glomerulonefritis membranosa

Otras

- Síndrome urémico hemolítico
- Nefritis lúpica

Cuando el síndrome nefrótico se inicia entre los tres y 12 meses de edad la causa más frecuente es la esclerosis mesangial difusa, seguida del síndrome nefrótico corticorresistente, y de otras causas semejantes al SNC. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Principales causas de síndrome nefrótico infantil

Genéticas
Esclerosis mesangial difusa
Síndrome nefrótico resistente a esteroides
Infecciosas
Infección por VIH congénita (esclerosis focal y segmentaria o glomerulopatía de cambios mínimos)
Sífilis congénita (glomerulonefritis membranosa)
Citomegalovirus congénito (glomerulonefritis proliferativa)
Idiopáticas
Glomerulopatía de cambios mínimos
Hiperplasia mesangial difusa
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Glomerulopatía membranosa
Otros
Síndrome urémico hemolítico (microangiopatía trombótica)
Deficiencia de alfa-1-antitripsina (glomerulonefritis membranoproliferativa)
Nefritis lúpica
Intoxicación por mercurio (glomerulopatía membranosa)

En pre-escolares, escolares y adolescentes con síndrome nefrótico la biopsia renal está indicada cuando los pacientes son resistentes o dependientes del tratamiento con prednisona. En ellos la biopsia renal puede mostrar glomerulopatía de cambios mínimos, sobre todo en escolares; en adolescentes, datos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulopatía colapsante, y menos frecuentemente glomerulonefritis membranosa. Otro grupo de glomerulopatías a considerar son por depósito aislado de C1q o de IgM.

3. Síndrome nefrótico/nefrítico con hipocomplementemia. Es una combinación de manifestaciones de los síndromes nefrótico y nefrítico, que se acompaña de cifras bajas de complemento sérico (total, de fracciones del complemento o de ambos). La biopsia renal puede mostrar glomerulonefritis membranoproliferativa, o nefropatía lúpica.

4. Alteraciones urinarias asintomáticas (proteinuria, hematuria). Para que se incluyan en este grupo, se requiere que las alteraciones ocurran de manera persistente, en ausencia de otras manifestaciones.

La hematuria microscópica, macroscópica o ambas, asintomática, puede ser manifestación de la enfermedad de Berger, de glomerulonefritis en vías de resolución, frecuentemente postinfecciosas o corresponden al grupo de nefritis hereditaria, como el síndrome de Alport o la enfermedad por membranas delgadas.

La proteinuria asintomática puede deberse a glomerulonefritis en vías de resolución; a depósitos aislados de C1q

o de IgM, o como manifestación de varias enfermedades sistémicas.

5. Insuficiencia renal aguda rápidamente evolutiva, generalmente acompañada de síndrome nefrítico. Las manifestaciones son las de síndrome nefrítico, filtración glomerular reducida en un corto período (días o semanas), oligo/anuria y retención de productos azoados (urea y creatinina). Estos pacientes pueden tener una glomerulonefritis postinfecciosa grave con acentuada proliferación extracapilar o corresponder al grupo de glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria, con proliferación extracapilar acompañada de vasculitis, como poliangeitis microscópica, poliarteritis nodosa infantil/enfermedad de Kawasaki, enfermedad por anticuerpos contra membrana basal, enfermedad de Wegener, enfermedad de Churg-Strauss y poliarteritis nodosa.

6. Síndrome urémico hemolítico con nefropatía persistente. La forma clásica se ve en niños pequeños; frecuentemente se llama epidémica, enteropática, o D⁺ (diarrea positiva) y es consecuencia de una infección aguda primaria enteral por *Escherichia coli* serotipo O157:H7-productora de verotoxina o bien por *Shigella dysenteriae*. El cuadro más común es de diarrea con sangre, vómito y dolor abdominal; después de una semana, anemia, plaquetopenia e insuficiencia renal aguda, con oliguria, anuria o ambas. La mayoría de los niños se recupera completamente, pero la persistencia de la nefropatía es una indicación para la biopsia, en la que se observa una microangiopatía trombótica glomerular, arteriolar o las dos, cuyo diagnóstico importa para el pronóstico.

Un cuadro renal semejante, pero sin el antecedente infeccioso enteral, es el del síndrome antifosfolípido, frecuentemente asociado a lupus eritematoso sistémico o bien como una condición primaria, cuya morfología también es una microangiopatía trombótica.

7. En el seguimiento de nefropatías crónicas. Se relaciona frecuentemente a la nefropatía lúpica y a otras con evolución hacia la cronicidad como la glomerulonefritis membranoproliferativa.

8. Nefropatía del Trasplante. Los pacientes con datos de insuficiencia renal, elevación de la creatinina y otras manifestaciones, la biopsia renal está indicada en el diagnóstico diferencial de rechazo, intoxicación por ciclosporina, microangiopatía trombótica o recaída de la nefropatía primaria.

CONTRAINDICACIONES

Aunque el diagnóstico, el pronóstico y las implicaciones terapéuticas varían en cada paciente, el nefrólogo debe valorar cuidadosamente los beneficios de la biopsia renal contra los riesgos del procedimiento.

La siguiente es una lista de contraindicaciones relativas de la biopsia renal:

- 1) Paciente no cooperador, lo que es frecuente en niños muy pequeños y en quienes la biopsia se hará bajo anestesia.
- 2) Quistes grandes, enfermedad poliquística.
- 3) Alteraciones de las pruebas de coagulación.
- 4) Riñón único. Hay que valorar cuando es necesaria la biopsia, con control por ultrasonido o por tomografía computarizada; bajo anestesia, biopsia en cuña sobre todo en niños muy pequeños.
- 5) Hipertensión arterial no controlada.
- 6) Insuficiencia renal crónica. En estos pacientes, los riñones generalmente son pequeños por atrofia y es muy difícil obtener una muestra adecuada de tejido. El examen histológico habitualmente muestra un riñón en fase terminal, cuya enfermedad inicial es prácticamente imposible de determinar.

Se debe insistir en que éstas son contraindicaciones relativas, ya que por ejemplo, una vez controlada la hipertensión y las pruebas de coagulación, es posible realizar la biopsia; en riñón trasplantado (único) la biopsia se debe hacer con precauciones extremas, para evitar complicaciones.

COMPLICACIONES

La hemorragia es la complicación que se debe tener más en cuenta, aunque cada día es menos frecuente por el mejor conocimiento de los factores de riesgo y las medidas precautorias. Aproximadamente 2 a 5% de los pacientes puede tener hematuria macroscópica y 1 a 2% hematoma perirrenal, que generalmente se resuelve sin tratamiento quirúrgico. Afortunadamente con todas las precauciones que se toman para la obtención de una biopsia, en la actualidad la mortalidad es una complicación excepcional, de 0 a 0.1%.

TÉCNICAS

1) Biopsia Percutánea. Es la más usada; habitualmente se realiza con anestesia local. En pacientes no cooperadores

o en niños muy pequeños es preferible la anestesia general. En la mayoría de los centros hospitalarios se utiliza algún procedimiento de imagen como el ultrasonido para localizar el riñón y la profundidad en que se encuentra; como guía continua se inserta la aguja en el riñón. También se usa la tomografía computarizada, particularmente útil en pacientes obesos, o en pacientes de muy alto riesgo. Las agujas utilizadas generalmente son de calibre 14 y 18. Las técnicas automatizadas con agujas más finas, tienen menos riesgos y aunque se obtienen biopsias más pequeñas, se pueden tomar dos o más biopsias para asegurar una adecuada cantidad de glomérulos. No se han observado más complicaciones si se hacen dos tomas de tejido en el mismo procedimiento.

2) Biopsia a cielo abierto. Se realiza bajo anestesia general; las dos indicaciones principales son: pacientes no cooperadores, incluyendo niños muy pequeños; cuando por problemas técnicos u otros motivos, no es posible realizar la biopsia percutánea.

3) Biopsia por aspiración con aguja delgada. Está indicada en el diagnóstico diferencial entre una neoplasia y procesos infecciosos pseudotumorales como pielonefritis xantogranulomatosa y otros.

Finalmente la selección del paciente, la estandarización de la técnica y la experiencia de quien toma de biopsia, garantizan el éxito del procedimiento.

MANEJO DEL TEJIDO

La biopsia renal ideal es la que se recibe en fresco, inmediatamente después de obtenida, sin fijación, en una gasa húmeda con solución salina; debe medir 1 a 2 mm de diámetro por 1 a 2 cm de longitud. El tejido es frágil y por esto debe manipularse lo menos posible y con gran cuidado para evitar artificios. La biopsia debe ser revisada inmediatamente, colocada en un portaobjetos y observada con el microscopio de luz habitual o bien con el microscopio esteroscópico, para asegurar que existe corteza renal (glomérulos). Los glomérulos en fresco se visualizan fácilmente como pequeños corpúsculos rojizos. Si no hay glomérulos o el tejido no corresponde a riñón, se informa inmediatamente al nefrólogo para que se tome un nuevo fragmento, cuando el paciente aún está en condiciones.

Si el fragmento mide 2 mm de diámetro por 1 a 2 cm de longitud, se cortan 1 o 2 mm de uno de los extremos y se procesa para microscopía electrónica. El resto del tejido

se secciona longitudinalmente en dos mitades. Una mitad se congela para inmunofluorescencia y la otra mitad se fija para microscopía de luz.

Cuando la biopsia mide 1 mm de diámetro, los nefrólogos generalmente toman dos fragmentos; uno de ellos se destinará para microscopía de luz y el otro para inmunofluorescencia. Cuando solamente hay un fragmento, se le congela para los cortes de inmunofluorescencia y el sobrante se fija para microscopía de luz.

Se obtienen resultados óptimos de la interpretación cuando la biopsia se recibe en fresco, pues en tal forma la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica de transmisión contribuyen a conocer la patogenia, facilitan la clasificación de las nefropatías, y junto con la microscopía de luz, son esenciales y complementarias para el diagnóstico de la enfermedad renal.

Microscopía de Luz. El tejido destinado al estudio con microscopía de luz debe someterse a fijación; se pueden utilizar diversos fijadores. En nuestro laboratorio hemos usado la solución de Bouin alcohólico (4 horas), seguida de formol al 10%, con buenos resultados. El formaldehído es un fijador universal que también es útil. Una vez fijado el tejido, se continúa con el procedimiento habitual de deshidratación, inclusión en parafina y cortes de 2 a 3 micras de espesor.

Para la valoración histopatológica inicial se necesitan cuatro tinciones básicas como hematoxilina/eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS), tricrómica de Masson y metenamina de plata de Jones. Cuando hay alteraciones vasculares, se puede agregar la tinción para fibras elásticas de Verhoff. Si la morfología sugiere depósito de amiloide, la tinción de rojo congo observada con luz polarizada se considera positiva cuando el material tiene color verde. Otras tinciones para corroborar hemosiderina (azul de Prusia), calcio (von Kossa), grasa (rojo oleoso en tejido congelado), o hematoxilina ácida fosfotúngstica (trombos de fibrina), son muy útiles. En los casos que sugieren un proceso infeccioso, son útiles algunas tinciones adicionales para bacterias (Gram, Warthin-Starry), bacilos ácido-alcohol resistentes (Ziehl-Neelsen); o bien con inmunohistoquímica (IHQ) para corroborar la presencia de virus, como Epstein-Barr, adenovirus, virus BK, citomegalovirus. Si los hallazgos histopatológicos sugieren la posibilidad de una enfermedad linfoproliferativa/linfoma en casos de trasplante renal, es muy necesaria la IHQ.

Inmunofluorescencia. El fragmento destinado para inmunofluorescencia se congela en fresco para hacer cortes en el criostato, de aproximadamente 4 micras; usualmente se fijan en acetona o etanol antes de teñirse, y se procesan con inmunoreactantes para IgG, IgA, IgM, complemento (C3 y C1q) y fibrinógeno. Las laminillas preparadas se conservan en refrigeración a menos de 5°C, hasta que se examinen en el microscopio de campo oscuro con luz ultravioleta. Se recomienda fotografiar los casos positivos, para documentar el tipo y localización de los depósitos.

Microscopía electrónica. El fragmento destinado para ultraestructura se corta en cubos de 1 mm³ para lograr una fijación óptima en glutaraldehído al 2.5%, posteriormente se fija en tetróxido de osmio y se incluye en resina (Epon). Después se hacen cortes semifinos de 1 micra que se tiñen con azul de toluidina para observarlos con el microscopio de luz, verificar si el material es útil y seleccionar la zona más apropiada para examinar su ultraestructura. Finalmente se hacen cortes finos de 60 nm, que se contrastan con acetato de uranilo y citrato de plomo; se colocan en una rejilla especial de cobre, y se observan en el microscopio electrónico de transmisión.

INTERPRETACIÓN

a) Histología normal

La interpretación adecuada de una biopsia renal requiere conocer las cuatro estructuras normales del riñón que corresponden a glomérulos, túbulos, intersticio y vasos. La nefrona es la unidad funcional del riñón y está constituida por glomérulos, túbulos. También se examina el aparato yuxtaglomerular.

El glomérulo normal es una red compleja de ramificaciones de capilares que se originan de la arteriola aferente, localizada en el hilio del glomérulo y que desemboca en la arteriola eferente. La arteriola eferente se distingue de la aferente por su menor diámetro. El glomérulo tiene tres tipos de células: mesangial, endotelial y epitelial.

Las células epiteliales parietales normalmente forman una sola capa de células planas que reviste la membrana basal de la cápsula de Bowman; cuando se extienden al penacho glomerular, formando también una sola capa de células, se les designa como células viscerales (también llamadas podocitos), que cubren la superficie externa (urinaria) de la membrana basal glomerular (MBG). Los podocitos tienen delicadas prolongaciones que están en

contacto con la MBG, entre las cuales se encuentra un diafragma (“slit diaphragm”), que corresponde a una unión adherens modificada que conecta a estas prolongaciones. Los componentes moleculares principales del diafragma de los podocitos son la nefrina, la podocina, la podocalixina, la sinaptopodina, la proteína asociada a CD2, la P-caderina y la alfa-actinina-4. La proliferación de dos o más células epiteliales viscerales se considera como proliferación extracapilar.

La célula endotelial del capilar está en el lado mesangial y su citoplasma fenestrado reviste la parte interna de la membrana basal; en el tallo de los capilares, la célula endotelial está separada de la célula mesangial por la matriz mesangial y los lados del mesangio están revestidos por la membrana basal que se extiende del capilar y aquí se le designa como “membrana basal paramesangial”. La MBG no rodea totalmente la luz del capilar glomerular, sino que se extiende sobre la matriz mesangial para formar la membrana basal paramesangial. Se pueden encontrar pequeñas prolongaciones del citoplasma de la célula mesangial entre la célula endotelial y de esta forma pueden estar en contacto directo con la luz capilar. La célula mesangial también tiene prolongaciones citoplásmicas que van hacia la matriz mesangial y a la membrana basal glomerular, especialmente en la unión con la membrana basal de la pared capilar y del paramesangio. Las prolongaciones de la célula mesangial le permiten tener control sobre el diámetro capilar y el líquido y para que las macromoléculas circulantes puedan transportarse de la luz capilar a través del mesangio hacia el hilio glomerular.

La célula mesangial tiene características ultraestructurales de músculo liso con la presencia de cuerpos densos en la parte interna de la membrana celular, que son los sitios de unión de elementos del citoesqueleto mesangial y que permiten la contracción de la célula mesangial. Normalmente hay hasta tres células mesangiales por lóbulo.

La MBG consiste de tres capas que se distinguen con microscopía electrónica: la central y más ancha es la lámina densa, y a ambos lados hay una zona menos electrodensa, llamada lámina rara externa e interna, respectivamente. La MBG está constituida principalmente por colágena tipo IV; otros componentes son fibronectina, laminina, entactina y proteoglicanos sulfatados. La célula endotelial y los podocitos contribuyen a la síntesis de la MBG. La membrana basal de los capilares glomerulares continúa cubriendo la matriz mesangial (paramesangial)

y a partir del hilio se continúa con la membrana basal de la cápsula de Bowman.

El espacio de Bowman contiene el ultrafiltrado plasmático que posteriormente será modificado en los diferentes segmentos tubulares, para convertirlo en orina.

Cada componente glomerular debe valorarse sistemáticamente: las células y la matriz del mesangio, la luz capilar, la célula endotelial, la membrana basal, los podocitos, la célula epitelial parietal y la cápsula de Bowman

Los túbulos renales comprenden entre el 80 y 90 % del volumen normal de la corteza renal; normalmente están “espalda con espalda” y solamente los separan delicados vasos capilares intertubulares; prácticamente no existe intersticio. En la médula el intersticio normalmente es más evidente, sobre todo rodeando la porción recta de los túbulos proximales y distales, el asa de Henle y los túbulos colectores.

El epitelio del túbulo proximal posee abundante citoplasma eosinófilo y un borde apical con microvellosidades que es PAS positivo (borde en cepillo); todo esto lo distingue de los túbulos distales cuyas células son más pequeñas, con menos citoplasma eosinófilo y núcleo más central. Los túbulos colectores tienen un epitelio cuboidal que semeja un empedrado y terminan en conductos más grandes localizados en la papila renal (conductos de Bellini) que tienen un epitelio muy alto.

El aparato yuxtaglomerular se localiza en el polo vascular de los glomérulos; está constituido por tres componentes: vascular, tubular y células mesangiales extraglomerulares. El componente vascular corresponde al segmento terminal de la arteriola aferente y al segmento inicial de la arteriola eferente. El componente tubular corresponde a la mácula densa que es la zona especializada del túbulo distal (localizada entre las dos arteriolas del hilio glomerular y en contacto con células mesangiales extraglomerulares); se identifica por tener células más altas que las del resto del túbulo; tienen lo que se ha designado como “polaridad reversa”; se caracterizan por núcleo apical con aparato de Golgi y aparato endocítico concentrado en el citoplasma basal. Esto significa que las moléculas sintetizadas están en contacto directo con las células mesangiales del hilio que comunican directamente con el glomérulo y no con la luz tubular. Las células mesangiales extraglomerulares son células de músculo liso modificadas, que están en continuidad con las células

mesangiales intraglomerulares y con las arteriolas musculares del hilio. Los gránulos de renina se localizan en grupos de células especializadas de la arteriola aferente y ocasionalmente en las células mesangiales extraglomerulares y en la arteriola eferente. Se pueden identificar los gránulos de renina con tinción de Bowie en microscopía de luz, con el anticuerpo específico con IHQ o los gránulos neurosecretorios electrodensos rodeados de membrana en la ultraestructura.

Durante la maduración fetal el penacho glomerular está cubierto inicialmente por células epiteliales grandes, cúbicas, intensamente teñidas con pequeñas luces capilares apenas visibles, y que conforme va madurando se van haciendo cada vez más permeables. Durante el primer año de vida extrauterina se pueden ver algunas nefronas inmaduras subcapsulares. El diámetro promedio de los glomérulos en menores de 5 años es de 95 micras; en los adultos es de 140 a 160 micras.

La MBG tiene un espesor aproximado de 150 nm al nacimiento y va aumentando progresivamente hasta los 15 años de edad, cuando mide entre 250 y 350 nm, espesor que se conserva hasta la vida adulta.

Se puede encontrar glomerulosclerosis global en menos del 5%, en niños y adultos jóvenes, sin que esto represente enfermedad renal, ya que es parte de la maduración y reparación normales.

Para la interpretación final de la biopsia renal es importante recordar que el patólogo debe estar familiarizado con las tres técnicas (microscopía de luz, la inmunofluorescencia y la ultraestructura), y para evitar errores, la misma persona debe interpretar los resultados.

El riñón, como la mayor parte de los órganos, reacciona con un número limitado de patrones morfológicos y de manifestaciones clínicas a la agresión de numerosos agentes etiológicos. La respuesta renal a las diferentes agresiones está determinada por la distribución, tipo y duración del agente etiológico, así como por la susceptibilidad del hospedano, por la respuesta del sistema inmune y por la respuesta al tratamiento.

Se debe tener en cuenta que el diagnóstico patológico de las enfermedades se basa primordialmente en la identificación de patrones definidos de daño, que en muchos casos corresponden a varias entidades clinicopatológicas; a su vez una entidad clinicopatológica, se puede manifestar con varios patrones morfológicos de daño diferentes.

Por ejemplo el patrón morfológico de microangiopatía trombótica puede ser la manifestación de síndrome urémico hemolítico, de síndrome antifosfolípidos primario o asociado a lupus eritematoso sistémico, o bien asociado a esclerodermia o a hipertensión maligna.

Por estos motivos, aunque la morfología ofrece un abordaje simple y descriptivo para la clasificación de las nefropatías, no puede basarse exclusivamente en los datos patológicos; los resultados de la interpretación de la biopsia renal se complementan con la información clínica, la serología y otros estudios más. El sistema de clasificación debe ser: 1) de utilidad clínica, 2) fácil de usar y de reproducir, y 3) científicamente correcto, según los conocimientos actuales.

b) Abordaje práctico para la interpretación de la biopsia renal-guía diagnóstica

La evaluación morfológica de la biopsia renal se hace a través de un estudio bien organizado, estandarizado, sistemático, cualitativo y semicuantitativo de los cuatro compartimentos del riñón (glomerular, tubular, intersticial y vascular), con microscopía de luz. La biopsia renal se debe examinar a bajo aumento para determinar el número de glomérulos por corte, y después serán examinados con mayor aumento, sobre todo los mejor preservados.

En general se considera representativa una biopsia renal que presenta entre 5 y 10 glomérulos, sobre todo si se está valorando una glomerulopatía con lesión focal, por ejemplo en glomerulosclerosis focal y segmentaria, o cuando la gravedad de la lesión se basa en el porcentaje de los glomérulos dañados, como en la clasificación de la OMS para la nefropatía lúpica. Sin embargo, en algunos casos un solo glomérulo puede dar el diagnóstico en glomerulopatías con lesión difusa y homogénea, como en la glomerulonefritis membranosa (glomerulopatía membranosa). La biopsia que sólo contenga médula renal, se considera inadecuada para el diagnóstico de glomerulopatías, pero puede ser útil en casos de trasplante renal en donde sí es posible diagnosticar rechazo agudo/activo si se encuentra tubulitis, arteritis o ambas; o lesiones crónicas del trasplante con afección túbulointersticial y arterial; también puede ser de utilidad en procesos difusos como en la amiloidosis.

Glomérulos. 1) Si morfológicamente no muestran alteraciones (no hay hiper celularidad, inflamación), en un cuadro de síndrome nefrótico, podría corresponder a

una glomerulopatía de cambios mínimos cuando la inmunofluorescencia es esencialmente negativa y se encuentra fusión de podocitos exclusivamente en la microscopía electrónica.

Esta morfología se observa también en el síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés (SNTF), ya que inicialmente los glomérulos no tienen alteraciones, pero pueden desarrollar posteriormente dilatación del espacio urinario y dilatación de los túbulos proximales (tres o cuatro veces de mayor volumen que los glomérulos; entre 100 y 400 micras), dando aspecto microquístico. Conforme progresa la enfermedad hay otros cambios glomerulares no específicos, como hiperplasia de células mesangiales, hasta glomeruloesclerosis focal y segmentaria o global, predominantemente los de localización yuxtamedular y se puede acompañar de atrofia tubular y fibrosis intersticial. Hay que recordar que la mayoría de los casos con SNTF se deben a defectos genéticos en los componentes de la barrera de filtración glomerular, especialmente la nefrina y podocina. Otras causas de síndrome nefrótico congénito se pueden observar en el cuadro 1.

La glomerulopatía membranosa en estadio I puede presentar una morfología de cambios mínimos, y se requiere inmunofluorescencia, microscopía electrónica o las dos, para corroborar la presencia de los depósitos de complejos inmunes subepiteliales. Otra posibilidad más remota dentro del grupo de lesiones mínimas, corresponde a amiloidosis temprana, la cual se corrobora con tinción de rojo congo observada con luz polarizada.

En el caso de una hematuria monosintomática, las posibilidades podrían ser de una glomerulopatía por IgA (corroborada con depósito de IgA predominantemente con inmunofluorescencia), de un síndrome de Alport o de una nefropatía de membranas basales delgadas (corroboradas éstas con microscopía electrónica). Si estas alteraciones se descartan, corresponderá entonces a un riñón normal.

2) Cuando la biopsia muestra alteraciones se debe tener en cuenta la distribución de la lesión glomerular; si abarca una porción del glomérulo es segmentaria; si todo el glomérulo está lesionado, se le llama global. Tomando en cuenta la totalidad de la biopsia, si algunos glomérulos (menos del 50%) están lesionados se trata de una glomerulopatía focal y si la mayoría de los glomérulos están afectados (más del 50%), se le designa difusa.

Es muy útil el método semicuantitativo para evaluar una biopsia renal propuesto por Pirani y Salinas-Madrigal, en

el que la gravedad de las lesiones de los cuatro compartimentos renales se gradúa en escala de 0 a 4, como sigue: 0: normal; 0.5+: mínimo o cuestionable; 1+: leve; 2+: moderado; 3+: moderadamente grave; 4+: grave.

a) Por lo tanto, si existe esclerosis, colapso segmentario glomerular o ambas alteraciones, puede corresponder a una glomeruloesclerosis focal y segmentaria; y si la esclerosis/colapso es global, puede corresponder a una nefropatía isquémica.

Se consideran como variantes morfológicas de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, ciertas localizaciones especiales como la hilar o la del extremo opuesto al hilio, en el polo tubular ("tip lesion"), la hiper celularidad mesangial, o bien la variante hiper celular en donde hay hipertrofia e hiperplasia segmentaria y focal de las células epiteliales.

Cuando hay hiperplasia difusa de células epiteliales viscerales con afección de todo el glomérulo, se acompaña de colapso de los capilares y con frecuencia se encuentra un espacio urinario amplio, constituye una entidad clinicopatológica diferente, que es la glomerulopatía colapsante (GC). A la GC se le ha atribuido un pronóstico más grave que el de la glomeruloesclerosis focal segmentaria clásica, asociado a síndrome nefrótico córtico-resistente.

Es importante recordar que la esclerosis mesangial difusa es causa de síndrome nefrótico de los primeros dos años de vida (síndrome nefrótico infantil), que se caracteriza por esclerosis de numerosos glomérulos, predominantemente periféricos; muchos de ellos se ven pequeños y retraídos (Cuadro 2).

b) Si la lesión consiste en proliferación celular mesangial (más de 3 células mesangiales), pero sin oclusión de la luz capilar, se llama intracapilar y puede estar deberse a nefropatía por IgA, nefropatía lúpica clase II, glomerulonefritis postinfecciosa en resolución u otras.

Si la proliferación mesangial es más acentuada y ocluye la luz capilar, se le designa como endocapilar. Si la proliferación es focal y segmentaria, las causas pueden ser: nefropatía por IgA, nefropatía lúpica clase III, lesiones vasculares o endocarditis bacteriana. Si la proliferación mesangial es difusa, las causas más frecuentes son glomerulonefritis postinfecciosa, glomerulopatía lúpica y glomerulonefritis membranoproliferativa.

c) La proliferación extracapilar (medias lunas), es la proliferación de dos o más capas de células epiteliales en el espacio de Bowman. Se debe indicar si es focal y segmentaria, o difusa, y si la proliferación abarca toda la

circunferencia del glomérulo (circunferencial). La demarcación entre la proliferación extracapilar y el glomérulo puede ser difícil con la tinción de H/E, pero se facilita con la tinción de PAS y con la metenamina de plata. Se debe indicar el tipo de células presentes: si la proliferación es exclusivamente de células epiteliales (celular); si hay una combinación de proliferación celular con fibrosis (fibrocelular) o si es exclusivamente fibrosa, cuando la proliferación extracapilar se ha sustituido totalmente por tejido fibroso, ya que estos datos pueden indicar el tiempo de evolución de la glomerulopatía. Cuando existen medias lunas en más del 50% de los glomérulos (según la OMS entre el 50 y 80%) se designa como glomerulonefritis extracapilar, y si abarcan menos del 50% de la biopsia, se indicará el tipo de lesión glomerular con el porcentaje de medias lunas; por ejemplo, nefropatía por IgA con 20% de medias lunas.

La proliferación extracapilar es un marcador histológico de etiología inespecífica de ruptura glomerular con liberación de contenido plasmático (mediadores de la coagulación y otros) así como de células sanguíneas en el espacio de Bowman, que ocasionan liberación de factores de crecimiento y estimulan la proliferación extracapilar.

Todas estas alteraciones se deben interpretar con los resultados de inmunofluorescencia (IF). Si la IF es positiva con patrón granular, se debe considerar una glomerulonefritis por complejos inmunes, postinfecciosa o nefropatía lúpica. Si la IF tiene un patrón lineal, se considerará una glomerulonefritis antimembranas basales. Si la IF es negativa, la posibilidad es de una glomerulonefritis predominantemente extracapilar, probablemente con vasculitis, asociada o no a ANCA (autoanticuerpos anticitoplasma

del neutrófilo). Generalmente estas dos últimas glomerulopatías se presentan con afección de más del 50% de los glomérulos por medias lunas, mientras que el porcentaje de medias lunas en las glomerulopatías por complejos inmunes es menor.

d) Si la pared capilar glomerular está engrosada, son necesarias tinciones especiales, como la metenamina de plata para determinar si hay un verdadero engrosamiento de la membrana basal capilar (MBC), o si se debe a duplicación de la MBC con interposición de depósitos subendoteliales, citoplasma mesangial o de ambas, como se ocurre en la glomerulonefritis membranoproliferativa. Cuando hay salientes o clavos ("spikes") de la MBC (entre depósitos subepiteliales con IgG y C3), se debe considerar una glomerulopatía membranosa (GM) estadio II; si el engrosamiento es más acentuado y se observa una mezcla de engrosamiento con espacios vacíos que la dan aspecto "arosariado" y clavos residuales, se tratará de GM estadio III, y cuando el engrosamiento es acentuado, se trata de GM estadio IV (Cuadro 3).

e) La oclusión de la luz capilar glomerular puede ocurrir por la presencia de material amorfo, acelular y eosinofílico con H/E que corresponde a complejos inmunes; también se describen como trombos hialinos, frecuentemente en glomerulopatía lúpica. Otra causa de oclusión capilar se debe a los trombos de fibrina, acompañada de edema de las células endoteliales; la primera posibilidad será de microangiopatía trombótica (MAT) en la etapa aguda; en ocasiones, en la MAT la imagen histológica muestra oclusión capilar con aspecto compacto del penacho glomerular por paredes capilares gruesas debido al edema endotelial y sin eritrocitos que contrasta con otras áreas de congestión

Cuadro 3. Estadios morfológicos de la glomerulopatía membranosa

Estadio	Microscopía de luz	Inmunofluorescencia	Microscopía electrónica
I	MBG normal o ligeramente engrosada.	Depósitos granulares finos en la periferia de los capilares.	Escasos depósitos subepiteliales, fusión focal de podocitos.
II	MBG con clavos ("spikes"), ligeramente engrosada.	Depósitos granulares un poco más grandes en la periferia de capilares.	Depósitos subepiteliales con clavos bien desarrolladas entre los depósitos y fusión difusa de podocitos.
III	MBG engrosada, con apariencia semejante a cadenas, clavos residuales y vacuolas.	Depósitos granulares gruesos de IgG y C3.	Depósitos intramembranosos y en reabsorción, lagunas, clavos y fusión extensa de podocitos.
IV	MBG muy engrosada, escasas clavos, vacuolas, glomérulos escleróticos.	Depósitos inmunes escasos de IgG y C3; en áreas escleróticas puede haber IgM y C3.	Escasos depósitos, lagunas.

acentuada. Conforme pasan los días, al daño agudo inicial se agregan prolongaciones subendoteliales del citoplasma mesangial con formación de nueva MBG con duplicación, laminación o las dos.

La lesión de la MAT puede ser exclusivamente glomerular, pero frecuentemente se acompaña de daño endotelial y trombosis de arteriolas, particularmente de las aferentes glomerulares, con grados variables de hiperplasia fibromuscular de la pared; las arterias de pequeño calibre también pueden estar lesionadas.

f) Mesangiolisis. Es la desintegración de la matriz mesangial con degeneración de las células mesangiales; se reconoce por la tinción pálida del mesangio con microscopía de luz, la cual se corrobora con la tinción de metenamina de plata, donde hay ausencia de tinción por pérdida de la matriz mesangial, que se observa en las fases agudas de las microangiopatías trombóticas, independientemente de su etiología.

g) Necrosis. En las zonas donde hay disminución aguda de la celularidad del glomérulo, acompañada frecuentemente de fibrina; se les designa como necrosis fibrinoide, que son de color rojo con la tinción tricrómica de Masson. Esta alteración puede verse en glomerulopatía lúpica y en glomerulonefritis asociada a vasculitis.

h) Fibrosis. La fibrosis glomerular puede ser focal y segmentaria o global y difusa. Se ven áreas acelulares, generalmente azules con la tinción de Masson, magenta con la tinción de PAS y de color negro con la tinción de metenamina de plata. También puede haber fibrosis periglomerular, acompañando a la proliferación extracapilar fibrosa

Cada tipo de lesión glomerular (hipercelularidad mesangial, hipercelularidad endocapilar, hipercelularidad extracapilar, necrosis y fibrosis) debe ser descrita en el informe de patología. Estos hallazgos permitirán una asignación inicial en la mayoría de las glomerulonefritis. Se le llama *glomerulonefritis proliferativa mesangial* o *glomerulonefritis mesangioproliferativa*, cuando la hipercelularidad mesangial no ocluye la luz capilar (no hay componente endocapilar); *glomerulonefritis proliferativa* cuando la proliferación mesangial es endocapilar (ejemplo: glomerulonefritis proliferativa difusa lúpica). Un término alternativo es *glomerulonefritis proliferativa endocapilar* o *glomerulonefritis endocapilar*. Cuando la glomerulonefritis endocapilar se acompaña de numerosos neutrófilos en los glomérulos, se le puede llamar glomerulonefritis

proliferativa aguda, que frecuentemente es la expresión de glomerulonefritis postinfecciosa, especialmente la postestreptocócica.

La *glomerulonefritis extracapilar* o *con medias lunas* es el término apropiado para cuando la hipercelularidad extracapilar es de 50% o más de los glomérulos. Si el porcentaje de glomérulos afectados es menor del 50%, este dato debe de aparecer en el diagnóstico. Por ejemplo: *glomerulonefritis proliferativa con medias lunas en el 15%*, ya que para los nefrólogos tiene valor pronóstico, y puede modular el uso de otros agentes terapéuticos.

La esclerosis y la necrosis glomerular pueden ocurrir en forma aislada como la única manifestación histopatológica de glomerulonefritis (*glomerulonefritis necrosante* o *esclerosante*), o combinada con otras alteraciones como proliferación endocapilar y fibrosis (*glomerulonefritis proliferativa y esclerosante*), o con necrosis y proliferación extracapilar (*glomerulonefritis necrosante con medias lunas*).

La nefropatía diabética generalmente se había descrito en pacientes adultos. Tanto la diabetes dependiente de insulina (tipo 1), como la diabetes no dependiente de insulina (tipo 2) puede verse en niños y adolescentes, que en ocasiones se acompaña de obesidad y síndrome metabólico.

La imagen histopatológica puede ser heterogénea y depende del tiempo de evolución de la enfermedad. En la etapa temprana se observan glomérulos grandes, hipertróficos, engrosamiento leve de la membrana basal glomerular y tubular, e hiperplasia leve a moderada de la matriz mesangial. Estos cambios son más ostensibles al observarse con el microscopio electrónico. En las etapas avanzadas la morfología se torna muy característica con incremento de células mesangiales que forman nódulos con el centro acelular, hialinizado que con el PAS y la metenamina de plata se tiñen intensamente y tienen aspecto laminado concéntrico.

El estudio glomerular con microscopía de luz de las glomerulopatías es sólo un paso en la evaluación histopatológica y debe complementarse cuando menos con el estudio de inmunofluorescencia, y preferentemente con inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

Túbulos. Las alteraciones tubulares pueden ser muy variadas. La más frecuente muestra cambios vacuolares frecuentes en pacientes con síndrome nefrótico por la elevada proteinuria. La necrosis de células tubulares se

identifica por picnosis, cambios regenerativos y desprendimiento de las células hacia la luz tubular, lo que puede ocurrir en numerosas patologías. Los procesos inflamatorios como la tubulitis en los casos de rechazo de trasplante, o bien en inclusiones virales (virus BK y citomegalovirus en el trasplante). El contenido tubular puede ser material eosinófilo proteináceo que forma cilindros hialinos o eritrocitos (cilindros hemáticos) o diversos cristales (calcio, oxalato, cistina). La atrofia se identifica porque el diámetro tubular es más pequeño, con células cúbicas y engrosamiento de la membrana basal. Cualquier zona de atrofia tubular es un dato significativo en la biopsia renal de niños con síndrome nefrótico, ya que esta alteración sugiere que se puede tratar de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en cuyo caso se deben estudiar cortes seriados. Cuando no se corroboran la esclerosis glomerular, la atrofia tubular y los cambios intersticiales, se debe indicar en el diagnóstico. El método semicuantitativo se aplica también para túbulos atróficos: 0; sin atrofia, 0.5+, ocasionales túbulos atróficos; 1+, menos del 20%; 2+, 20 a 40%; 3+, 40 a 70%; 4+, más del 70% de túbulos atróficos

Intersticio. Las alteraciones intersticiales pueden corresponder a inflamación (valorar el tipo de células inflamatorias, granulomas). En las biopsias con rechazo agudo celular el infiltrado es de linfocitos, células plasmáticas y también se pueden acompañar de eosinófilos. Cuando el infiltrado es mononuclear y monótono, debe descartarse un proceso linfoproliferativo (linfoma, leucemia). La fibrosis intersticial frecuentemente se acompaña de atrofia tubular. El método semicuantitativo también se aplica en el intersticio

Vasos. En el grupo de lesiones vasculares la fibrosis de la íntima es una de las más frecuentes, con grados variables de proliferación de células miointimales. Esta es la vía final de varios patrones de daño que van desde necrosis fibrinoide, inflamación o ambas, oclusión luminal por trombos asociada o no a vasculitis, arterioesclerosis, o cambios de rechazo de trasplante (endotelitis, vasculitis).

En enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso, frecuentemente están afectados los cuatro compartimentos.

c) Interpretación de la inmunofluorescencia

Para la interpretación de los depósitos inmunes son importantes dos datos:

- el patrón de los depósitos: granular, lineal, nodular;

- la localización de los depósitos: mesangial o capilar periférico en los glomerulos, en membrana basal tubular, intersticial y en la pared de vasos.

1. Depósitos granulares (complejos inmunes) son los más frecuentes.

a) En el mesangio generalmente son finos y se pueden extender ligeramente a la región subendotelial (paramesangial). Este patrón puede verse en la nefropatía por IgA, donde predominan los depósitos de IgA, con depósitos menores de C3 y ocasionales de alguna otra Ig; en la nefropatía lúpica, donde se encuentran numerosos depósitos de prácticamente todos los inmunoreactantes, pero con predominio de IgG, C1q y C3, lo que se conoce como "casa llena".

b) En la pared capilar periférica. Puede haber depósitos granulares nodulares gruesos en el subendotelio y con predominio de C3, como en la glomerulonefritis membranoproliferativa. Si los depósitos son granulares finos subepiteliales y difusos con predominio de IgG y C3, se trata de una glomerulopatía membranosa.

c) Combinación de depósitos mesangiales y capilares periféricos. Frecuentemente se ve este patrón en la glomerulonefritis postinfecciosa, con depósitos de IgG y complemento generalmente C3; puede haber depósitos grandes subepiteliales, llamados "jorobas".

La glomerulopatía lúpica frecuentemente tiene una combinación de depósitos subendoteliales que forman asas de alambre, mesangiales, subepiteliales, y en algunas ocasiones depósitos en la membrana basal de la cápsula de Bowman, en membrana basal de los túbulos, en el intersticio, e inclusive en la pared de vasos. Es importante recordar que en la nefropatía lúpica de niños y adolescentes hay una mayor cantidad de depósitos en los diferentes compartimentos renales, que en los adultos.

2. Los depósitos lineales en la membrana basal de los capilares glomerulares, difusos e intensos, sugieren una enfermedad anti-membrana basal, que debe confirmarse serológicamente, con la presencia de anticuerpos antimembrana basal circulantes. Se puede ver este tipo de depósitos en otras enfermedades como en glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (enfermedad de depósitos densos). La membrana basal de los túbulos también muestra depósitos semejantes a los glomerulares en las entidades referidas.

d) interpretación de la microscopía electrónica. El examen ultraestructural es parte integral del estudio de la biopsia renal, en especial de las glomerulopatías. Es esencial para el diagnóstico de enfermedades genéticas de la membrana basal que involucran la red alfa3/alfa4/alfa5 de la colágena tipo IV, ya sea la forma de enfermedad de Alport (alteraciones en la membrana basal por laminación, fragmentación e irregularidades en las densidades que dan un “aspecto apollado” y engrosamientos en la membrana), o en la enfermedad de membranas delgadas, donde la membrana basal tiene un espesor reducido entre 25 y 33%, con un promedio de 200 nm en niños y 220 a 250 nm en adultos. Para distinguir estas dos enfermedades, además de los hallazgos ultraestructurales, es necesario tener los datos clínicos de la historia familiar, además de la biopsia renal.

La microscopía electrónica es importante como complemento en el estudio de la glomerulopatía de cambios mínimos en donde la inmunofluorescencia fue negativa y sólo se ve fusión de podocitos de las células epiteliales con grados variables de transformación vellosa en la ultraestructura.

Con este método se pueden identificar o excluir los depósitos electrodensos de tipo inmune, ya que la distinción entre depósitos subepiteliales, intramembranosos, o subepiteliales en los capilares glomerulares, se puede hacer fácilmente, sobre todo cuando hay dificultad para localizarlos con la inmunofluorescencia. También es muy útil para confirmar ciertas glomerulopatías como la enfermedad por depósitos densos.

La microscopía electrónica también es útil para valorar el engrosamiento de la pared capilar detectado en la microscopía de luz, cuando las tinciones de metenammina de plata y PAS no permiten discernir la alteración con precisión. Por ejemplo: 1) cuando hay depósitos electrodensos subepiteliales en la membrana basal de la glomerulopatía membranosa, por depósitos subendoteliales “asas de alambre” en lupus eritematoso, depósitos lineales y gruesos de la enfermedad por depósitos densos. 2) interposición de células mesangiales, depósitos subendoteliales o los dos, en la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I; 3) por ensanchamiento del espacio subendotelial en la microangiopatía trombótica; 4) por dobleces y engrosamientos verdaderos de la membrana basal en los cambios isquémicos glomerulares.

CONDICIONES ESPECIALES

a) Nefropatía lúpica. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica cuya etiología se desconoce. Lesiona múltiples órganos y uno de los principalmente lesionados es el riñón (nefropatía lúpica). El diagnóstico de LES se basa en criterios clínicos y de laboratorio inmunológico; sin embargo, la biopsia renal es el único método certero para establecer el tipo y gravedad de la afección renal.

El pronóstico de LES se apoya en la afección renal que es más grave cuando se inicia en la niñez, comparada con el inicio en adultos.

La biopsia renal en el LES tiene diferentes aplicaciones: 1) En algunos pacientes sugiere la posibilidad de nefropatía lúpica (NL) en aquellos con morfología membranoproliferativa o membranosa, y que carecen de marcadores serológicos. 2) La biopsia es la herramienta clínica primaria para determinar el pronóstico y el tratamiento. 3) En el seguimiento de la NL con biopsias repetidas para valorar la respuesta al tratamiento y como guía para futuros tratamientos.

Las manifestaciones renales de LES pueden ser muy variadas, desde el punto de vista clínico como morfológico. Debido a la gran heterogeneidad de las manifestaciones clinicopatológicas, la nefritis lúpica fue una de las primeras enfermedades glomerulares analizadas en detalle para su clasificación, iniciada en 1974 cuando nefrólogos y nefropatólogos se reunieron en Buffalo, New York con los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En 2003 la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) se reunieron y publicaron posteriormente una clasificación actualizada de la nefritis lúpica, que la OMS ha acreditado (Cuadro 4). Este grupo fue unánime en su decisión para eliminar el término “normal” dentro de la clasificación de LES porque esta situación es rara en la práctica clínica, y porque sería contradictorio referirse a una biopsia normal como manifestación de una enfermedad. En su lugar la clase I corresponde a las formas mínimas de lesión, y por esto se designa como “NL mesangial mínima”, y se define como biopsia de apariencia normal con microscopía de luz (ML), pero con depósitos inmunes confinados al mesangio con inmunofluorescencia (IF).

Cuadro 4. Clasificación de la nefropatía lúpica (2003) (ISN/RPS)

Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima

Glomérulos normales con microscopio de luz, pero con depósitos al microscopio electrónico o por inmunofluorescencia

Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial

Hiper celularidad mesangial y expansión de la matriz mesangial con microscopia de luz y con depósitos inmunes mesangiales. Puede haber depósitos escasos y aislados subepiteliales y subendoteliales, visibles con inmunofluorescencia o con microscopia electrónica, pero no con microscopia de luz

Clase III. Nefritis lúpica focal*

Glomerulonefritis activa o inactiva focal, segmentaria o global, endo o extracapilar presente en <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes focales subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales

III (A) Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal

III (A/C) Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa o esclerosante focal

III (C) Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica esclerosante focal

Clase IV. Nefritis lúpica difusa**

Glomerulonefritis difusa, activa o inactiva, segmentaria o global endo o extracapilar, presente en +/-50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales

Esta clase se divide en difusa segmentaria (IV-S), cuando las lesiones segmentarias están presentes en +/-50% de los glomérulos, y en difusa global (IV-G) cuando las lesiones globales están presentes en +/-50% de los glomérulos.

Se designa segmentaria cuando la lesión glomerular involucra menos de la mitad del ovillo glomerular. Esta clase incluye los casos con "asas de alambre" difusas, pero con proliferación glomerular ausente o escasa.

Se combinan teniendo en cuenta la actividad, la cronicidad y el aspecto segmentario o global de las lesiones:

IV-S (A) Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa

IV-G (A) Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa global difusa

IV-S (A/C) Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria y esclerosante difusa, o nefritis lúpica proliferativa global y esclerosante difusa

IV-S (C) Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: nefritis lúpica segmentaria esclerosante difusa

IV-G (C) Lesiones inactivas con cicatrices: nefritis lúpica global esclerosante difusa

Clase V. Nefritis lúpica membranosa difusa***

Depósitos inmunes subepiteliales segmentarios o globales, o sus secuelas morfológicas con microscopia de luz, inmunofluorescencia y microscopia electrónica, con o sin alteraciones mesangiales

*** Puede también presentarse en combinación con clase III o IV, en cuyo caso ambas se deben de diagnosticar

Clase VI. Glomerulonefritis esclerosante avanzada

Cuando casi el 90% de los glomérulos están esclerosados, sin actividad residual.

* Señalar la proporción de glomérulos con lesiones activas y escleróticas

** Señalar la proporción de glomérulos con necrosis fibrinoide y/o medias lunas celulares

*** Señalar e indicar la gravedad (leve, moderada, grave) de la atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis, y la gravedad de la arteriosclerosis o de otras lesiones vasculares.

La clase II es la proliferación mesangial (sin proliferación endocapilar) por ML y depósitos inmunes mesangiales con IF (puede haber ocasionales y pequeños depósitos subendoteliales y subepiteliales con IF o con ME, pero sin depósitos visibles con ML). Si los depósitos inmunes se pueden ver con ML, no corresponde a clase II, ya que prácticamente siempre se acompañan de proliferación endocapilar.

Otro cambio corresponde a la clase III que se designa "NL proliferativa focal" para la lesión proliferativa glomerular focal y segmentaria, o global, pero que afecta menos del 50% de los glomérulos.

Cuando los glomérulos afectados son más del 50% cambia a clase IV. A la clase IV se agregó una subcategoría, lo que depende de que la mayor parte de las lesiones sean

segmentarias es IV-S; si la mayor parte de las lesiones son globales, es IV-G. Se acordó que se agregará A para las lesiones activas, C para las lesiones crónicas y A/C para las lesiones mixtas agudas y crónicas.

También se acordó que la NL membranosa clase V, permaneciera como tal y que se eliminaran los subincisos. Cuando además de los cambios membranosos hubiera cambios proliferativos, segmentarios o globales, se debían informar por separado, es decir clase V y clase III o IV. Finalmente la clase VI, o NL esclerosante avanzada se definió con claridad, para casos con más del 90% de esclerosis glomerular global.

Además de los datos mencionados para la clasificación de la NL, los índices de actividad y cronicidad continúan siendo útiles para los médicos tratantes, basados en que

las lesiones activas son agudas y potencialmente tratables, mientras que las lesiones crónicas representan un daño irreversible.

De acuerdo con el esquema de Austin y Balow (también llamado Índice de los Institutos Nacionales de Salud), el índice de actividad va de 0 a 24 (calculando la suma de los valores individuales de 0 a 3+) por cada uno de los seis parámetros histológicos (0, ausente; 1 menos del 25% del glomérulo afectado; 2+, de 25 a 50% del glomérulo afectado; 3+, más del 50% del glomérulo afectado). La necrosis fibrinoide/cariorexis, así como la proliferación extracapilar tienen doble importancia por la repercusión clínica en la evolución, y por lo tanto se multiplican por 2. La lesión intersticial se gradúa en 0 si no hay, 1+ si es leve, 2+ si es moderada y 3+ si la lesión es extensa. Para el índice de cronicidad la cuantificación la escala es de 0 a 12, sumando los valores individuales (0 a 3+) para los cuatro parámetros histológicos. Los índices de actividad mayores de 12 y de cronicidad mayores de 4, indican un mal pronóstico. (Cuadro 5).

Cuadro 5. Índice de actividad y de cronicidad

Índice de actividad	(0-24)
Hipercelularidad endocapilar	(0-3)
Infiltración por leucocitos	(0-3)
Depósitos hialinos subendoteliales	(0-3)
Necrosis fibrinoide/cariorexis	(0-3) X 2
Medias lunas celulares	(0-3) X 2
Inflamación intersticial	(0-3)
Índice de cronicidad	(0-12)
Esclerosis glomerular	(0-3)
Medias lunas fibrosas	(0-3)
Atrofia tubular	(0-3)
Fibrosis intersticial	(0-3)

Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathology features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984, 25:689.

El síndrome de hiper-IgE es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por gran susceptibilidad para desarrollar infecciones, eosinofilia y elevación acentuada de IgE en suero. Algunos de estos pacientes sufren procesos autoinmunes como LES y púrpura trombocitopénica trombótica. En las biopsias renales las alteraciones son indistinguibles de LES no asociado a síndrome de hiper-IgE.

b) Vasculitis. Las vasculitis sistémicas suelen presentar alguna manifestación clínica en el territorio renal. Pueden iniciarse como insuficiencia renal aguda rápidamente evolutiva, generalmente acompañada de síndrome nefrítico, dolor lumbar con hematuria o hipertensión arterial ma-

ligna. El riñón es un sitio de elección para el diagnóstico específico del tipo de vasculitis y permite además evaluar la magnitud de la repercusión glomerular.

Las enfermedades glomerulares asociadas con varios tipos de angeítis necrosante idiopática, incluyen la poliarteritis nodosa clásica, la angeítis de hipersensibilidad (forma microscópica de la poliarteritis nodosa), la poliangeítis, la granulomatosis de Wegener y la granulomatosis alérgica de Churg y Strauss.

En la granulomatosis de Wegener la lesión glomerular adquiere un carácter peculiar: se acompaña de necrosis, proliferación epitelial con formación de medias lunas y, sobre todo, con un infiltrado monocítico epitelioide que contiene células gigantes.

En la forma macroscópica de poliarteritis nodosa (forma clásica), los glomérulos muestran retracción del ovillo capilar (obsolescencia isquémica), en ausencia de cambios proliferativos o necrosantes. En cambio en la forma microscópica (también conocida como angeítis de hipersensibilidad) puede haber proliferación mesangioendotelial con necrosis y frecuentemente medias lunas.

La mayoría de las vasculitis afecta a las arterias de diverso calibre con lesiones necróticas inflamatorias en la pared.

Poliarteritis nodosa. La forma clásica afecta a las arterias de mediano calibre (arterias arciformes y más grandes) las cuales no suelen verse en una biopsia percutánea aunque pueden encontrarse en una biopsia abierta en cuña. Las alteraciones vasculares en las fases agudas tienen como característica fundamental la presencia de necrosis fibrinoide e inflamación distribuidas en forma segmentaria y a menudo acompañadas de aneurismas y trombosis; con frecuencia en la misma arteria se aprecian áreas donde el proceso necrosante ha cicatrizado y otras en las que la lesión es muy activa. Puede encontrarse también la consecuencia de la oclusión arterial, como infartos separados por tejido aparentemente normal.

En la forma microscópica de poliarteritis nodosa se afectan pequeñas arterias y arteriolas que muestran necrosis e inflamación. Los glomérulos también pueden mostrar necrosis segmentaria.

Otras vasculitis menos frecuentes son la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes.

Entre las enfermedades que pueden cursar con vasculitis renal se encuentran el lupus eritematoso, la púrpura de Henoch-Schönlein y menos frecuentemente, el síndrome

de Sjögren, la artritis reumatoide y la crioglobulinemia por IgG-IgM.

Otra forma de vasculitis renal ocurre en casos de rechazo del trasplante que se manifiesta por cambios inflamatorios y necrosantes de las arterias. La lesión vascular en el rechazo agudo, mediado por anticuerpos (tipo/grado III) y en el rechazo agudo, mediado por células T que va desde arteritis de la íntima leve a moderada (tipo/grado IIA), con afección de >25% de la luz (grado/tipo IIB), hasta arteritis transmural con o sin cambios fibrinoides y necrosis de la media muscular (grado/tipo III). (Banff 2005)

c) **Trasplante renal.** El trasplante renal es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). El trasplante renal mejora la calidad de vida de los pacientes y comparado con la diálisis tiene menor costo y mayor supervivencia en casi todos los grupos de edad. Un trasplante renal que funciona en forma normal permite una depuración 5 a 10 veces mayor que la diálisis, normaliza el metabolismo óseo y el hematocrito entre otros beneficios.

El objetivo del trasplante renal es restablecer la función renal con el mínimo de riesgos derivados del tratamiento quirúrgico

o inmunosupresor. La eficacia de los protocolos terapéuticos actuales, una técnica quirúrgica depurada y una atención integral al paciente que recibe el trasplante han permitido alcanzar excelente supervivencia del injerto y del paciente.

A pesar de estos logros, el trasplante renal puede presentar diversas complicaciones médicas y quirúrgicas que pueden comprometer la viabilidad del injerto. El diagnóstico de las complicaciones se efectúa por métodos clínicos, de laboratorio, de imagen y por la biopsia renal; esta última es el estándar de oro para esclarecer las posibilidades diagnósticas clínicas.

En la 8ª Conferencia Banff sobre la patología del trasplante realizada en Edmonton, Canadá en 2005, se reunió un gran número de clínicos, patólogos e investigadores para discutir y elaborar consensos, cuyos resultados se publicaron en 2007. Las modificaciones principales incluyeron: Eliminar el término inespecífico de “nefropatía crónica del trasplante” y aceptar la entidad de “rechazo crónico mediado por anticuerpos”. Uno de los principales temas discutidos fue la participación de las células B y sus marcadores genómicos en el rechazo del trasplante (Cuadro 6).

Cuadro 6. Clasificación del rechazo en biopsias de trasplante renal (Banff 05)

1. Normal

2. Rechazo mediado por anticuerpos

Con la documentación de anticuerpos anti-donador (“sospechoso para” si los anticuerpos no han sido demostrados); (puede coincidir con categorías 3-6)

Rechazo agudo mediado por anticuerpos

Tipo (grado)

I. Semejante a necrosis tubular aguda CD4d+, inflamación intersticial mínima

II. Marginación capilar y/o trombosis, CD4d+

III. Arterial-v3, CD4d+

Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos

Dobles contornos glomerulares y/o multilaminación de la membrana basal de capilares peritubulares y/o fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o engrosamiento de la íntima de las arterias por fibrosis, CD4d+

3. Cambios limitrofes: “sospechosos para rechazo agudo mediado por células T

Ahora se define más claramente en esta categoría a la presencia de tubulitis moderada a severa (t2, t3), sin inflamación intersticial (i0) o con inflamación intersticial leve (i1)

4. Rechazo mediado por células T

Rechazo agudo mediado por células T

IA. Infiltración intersticial significativa (>25% del parénquima afectado i2 o i3) y focos de tubulitis moderada (t2)

IB. Infiltración intersticial significativa (>25% del parénquima afectado i2 o i3t) con focos de tubulitis severa (t3)

IIA. Arteritis de la íntima leve a moderada (v1) (o ambas)

IIB. Arteritis grave de la íntima que compromete >25% de la luz arterial (v2)

III. Arteritis “transmural” y/o cambios fibrinoides y necrosis de la capa media muscular, acompañada de inflamación intersticial (v3)

Rechazo crónico activo mediado por células T

“Arteriopatía crónica del trasplante” (fibrosis de la íntima arterial con infiltración de células mononucleares en la fibrosis, neoformación de la íntima)

5. Fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin evidencia de etiología específica

Grado

I. Fibrosis intersticial y atrofia tubular leves (<25% de la corteza)

II. Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderadas (26-50% de la corteza)

III. Fibrosis intersticial y atrofia tubular grave con pérdida tubular (>50% de la corteza)

OTRAS LESIONES DEL TRASPLANTE SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Toxicidad por ciclosporina

Los efectos tóxicos de los medicamentos inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus) también deben considerarse en evaluación del trasplante. La ciclosporina induce la formación de sustancias vasoconstrictoras, incluyendo endotelina, así como efecto tóxico directo a las células parenquimatosas renales.

Los hallazgos característicos incluyen vacuolización isométrica del epitelio de los túbulos proximales que semejan histológicamente a la nefrosis osmótica, con daño vascular por la esclerosis hialina nodular de las arteriolas. Cuando la toxicidad es acentuada se observa además vacuolización de la capa muscular arteriolar, edema endotelial, engrosamiento mucoso de la íntima con material proteináceo en la pared del vaso. Cuando la toxicidad es crónica se manifiesta por cambios isquémicos, entre los cuales se encuentra la fibrosis intersticial en bandas. La microangiopatía trombótica puede ser una complicación secundaria al daño vascular endotelial.

Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPPT)

Se relaciona con el tratamiento inmunosupresor, ya que si es más agresivo (particularmente cuando se utiliza el anticuerpo monoclonal OKT3), se presenta más frecuentemente y en forma más temprana, incluso escasas semanas después del trasplante. La ELPPT se debe a la proliferación anormal de células B, debido a la infección por virus de Epstein-Barr (VEB), ya sea primaria o por reactivación de la infección por la inmunosupresión. Algunos casos de ELPPT son policlonales, y el proceso remite cuando la inmunosupresión disminuye o se retira.

La biopsia renal muestra infiltrado mononuclear acentuado que expande el intersticio con células plasmáticas, linfocitos de tipo inmunoblastos que pueden ser atípicos. La IHQ muestra linfocitos T y B (de tipo policlonal). La infección por VEB se puede identificar con serología o con hibridación *in situ*.

Cuando el infiltrado es monomorfo y atípico, y la IHQ muestra una población monoclonal, frecuentemente B como se observa en lesiones asociadas al trasplante, se podría tratar de enfermedad linfoproliferativa/linfoma.

Infecciones virales

Otra de las complicaciones asociadas al trasplante renal corresponde a infecciones virales por citomegalovirus, poliovirus y adenovirus. La biopsia renal puede mostrar en los túbulos, células grandes con inclusiones intranucleares y citoplásmicas basófilas en el caso de citomegalovirus. Puede ser difícil diferenciar las infecciones virales de un rechazo agudo cuando se acompaña de tubulitis acentuada o si se acompaña de cambios regenerativos tubulares. En los casos de duda la IHQ y la microscopía electrónica ayudan a aclarar la etiología.

RIÑÓN TERMINAL

Los pacientes con nefropatías progresivas diversas que presentan disminución de la filtración glomerular de menos del 20% de lo normal, pueden llegar a una etapa de insuficiencia renal crónica. Cuando la filtración glomerular desciende a menos de 10 mL/min hay uremia, frecuentemente oligoanuria y la creatinina se eleva a más de 8mg/dL, en cuyo caso hay que recurrir a la diálisis o a un trasplante renal.

En estos casos la biopsia renal muestra esclerosis glomerular extensa y no es posible identificar la glomerulopatía original. Hay atrofia tubular extensa que contrasta con áreas de dilatación quística tubular, acompañados de fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio mononuclear. Dependiendo de la evolución rápida o no de la nefropatía se encontrarán alteraciones vasculares como engrosamiento fibromuscular de la pared y grados variables de oclusión de la luz.

Una alteración infrecuente en niños y jóvenes con insuficiencia renal crónica tratados con diálisis por tiempo prolongado es la hiperplasia embrionaria de las células epiteliales de la cápsula de Bowman. No ocasiona manifestaciones clínicas específicas y es un hallazgo histopatológico en riñones en fase terminal, tanto en nefrectomías como en biopsias de estos pacientes por diferentes causas. Esta alteración fue descrita desde 1978 como hiperplasia embrionaria del epitelio de la cápsula de Bowman en estos riñones por Hughson y cols.

La alteración histopatológica es la proliferación de células poco diferenciadas alrededor de glomérulos esclerosados o en obsolescencia y aparentemente corresponden a esbozo de las células epiteliales del glomérulo. Una hipótesis para explicar la presencia de estas células

es la reversión de las células epiteliales de la cápsula de Bowman hacia etapas tempranas de diferenciación, ya que tienen los marcadores de células progenitoras (WT1 y PAX 2), tanto en las de la cápsula de Bowman como en los podocitos. Morfológicamente puede semejar restos nefrogénicos esclerosados. No hay informes de malignización de las células de la hiperplasia embrionaria y solamente se ha descrito el caso de un niño de nueve años con hiperplasia embrionaria asociada a adenoma metanéfrico.

La importancia de este hallazgo histopatológico es que se puede confundir con restos nefrogénicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silva GF, D'Agati DV, Nadasdy T. Renal biopsy interpretation. Churchill Livingstone, Inc.: 1996.
2. Agnes BA, Kashgarian M. Diagnostic Atlas of Renal Pathology. Elsevier Sanders: 2005.
3. Sebire JN. An approach to the paediatric renal biopsy. *Curr Diag Pathol* 2007;13:43-53.
4. D'Agati V, Jennette JC, Silva GF. An approach to the pathologic diagnosis of glomerulonephritis. In: Atlas of nontumor pathology. Non-Neoplastic kidney diseases. American Registry of Pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2005.
5. Pirani CL, Salinas-Madriral L.. Evaluation of percutaneous renal biopsy. In Sommers SC (Ed): *Kidney Pathology Decennial 1966-1975*. E Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts; 1975. p. 109.
6. Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Current position of electron microscopy In the diagnosis of glomerular disease. *Pol J Pathol* 2006;58:87-92.
7. Patrakka J, Lahdenkari AT, Koskimies O, Holmberg C, Wartiovaara J, Jalanko H. The number of podocyte slit is decreased in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Res* 2002;52:349-55.
8. Wang S, Kim JH, Moon KC, Hong HK, Lee HS. Cell-cycle mechanisms involved in podocyte proliferation in cellular lesion of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2006;43:19-27.
9. Kumar J, Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta RK. Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:657-60.
10. Srivastava T, Garola RE, Singh HK. Cell-cycle regulatory proteins in the podocyte in collapsing glomerulopathy in children. *Kidney Int* 2006;70:529-35.
11. Thomer PS. Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2007;106:c82-88.
12. Ashton C, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, Gauthier B, Valderrama E, Trachman H. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. *BMC Nephrol* 2007;8:11-14.
13. Fukuma Y, Hisano S, Niimi K, Tsuru N, Kaku Y, Hatae K, Kiyoshi Y, Mitudome A, Iwasaki H. Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *Am J Kidney Dis* 2006;47:412-18.
14. Kamioka I, Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Prognosis and pathological characteristics of five children with non-Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Int* 2007;49:196-201.
15. Carbajal Rodríguez L, Muñoz Gómez JC, De León Bojorge B, Pablos Hach JI, Loredo Abdala A. Evaluación nefrológica en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Mex de Pediatría* 1995;62:141-8.
16. De León Bojorge B, Salinas Madriral L, Asato Higa C, Rosenberg H, López A. Seminario de Patología glomerular. Seminario SLAP. *Patología (Méx)* 1996;43:139-51.
17. De León Bojorge B, Tomas L. Lupus Eritematoso Sistémico en niños. Hallazgos anatomopatológicos en 30 autopsias. *Patología* 1994; 32:S-3.
18. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.
19. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years *Kidney Int* 2007;71:491-5.
20. Zappitelli M, Duffy MC, Bernard Ch, Gupta RI. Evaluation of activity, chronicity and tubulointerstitial indices in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol (serial on line)* 2007.
21. Yamazaki-Nakashimada M, Zaltzman-Girshevich S, Garcia de la Puente S, De León-Bojorge B, Espinosa-Padilla S, Saez-de-Ocariz M, et al. Hiper-IgE syndrome and autoimmunity in Mexican children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1200-95.
22. Lee SH, Lee SM, Lee MS, Lee YS, Lee SE, Lee YE, Park YS, Han SJ, Kim S, Lee SJ. Histological grading IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:324-8.
23. Desinor-Monpoint OI, García de la Puente S, De León Bojorge B, Pablos Hoch JL, Zaltzman GS. Nefropatía de la púrpura de Henoch-Schönlein. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:730-5.
24. García-de la Puente S, Orozco-Loza IL, Zaltzman-Girshevich S, De León-Bojorge B. Prognostic factors in children with membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Pediatr Nephrol* 2008;23:929-35.
25. Mejía Hernández C, Alvarez Mendoza A, De León Bojorge B. Takayasu's arteritis coexisting with Wegener's granulomatosis in a teenager with renal insufficiency: Case report. *Pediatr Develop Pathol* 1999;2:1-5.
26. Appel BG, Cook TH, Hageman G, Jennette C, Kashgarian M, Kirschfink M, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (Dense deposit disease): An update. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1392-404.
27. Walker PD, Ferrario F, Joh K, Bosbit SM. Dense deposits disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007;20:605-17.
28. Racusen CL, Solez K, Colvin BR, Bonsib MS, Castro CM, Cavallo T, Croker PB, Demetris JA, Drachenberg BC, Fogo BA, Furness P, Garner WL, Gibson WI, Glotz D, Goldberg CJ,

- Grande J, Halloran FP, Hansen EH, Hartley B, Hayry JP, Hill MC, et al. The Banff '97 working classification of renal allograft pathology. *Kid Int* 1999;55:713-23.
29. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis b, Halloran PF, Birk PE, Campelli PM, Cascalho M, Collis AB, Demetris PC, Drachenberg CB, Gibson IW, Grimm PC, Hass M, et al. Banff '05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ("CAN"). *Am J Transplant* 2007;7:518-26.
30. Smith JM, Dharnidharka VR, Talley L, Martz K, McDonald RA. BK virus nephropathy in pediatric renal transplant recipients: an analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1037-42.



SUSCRIPCIÓN

ACTA PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Suscripción anual (6 números): \$350.00 (trescientos cincuenta pesos)

Nombre: _____

Dirección: _____

Colonia: _____ Estado: _____

Código postal: _____ País: _____

Teléfono: _____

Depósito en la cuenta 4030985774 del Banco HSBC.

Enviar ficha de depósito, en un plazo no mayor de 20 días, a: Publicaciones Médicas. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C, Col. Insurgentes Cuicuilco, México, DF 04530. Tel.: 1084-0900 ext. 1112 y 1489.