

## CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES DEL GLOMERULO RENAL EN LA PRE-ECLAMPSIA

Dr. EDUARDO A. PORTA (\*)

Departamento de Patología, Albany Medical College

Relator: Dr. J. L. MONSERRAT

### I N T R O D U C C I O N

La evidencia de típicas alteraciones morfológicas en un variado número de condiciones patológicas renales permite precisar el diagnóstico clínico. A este respecto el material de autopsias ha prestado invaluable ayuda, aunque limitada a los casos en los que la muerte ocurría cuando los síntomas clínicos se hallaban presentes y las alteraciones renales eran permanentes. Por otro lado los cambios histológicos post-mortem oscurecían a menudo las lesiones en las finas estructuras glomerulares. La relativa inaccesibilidad del riñón impidió hasta hace pocos años la adecuada obtención de biopsias. Recién en 1951, Iversen y Brun <sup>(1)</sup> desarrollaron el método de la **punción renal** percutánea mediante el cual fue posible estudiar con microscopía convencional de luz los especímenes tisurales. Esta técnica fue posteriormente mejorada por Kark y Muehrcke <sup>(2)</sup> en 1954. En ocasiones, sin embargo, la microscopía de luz resultaba insuficiente para determinar con precisión el grado de alteración hallado en los distintos elementos glomerulares. Tal parece haber sido el caso en la patología renal de la toxemia del embarazo, donde abundan al respecto resultados contradictorios.

La adaptación de la microscopía electrónica al estudio del parénquima renal obtenido por punción biopsia, permite en la actualidad una adecuada identificación de lesiones glomerulares difusas como las que ocurren en pre-eclampsia, y eclampsia. Aunque la etiología no se halla aclarado con esto, las observaciones acumuladas hasta el presente sugieren que las lesiones glomerulares son el índice patológico más sensitivo de la toxemia del embarazo con su lógico beneficio en cuanto a precisión diagnóstica y pronóstica.

## SUMARIO CLINICO

La paciente, N. B. G., de 17 años de edad, de raza negra, fue admitida en el Albany Medical Center, en su décima tercera semana de embarazo debido a que presentaba moderada anemia, discreto edema tibial, hipertensión arterial (150/98), albuminuria, cefalea, astenia y fatigabilidad.

Durante las dos primeras semanas bajo tratamiento la paciente permaneció asintomática aun cuando persistió la albuminuria e hipertensión. En estas condiciones, se practicó una biopsia renal por punción percutánea, siguiendo la técnica aconsejada por Alchechik (<sup>3</sup>). Ninguna complicación imputable a la punción renal pudo notarse. Durante la tercera semana, la paciente mostró marcada depresión sensorial, náuseas, vómitos, cefalea frontal, fotofobia y dolor epigástrico la albuminuria fue mayor y la presión arterial era elevada aunque mostrando grandes variaciones. Medicada con sulfato de magnesio mejoró algo la diuresis y la sintomatología y se procedió a inducir el parto mediante la ruptura artificial de membranas. El parto fue vaginal dando a luz un niño prematuro (1.500 gramos), que falleció con dificultades respiratorias al cabo de doce horas. El post-partum fue normal remitiendo signos y síntomas y la paciente fue dada de alta una semana después. El diagnóstico definitivo de pre-eclampsia fue hecho en base a los síntomas, hallazgos físicos, de laboratorio y tests de función renal.

## METODO BIOPSICO

### METODO

El trozo de tejido extraído por punción renal con aguja de Francklin-Vim-Silverman fue inmediatamente seccionado transversalmente en seis partes; tres de ellas fueron fijadas directamente en alcohol ácido donde permanecieron doce horas a temperatura ambiente, luego incluidas en parafina y las secciones fueron teñidas con H. E., PAS., y tricómico de Mallory para tejido conectivo. Las tres partes restantes fueron inmediatamente subseccionados en trozos más pequeños bajo unas gotas del fijativo de Dalton (<sup>4</sup>). En este fijador permanecieron durante 45 minutos a 4° C. y fueron agitadas a intervalos frecuentes durante los primeros quince minutos; luego fueron brevemente lavadas en agua destilada, deshidratadas mediante breves pasajes por alcoholes crecientes e incluidas en una mezcla de ocho partes de butil-metacrilato y una parte de metil-metacrilato, con el agregado de peróxido de benzoilo como iniciador. Los bloques contenidos en cápsulas de gelatina 00 permanecieron en la estufa eléctrica a 56° C. durante 24 horas, y luego de tres días de retirados de la estufa fueron seccionados en un ultramicrotomo de Porter-Blum con cuchillas de vidrio. Secciones histológicas de un espesor aproximado de 2-3micrones fueron examinadas mediante un microscopio de contraste de fases con el objeto de seleccionar los sectores que poseyeran glomérulos; luego, secciones ultrafinas fueron montadas en grillas de cobre cubiertas con carbón y fotografiadas indistintamente en un microscopio electrónico RCA modelo EMU-F, y en un Siemens, modelo Elmiskop I.

## OBSERVACIONES

El estudio de las secciones histológicas bajo microscopía de luz reveló cambios glomerulares difusos. Todos los glomérulos examinados presentaron un moderado aumento del tamaño del ovillo capilar e hiper celularidad, ingurgitación eritrocítica capilar y aparentes espesamientos focales de la membrana basal. Además algunas ansas capilares se mostraban ocluidas, al parecer debido a la tumefacción citoplásmica endotelial. El espacio de Bowman aparecía en general libre y el epitelio visceral y parietal no presentaba alteraciones visibles.

Las arteriolas aferentes tenían configuración normal y las células yuxta-glomerulares observadas parecían no hallarse alteradas. Los túbulos renales eran normales

y muy ocasionalmente pudo verse un trombo de material homogéneamente ácido-filo

Mediante la microscopía electrónica fue posible estudiar cuatro glomérulos renales y todos ellos mostraban alteraciones semejantes. Algunas de las ansas glomerulares tenían cambios mínimos (Figura 1), pero un gran número de ellas pre-

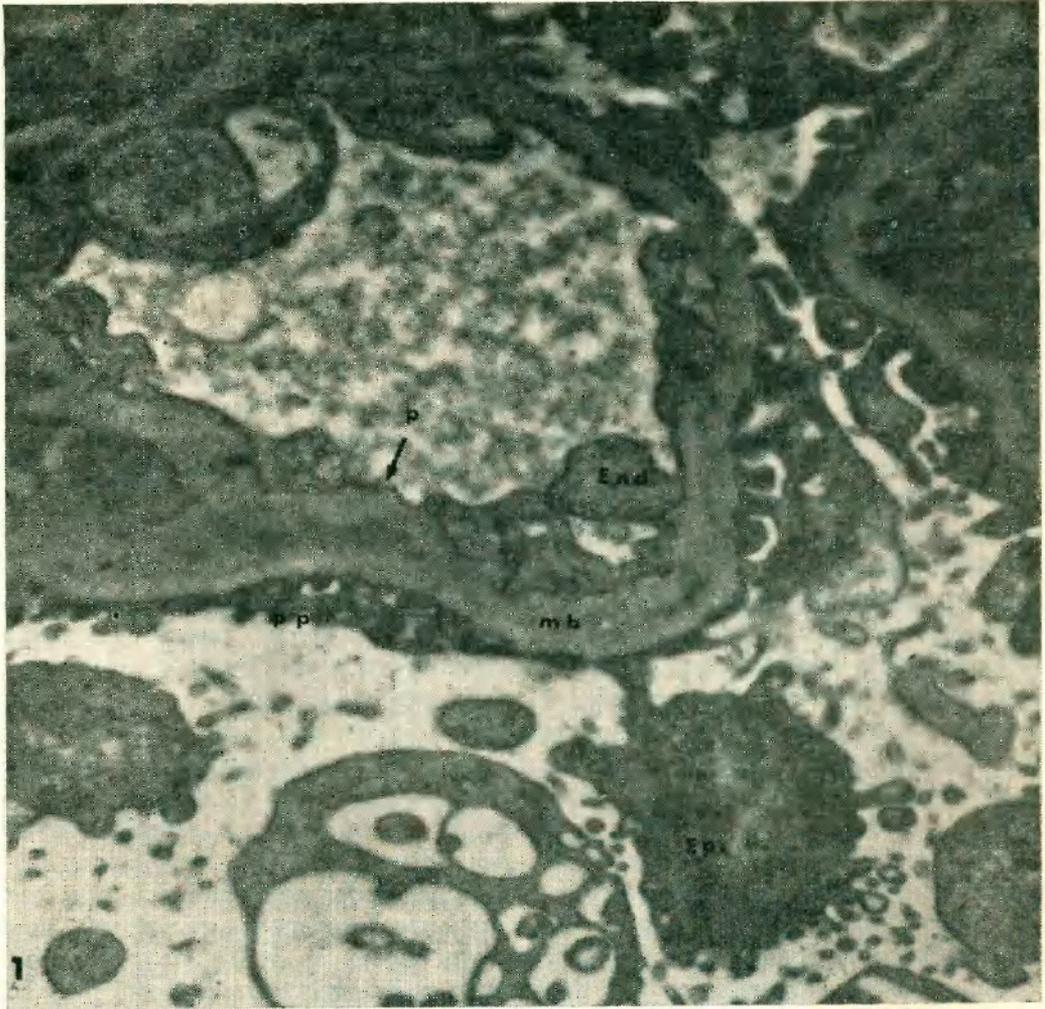


Fig. 1. — *Ectro microfotografía mostrando un ansa capilar glomerular con pocas alteraciones. El citoplasma endotelial (End.) se halla discretamente tumefacto, pero aún pueden reconocerse los poros endoteliales (p). La membrana basal (m b) se muestra algo espesada y granular en la porción inferior del ansa y los procesos podales (p p) se ven algo colapsados. Aumento aproximado: 12.000 x*

sentaban disminución del lumen capilar debido aparentemente a un aumento del número de células endoteliales y a la evidente tumefacción celular endotelial. En ocasiones existía completa obliteración capilar y varias ansas aparecían aglutinadas entre sí (Figura 2 y 3). En estas ansas la membrana basal había perdido su nor-

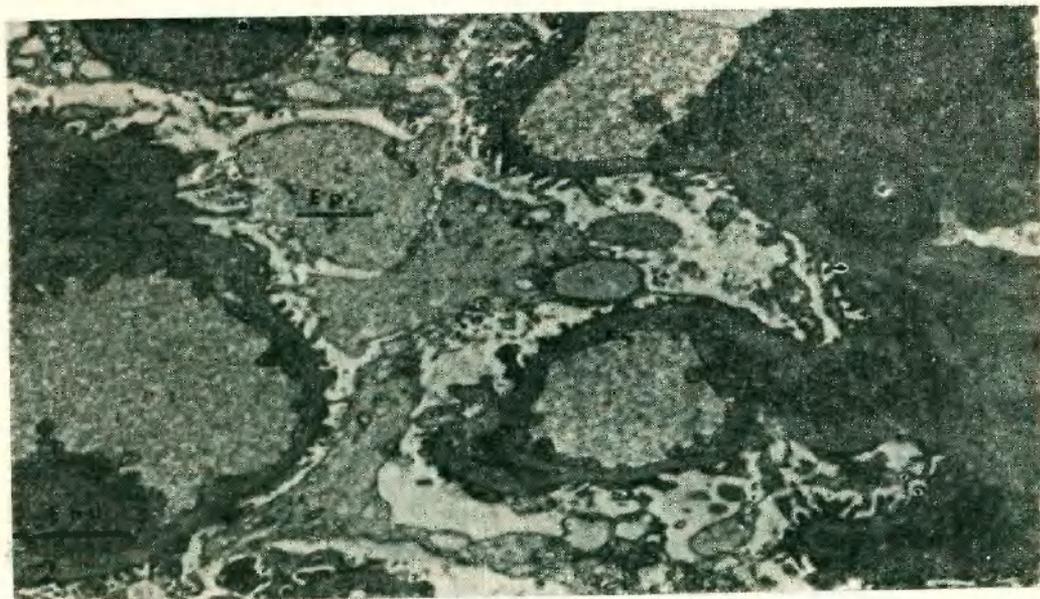


Fig. 2. — Electro microfotografía correspondiente a un sector de un glomérulo renal. Algunas de las ansas capilares presentan caracteres normales pero otras se hallan completamente obliteradas. Gran parte del espacio urinario de Bowman se halla ocupado por masas citoplasmáticas tumefactas del epitelio visceral (Ep.). Los procesos podales se hallan intactos. Aumento aproximado: 5.600 x

mal uniforme grosor y presentaba irregulares espesamientos nodales de mayor densidad electrónica y una estructura granular que desdibujaba por completo las normales zonas claras y densas de estas membranas basales. El citoplasma endotelial que ocupaba el interior de las ansas capilares ocluidas tenía una marcada osmiofilia que impedía distinguir con claridad a las organelas citoplasmáticas tales como mitocondrias, retículo endoplasmático y gránulos de ácido ribonucleico. Los poros endoteliales no podían tampoco notarse en estos casos. En algunas ansas en las que el proceso obliterativo no se presentaba tan avanzado pudo notarse entre las células endoteliales y la membrana basal, el depósito de una sustancia granular de moderada densidad electrónica, pero siempre mayor que la de la membrana basal (Figura 4).

La naturaleza de esta sustancia es difícil de precisar aunque parece ser distinta del fibrinoide y de la sustancia hialina que aparece a esos niveles en otras condiciones patológicas. Por ciertas semejanzas con el contenido plasmático granular que se halla normalmente dentro de la luz capilar, es posible que se trate de condensaciones de proteínas y lípidos plasmáticos que se acumulan progresivamente entre la membrana basal y el citoplasma entelial (subtendotelial) y también las células endoteliales entre sí (interendotelial).

Los procesos podales de las células epiteliales correspondientes a las ansas obliteradas, mostraban también alteraciones, llegando en determinados casos a desaparecer por completo; esto último no se observaba sin embargo con mucha frecuencia y ansas capilares totalmente obliteradas poseían muchas veces procesos podales normales o muy poco alterados. Las células epiteliales de todos los sectores glomerulares no parecían ser más numerosas que lo normal pero tenían marcada tumefacción citoplásmica con la consecuente disminución del espacio urinario de Bowman (Figura 5).

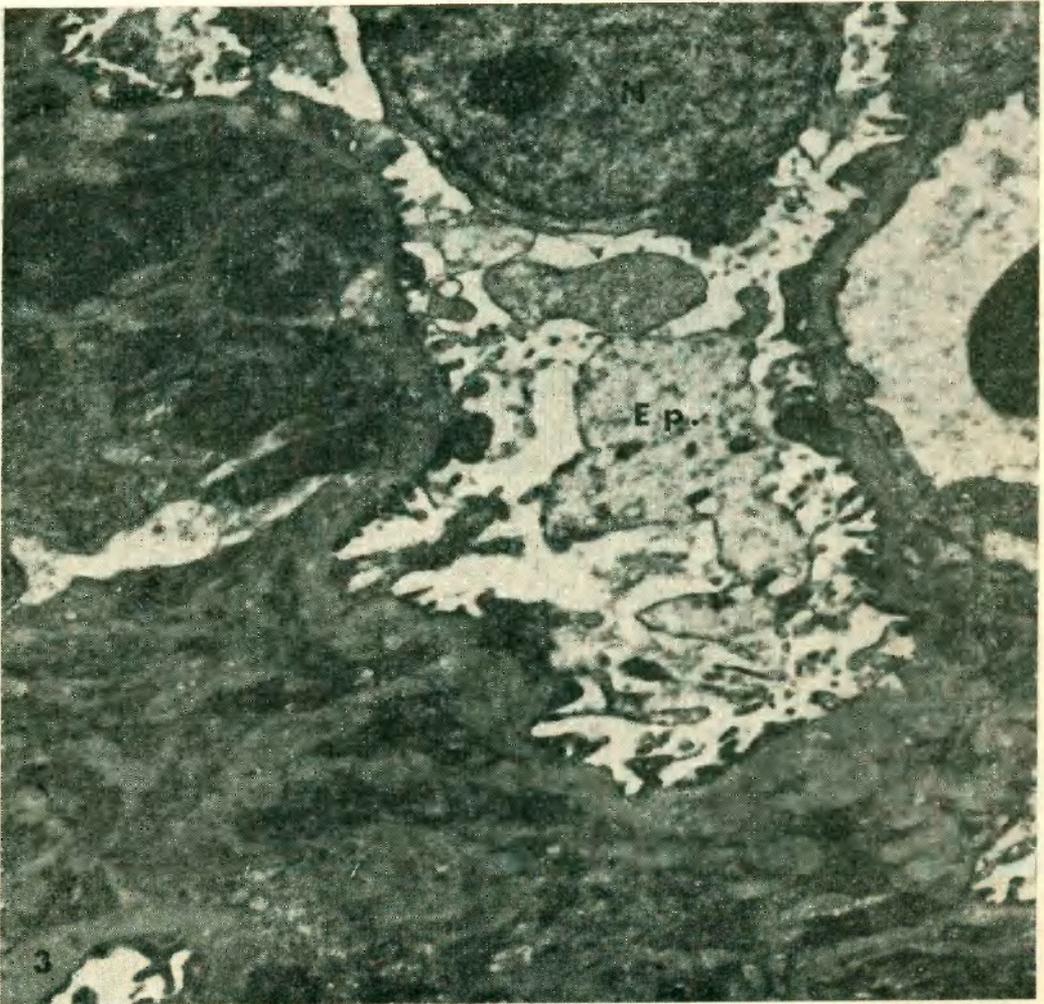


Fig. 3. — *Electro microfotografía de un sector glomerular. El ansa capilar de la parte superior derecha muestra caracteres normales. Las restantes han sufrido un proceso obliterativo avanzado y las membranas basales muestran numerosas irregularidades. Los procesos podales sólo presentan cambios mínimos. El citoplasma epitelial (Ep.) se halla tumefacto y su núcleo (N) de configuración normal puede verse en la parte superior. Aumento aproximado: 16.000 x*

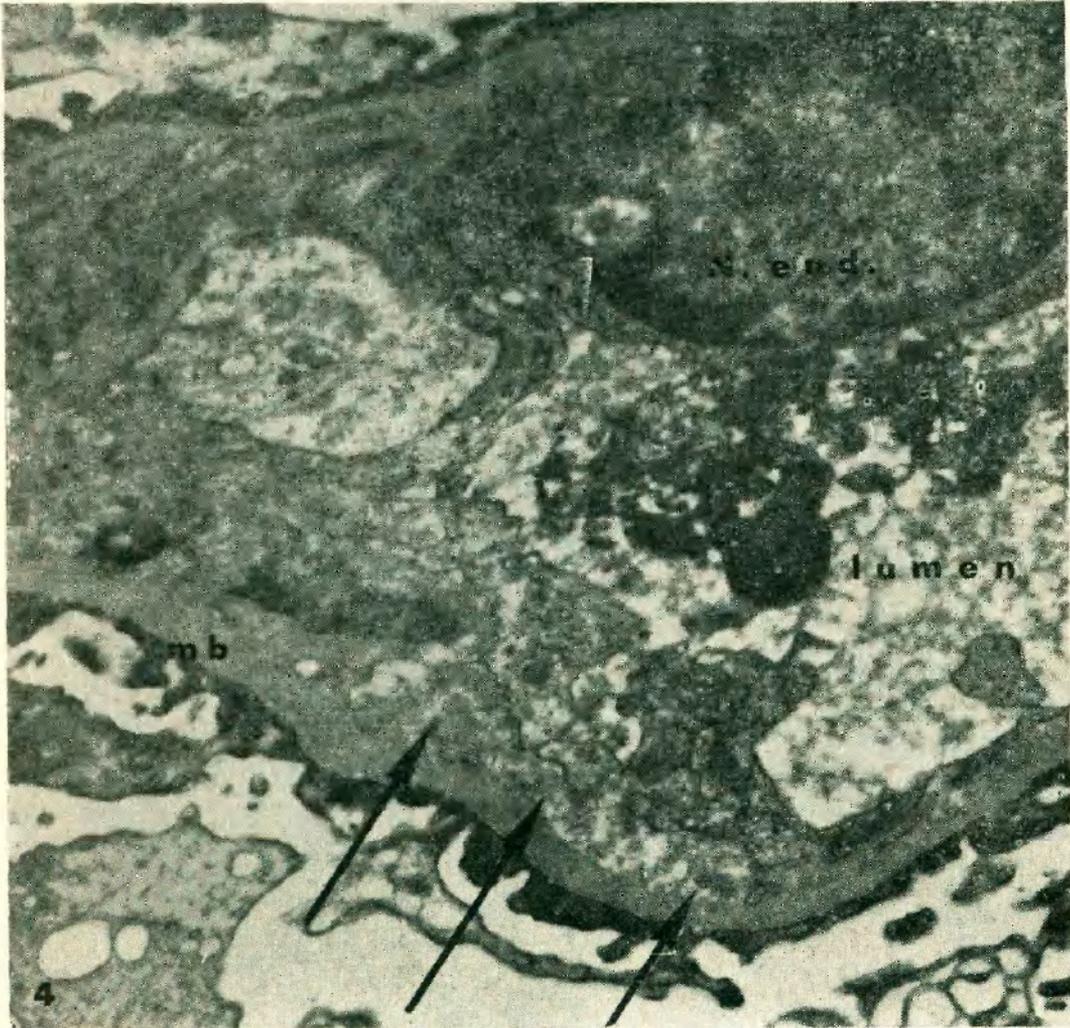


Fig. 4. — Electro microfotografía de un ansa capilar glomerular mostrando espesamiento endotelial. Las flechas indican el depósito subendotelial de un material granular característico. Aumento aproximado: 17.200 x

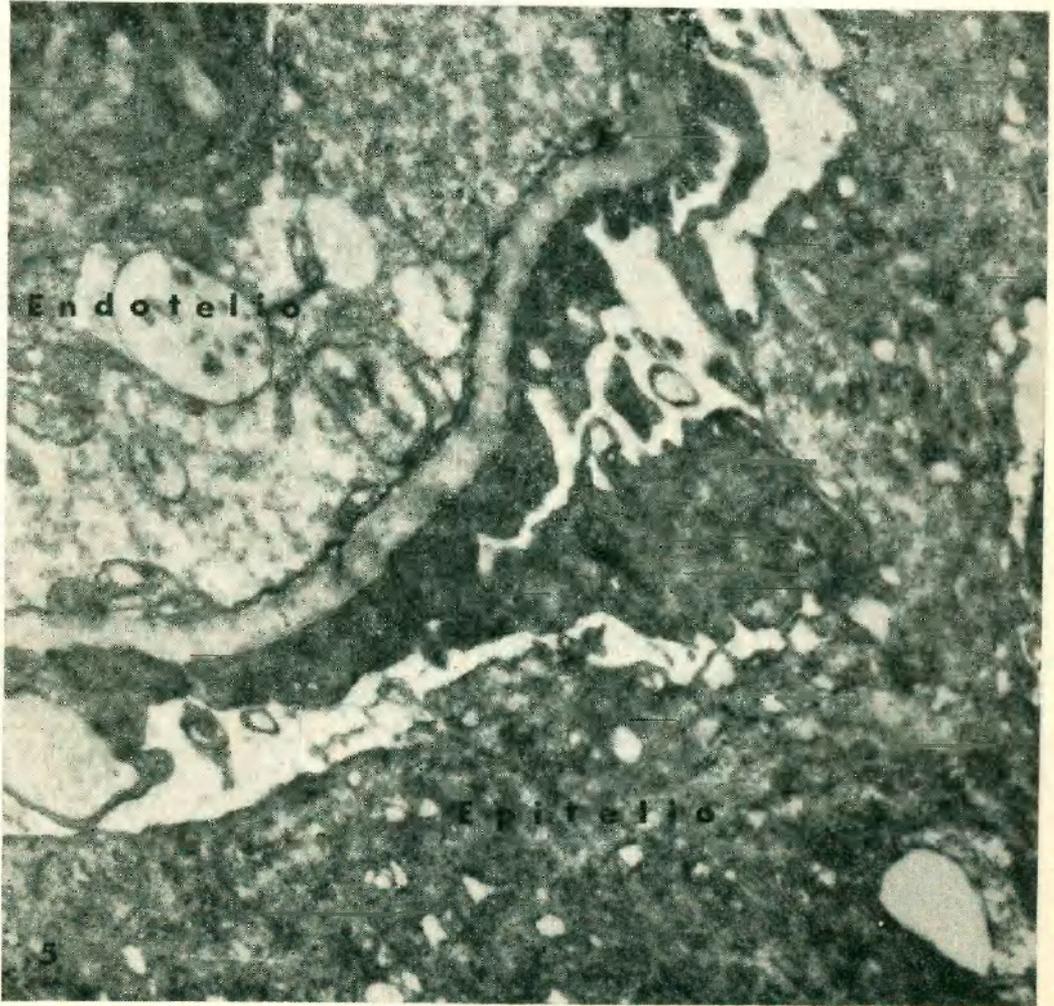


Fig. 5. — Electro microfotografía mostrando tumefacción del endotelio y epitelio capilar. La membrana basal se encuentra intacta pero los procesos podales se hallan agrumados en algunos sectores. Aumento aproximado: 16.000 x

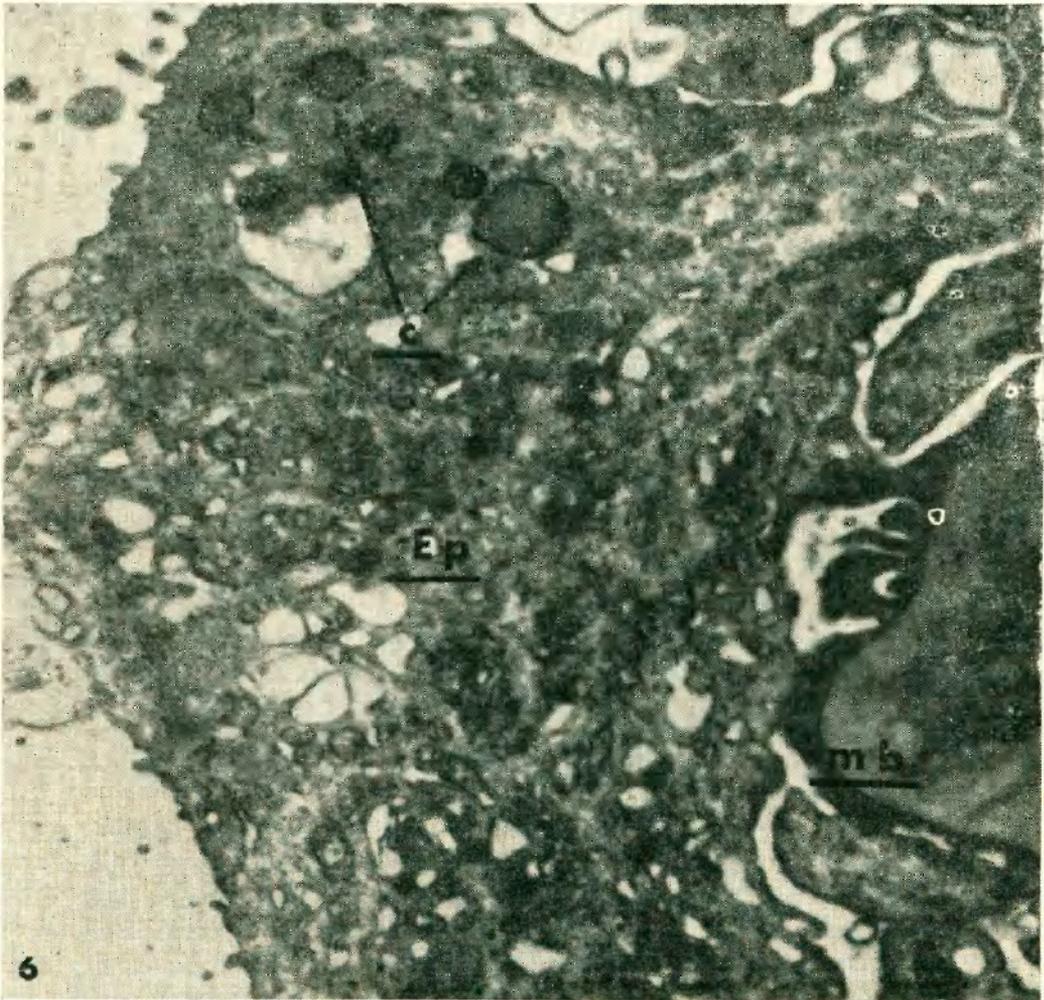


Fig. 6. — Electro microfotografía de un sector citoplásmico epitelial (Ep) con abundantes organelas y unos corpúsculos redondeados de homogénea densidad electrónica (c). Aumento aproximado: 16.000 x

Algunos sectores del citoplasma epitelial se mostraban claros, vesiculosos y con escaso número de organelas; otros por el contrario presentaban abundante componente laminar y granular aunque también un cierto grado de vacuolización. Acá las mitocondrias aparecían normales, pero era frecuente observar en estos últimos sectores citoplásmicos, corpúsculos redondeados, de muy homogénea densidad electrónica, más osmiofílicos en su periferia y no rodeados de membrana visible (Figura 6); su apariencia era distinta a las gotas de grasa halladas con relativa frecuencia en otros citoplasmas epiteliales como el de los tubos renales.

## COMENTARIOS

Los cambios patológicos glomerulares hallados en casos fatales de eclampsia fueron reconocidos mediante la microscopía de luz ya en el año 1918 por Lohlein<sup>(5)</sup>, quien los interpretó como semejantes a los hallados en casos de glomerulonefritis. Poco más tarde, en 1920, Fahr<sup>(6)</sup> describió en casos de eclampsia y pre-eclampsia el espesamiento de la pared capilar, oclusión del lumen vascular y destrucción de las células endoteliales. Fahr consideró estas lesiones como degenerativas y propuso clasificarlas entre las glomerulonefrosis. Bell<sup>(7)</sup>, observó años más tarde, un espesamiento de la membrana basal y tumefacción de las células epiteliales. En 1950, McManus<sup>(8)</sup>, niega el espesamiento de la membrana basal y describe la vacuolización de lo que él denominaba espacio intercapilar, y vacuolización de las células endoteliales adyacentes. En el mismo año y siempre mediante la microscopía de luz, Sheehnan<sup>(9)</sup>, encuentra tumefacción de las células endoteliales y acumulación de finas fibrillas bajo la membrana basal y entre las células endoteliales.

Las variadas y a veces contradictorias observaciones eran en parte consecuencia de la limitada resolución de la microscopía de luz que impedía identificar, la mayoría de las veces, a los elementos constituyentes del glomérulo en condiciones patológicas. De allí que todas las lesiones glomerulares halladas en casos de toxemia del embarazo cayeran bajo una imprecisa clasificación anátomo-patológica de glomerulonefritis membranosa<sup>(10)</sup>. Mediante la microscopía electrónica ya han podido separarse de este heterogéneo grupo algunas entidades nosológicas caracterizadas por lesiones selectivas de los componentes glomerulares.

En casos de pre-eclampsia, Spargo y col.<sup>(11)</sup>, describieron alteraciones de las células endoteliales que en ocasiones ocluían sectores del lumen capilar. Farquahr y colega<sup>(12)</sup>, encuentran también marcada tumefacción del citoplasma endotelial, mayor abundancia de elementos epiteliales aunque con procesos podales intactos y describen el depósito de una sustancia fibrinoide entre las células endoteliales y entre éstas y la membrana basal. Mautner<sup>(13)</sup>, por su parte, halla también como cambio muy característico, un material homogéneo de densidad electrónica mayor que la de la membrana basal, depositado entre esta membrana y el citoplasma endotelial. Finalmente, Alcheeck<sup>(3)</sup>, en una extensa serie de casos describe como lesiones glomerulares características de la toxemia gravídica, la marcada tumefacción endotelial, el depósito de un material amorfo entre la membrana basal y las células endoteliales y dentro mismo del citoplasma endotelial.

Todos los investigadores que emplean microscopía electrónica concuerdan en que los procesos podales no se encuentran alterados y que tampoco lo está en términos generales la membrana basal. En nuestro caso los procesos podales y la membrana basal mostraban sólo algunas alteraciones focales en los sectores capilares ocluidos.

Por otro lado cambios semejantes aunque no mencionados, pueden verse en las

microfotografías que publican los autores arriba citados. Otras alteraciones glomerulares halladas en nuestra paciente son prácticamente similares a los previamente descritos por otros. Alcheck describe también en sus trabajos la hiperplasia de unas "células intercapilares", como muy característica de esta condición patológica, pero la existencia de tales células que según él se hallarían presentes también en casos normales, no es aceptada por algunos investigadores. En mi opinión, Alcheck las confunde con células endoteliales alteradas y por otro lado este autor no menciona en sus publicaciones ninguna característica estructural que permita su precisa identificación. Menos probable sería la supuesta función de tales células, como la elaboración de renina, pues si bien se cree que esta sustancia es producida a nivel del glomérulo, existe evidencia experimental indicadora que ella es producida por el aparato yuxtaglomerular de Oberling (14).

Aun cuando la microscopía electrónica aplicada al estudio de punciones renales en casos patológicos puede considerarse una técnica relativamente joven, existen en la actualidad un buen número de publicaciones sobre distintas entidades nosológicas. Es evidente que aún será necesario acumular en determinados casos un mayor número de observaciones morfológicas y sus respectivas correlaciones funcionales que permitan definir con más exactitud a las lesiones renales características de los distintos estadios evolutivos de una determinada enfermedad. En el particular caso de las toxemias del embarazo, las lesiones ultraestructurales del glomérulo renal parecen ser lo suficientemente características para poder aconsejar su estudio en todas las pacientes así afectadas; salvo por supuesto el caso que alguna desusual contraindicación lo impide. Se considera que estas lesiones glomerulares son el cambio histológico más precoz y más importante de la toxemia gravídica como ya lo había mencionado Lohlein hace cuarenta años. Todos los glomérulos se encuentran afectados en forma más o menos semejante y los cambios hallados están en relación con la severidad de la enfermedad (15). Las alteraciones histológicas hepáticas mencionadas a veces como bastante específicas y frecuentes, sólo parecen estar presentes en casos de inminente fatalidad. En completa oposición a los cambios renales nunca han sido halladas en el material biopsico de pacientes con diagnóstico clínico de pre-eclampsia. Las lesiones ultraestructurales renales que fundamentan en forma bastante específica el diagnóstico de toxemia gravídica, nunca han sido halladas en pacientes con embarazo normal, ni en aquellas embarazadas con hipertensión arterial esencial o con enfermedades renales crónicas. Tampoco se las encuentra en el puerperio y es interesante la observación hecha por Alcheck tras repetidas biopsias, que una vez observados los cambios histológicos renales, ellos no desaparecen hasta que el útero no se halla evacuado y ni aun cuando tras vigorosa terapéutica exista una aparente mejoría clínica.

Tampoco se las encuentra en el puerperio y es interesante la observación hecha por Alcheck tras repetidas biopsias, que una vez observados los cambios histológicos renales, ellos no desaparecen hasta que el útero no se halla evacuado y ni aun cuando tras vigorosa terapéutica exista una aparente mejoría clínica.

Las observaciones recogidas hasta el presente, sugieren también la existencia de una correlación entre la severidad de las lesiones renales y la muerte fetal. En este sentido la punción renal en pacientes con severa toxemia podría indicar la oportunidad de interrumpir el embarazo antes de que ocurra la muerte intrauterina del feto. Finalmente la punción renal ha demostrado ser de gran valor en la diferenciación diagnóstica con otras enfermedades renales crónicas que a veces simulan en el embarazo, cuadros clínicos semejantes al de las eclampsia (16,17).

## SUMARIO

El estudio electromicroscópico de punciones biopsicas renales en la toxemia gra-

vídica ha resultado ser el más seguro medio diagnóstico. En el caso de pre-eclampsia acá presentado, las lesiones glomerulares eran características de esta enfermedad sub-endothelial e interendothelial de una sustancia granular y en ciertos cambios en las células epiteliales. Los procesos podales y la membrana basal mostraban cambios mínimos sólo a nivel de las ansas capilares alteradas. Estas lesiones glomerulares son semejantes a las descritas en un gran número de previas observaciones. Su hallazgo permite descartar la posibilidad de otras enfermedades renales crónicas y estudiar adecuadamente el curso de la enfermedad.

### SUMMARY

The electron-microscopic study of renal biopsies in toxemia of pregnancy has been found to be the accurate means of diagnosis. The glomerular lesions seen our case of pre-eclampsia were characteristic of the disease. These changes were focal obliteration of capillaries of the glomerular tufts due to endothelial swelling, sub-endothelial and interendothelial deposit of granular material and some alterations in the epithelial cells. Basement membrane and foot processes only showed minimal changes confined to the areas where altered capillaries were present. Similar changes have been previously described by others. The specificity of these changes helps in the differentiation of independent chronic renal diseases masquerading as toxemia and is an appropriate method for studying the course of the disease.

### REFERENCIAS

1. **Iversen, P., y Brun, C.:** Aspiration Biopsy of Kidney. *Am. J. Méd.* 11:324, 1954.
2. **Kark, R. M., y Muerhrcke, R. C.:** Biopsy of Kidney in Prone Position. *Lancet* 1:1047, 1954.
3. **Altcheck, A.:** Electron Microscopy of Renal Biopsies in Toxemia of Pregnancy. *J. A. M. A.* 175:791, 1961.
4. **Dalton, A. J.:** A. Chrome-Osmium Fixative for Electron Microscopy. (Abstracto) *Anat. Rec.* 121:281, 1955.
5. **Lohlein, M.:** Zur Pathogenese der Nierenkrankheiten; Nephritis und Nephrose, mit Besonderer Berücksichtigung der Nephropatia Gravidarum. *Deutsch. Med. Wschr.* 44:1187, 1918.
6. **Fahr, T.:** Eclampsia. *Zentralbl. f. Gynak* 44:991, 1920.
7. **Bell, E. T.:** Renal Lesions in the Toxemias of Pregnancy. *Am. J. Path.* 8:1, 1932.
8. **McManus, J. F. A.:** En "Medical Diseases of the Kidneys" Philadelphia. Lea and Febiger, 1950.
9. **Sheenhan, H. L.:** Pathological Lesions in Hypertensive Toxaemias of Pregnancy en "Toxaemias of Pregnancy, Human and Veterinary" Ciba Foundation Symposium, Philadelphia. Blakiston Comp., 1950, pág. 16.
10. **Allen, A. C.:** The Clínico-pathologic meaning of the Nephrotic Syndrome. *Am. J. Méd.* 18:277, 1955.
11. **Spargo, B.; McCartney, C. P.; and Winemiller, R.:** Glomerular Capillary Endotheliosis in Toxemia of Pregnancy. *Arch. Path.* 68:593, 1959.
12. **Farquahr, M.:** Review of Normal and Pathological Ultratructure. En "Proceedings of York, 1958, pág. 2.
13. **Mautner, W.:** Proceedings of the Tenth Annual Conference on the Nephrotic Syndrome. Columbia Univ., New York, 1958, pág. 28.
14. **Hartroft, W. S.; and Hartroft, Ph. M.:** New Approaches in tre Study of Cardiovascular Diseases. *Fed. Proc.* 20:845, 1961.
15. **Baird, D.; and Dunn, S. J.:** Renal Lesions in Eclampsia and Nephritis of Pregnancy. *J. Path. Bact.* 37:291, 1933.
16. **Dieckmann, W J.; McCartney, C. P., and Harrod, J. P.:** Kidney Biopsies in Multiparous

Patients with Vascular Renal Disease in Pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 75:634, 1958.

17. Pollak, V. E., and Nettles, J. B.: Preliminary Observations on Differential Diagnosis of Toxemias of Pregnancy by Means of Renal Biopsy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 79:866, 1960.