

NEFROPATÍA POR IgA. CLASIFICACIÓN DE OXFORD

De Rosa GE¹, Alberton VG², von Stecher F¹

1. Departamento de Patología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. 2. Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández", CABA, Rep. Argentina.

La nefropatía por IgA (NIgA), si bien no es la glomerulopatía más frecuente en nuestro país, se halla entre las más comunes en las diferentes casuísticas de biopsias renales disponibles. Desde que se comprobó su potencial progresión a enfermedad renal terminal, se han intentado numerosas clasificaciones histopatológicas, ninguna de las cuales ha tenido aceptación universal.

La clasificación de Oxford es el resultado de un extenso trabajo llevado a cabo desde 2005 por un grupo numeroso de nefrólogos y patólogos, cuyo objetivo fue determinar en 265 pacientes adultos y niños con nefropatía por IgA, con seguimiento promedio de 5 años, las lesiones histológicas más relevantes para el pronóstico, que tuvieran además una reproducibilidad aceptable interobservador y que fueran suficientemente fáciles de tasar rutinariamente.¹

En nuestro medio la clasificación no ha tenido una amplia difusión y su aplicación es muy limitada, por lo cual nos parece conveniente darla a conocer para que tanto clínicos como patólogos puedan opinar con base en su propia experiencia sobre cuáles son los acuerdos, discordancias, beneficios y dificultades que ésta les proporciona, así como las modificaciones que sugerirían en caso de aceptarla para su uso cotidiano.

A continuación se detallan los criterios de inclusión y exclusión, las definiciones de las variables histológicas, modo de tasación, grados de reproducibilidad y correlación con los parámetros clínicos.²

Los **criterios de inclusión** fueron: diagnóstico de nefropatía por IgA comprobado por biopsia (depósito mesangial dominante de IgA), filtrado glomerular ≥ 30 ml/min/1,73 m² y proteinuria inicial $> 0,5$ g/24 horas en adultos y $\geq 0,5$ g/24 h/1,73 m² en niños.

Se consideraron **criterios de exclusión** el filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m², los casos con período de seguimiento menor de 1 año, aquellos con proteinuria $< 0,5$ g/24 h, las formas secundarias de IgA, como la púrpura de Schönlein-Henoch y comorbilidades como la diabetes mellitus.

Las variables histopatológicas con valor pronóstico significativo, tanto al momento de la biopsia como durante el seguimiento, independientemente de las manifestaciones clínicas, según este estudio fueron el **score de celularidad mesangial**, la **esclerosis segmentaria**, la **hipercelularidad endocapilar**, las **semilunas celulares o fibrocelulares**, el **porcentaje de atrofia tubular o fibrosis intersticial** y el **score de arterioesclerosis**. La **proliferación extracapilar** y el **score de arterioesclerosis** se excluyeron finalmente por su baja prevalencia en la cohorte analizada.

DEFINICIÓN DE LAS LESIONES

La evaluación de las lesiones fue realizada por 5 patólogos, pero previamente se establecieron claramente las definiciones para cada una de ellas, las cuales se detallan en las **Tablas 1, 2, 3 y 4**.

Tabla 1. Distribución y extensión de las lesiones glomerulares.

Lesiones glomerulares	Definición
Difusas	Compromiso $\geq 50\%$ de los glomérulos.
Focales	Compromiso $< 50\%$ de los glomérulos.
Globales	Compromiso $\geq 50\%$ del ovillo.
Segmentarias	Compromiso $< 50\%$ del ovillo.

Tabla 2. Lesiones glomerulares.

Lesiones histológicas	Definición
Hipercelularidad endocapilar	Aumento del número de células dentro de la luz capilar, con reducción de ésta.
Cariorrhexis	Presencia de núcleos apoptóticos, picnóticos o fragmentados.
Necrosis	Disrupción de la membrana basal glomerular (MBG), exudación de fibrina (requisito mínimo) y cariorrhexis. Deben estar presentes al menos 2 de las 3 lesiones.
Duplicación de la MBG	Doble contorno de la MBG con o sin hipercelularidad endocapilar.
Aumento matricial mesangial	Aumento de material extracelular mesangial cuyo espesor excede 2 núcleos de células mesangiales en 2 lóbulos glomerulares como mínimo.
Esclerosis	Obliteración de la luz capilar por aumento de matriz extracelular, con o sin hialinosis o células espumosas.
Adherencia	Zona de continuidad entre el ovillo glomerular y la cápsula de Bowman mediante una lesión extracapilar o esclerosis segmentaria.
Esclerosis segmentaria	Toda esclerosis del ovillo que no sea global.
Esclerosis global	Esclerosis de la totalidad del ovillo.
Glomérulo colapsado/isquémico	Colapso de los capilares con o sin engrosamiento de la cápsula de Bowman y fibrosis del espacio urinario.
Semiluna celular	> 2 capas de células y $> 50\%$ de la lesión ocupada por células. Circunferencia glomerular comprometida (%) < 10 , 10-25, 26-50 y $> 50\%$ (igual para todos los tipos).
Semiluna fibrocelular	Lesión extracapilar constituida por $< 50\%$ de células y $< 90\%$ de matriz.
Semiluna fibrosa	$> 10\%$ de la circunferencia de la cápsula de Bowman con una lesión compuesta por $\geq 90\%$ de matriz.
Hipercelularidad mesangial	<ul style="list-style-type: none"> • Leve • Moderada • Severa <ul style="list-style-type: none"> • 4-5 células/área mesangial. • 6-7 células/área mesangial. • 8 o más células/área mesangial. Se evalúa la $>$ celularidad en cada glomérulo, fuera del hilo y grupos de células, no hileras o filas.

Finalmente, se seleccionaron aquellas variables que resultaron independientes de otras lesiones histológicas, fácilmente tasables y reproducibles.

Tabla 3. Lesiones tubulointersticiales.	
Lesiones tubulares e intersticiales	Definición
Atrofia tubular	Engrosamiento irregular de membranas basales tubulares con disminución del diámetro tubular. El score considera el % de área cortical comprometida; los valores entre 1-5% se redondean a 5% y los cercanos a 10% en 10%.
Fibrosis intersticial	Aumento de matriz extracelular cortical que separa túbulos; se redondea en 5% y 10% como la atrofia tubular.
Inflamación intersticial	Presencia en exceso de células inflamatorias en el intersticio cortical. Se tasa como las anteriores y debe consignarse si está confinada o no a las áreas de fibrosis.
Injuria tubular aguda	Simplificación del epitelio tubular proximal sin engrosamiento de la membrana basal.
Lesiones tubulares adicionales	Túbulos completamente ocupados por eritrocitos, con o sin cilindros, cuando se ven en $\geq 20\%$ de los túbulos.

Tabla 4. Lesiones vasculares.	
Lesiones vasculares	Se tasan por separado las lesiones más severas de arterias interlobares (rodeadas por corteza), arcuatas (unión corticomedular) y la hialinosis arteriolar.
Engrosamiento intimal	Se compara el espesor de la íntima con el de la media en el mismo segmento del vaso (normal, $>$ o $<$).
Hialinosis arteriolar	% de arteriolas afectadas (0, 1-25%, 26-50%, $>50\%$).

REPRODUCIBILIDAD DE LAS VARIABLES PATOLÓGICAS

De acuerdo con la reproducibilidad de cada variable se establecieron diferentes grupos (Tablas 5, 6 y 7).

Las lesiones del grupo 3 fueron excluidas de la clasificación por su escasa reproducibilidad, con excepción de las adherencias, que al ser sumadas a la categoría de esclerosis segmentaria, mejoraron notablemente las diferencias entre los observadores.

CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES PATOLÓGICAS

Se halló correlación significativa entre 23 variables histológicas. Entre las 253 comparaciones posibles, 77 fueron estadísticamente significativas; varias de las más estrechas eran razonables, p. ej., atrofia tubular y fibrosis intersticial, así como la correlación entre ambas con glomeruloesclerosis global. Otras, como la correlación entre esclerosis segmentaria y semilunas fibrocelulares o fibrosas, pueden ser importantes en relación con la patogenia. Los dobles contornos en la pared capilar se correlacionaron significativamente con la proliferación endocapilar.

Aunque muchas variables patológicas mostraron correlación significativa con otras, el coeficiente de correlación entre algunas de ellas estuvo cercano a 1, por lo que se consideró que incluir a ambas en el score no aportaría beneficios adicionales y se seleccionó entre ellas la de mayor reproducibilidad.

SCORE DE HIPERCELULARIDAD MESANGIAL

El score mesangial se obtiene promediando el de cada glomérulo individual, lo que insume mucho tiempo cuando se examinan biopsias con gran cantidad de glomérulos. Como no todos los patólogos disponen de tiempo para realizar esta evaluación

Tabla 5. Grupo 1. Variables histológicas con reproducibilidad muy buena o buena.
<ul style="list-style-type: none"> Score de celularidad mesangial. % de obleas. % de semilunas celulares o fibrocelulares. Score de semilunas celulares o fibrocelulares (incluido el ajuste por el tamaño de la semiluna). Atrofia tubular. Fibrosis intersticial. Inflamación intersticial 1. Scores arteriales 1, 2 y 3.

Tabla 6. Grupo 2. Variables histológicas con reproducibilidad moderada.
<ul style="list-style-type: none"> Extensión de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. % de glomérulos con hiper celularidad endocapilar segmentaria o global.

Tabla 7. Grupo 3. Variables histológicas con reproducibilidad regular o pobre.
<ul style="list-style-type: none"> % de glomérulos normales. Presencia de adherencias. Duplicación de la membrana basal. Necrosis. Semilunas fibrosas. Inflamación intersticial 2. Hialinosis arteriolar.

en forma rutinaria, se consideró como alternativa más simple dividir a las biopsias de acuerdo con la presencia de hiper celularidad mesangial en más o menos del 50% de los glomérulos (M1/M0). No obstante, se recomienda el conteo de células en todos los glomérulos y el cálculo del promedio para trabajos clínicos y de investigación.

VARIABLES PATOLÓGICAS CONSIDERADAS EN LA CLASIFICACIÓN FINAL

- Score de celularidad mesangial (M).
- Porcentaje de glomérulos con hiper celularidad endocapilar (E).
- Porcentaje de glomérulos con esclerosis segmentaria o adherencias (S).
- Porcentaje de fibrosis intersticial/atrofia tubular (T).

* Como se mencionó anteriormente, debido a la baja prevalencia de semilunas (9%) y a la ausencia de lesiones arteriolas y arteriales en la mayoría de los pacientes seleccionados, se excluyeron el **porcentaje de glomérulos con semilunas celulares o fibrocelulares*** y el **score arterial**. Las variables utilizadas fueron de este modo reducidas a cuatro (**MEST**), cuya tasación y correlación con los parámetros clínicos al momento de la biopsia se indican en las Tablas 8 y 9, respectivamente. Las Tablas 10A y 10B muestran cómo diferentes combinaciones entre las variables seleccionadas ejercen influencia en la evolución, de acuerdo con las modificaciones anuales del filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD.

MATERIAL ADECUADO PARA LA CLASIFICACIÓN

El número mínimo de glomérulos que se requirió para que una biopsia fuera incluida en este estudio fue 8 y el promedio del total de las evaluadas fue 18. El score histológico resultó in-

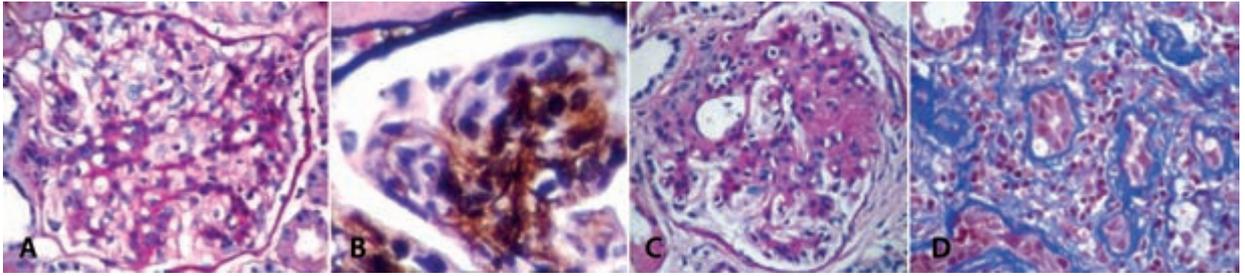


Figura 1. A. Hipercelularidad mesangial (M). B. Hipercelularidad endocapilar (E). C. Esclerosis segmentaria (S). D. Atrofia tubular/fibrosis intersticial (T).

Variable	Definición	Score
Hipercelularidad mesangial (Figura 1A)	< 4 cél por área = 0 4-5 cél por área = 1 6-7 cél por área = 2 > 8 cél por área = 3	M0 ≤ 0,5 M1 ≥ 0,5
Hipercelularidad endocapilar (Figura 1B)	Hipercelularidad por aumento de células intracapilares que reduzcan la luz.	E0 ausente E1 presente
Esclerosis glomerular segmentaria (Figura 1C)	Cualquier % de esclerosis sin que comprometa todo el glomérulo (incluye adherencias).	S0 ausente S1 presente
Atrofia tubular/fibrosis intersticial (Figura 1D)	% de área cortical comprometida (se considera la variable con mayor %).	T0 = 0-25% T1 = 25-50% T2 = >50%

Variable	Parámetro clínico	P
Hipercelularidad mesangial	Proteinuria	0,001
Hipercelularidad endocapilar		0,01
Proliferación extracapilar		0,002
Glomeruloesclerosis segmentaria		0,004
Atrofia tubular/fibrosis intersticial		0,03
Hipercelularidad endocapilar	Presión arterial	0,008
Glomeruloesclerosis segmentaria		0,04
Atrofia tubular/fibrosis intersticial		0,03
Score arterial		0,02
Hipercelularidad endocapilar	Filtrado glomerular	0,01
Esclerosis segmentaria		0,003
Atrofia tubular/fibrosis intersticial		<0,001
Score arterial		<0,001

Lesiones glomerulares	Esclerosis segmentaria	Score	Deterioro de la FR (ml/min/1,73 m ² /año)
Hipercelularidad mesangial mínima	Ausente Presente	M0, S0, E0 M0, S1, E0	0,7 ± 2,5 -1,5 ± 2,7
Hipercelularidad mesangial	Ausente Presente	M1, S0, E0 M1, S1, E0	-2,2 ± 4,3 -4,7 ± 7,6
Proliferación endocapilar	Ausente Presente	M0/1, S0, E1 M0/1, S1, E0	1,2 ± 1,2 -4,9 ± 10

Lesiones glomerulares	Atrofia tubular/fibrosis intersticial	Score	Deterioro de la FR (ml/min/1,73 m ² /año)
Hipercelularidad mesangial mínima	≤ 25% > 26%	M0, E0, T0 M0, E0, T1/2	0,6 ± 3 -1 ± 1,2
Hipercelularidad mesangial	≤ 25% > 26%	M1, E0, T0 M1, E0, T1/2	-2,7 ± 5,5 -7,9 ± 9,1
Proliferación endocapilar	≤ 25% > 26%	M0/1, E1, T0 M0/1, E1, T1/2	-3 ± 1,9 -6,9 ± 1,2

fluenciado por el número de glomérulos por 2 de 25 variables sometidas a análisis estadístico, la **proliferación endocapilar y las semilunas**.

CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS CON LA EVOLUCIÓN

En el análisis univariado se halló correlación significativa entre el deterioro funcional y la hipercelularidad mesangial > 0,5, esclerosis segmentaria y atrofia tubular/fibrosis intersticial.

No hubo diferencias en la evolución de los pacientes sin lesiones túbulointersticiales crónicas con aquellos que tenían entre 1-25%, razón por la cual se decidió que el T0 incluya a ambos grupos.

La proliferación endocapilar y las semilunas no fueron predictores de la declinación funcional, mientras que los diferentes scores arteriales se asociaron con un grado de deterioro casi idéntico. Para el análisis multivariado se utilizaron dos modelos, uno para predecir evolución a largo plazo y el otro para

determinar cuáles de las variables patológicas seleccionadas eran predictores independientes de evolución. En ambos modelos, el grado de disminución de la función se correlacionó con la glomeruloesclerosis segmentaria y la atrofia tubular/fibrosis intersticial (regresión lineal), hipercelularidad mesangial y atrofia tubular/fibrosis intersticial (regresión de Cox).

La proteinuria se asoció significativamente durante el seguimiento e inicialmente con el score de hipercelularidad mesangial, esclerosis segmentaria o adherencias y atrofia tubular/fibrosis intersticial.

INTERACCIÓN DE LAS VARIABLES HISTOLÓGICAS CON EL TRATAMIENTO

Los pacientes incluidos en este estudio habían recibido en su mayoría algún tratamiento, principalmente inhibidores del sistema renina angiotensina o inmunosupresores (en especial aquellos con lesiones endo y/o extracapilares).

La relación entre cada variable histológica y el grado de declinación funcional no resultó influenciado por la inmunosupresión, con excepción de la proliferación endocapilar.

INTERACCIÓN DE LAS VARIABLES HISTOLÓGICAS CON LA EDAD

En los niños se halló mayor proliferación endocapilar, menor esclerosis segmentaria, atrofia tubular/fibrosis intersticial y escaso compromiso vascular. No obstante, el valor predictivo de cada variable en relación con el grado de declinación de la función, no fue influenciado por la edad al momento de la biopsia.

RECOMENDACIONES PARA LA CONFECCIÓN DEL INFORME DE LA BIOPSIA

De acuerdo con los resultados de este estudio, el informe de una nefropatía por IgA debería incluir las 4 variables mencionadas, cuyas definiciones y modo de tasación fueron indicados en la **Tabla 8**.

Es recomendable incluir una descripción detallada de los hallazgos de la microscopía óptica, inmunohistoquímica y microscopía electrónica, así como la cuantificación de la proliferación endocapilar, extracapilar (semilunas celulares y fibras), necrosis, esclerosis segmentaria y global.

BIBLIOGRAFÍA

1. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: Cattran D, Coppo R, Cook T et al. The Oxford Classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations and classification. *Kidney Int* 2009;76:534-545.
2. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S et al. The Oxford Classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76:546-556.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES DE LA CLASIFICACIÓN DE OXFORD DE LA NEFROPATÍA POR IgA

- El objetivo fue desarrollar una clasificación histopatológica que incluyera sólo las variables relacionadas con la evolución de la enfermedad, independientemente de los datos clínicos, seleccionándose finalmente la proliferación mesangial (M) y endocapilar (E), la glomeruloesclerosis segmentaria (S) y la atrofia tubular/fibrosis intersticial (T).
- Se trató de mejorar la capacidad de predecir la evolución de los pacientes.
- Se definieron precisamente todas las variables histológicas, seleccionándose las de mayor reproducibilidad y se eliminaron las que no lograron consenso o resultaron muy infrecuentes.
- Se estandarizó la estimación del filtrado glomerular, presión arterial y proteinuria.
- Se reconocen las limitaciones del estudio (revisión retrospectiva observacional, material utilizado proveniente de distintos países y continentes, con métodos de laboratorio y medición de parámetros no uniformes).
- Estos resultados requieren la validación y son pasibles de futuros refinamientos.