

Nefrosclerose hipertensiva — visão do patologista

DENISE MARIA AVANCINI COSTA MALHEIROS, LUIS BALTHAZAR SALDANHA

A nefrosclerose benigna tem como principais características lesões hialinas de arteríolas aferentes, hipertrofia medial de artéria interlobular, fibrose intersticial, atrofia tubular e glomerulopatia hipertensiva ou isquêmica. Embora o quadro completo seja bastante sugestivo de nefrosclerose benigna, as lesões isoladamente não são patognomônicas e podem estar presentes também na nefropatia diabética, na nefrotoxicidade crônica por ciclosporina e em meio às alterações do parênquima renal dos idosos. O exame da amostra renal à microscopia óptica, imunofluorescência e microscopia eletrônica auxiliam no diagnóstico diferencial.

A nefrosclerose maligna caracteriza-se por lesão pre-

dominante de arteríolas aferentes e artérias interlobulares, às vezes estendendo-se aos capilares glomerulares, com necrose fibrinóide da parede dos vasos, obliteração da luz, focos de edema, necrose e hemorragia intersticiais e glomerulopatia isquêmica. O diagnóstico diferencial com o quadro histológico da síndrome hemolítica-urêmica é freqüente.

Palavras-chave: rim, nefrosclerose benigna, nefrosclerose maligna, rim vascular.

HiperAtivo 1998;4:248-52

Divisão de Anatomia Patológica — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Rua Pascal, 600 — ap. 22 — CEP 04616-002 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

Nefrosclerose é o termo mais freqüentemente utilizado para designar o quadro histológico renal relacionado às fases benigna e maligna da hipertensão arterial essencial. Apesar de amplamente difundido, esse termo não é exato pois sugere um caráter prognóstico benigno às lesões vasculares da hipertensão essencial (nefrosclerose benigna) e implica um aspecto de esclerose que não está presente nas fases iniciais da doença.

Em 1925, Fahr⁽¹⁾ caracterizou a nefrosclerose benigna como uma vasculopatia intra-renal distinta, a qual diferenciou da outra forma — nefrosclerose maligna. É freqüente o achado de traços histológicos característicos da nefrosclerose maligna superpostos a um quadro crônico de nefrosclerose benigna, correspondendo aos pacientes que tenham desenvolvido hipertensão maligna subsequente à fase benigna da hipertensão essencial. Um quadro clínico de hipertensão arterial acelerada ou maligna, por sua vez, nem sempre resulta num aspecto histológico de nefrosclerose maligna — as lesões vasculares renais podem não se desenvolver caso os níveis pressóricos sanguíneos sejam rapidamente controlados.

PATOLOGIA

Nefrosclerose benigna

Macroscopia

No início do quadro, os rins podem apresentar volume normal ou discretamente reduzido, com a superfície finamente granulada. Com a evolução da doença, há grande redução no tamanho renal, que pode chegar a menos da metade do volume inicial, constituindo o chamado “rim contraído primário”. Nessa fase final da doença, a superfície geralmente mostra um granulado grosseiro, às vezes com cistos corticais.

Microscopia óptica

As alterações mais características da nefrosclerose benigna são a presença de depósitos hialinos e esclerose de arteríolas aferentes e de artérias interlobulares. Nas lesões mais discretas, o material fica restrito ao espaço subendotelial, às vezes com redução da luz, invadindo a túnica média nas lesões mais avançadas (Figura 1). Kashgarian⁽²⁾ propôs que esse material hialino seria resultado da passagem de macromoléculas do plasma através do endotélio, cujas células mantêm-se preservadas. A hialinose pode ser segmentar — quando a lesão ainda é potencialmente reversível⁽³⁾ — ou

estender-se por toda a circunferência do vaso, corando-se fortemente pelo método PAS. Inicialmente, o comprometimento dos vasos é focal, passando, com a evolução da doença, a multifocal e podendo, finalmente, acometer todas as arteríolas e artérias interlobulares.

Nas artérias interlobulares, as principais lesões são fragmentação e duplicação da membrana elástica interna, com alguma fibrose subendotelial e hipertrofia da túnica média (Figura 2). As artérias arqueada e interlobar podem apresentar ainda depósitos de lípidos com as alterações arterioescleróticas. Dois tipos de lesões relacionadas à nefroesclerose benigna podem comprometer os glomérulos, muitas vezes de forma concomitante: a glomeruloesclerose segmentar e focal ou glomerulopatia hipertensiva e a glomerulopatia isquêmica. Na glomeruloesclerose segmentar e focal, há alargamento da membrana basal, alterações degenerativas dos podócitos e expansão da matriz mesangial com formação de adesões à cápsula de Bowman. Essas lesões geralmente iniciam-se junto ao pólo vascular e evoluem para a hialinização global dos glomérulos.

Na glomerulopatia isquêmica, há retração dos tufo glomerulares para junto do pólo vascular, com enrugamento da membrana basal, espessamento da cápsula de Bowman e posterior hialinização global do glomérulo.

O compartimento intersticial está expandido por proliferação conjuntivo-fibrosa e, de forma relativa, pela redução do volume glomerular e tubular. Há estudos demonstrando correlação significativa entre o grau de expansão do interstício e o nível de creatinina sérica⁽⁴⁾. Os túbulos apresentam graus variados de atrofia, muitas vezes com formação de cilindros na luz (Figura 3).

Nenhuma dessas lesões é patognomônica, mas sua presença em conjunto, na ausência de outras lesões de doença glomerular primária, é bastante sugestiva de nefroesclerose hipertensiva.

Exame imuno-histológico

O exame por imunofluorescência ou imuno-histoquímica mostra frequentemente depósitos granulares de IgM, fatores C₃ e C_{1q} do complemento em arteríolas aferentes e em mesângio. Essas marcações parecem resultar de um depósito inespecífico de proteínas plasmáticas e não de uma ativação imunológica por doença auto-imune⁽⁵⁾.

Microscopia eletrônica

A microscopia eletrônica apenas confirma os achados observados à óptica, sendo mais útil para permitir, quando necessário, o diagnóstico diferencial com a nefropatia diabética, com outras glomerulonefrites e com doenças túbulo-intersticiais.

Diagnóstico diferencial

Algumas das alterações histológicas presentes na nefroesclerose benigna podem ser encontradas também na nefropatia diabética, em quadros de nefrotoxicidade crônica

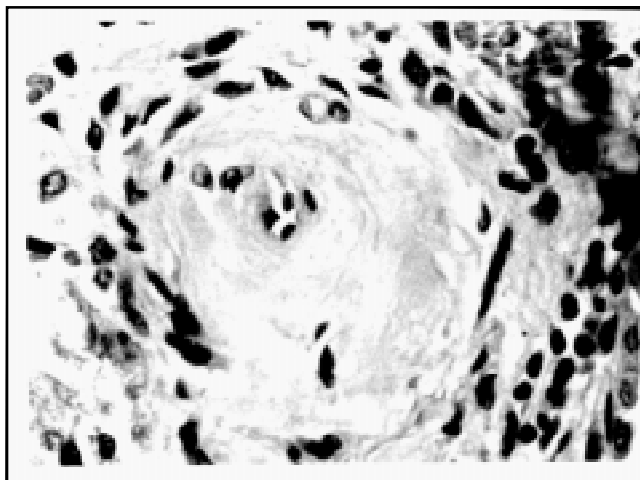


Figura 1. Arterioesclerose hialina (HE — 160 x).

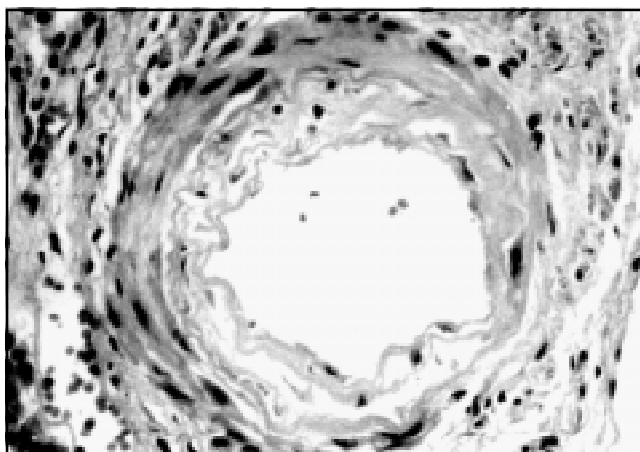


Figura 2. Artéria interlobular com hipertrofia da túnica média (HE — 160 x).

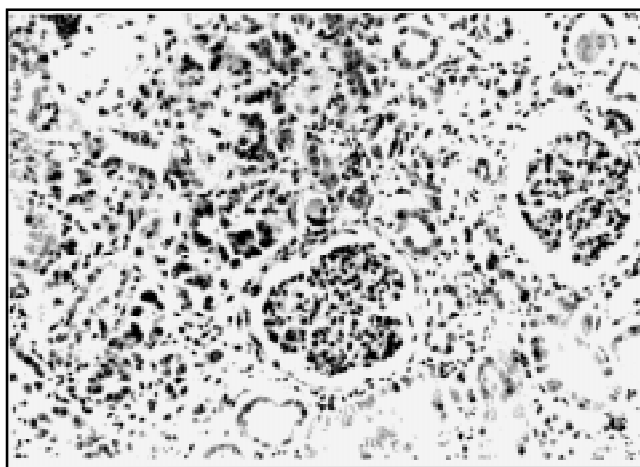


Figura 3. Área com atipia tubular e aproximação dos glomérulos (HE — 64 x).

por ciclosporina e no parênquima renal de idosos.

Na nefropatia diabética, a hialinose de vasos compromete também as arteríolas eferentes, além das aferentes, e artérias interlobulares. O espessamento da membrana basal glomerular e a expansão da matriz mesangial, alterações que podem estar presentes na nefrosclerose benigna, são geralmente mais acentuadas na nefropatia diabética. Além desses dados, a microscopia eletrônica da lesão glomerular diabética pode ainda mostrar fusão ocasional dos pedicelos podocitários.

As lesões de hialinose arteriolar por toxicidade à ciclosporina, encontradas em pacientes submetidos a transplante ou a terapia com essa droga, acometem predominantemente as arteríolas aferentes⁽⁶⁾. Tais lesões costumam estar relacionadas com níveis altos de ciclosporina no sangue e podem regredir após redução ou suspensão da droga⁽⁷⁾.

As lesões vasculares observadas em idosos considerados normotensos podem ser muito semelhantes àquelas da nefrosclerose benigna, tornando difícil o diagnóstico diferencial entre ambas. Com a idade, aumenta normalmente o número de glomérulos globalmente esclerosados, chegando até 30% do total em pacientes ao redor de 80 anos de idade⁽⁴⁾.

A glomerulosclerose segmentar e focal idiopática, ao contrário do que ocorre na lesão da glomerulosclerose segmentar e focal relacionada à nefrosclerose benigna, apresenta à microscopia eletrônica uma retração dos pedicelos podocitários mais difusa nas alças capilares glomerulares não comprometidas pelas lesões esclerosantes. O exame da amostra renal à microscopia eletrônica permite ainda realizar, com o auxílio da imunofluorescência ou da imuno-histoquímica, o diagnóstico diferencial com glomerulonefrites e doenças túbulo-intersticiais em estágio avançado, quando a cronificação das lesões levar a um quadro histológico comum, dificultando o esclarecimento do fator etiológico.

Nefrosclerose maligna

Macroscopia

Na sua forma mais característica, os rins têm volume normal ou aumentado e superfície subcapsular apresentando pontilhado hemorrágico (aspecto de “picada de pulga”), correspondendo a rupturas arteriolas com extravasamentos focais de hemácias para os glomérulos e túbulos.

Esse aspecto correspondente à fase mais fulminante da nefrosclerose maligna tem sido encontrado mais raramente em autópsias⁽⁸⁾, possivelmente devido a intervenções terapêuticas.

Microscopia óptica

Como na nefrosclerose benigna, as arteríolas aferentes e artérias interlobulares são sede das lesões mais importantes, diferindo contudo quanto à natureza e localização na parede do vaso. Na nefrosclerose maligna, as lesões são praticamente restritas à túnica íntima e muitas vezes têm caráter necrotizante.

Inicialmente, pode haver descamação focal do endotélio com edema mixóide na espaço subendotelial, estimulando a

proliferação miointimal e a formação de fibras colágenas (Figura 4). A cicatrização da túnica íntima por meio da proliferação conjuntivo-fibrosa resulta num aspecto de “casca de cebola”, caracterizando uma lesão irreversível de endarterite obliterante (Figuras 5 e 6). A túnica média pode estar normal ou adelgada, a menos que essas alterações ocorram sobre lesões já existentes de nefrosclerose benigna, quando então há hipertrofia medial.

Com frequência, há ainda necrose fibrinóide da parede do vaso, que é substituída por material granular eosinófilo e infiltrada por hemácias e fibrina, constituindo a arteriolite necrotizante. Essa lesão pode estender-se aos tufo glomerulares, causando trombose intracapilar, necrose do tufo — às vezes circundada pela formação de crescentes na cápsula de Bowman — e, mais raramente, mesangiólise e aneurismas capilares. Essa forma de comprometimento dos glomérulos costuma ser segmentar e focal, atingindo em geral até 30% do total deles⁽⁹⁾.

Os glomérulos podem ainda apresentar alças capilares dilatadas e repletas de hemácias, com perda de células endoteliais. Outro aspecto bastante freqüente é o de colapso isquêmico, com enrugamento da membrana basal, devido à obstrução dos vasos pré-glomerulares. Todas essas lesões podem evoluir para fibrose global do glomérulo.

O interstício pode apresentar focos de necrose, hemorragia e edema, com escasso infiltrado inflamatório. Os túbulos geralmente estão atrofícos.

Exame imuno-histológico

Na fase aguda, é freqüente o achado de depósitos de fibrina, IgM e fatores C₃ e C_{1q} do complemento sobre a parede de artérias interlobulares, arteríolas aferentes e segmentos lesados de tufo glomerulares. Nas lesões mais crônicas, pode haver IgM e fator C₃.

Microscopia eletrônica

Os achados, que confirmam o aspecto observado à microscopia óptica, são bastante semelhantes àqueles presentes nos quadros de síndrome hemolítica-urêmica.

Diagnóstico diferencial

O termo nefrosclerose maligna é utilizado de forma genérica para descrever lesões vasculares renais resultantes da hipertensão arterial acelerada ou maligna, constituindo na verdade uma nefrosclerose maligna secundária⁽¹⁰⁾. No entanto, tais lesões envolvendo dano endotelial podem se desenvolver em indivíduos normotensos, levando-os subsequentemente à hipertensão, como na síndrome hemolítica-urêmica (nefrosclerose maligna primária).

Assim, para realizar-se o diagnóstico de nefrosclerose maligna secundária, é necessário afastar-se outros distúrbios que causam comprometimento vascular renal resultando em lesões semelhantes, tais como síndrome hemolítica-urêmica, rejeição vascular aguda do transplante e esclerodermia.

Na microangiopatia trombótica resultante da síndrome



Figura 4. Arteriola com intensa proliferação fibrointimal e edema mixóide de íntima (HE — 160 x).



Figura 5. Endarterite obliterante com acentuada diminuição da luz arteriolar asteróide (HE — 160 x).

hemolítica-urêmica, as lesões glomerulares, com mesangiólise e duplicação da membrana basal capilar, são mais difusas e marcantes, em contraste com as lesões glomerulares mais focais e segmentares de caráter necrotizante, que podem acompanhar a nefrosclerose maligna.

As lesões vasculares presentes nos quadros de rejeição vascular aguda acometem não só as artérias interlobulares mas também as arqueadas, com freqüente infiltrado de histiócitos e linfócitos na túnica íntima, além da presença ocasional de glomerulite.

A esclerodermia produz lesões em artérias renais interlobulares e em arteríolas que podem se estender aos glomérulos. Além de serem por si só muito semelhantes às lesões da nefrosclerose maligna, podem ainda ser acrescidas das alterações hipertensivas, sendo o diagnóstico diferencial histológico entre ambas muitas vezes impossível.

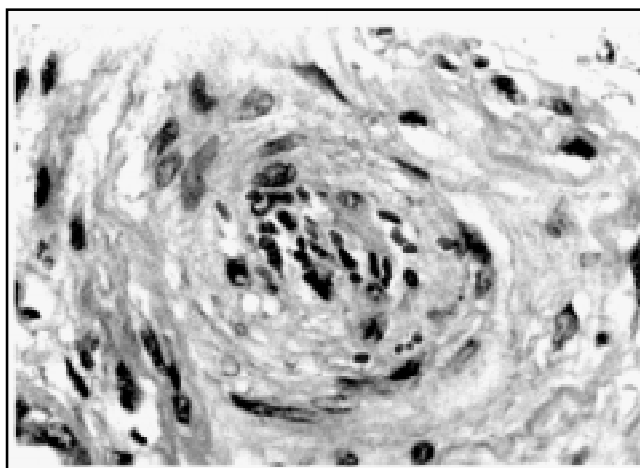


Figura 6. Endarterite obliterante com edema e hemácias no espaço subintimal (HE — 160 x).

Hypertensive disease of kidneys — the pathologist's approach

DENISE MARIA AVANCINI COSTA MALHEIROS, LUIS BALTHAZAR SALDANHA

The most typical changes in benign nephrosclerosis are arteriolar intimal hyaline deposits, medial hypertrophy of interlobular arteries, interstitial fibrosis, tubular atrophy and hypertensive or ischemic glomerulopathy. Although the constellation of these lesions is very indicative of hypertensive nephrosclerosis, none of them is pathognomonic. Some of them may be present also in diabetic nephropathy, cyclosporin nephrotoxicity and changes induced by age. The use of light microscopy, immunohistology and electron microscopy may be very helpful in differential diagnosis.

In malignant nephrosclerosis, the lesions predominate in afferent arterioles and interlobular arteries and frequently extend into the glomerular capillary tuft, with fibrinoid necrosis of the vascular wall, myointimal cells proliferation, interstitial edema, foci of necrosis and hemorrhage and ischemic glomerulopathy. As for differential diagnosis, these changes may be difficult to discern from those observed in hemolytic-uremic syndrome.

Key words: kidney, benign nephrosclerosis, malign nephrosclerosis, vascular kidney.

HiperAtivo 1998;4:248-52

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fahr T. Pathologische Anatomie des M. Brightii. In: Fahr T, Gruber GB, Koch M, eds. *Lubarsch: Handbuch der Speziellen Anatomie und Histologie*, Berlin: Springer, 1925;pp.374-472.
2. Kashgarian M. Pathology of the kidney in hypertension. In: Kaplan NM, Brenner BM, Laragh JH, eds. *The Kidney in Hypertension*. New York: Raven Press, 1987;pp.77-89.
3. Tracy RE, Toca VT. Nephrosclerosis and blood pressure: II. Reversibility of proliferative arterosclerosis. *Lab Invest* 1974;30:30-5.
4. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, et al. Accuracy of diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) trial. *Kidney Int* 1997;51:244-52.
5. Kristensen BO. Aspects of immunology and immunogenetics in human essential hypertension with special reference to vascular events. *J Hypertens* 1984;2:571-9.
6. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B. Histopathology of cyclosporin nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1988;20(suppl 3):759-71.
7. Bignardi L. Histopathological changes in cyclosporin treated renal allograft biopsied at 1 and 12 months. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:366-70.
8. Kinkaid-Smith P. Malignant hypertension. *J Hypertens* 1991;9:893-7.
9. Ono H, Ono Y. Nephrosclerosis and hypertension. *Med Clin N Am* 1997;81(6):1273-88.
10. Helmchen U, Wenzel UO. Benign and malignant nephrosclerosis and renovascular disease. In: Tisher CC, Brenner BM, eds. *Renal Pathology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994;pp.1201-36.