

C) CASOS CLÍNICOS BREVES

Un caso de probable nefropatía endémica de los Balcanes

Nefrología 2009;29(1):87-88.

Sr. Director:

El fenómeno de la inmigración ha experimentado un importante incremento en la última década, ascendiendo la población extranjera al 10% de la población que vive en España. También nos ha traído enfermedades muy infrecuentes en nuestro medio, a veces sólo expuestas en los antiguos tratados de patología médica estudiados en la licenciatura. Es el caso que presentamos a continuación. Nos ha animado a publicarlo su escasa frecuencia y su valor académico.

Caso clínico

Varón de 40 años, procedente de Bulgaria, sin antecedentes familiares de interés. Antecedentes personales: HTA, conocida desde hacía 12 años, fumador importante hasta hace siete años, bebedor moderado, tumoración vesical extirpada hace nueve años en su lugar de origen.

Enfermedad actual: ingresó en nuestro hospital en octubre de 2006 por hematurias; se comprobó Enfermedad Renal Crónica (ERC) avanzada. En la ecografía se apreciaron riñones pequeños, mala diferenciación corticomedular, hiperecogenicidad cortical, y en vejiga múltiples lesiones sólidas mamelonadas, sufriendo por ello resección parcial transuretral. El estu-

dio anatomopatológico mostró un carcinoma urotelial de bajo grado que infiltraba lámina propia de la mucosa (carcinoma urotelial papilar grado II, estadio A). Posteriormente, recibió tratamiento con Bacilo Calmette-Guérin (BCG) endovesical. Comenzaron las revisiones en la consulta de prediálisis en noviembre de 2006. En la primera, refería polidipsia, poliuria y nicturia. El enfermo estaba trabajando. En la exploración clínica, destacar que el peso estaba en 77,2 kg y la talla en 168 cm; PA 145-150/95 mmHg; tenía una cicatriz quirúrgica media infraumbilical; el resto (cabeza, cuello, pulmón, corazón, abdomen y extremidades) fue normal. Los datos de laboratorio en sangre fueron: hemátíes 3.570.000, Hto 32,7%, Hb 11,1 g/dl, VCM 91,7 fl, HCM 31,2 pg, CHCM 34,1 g/dl, reticulocitos 1%, IS 11,85%, ferritina 19,2 ng/ml, vitamina B₁₂ 515 pg/ml, ácido fólico 5,34 ng/ml, leucocitos 6.400 (S 65%, L 21%, M 7%, E 6%, B 1%), plaquetas 319.000, TPP 10,4 seg. (actividad 121%, ratio 0,92), TTPA 30,5 seg (ratio 1,02), fibrinógeno 435 mg/dl, urea 174 mg/dl, creatinina 4,74 mg/dl, Ccr 21,06 ml/min, FRR 15,9 ml/min, FG (MDRD-4) 14,8 ml/min, CI 108 mEq/l, Na 139 mEq/l, K 5,4 mEq/l, HCO₃ 18,4 mmol/l, Ca 8,48 mg/dl, P 6,47 mg/dl, PTHi 1.086 pg/ml, fosfatasa alcalina 111 UI/l, albúmina 4,18 g/dl, PCR 15,2 mg/l, glucosa 90 mg/dl, colesterol 277 mg/dl, triglicéridos 183 mg/dl, ácido úrico 8,4 mg/dl, GOT 13 UI/l,

GPT 14 UI/l, GGT 18 UI/l, bilirrubina total 0,46 mg/dl, HBsAg negativo, HBsAc >1.000 U/l, HBcAc positivo, anti-VHC negativo, anti-VIH negativo. En orina: diuresis 4.840 ml/24 horas, pH 5, nitritos negativos, proteínas 2,7 g/24 horas, sedimento 8-15 leucocitos y hematíes por campo, CI 71 mEq/l, Na 75 mEq/l, K 19,8 mEq/l, urea 5,57 g/l, creatinina 29,7 mg/dl. Se diagnosticó de nefropatía endémica de los Balcanes y se inició terapia sintomática conservadora. Fue revisado en diversas ocasiones, tanto en la consulta de prediálisis como en urología. En este último Servicio, se realizó extirpación de tumores vesicales en dos ocasiones. El 8 de junio de 2007, se colocó catéter abdominal; el 2 de julio de 2007, inició tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria. Dos meses más tarde, sufrió un primer cuadro de peritonitis por *Staphylococcus aureus* que evolucionó tórpidamente, presentando una recaída al mes de iniciar el primer episodio. La evolución, finalmente, fue satisfactoria. En la última revisión en consulta de DP refería encontrarse bien, y seguía trabajando. En la exploración urológica no mostró resultados anormales. La presencia de enfermedad tumoral activa impide su inclusión en lista de espera de trasplante renal en el momento actual. No acude a las revisiones cuando se le aconsejan. Exponemos los datos analíticos más importantes de su evolución (tabla 1):

Tabla 1.

Fecha	Peso (kg)	Hb (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	MDRD-4 (ml/min)	K (mEq/L)	CO ₃ H (mmol/L)	Ca/P (mg/dl)	PTHi (pg/ml)	Alb/PCR (g/dl-mg/L)
27/11/06	77,2	11,1	4,74	14,8	5,4	18,4	8,48/6,47	1086	4,18/15,2
12/02/07	75,1	10,9	5,44	12,5	5,5	23	9,8/5,97	1018	4,11/
16/03/07	74,5	9,7	6,39	10,4	5,1	14,5	8,35/7,72		3,6/2,6
10/05/07	72,2	9,4	7,36	8,8	4,6	11	8,52/9,93	2.250	4.03/5,6
27/06/07	78,6	10,4	6,37	10,4	5,2	16,6	7,87/7,14	1.749	4,15/4,1
15/02/08	71,9	15,8	6,88	9,5	4,9	25,1	7,61/5,47	2.161	3,19/6,9

Discusión

La nefropatía endémica de los Balcanes,¹ descrita por vez primera en 1956, es una enfermedad tubulointersticial crónica de etiología desconocida. Se asocia muy frecuentemente una atipia urotelial que puede culminar con tumores de la vía urinaria. Los pacientes residen en el sudeste de Europa: Serbia, Bosnia-Herzegovina, Croacia, Rumanía y Bulgaria, en general en los valles del río Danubio y sus tributarios. La prevalencia de la enfermedad en esas áreas es del 0,5 al 4,4%, aunque podría subir al 20% si se investigara más concienzudamente; muchos son granjeros. En la etiología de la enfermedad se barajan factores medioambientales y factores genéticos. Entre los primeros, se han estudiado elementos traza (plomo, cadmio, selenio, sílice, etc.), virus, toxinas de plantas (ácido aristolóquico), hongos (ocratoxina A), hidrocarburos aromáticos, metales pesados, etc. La ocratoxina A es una micotoxina que induce daño oxidativo en el DNA y produce nefrotoxicidad en modelos experimentales. Se han encontrado niveles más altos de este producto en sangre y orina de los enfermos con nefropatía de los Balcanes y en los que viven en esa zona. Quizá este producto pueda derivar de los alimentos. El ácido aristolóquico es un alcaloide mutagénico y nefrotóxico, encontrado en la planta *Aristolochia clematitis*, y se ha puesto en relación tanto con la nefropatía de los Balcanes² como con la nefropatía por hierbas chinas –que causó un desastre en Bélgica a principios de la pasada década de los noventa, hasta tal punto que hoy en día se habla de nefropatía por ácido aristolóquico–.^{3,4} La teoría de los factores genéticos se funda en casos familiares, elucubrándose con un tipo de herencia poligenética. Genes

candidatos se han localizado en la región 3q24 y 3q26; dada la asociación con el carcinoma de vejiga, se han explorado mutaciones en el gen tumor supresor p53. Muchos autores aceptan que la enfermedad es familiar pero sin carácter hereditario. La teoría etiopatogénica conjunta sería la de los individuos genéticamente predispuestos y crónicamente expuestos a un agente causal (ácido aristolóquico) encontrado dentro de estas áreas endémicas. En la anatomía patológica de la enfermedad, además de los cambios tubulointersticiales, al final pueden aparecer cambios glomerulares segmentarios y focales y esclerosis global. En general, los enfermos tienen entre 30 y 50 años. Uno de los primeros signos es la disfunción tubular, caracterizada por excreción aumentada de proteínas de bajo peso molecular (beta 2 microglobulina, neopterina, etc.). También puede aparecer glucosuria, aminoaciduria y dificultad para manejar una carga ácida, aunque se calcula que pasarán unos 20 años antes de que aparezca descenso en la capacidad de concentración, hipertensión arterial y descenso del filtrado glomerular. La anemia, que ya se ve precozmente, se va haciendo más profunda según la enfermedad avanza. No suele haber infección del tracto urinario. El tamaño renal es inicialmente normal, pero disminuye con el paso del tiempo de forma simétrica, con contornos lisos y sin calcificaciones. Hay una alta incidencia (de 2 a 10 veces más que en las áreas no endémicas) de carcinoma de células transicionales de vías urinarias, donde también está implicado el ácido aristolóquico.⁵ Cuando no existe el diagnóstico de tumor de vías urinarias, conviene hacer citología urinaria una o dos veces al año. El diagnóstico

es fácil si se piensa en esta enfermedad, dada la lenta evolución de la misma, el vivir en una zona concreta y la presencia de tumores en vías urinarias. En el diagnóstico diferencial hay que recordar dos entidades: la nefropatía por analgésicos y la nefropatía por hierbas chinas, como exponemos en la tabla 2, aunque, como se ha dicho, hoy en día tienden a explicarse por el mismo factor causal: el ácido aristolóquico, la nefropatía de los Balcanes y la nefropatía por hierbas chinas.

1. Marc E De Broe. Balkan endemic nephropaty. UpToDate 15.3.
2. Arthur P. Grollman, Shinya Shibutani, Masaaki Moriya, Frederick Miller, Lin Wu, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic Balkan nephropaty. PNAS 2007;104:12129-34.
3. Hylke de Jonge, Yves Vanrenterghem. Aristolochic acid: the common culprit of Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008;23:39-41.
4. Arthur P Grollman, Bojan Jelakovic. Role of Environmental Toxins in Endemic Balkan Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007;18:2817-23.
5. Volker M Arlt, Marie Stiborová, Jochen vom Brocke, Maria L Simoes, Graham M Lord, Joelle L Nortier, et al. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. Carcinogenesis 2007;28:2253-61.

A. Molina Miguel, M.C. Ruiz Erro
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.
Correspondencia: Antonio Molina Miguel
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.
amolinal@senefro.org

Tabla 2.

	Nefropatía de los Balcanes	Enfermedad de las hierbas chinas	Nefropatía por analgésicos
Historia de ingesta	No	Sí	Sí
Curso	>20 años	6 meses-2 años	>10-15 años
Imagen renal	Pequeños, lisos, sin calcificaciones	Pequeños, irregulares, sin calcificaciones	Pequeños, irregulares, calcificaciones papilares
Tumores uroteliales	+	+	+
Presencia familiar	+	-	-