

ORIGINALES

Alteraciones de los hematíes de la orina en las glomerulonefritis

E. GOMEZ, C. MIGUELEZ, L. QUIÑONES, J. SAAVEDRA y J. ALVAREZ GRANDE.

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria «Nuestra Señora de Covadonga». Oviedo.

RESUMEN

La hematuria asintomática es un problema diagnóstico frecuente en la práctica clínica, que en muchas ocasiones obliga a realizar múltiples exploraciones para determinar su origen. En 1979, BIRCH y BAIRLEY describieron cambios en la morfología de los hematíes de la orina de pacientes con glomerulonefritis cuando se observaban con microscopio de contraste de fases (MCF).

Se han examinado muestras de orina de 91 pacientes con hematuria mediante MCF. Si más del 80 % de los hematíes estaban distorsionados con alteraciones de la forma y tamaño, la hematuria se calificó de «glomerular» (HG); si más del 80 % no mostraban alteraciones se consideró «no glomerular» (HNG); cifras intermedias se catalogaron de hematuria «mixta» (HM). El observador no conocía el diagnóstico clínico. Cuarenta y cuatro muestras se catalogaron de HG y correspondían a 43 pacientes con glomerulonefritis probada por biopsia renal y a un paciente con poliquistosis; 43 muestras catalogadas como HNG correspondían a 43 pacientes con procesos de vías urinarias; 4 muestras tenían HM y correspondían a 2 pacientes con procesos glomerulares y a 2 con procesos de vías urinarias. El índice de sensibilidad para HG es del 95 % y el de especificidad del 93 %. El pH, osmolaridad urinaria y creatinina plasmática de los pacientes con HG y HNG no mostraron diferencias significativas.

El examen de los hematíes de la orina con MCF es un método útil y económico que ayuda al diagnóstico del origen de una hematuria. La alteración de los hematíes en la HG no parece estar influida por variaciones en el pH, osmolaridad urinaria, ni por el grado de función renal.

Palabras clave: Hematuria. Glomerulonefritis. Microscopio de contraste de fases.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN URINARY RED CELLS IN GLOMERULONEPHRITIS

SUMMARY

Asymptomatic hematuria is a common diagnostic problem in clinical practice and complete investigation is mandatory. Investigation may include a formidable array of invasive procedures. In 1979, Birch and Fairley have described morphological changes in urinary red cells in patients with glomerulonephritis when examined by phase contrast microscopy.

Midstream urine samples from 91 patients with hematuria were examined by means of phase-contrast microscopy. The urinary red cell morphology was recorded as glomerular if more than 80 % of the red cells were distorted with variations in size and shape and fragmentation. When more than 80 % of cells were undistor-

Recibido: 12 de diciembre de 1983.
En forma definitiva: 10 de febrero de 1984.
Aceptado: 13 de febrero de 1984.
Correspondencia: Dr. E. Gómez Huertas.
Servicio de Nefrología.
C. S. «Nuestra Señora de Covadonga».
Celestino Villamil, s/n.
Oviedo.

ted and uniform in size and shape they were recorded as non glomerular. Urinesamples containing a more even proportion of glomerular and non-glomerular red cells were called mixed. Hematuria was considered to be glomerular in 44 patients (43 had proved glomerulonephritis and 1 had polycystic kidneys) and non glomerular in 43 patients (all had lower urinary tract lesions). A mixed picture was seen in 4 patients (2 had glomerulonephritis and 2 had lower urinary tract lesions).

There were no significant differences between pH, urine osmolality and serum creatinine in patients with glomerular and non glomerular hematuria. Glomerular bleeding was detected with a high degree of sensitivity (95 %) and specificity (93 %).

The assessment of urinary red cell morphology by phase contrast microscopy can be an important help to clinical investigation. Variations of pH, urine osmolality and seric creatinine do not appear to contribute to the distortion of red cells from glomerular bleeding.

Key words: Hematuria. Glomerulonephritis. Phase-contrast microscopy.

INTRODUCCION

La hematuria asintomática es un problema diagnóstico frecuente en la práctica clínica, especialmente desde la introducción de pruebas bioquímicas de rutina que detectan microhematuria. La investigación urológica ha sido considerada imprescindible en estos pacientes, a pesar de lo cual los exámenes urológicos no encuentran una lesión que justifique la hematuria en el 50-75 % de los casos^{1,2}. Por otra parte, la microhematuria asintomática es muchas veces la única expresión de diversas enfermedades glomerulares. El gran número de enfermedades del parénquima renal y de las vías urinarias que pueden cursar con hematuria, de diversa gravedad y pronóstico, obliga en muchas ocasiones a realizar una serie de exploraciones costosas y agresivas, que pueden incluir pielografía intravenosa (y a veces retrógrada), cistoscopia, biopsia renal y arteriografía renal³.

Estudios recientes han mostrado que la hematuria por sangrado glomerular puede ser distinguida de otras causas de hematuria, cuando los hematíes del sedimento urinario son examinados con un microscopio provisto de dispositivo de contraste de fases⁴⁻⁹.

Nuestro trabajo tiene por objeto comprobar si el microscopio de contraste de fases (MCF) es de utilidad en el diagnóstico del origen de una hematuria, y si la morfología de los hematíes puede estar influenciada por variaciones en el pH y osmolaridad de la orina, o por alteraciones de la función renal.

MATERIAL Y METODOS

Se han analizado muestras de orina de 91 pacientes con hematuria macro y microscópica, 60 varones y 31 hembras, de edades comprendidas entre los 13 y los 84 años (media 49,5). Para determinar la morfología de las células urinarias se centrifugan 10 ml. de orina fresca (menos de 3 horas desde su emisión) a 750 g. durante 5 minutos, se desechan 9,5 ml. del sobrenadante, y una gota del sedimento resuspendido se coloca en una cámara de Fuchs-Rosenthal y se examina con un mi-

croscopio provisto de contraste de fases (Carl Zeiss modelo standard RA), se cuenta el número de hematíes por ml. de orina y se observa su morfología. Se ha considerado hematuria una cifra igual o superior a 8.000 hematíes por ml. de orina.

Las muestras fueron rotuladas por el número de historia clínica, de modo que el microscopista no conocía el diagnóstico clínico. Un observador independiente confrontó los hallazgos microscópicos con el diagnóstico clínico de cada paciente, establecido por métodos urológicos, bacteriológicos e histopatológicos.

La hematuria fue calificada de «glomerular» (HG) cuando más del 80 % de los hematíes estaban fragmentados y tenían alteraciones del tamaño, forma y contenido (Figs. 1 y 2), y de «no glomerular» (HNG) cuando más del 80 % de las células no mostraban distorsión y eran de forma, tamaño y contenido similar al de la sangre periférica (Figs. 3 y 4). Cifras intermedias se catalogaron como hematuria «mixta» (HM).

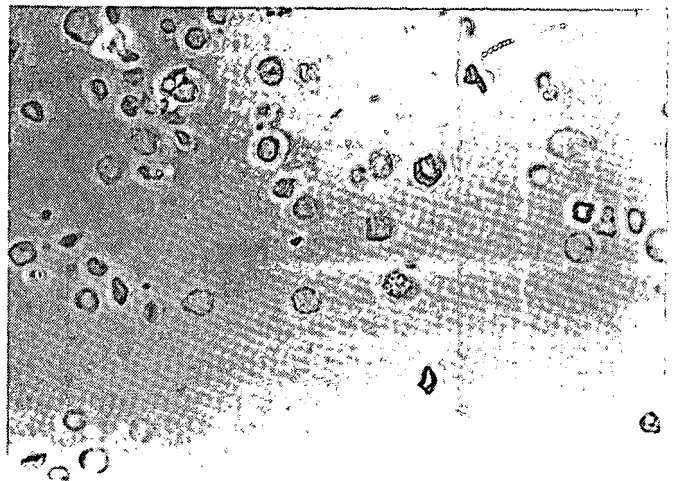


Fig. 1.—Sedimento urinario. Hematuria glomerular (X 400).

El pH de la orina se determinó con tiras de Labstix y la osmolaridad urinaria mediante el descenso del punto de congelación (Osmette A). La función renal de los pacientes se valoró por la cifra de creatinina sérica en el momento de la prueba.

Los datos estadísticos se obtuvieron aplicando la t de Student para datos no pareados.

RESULTADOS

De las 91 muestras, 44 cumplían los requisitos de HG y 43 los de HNG: las 4 restantes correspondían a HM.

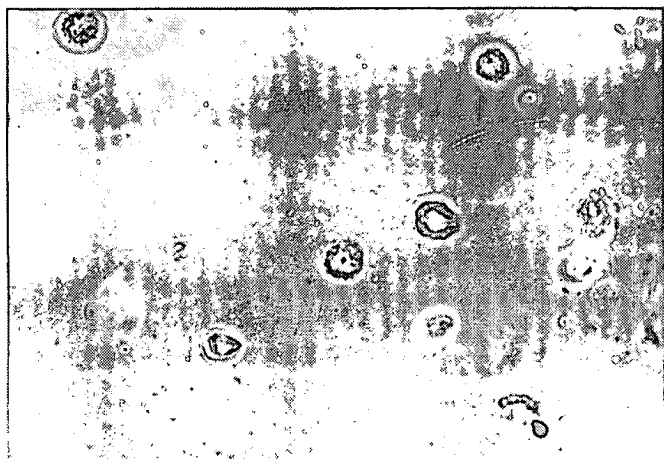


Fig. 2.—Sedimento urinario. Hematuria glomerular a mayor aumento (X 1.000).

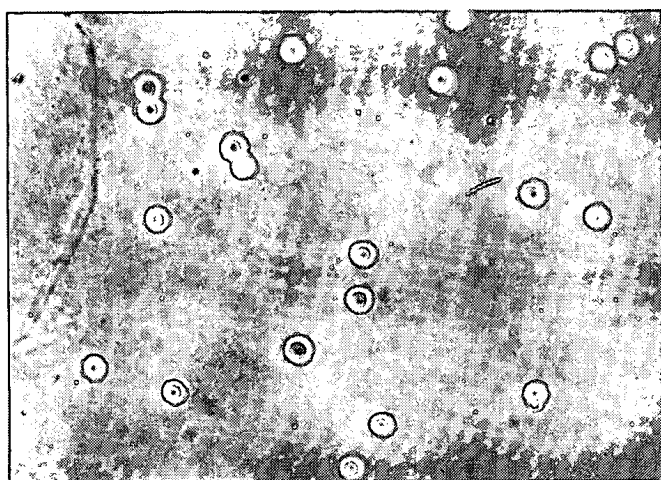


Fig. 3.—Sedimento urinario. Hematuria no glomerular (X 400).

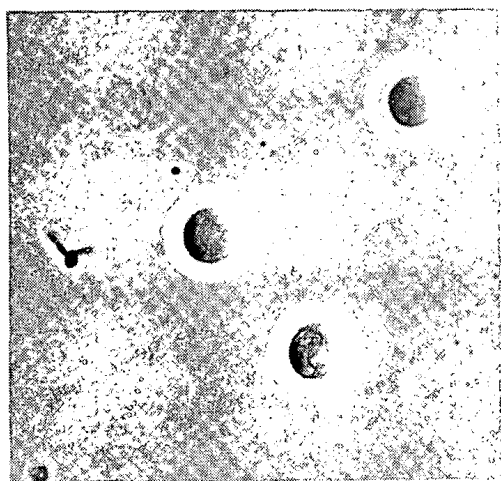


Fig. 4.—Sedimento urinario. Hematuria no glomerular a mayor aumento (X 1.000).

Cuando estos hallazgos se confrontaron con el diagnóstico clínico de los pacientes se obtuvieron los siguientes resultados:

a) *Hematuria glomerular*: Las 44 muestras correspondían a 43 pacientes con procesos glomerulares probados por biopsia renal y a un paciente con poliquistosis

renal. Las diversas enfermedades glomerulares se expresan en la tabla I.

b). *Hematuria no glomerular*: Todas las muestras correspondían a pacientes con enfermedades de las vías urinarias comprobadas por métodos radiológicos, bacteriológicos e histopatológicos (tabla II).

TABLA I

DIAGNOSTICO CLINICO EN PACIENTES CON HG

	Núm. pacientes
Nefropatía IgA	15
GN membrano-proliferativa	5
Enfermedades sistémicas con GN (LES, PAN, Wegener)	5
Cambios mínimos/nefropatía IgM	4
Hialinosis segmentaria y focal	3
Nefropatía glomerular no filiada	3
Rechazo de trasplante renal	3
GN membranosa	1
Varios (Alport, GN aguda residual)	4

GN = Glomerulonefritis. LES = Lupus eritematoso sistémico. PAN = Pannarteritis.

TABLA II

DIAGNOSTICO CLINICO EN PACIENTES CON HNG

	Núm. pacientes
Litiasis urinaria	9
Adenoma de próstata	9
Neoplasias vesicales	7
Otras neoplasias (hiper nefroma, urotelioma)	5
Cistitis ulcerada/sondaje vesical	4
Infección urinaria	3
Hidronefrosis	2
Varios	4

c) *Hematuria mixta*: Cuatro muestras se catalogaron como HM. Dos correspondían a pacientes con enfermedad glomerular: uno de ellos tenía una esclerosis glomerular inclasificable y el porcentaje de células «glomerulares» era mucho mayor que el de células «no glomerulares» (71 y 29 %, respectivamente), el otro paciente tenía una vasculitis necrotizante focal, pero en el momento del examen presentaba una infección urinaria («glomerulares», 40 %; «no glomerulares», 60 %). Los otros 2 pacientes tenían procesos de vías urinarias y en ambos el porcentaje de células «no glomerulares» era mayor que el de «glomerulares»; se trataba de una tuberculosis renal (72 y 28 %) y una acidosis tubular distal con litiasis (78 y 22 %).

Cuando se comparó la cifra de creatinina sérica de los pacientes con HG con la de los pacientes con HNG, no se encontraron diferencias significativas ($\bar{X} \pm DS$ 2,78 \pm 3,01 vs 2,57 \pm 3,25). Lo mismo ocurrió con el pH (5,6 \pm 0,79 vs 6,16 \pm 1,2) y con la osmolaridad urinaria (493,7 \pm 220 vs 574,2 \pm 251) (tabla III).

TABLA III

PH, OSMOLARIDAD URINARIA Y CREATININA SÉRICA EN PACIENTES CON HG y HNG

	pH	Osmolaridad	Crs.
HG	5,6 ± 0,79 * (n = 44)	493 ± 220 (n = 42)	2,78 ± 3,01 (n = 40)
HNG	6,16 ± 1,2 (n = 43)	574 ± 251 (n = 36)	2,57 ± 3,25 (n = 40)
p	NS	NS	NS

* $\bar{X} \pm DE$. Crs. = creatinina sérica. NS = no significativo.

DISCUSION

Nuestros resultados confirman estudios previos⁴⁻⁹, sobre el valor del examen del sedimento urinario en el diagnóstico del origen de una hematuria, cuando la muestra se examina con MCF. En pacientes con sangrado glomerular, el índice de sensibilidad de la prueba es del 95 % y el de especificidad del 93 %, mientras que para la hematuria no glomerular la sensibilidad es del 93 % y la especificidad del 95 %.

Es importante determinar el número de células que se considera patológico, ya que los hematíes que se encuentran en la orina de personas normales, tanto en reposo como después de un ejercicio intenso, también tienen morfología glomerular para la mayoría de los autores^{5,8,10}, aunque otros encuentran células de ambos tipos⁶. La cifra media no suele superar los 2.500-3.000 hematíes por ml. de orina, que es superior a las aportadas previamente. Este hecho puede ser debido, como señalan BIRCH y FAIRLEY^{5,8}, a que el microscopio óptico no distingue muchas de las células «dismórficas». Según los estudios de estos autores, el 95 % de los individuos sanos tienen menos de 8.000 hematíes por ml. de orina⁸. Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían hematuria por encima de esta cifra.

Por sus especiales características, el MCF permite una mayor definición de todos los elementos formes de la orina, incluyendo a las células más pequeñas y con escasa estructuras, como los hematíes y las bacterias^{11,12}. Algunos autores opinan que diversos métodos de tinción del sedimento, como tinción de Wright modificada¹³ o Sedicolor¹⁴, pueden distinguir la HG de la HNG con la misma facilidad que con el MCF. Nosotros hemos usado una tinción similar (Sedi-Stain) en una serie de muestras y, aunque no hemos hecho estudios comparados, creemos que la distinción se hace mucho más fácilmente con el MCF. En cualquier caso, ambos métodos son igualmente sencillos.

Hematíes fragmentados y parcialmente lisados fueron observados por Addis¹⁵ en 1948 en orinas de enfermos renales, aunque no llegó a la conclusión de que estas células eran indicativas de enfermedad glomerular. También BROD¹⁶ en 1973 distingue células glomerulares (fragmentadas o deformadas) de las células de la pelvis y vías urinarias (de apariencia normal). Sin embargo, son BIRCH y FAIRLEY en 1979 los que describen las alteraciones con más detalle y correlacionan los cambios morfoló-

gicos con la información clínica. Como comenta KINCAID-SMITH³, es sorprendente que la importancia de estos cambios haya pasado inadvertida tanto tiempo.

Varios factores pueden contribuir a la alteración del tamaño y la forma de los hematíes de procedencia glomerular. Nuestros resultados indican que las diferencias morfológicas no parecen ser debidas a variaciones en el pH y la osmolaridad de la orina final. Tampoco el distinto grado de función renal parece influir en la distorsión celular. La causa última de la deformidad no es bien conocida. Se han invocado cambios osmóticos profundos producidos al pasar las células por los túbulos distales⁸. En este sentido, estudios de los hematíes procedentes de enfermos con glomerulonefritis, realizados con microscopio electrónico de barrido^{8,17} y con microscopio electrónico de transmisión⁸, han mostrado que las deformidades celulares son parecidas a las que se observan en los eritrocitos de la sangre periférica cuando ésta se somete a diversas situaciones, entre las que se incluyen cambios en el pH o tonicidad del medio, o exposición a ciertas sustancias como ácidos grasos o ácidos biliares¹⁸. KINCAID-SMITH¹⁹ ha observado hematíes «dismórficos» fagocitados por las células de los túbulos renales en un paciente con nefropatía IgA que desarrolla un fracaso renal agudo durante un episodio de hematuria macroscópica. Por último, la distorsión se podría producir durante el paso de los hematíes a través de las hendiduras de la membrana basal glomerular alterada, tal y como se observa con la microscopía electrónica^{20,21}.

En definitiva, el examen del sedimento urinario mediante MCF es un método útil y económico, que está al alcance de cualquier laboratorio. Únicamente precisa de un técnico entrenado, y su sencillez y tiempo de realización es similar al que se efectúa con microscopio óptico. Tiene la ventaja sobre éste de que facilita más información, ya que orienta el diagnóstico en muchos casos de hematuria, por lo que ahorra exploraciones innecesarias y debería hacerse de rutina al menos en los casos de hematuria asintomática o de origen dudoso.

BIBLIOGRAFIA

1. GOLIN, A. L., y HOWARD, S. R.: «Asymptomatic microscopic hematuria». *J. Urol.*, 124: 389-391, 1980.
2. CARSON, C. C. III; SEGURA, J. W., y GREENE, L. F.: «Clinical importance of microhematuria». *J. Am. Med. Ass.*, 241: 149-150, 1979.

ALTERACIONES DE LOS HEMATIES EN LAS GLOMERULONEFRITIS

3. KINCAID-SMITH, P.: «Haematuria and exercise-related haematuria». *Br. Med. J.*, 285: 1595-1597, 1982.
4. BIRCH, D. F., y FAIRLEY, K. F.: «Haematuria: glomerular or non-glomerular». *Lancet*, 2: 845-846, 1979.
5. FAIRLEY, F. K., y BIRCH, D. F.: «Haematuria: A simple method for identifying glomerular bleeding». *Kidney Int.*, 21: 105-108, 1982.
6. FASSETT, R. G.; HORGAN, B. A., y MATHEW, T. H.: «Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy». *Lancet*, 1: 1432-1434, 1982.
7. PELLET, H.; THONNERIEUX, M.; DEPARDON, J., y DONNE, C.: «Microscopic hematuria: renal or extrarenal. Phase contrast microscopy of urine sediment». *Kidney Int.*, 21: 124, 1982 (abstracts).
8. BIRCH, D. F.; FAIRLEY, K. F.; WHITWORTH, J. A.; FORBES, I. K.; FAIRLEY, J. K.; CHESHIRE, G. R., y RYAN, G. B.: «Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria». *Clin. Nephrol.*, 20: 78-84, 1983.
9. FAIRLEY, K. F., y BIRCH, D. F.: «Urinary erythrocyte morphology in microscopic hematuria». *Kidney Int.*, 23, 122, 1983 (abstracts).
10. FASSETT, R. G.; OWEN, J. F.; FAIRLEY, J.; BIRCH, D. F., y FAIRLEY, K. F.: «Urinary red-cell morphology during exercise». *Br. Med. J.*, 285: 1455-1457, 1982.
11. BRODY, L.; WBSTER, M. C., y KARK, R. M.: «Identification of urinary sediment with phase-contrast microscopy. A simple method». *J. Am. Med. ASS.*, 206: 1777-1781, 1968.
12. RUSSO, M. A., y COCKETT, A. T. K.: «Microscopic urinalysis with phase contrast microscopy». *J. Urol.*, 107: 843-849, 1972.
13. CHANGM, B. S.: «RBC morphology in glomerular (G) and non-glomerular (NG) hematuria». *Kidney Int.*, 21: 147, 1982 (abstracts).
14. HAUGLUSTAIN, D.; BOLLENS, W., y MICHELSEN, P.: «Detection of glomerular bleeding using a simple staining method for light microscopy». *Lancet*, 2: 761, 1982.
15. ADDIS, T.: «Glomerular Nephritis». New York. Mac Millan, 1948, p. 42.
16. BROD, J.: «The Kidney». Butterworth. London, 1973, p. 226.
17. FASSETT, R. G.; HOGAN, B.; GOVE, D., y MATHEW, T. H.: «Scanning electron microscopy of glomerular and non glomerular red blood cells». *Clin. Nephrol.*, 20: 11-16, 1983.
18. LESSIN, L. S., y BESSIS, M.: «Morphology of the erythron». In: Haematology, edited by Williams, W. J.; Beutler, E.; Eesler, A. J.; Rundles, R. W. McGraw Hill Book Co., Chapter 12, 2nd edition, 1977, p. 119.
19. KINCAID-SMITH, P.; BENNETT, W. M.; DOWLING, J. P., y RYAN, G. B.: «Acute renal failure and tubular necrosis associated with hematuria due to glomerulonephritis». *Clin. Nephrol.*, 19: 206-210, 1983.
20. MOURADIAN, J. A., y SHERMAN, R. L.: «Passage of an erythrocyte through a glomerular-basement-membrane gap». *N. Engl. J. Med.*, 203: 940-941, 1975.
21. JAI-TRUG, L.; HIROYOSHI, W.; HIROSHI, M.; MASUJI, H.; HISAKO, T.; FUMIKO, U.; AKIRA, S.; KOJI, N., y KIYOYASU, N.: «Mechanism of hematuria in glomerular disease. An electron microscopic study in a case of diffuse membranous glomerulonephritis». *Nephron.*, 35: 68-72, 1983.