

Tuberculosis: Búsqueda de Antígenos de *Mycobacterium* en Glomérulos.

ROSA MAITA, VIOLETA SEMINARIO, DELIA JARA, LUIS SANCHEZ, FELIO PALOMINO, EBERT TORRES,
ROSA MELÉNDEZ, JOHN VICTORIO, ISABEL ESCALANTE.

*Instituto de Patología, Facultad de Medicina, UNMSM. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Ministerio de Salud.
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-IPSS.*

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue conocer la frecuencia de glomerulonefritis secundaria a tuberculosis, mediante el estudio retrospectivo de 42 autopsias y 3 biopsias post-mortem de 45 pacientes portadores de tuberculosis y lesión renal. Se realizó el estudio en el Instituto de Patología de la Facultad de Medicina-UNMSM. Se identificó por técnicas de inmunomicroscopía la presencia de antígenos del *Mycobacterium* en glomérulos renales, clasificándose la lesión glomerular de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1988. Posteriormente, se realizó la correlación clínico-patológica. Encontramos antígenos de *Mycobacterium* en los glomérulos en el 37,8% de los casos estudiados; en todos los casos positivos, la lesión glomerular correspondió a glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar; los pacientes portadores de glomerulonefritis secundaria a tuberculosis tenían lesión tuberculosa crónica, preferentemente pulmonar.

Palabras claves: Tuberculosis, *Bacillus Calmette Guerin*, Glomerulonefritis Membranoproliferativa, Método Streptavidin.

TUBERCULOSIS : SEARCHING FOR MYCOBACTERIUM ANTIGENS IN GLOMERULI.

SUMMARY

The aim of this work done at the Instituto de Patología de la Facultad de Medicina-UNMSM was to know the frequency of secondary tuberculous glomerulonephritis, through a retrospective study of 42 autopsies and 3 post mortem biopsies in 45 tuberculous patients with glomerulonephritis. *Mycobacterium* antigens in renal glomeruli were identified by immunomicroscopy. The glomerular lesion was classified with the 1988 WHO classification of renal diseases. Clinical pathological correlation was done. We concluded : a) 37,78% of the cases in this study had *Mycobacterium* antigens positive in the glomeruli; b) In all the positive cases the glomerular lesion was classified as membranoproliferative or mesangiocapillary glomerulonephritis; c) Most of the patients with secondary mesangiocapillary glomerulonephritis had chronic pulmonary tuberculosis.

Key words: Tuberculosis, *Bacillus Calmette Guerin*, Membranoproliferative Glomerulonephritis, Streptavidin method.

INTRODUCCION

En nuestro país existe una incidencia alta de enfermedades infecciosas a las cuales puede asociarse una glomerulonefritis secundaria. La mayoría de las alteraciones renales observadas durante o después de enfermedades infecciosas se presenta como lesiones glomerulares inducidas por complejo inmunes, ya sea, preformados en la circulación o formados *in situ* (1). Entre estas enfermedades crónicas, la tuberculosis continúa representando un problema de gran trascendencia en el mundo y de manera particular en el Perú; tiene manifestaciones clínicas muy variadas, síntomas locales y sistémicos (2). En nuestro

medio, la tuberculosis renal ocupa el tercer lugar en frecuencia, después de la pulmonar y de los ganglios linfáticos.

En Estados Unidos y otros países, 15% de los casos nuevos de tuberculosis son extrapulmonares y de ellos 1/6 corresponde al aparato genitourinario. En el estudio clínico y radiológico de pacientes con tuberculosis pulmonar, entre el 4 y el 25% de ellos tiene compromiso renal; en autopsias, este porcentaje varía del 28 al 73% (2). Se asume que los riñones se comprometen como resultado de la diseminación hematogena del bacilo.

En base a estos hechos, nuestro objetivo fue investigar la presencia de antígenos de *Mycobacterium* en las lesiones glomerulares, en el estudio post-mortem de pacientes portadores de tuberculosis. No hemos encontrado en la bibliografía nacional investigación de antígenos de *Mycobacterium* en glomérulos renales a pesar de la alta incidencia y prevalencia de tuberculosis en nuestro medio (1).

Correspondencia:

Dra. Rosa Maita.
Instituto de Patología
Jr. Zorritos s/n-Lima 1 - Perú

Los resultados obtenidos permitirán recomendar la identificación de antígenos de *Mycobacterium* en casos de glomerulonefritis por complejos inmunes para el diagnóstico diferencial con glomerulonefritis idiopáticas u otras glomerulonefritis secundarias. La etiología infecciosa de las glomerulonefritis es de interés práctico, ya que es conocido que las glomerulonefritis secundarias tienen mejor pronóstico que las primarias al detectar y tratar tempranamente el proceso infeccioso (1).

MATERIAL Y METODOS

Se estudió en forma retrospectiva 42 autopsias y 3 biopsias post-mortem de pacientes con diagnóstico de tuberculosis de diversa localización y lesión renal. Los casos estudiados fueron obtenidos al azar del Archivo de Autopsias de los años 1962 a 1968. Los datos de Historia Clínica fueron extraídos de los protocolos de autopsias.

Se hizo cortes histológicos en parafina para las coloraciones: H.E, PAS, Masson, Methenamina. Según la clasificación de la OMS, se encontró tres grupos: a) Lesiones renales glomerulares II asociados a desórdenes sistémicos, b) Amiloidosis secundaria a enfermedades crónicas, c) Nefritis tubuli intersticiales en relación a infecciones renales específicas: tuberculosis. No se consideran para este estudio los casos correspondientes al grupo amiloidosis.

Inmunomicroscopía.- Se usó: a) El método inmunoenzimático Streptavidin, b) Anticuerpos de conejo contra *Mycobacterium Bovis* sonicado, cepa BCG (Copenhagen), que contiene antígenos purificados solubles e insolubles; por inmunoelectroforesis el anticuerpo reacciona aproximadamente con 100 Ag de BCG. Se procedió a identificar la positividad de los antígenos de *Mycobacterium* en los glomérulos renales. Se efectuó la correlación clínico-patológica. Como casos control se consideró 30 biopsias renales del «Hospital nacional Guillermo Almenara Irigoyen - IPSS» de pacientes sin antecedentes o enfermedad actual de tuberculosis. Las biopsias tuvieron diagnóstico de glomerulonefritis primitivas idiopáticas con muestras por parafina y cortes por congelación y fueron negativas a la presencia de antígeno de *Mycobacterium* en los glomérulos con el método inmunoenzimático Streptavidin.

El trabajo se realizó en el Instituto de Patología, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

RESULTADOS

De los casos estudiados, 40 fueron mujeres (88,89%) y 5 fueron hombres (11,11%). Las edades fluctuaron entre 2 años 2 meses y 84 años, siendo la edad promedio de 35 años y el grupo etáreo más frecuente, de 30 a 39 años (35,56%).

Se agrupó a los casos según la localización de las lesiones tuberculosas en: generalizada 73,33%, de los cuales el 45% presentó tuberculosis pulmonar crónica; Pulmonar fibrocásica y/o miliar 22,22% y renal 4,45%. (Tabla N°1)

Se encontró *Mycobacterium* positivo con el método Streptavidin

y anticuerpo anti-*Mycobacterium bovis* (BCG) en 17 casos, que corresponden al 37,78% del total. En la localización generalizada hubo 39,39%, en la pulmonar 20% y en la renal 100%. (Tabla N°2)

TABLA 1.- Tuberculosis por localización de lesiones. Instituto de Patología UNMSM. 1995.

Localización	N°	%
Generalizada	33	73,33
Pulmonar	10	22,22
Renal	2	4,45
TOTAL	45	100,00

TABLA 2.- Detección de Antígenos de *Mycobacterium* en los glomerulos por inmunohistoquímica.

Presencia de Antígenos	Localización					
	Generalizada		Pulmonar		Renal	
	N°	%	N°	%	N°	%
Positivo (+)	13	39,4	2	20	2	100
Negativo (-)	20	60,6	8	80	0	-
TOTAL	33	100	10	100	2	100

Número total de casos estudiados = 45

El estudio histopatológico de las lesiones renales dió como resultado: a) 9 casos de glomerulonefritis mesangiocapilar difusa, con predominio del tipo lobular en 4 de 9 (44,44%) y la localización tuberculosa más frecuente fue generalizada, en 8 de 9 (88,88%); b) 8 casos de glomerulonefritis mesangiocapilar difusa asociada a pielonefritis crónica, con predominio de lesión tipo I, subendotelial en 6 de 8 (75%) y la localización más frecuente fue la generalizada, con 5 de 13 (38,46%). (Tabla N°3)

En los cortes histológicos de riñón, se observó los antígenos en forma de gránulos en el mesangio y, en algunos casos, los bacilos en el lumen de los capilares. Fotos N°1 y N°2.

DISCUSION

Se realizó el estudio post-mortem de 45 pacientes, la mayoría de los cuales fallecieron entre 1962 y 1968 en el Hospital Arzobispo Loayza donde sólo se hospitalizaban pacientes mujeres, a lo cual se debe que en nuestra casuística predominó el sexo femenino. Todos los pacientes padecieron tuberculosis crónica; en 33 casos fue generalizada, en 10 sólo tuvieron compromiso pulmonar y 2 únicamente compromiso renal. El mecanismo de implantación de la infección tuberculosa circunscrita en el riñón es el mismo que en el caso de los pulmones, por diseminación hematogena al prin-

TABLA 3.- Antígenos de *Mycobacterium* en Glomerulonefritis Mesangiocapilar Secundaria a Tuberculosis por descripción Histopatológica según localización de lesiones. Instituto de Patología. *UNMSM 1995.

Descripción Histopatológica	N° de Casos	Localización de Lesiones Tuberculosas		
		Renal	Pulmonar	Generalizada
A. Glomerulonefritis Mesangiocapilar				
Difusa				
1. Tipo I Subendotelial	3	0	0	3
2. Lobular	4	0	1	3
3. Lobular Exudativa	2	0	0	2
SUB-TOTAL:	9	0	1	8
B. Glomerulonefritis Mesangiocapilar				
Difusa + Pielonefritis Crónica				
1. Tipo I Subendotelial	6	2	1	3
2. Lobular	2	0	0	2
SUB-TOTAL:	8	2	1	5
TOTAL	17	2	2	13

cipio de la infección. La tensión de oxígeno en la porción cortical del riñón se aproxima a la de la sangre arterial, lo cual estimula el desarrollo y la supervivencia de bacilos tuberculosos. Como en los pulmones, algunos focos tuberculosos pueden permanecer latentes durante muchos años y producir posteriormente una enfermedad clínica (3).

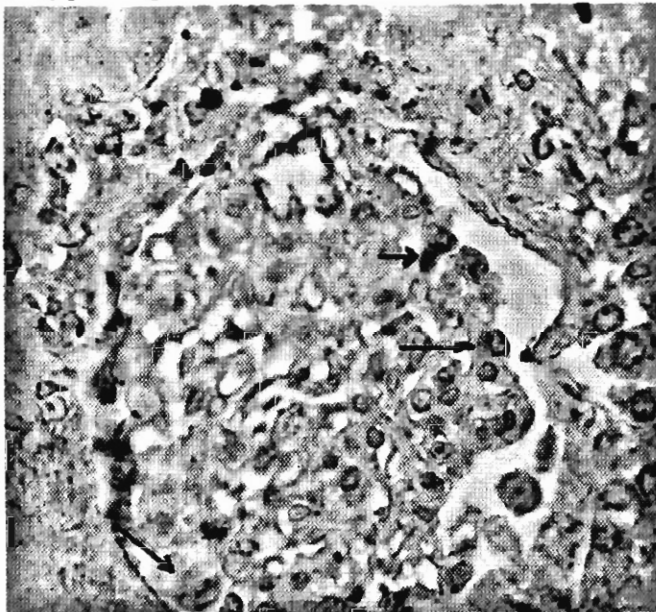


Fig. 1.- Microfotografía de glomérulo renal. Células mesangiales positivas a antígeno *Mycobacterium bovis* (BCG). Método Streptavidin - Aumento 400 X.

En nuestro estudio, siendo retrospectivo, se pudo realizar la investigación de antígenos de *Mycobacterium* con anticuerpos policlonales contra *Mycobacterium bovis* (BCG), que tiene reacción cruzada con antígenos de otros *Mycobacterium*. La comercialización de estos anticuerpos ha permitido con métodos

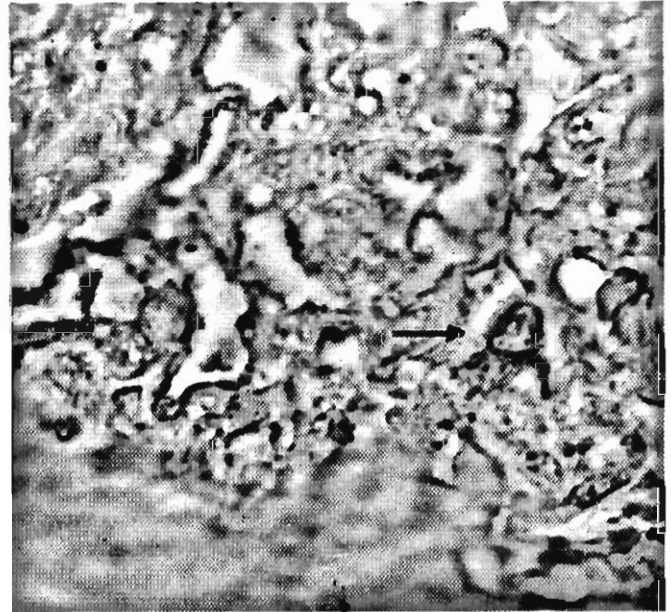


Fig. 2.- Microfotografía de glomérulo renal. Células mesangiales positivas a antígeno *Mycobacterium bovis* (BCG). Método Streptavidin - Aumento 1000 X.

inmunoenzimáticos la identificación de antígenos en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina, considerando que los anticuerpos reconocen epitopos resistentes a la formalina (4). Así mismo, se optó por usar un método más sensible (anticuerpos policlonales) que específico (anticuerpos monoclonales). Existe en la literatura estudios de identificación de panel de antígenos recombinantes del *Mycobacterium tuberculosis* en humanos usando anticuerpos monoclonales obtenidos en ratones (5). Se ha identificado dos grandes grupos de antígenos proteicos de *Mycobacterium tuberculosis* en base a la función, secuencia y localización subcelular: uno es el grupo de proteínas cuyas síntesis es incrementada con el stress y el otro grupo de antígenos es el de los segregados por los *Mycobacterium* durante su crecimiento (6). El antígeno 6 segregado por *M. tuberculosis* tiene algunas características idénticas al antígeno alfa. El antígeno alfa corresponde al complejo BCG 85 el cual es muy importante en la respuesta mediada por células a la infección por *M. tuberculosis* (5).

El 37.78% de nuestros casos presentaron positividad al antígeno *M. bovis* en forma de gránulos finos en el mesangio. No se consideró como antígenos positivos fijos al glomérulo a las formas bacilares de *Mycobacterium* positivos al anticuerpo que se encontraba en el lumen capilar. La implementación de nuevos métodos ha permitido la identificación de agentes etiológicos, resultando que el número de glomerulonefritis consideradas idiopáticas disminuye en tanto se encuentre en los glomérulos antígenos exógenos (bacterias, virus) o antígenos endógenos (asociados a tumores) unidos a anticuerpos formando complejos fijos al tejido.

La susceptibilidad del riñón a complejos circulantes está aumentada por la presión capilar glomerular alta, la ultrafiltración y la densidad alta de glicoproteínas cargadas negativamente en la barrera de filtración glomerular. Las células glomerulares tienen receptores Fc y de complemento que, pueden también estimular el depósito de reactantes inmunitarios (7,14). Los complejos preformados que circulan en la sangre pueden depositarse en el mesangio y en la zona subendotelial. Ellos atraen células inflamatorias, estimulan la secreción local de citoquinas y mediadores vasoactivos que producen adhesión de leucocitos, mayor permeabilidad vascular, mayor número de depósito de complejos y se activa la cascada del complemento con lesión tisular (8).

El diagnóstico histopatológico del 37,78% de nuestros casos fue glomerulonefritis mesangiocapilar secundaria a tuberculosis, que son lesiones inflamatorias predominantemente glomerulares con depósito de inmunoproteínas. Se caracterizan por expansión mesangial, generalmente difusa, con penetración capilar de células mesangiales y formación de un retículo pericelular de estroma mesangial (Colágena IV). Las técnicas de impregnación argéntica demuestran un doble contorno de membrana basal periférica por interposición mesangial, que es característico pero no exclusivo de este tipo de glomerulonefritis (9). Esta lesión se acompaña de depósito de complejos subendoteliales y mesangiales, llegando los glomérulos a presentar una apariencia lobular. Las

enfermedades que presentan este patrón morfológico son: glomerulonefritis idiopática, enfermedades sistémicas autoinmunes, infecciones crónicas y neoplasias, entre otras (10,11,12).

Según las descripciones histológicas de la OMS 1982 (13), las 17 glomerulonefritis mesangio capilares que hemos encontrado en nuestra casuística corresponden a: 1) 9 casos de GN tipo I subendotelial caracterizada por engrosamiento difuso de la pared capilar, hiperplasia mesangial difusa y aumento de matriz; 2) 6 casos de GN lobular caracterizada por la acentuación de lóbulos glomerulares con hialinización centro lobular; 3) 2 casos de GN lobular con exudación de neutrófilos polimorfonucleares.

Al haberse encontrado glomerulonefritis mesangiocapilar difusa secundaria a tuberculosis en 17 de 45 pacientes portadores de tuberculosis crónica fallecidos, nos permitimos sugerir que en nuestro medio, además del estudio usual de anticuerpos, complejos, complemento C₃ en biopsias renales, se considere de utilidad la búsqueda de antígenos de *Mycobacterium* en pacientes con antecedentes o sospecha clínica de enfermedad tuberculosa actual.

CONCLUSIONES

1. El antígeno del *Mycobacterium bovis* (BCG) fue positivo en el mesangio glomerular renal de 37.78% de los casos estudiados y en todos el diagnóstico fue glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar difusa secundaria a tuberculosis.
2. 45% de los pacientes con tuberculosis generalizada portadores de glomerulonefritis mesangiocapilar difusa secundaria a tuberculosis tenían lesión tuberculosa crónica pulmonar.
3. No se encontró antígenos del *Mycobacterium bovis* (BCG) en 30 biopsias de pacientes con glomerulonefritis mesangiocapilar difusa idiopática, sin antecedentes o enfermedad actual tuberculosa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hubner J, Zavala R, García U, Sánchez L. Compromiso glomerular en tuberculosis. Diagnóstico 1983; 12.6:189-193.
- 2) Sinniah R, Churg J, Sobin LH. General Immunologic and Inflammatory Mechanisms. In Renal Disease 1-12 Chicago: Ascp Press American Society of Clinical Pathologists 1988.
- 3) Stead W, Bates J. Tuberculosis Sec.7. Enfermedades por Micobacterias. Parte 4; Petersdorf, R.G. y colab.: Harrison. Principios de Medicina Interna, Vol 1. 10a. Ed., 6a. Ed. en Esp.: 1419-1435. Mc GrawHill, México 1986.
- 4) Cartun RW. Infectious Disease: Chapter 15. Immunomicroscopy. In Taylor & Core A Diagnostic tool for the Surgical Pathologist. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1994.
- 5) Havlir DV et al. Human immune response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens. Infection and Immunity, Feb. 1991: 665-670.
- 6) Faith A, Moreno C et al. Analysis of human T-cell epitopes in the 19 000 MW antigen of *Mycobacterium tuberculosis*: influence of HLA-DR. Immunology 1991; 74:1-7.
- 7) Sweny P. Enfermedades Renales Sec. IV. 8. BROSTOFF J et al: Inmunología Clínica: 8.1-8.16. Mosby/Doyma Libros, Barcelona. 1994.
- 8) Abbas AK. Immune mediated tissue injury and disease. Chapter 20. In ABBAS AK et al: Cellular and Molecular Immunology 393-409. WB Saunders, London, 1994.

- 9) **Benjamin H et al.** El Riñón . capítulo 16. Rubin y Farber Patología: 759-786. Edit. Med. Panamericana, México. 1990.
- 10) **Hoffman EO et al.** Improvements for routine renal pathology. Lab. Med. 16: 237-240. 1985.
- 11) **Hoffman EO.** Patrones morfológicos en patología renal con grado y estadio de las lesiones. Asoc. Nica. Patol. Abril, 1995.
- 12) **Hoffman EO et al.** Subcellular light microscopy in the diagnosis of renal diseases. Patología 28: (In Press) Spain. 1995.
- 13) **Salinas L.** Topics in renal pathology. Seminars in Diagnostic Pathology 1988; Vol. 5, N°1.
- 14) **Cameron JS.** The future of nephrology with special regard to advances in treatment. Kidney International 1992; 42 (Suppl. 38): 203-214