

CASOS CLINICOS

Afectación glomerular en la vasculitis asociada a hepatopatía alcohólica no cirrótica

X. M. LENS, J. MONTOLIU, A. DARNELL y L. REVERT.

Servei de Nefrologia. Hospital Clínic. Barcelona.

RESUMEN

Dos pacientes con hepatopatía alcohólica no cirrótica desarrollaron una vasculitis de vaso pequeño con afectación cutánea (angeítis leucocitoclástica) y renal (glomerulonefritis necrotizante focal y glomerulonefritis proliferativa difusa). Ninguno tenía depósitos de IgA. Los 2 presentaron insuficiencia renal avanzada, precisando uno de ellos hemodiálisis, aunque con una buena respuesta posterior al tratamiento inmunosupresor con prednisona y ciclofosfamida. Estos datos complementan descripciones recientes de un síndrome de vasculitis cutánea con posible afectación glomerular en la cirrosis hepática HBs Ag negativa e indican que este síndrome puede desarrollarse también en otros tipos de hepatopatía alcohólica reversible y menos avanzada. La patogenia del síndrome es desconocida, pero probablemente esté mediado por inmunocomplejos. La disminución de aclaramiento hepático de sustancias antigénicas absorbidas del intestino puede contribuir a la formación de complejos inmunes.

Palabras clave: Vasculitis. Hepatopatía alcohólica.

SUMMARY

GLOMERULAR INVOLVEMENT IN VASCULITIS ASSOCIATED TO NON CIRRHOTIC ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Two patients with non cirrhotic alcoholic liver disease developed small vessel vasculitis affecting the skin (leukocytoclastic vasculitis) and the kidney (focal necrotizing glomerulonephritis and diffuse proliferative glomerulonephritis respectively). None had IgA deposits. Both patients developed advanced renal failure and one required hemodialysis, although they subsequently showed good response to immunosuppressive treatment with prednisone and cyclophosphamide. These data complement recent descriptions of a syndrome of cutaneous vasculitis with possible glomerular involvement in HbsAg negative cirrhosis of the liver and indicate that this syndrome can also develop in other types of less advanced and reversible alcoholic liver disease. The pathogenesis of the syndrome is unknown but it is probably mediated by immune complex. Decreased hepatic clearance of intestinal antigens absorbed from the gut might contribute to the formation of immune complexes.

Key words: Vasculitis. Alcoholic liver disease.

INTRODUCCION

La vasculitis por hipersensibilidad (VPH) es una entidad clínica que se caracteriza por la inflamación de los vasos de pequeño tamaño y se ha descrito asociada a

un gran número de antígenos exógenos y enfermedades sistémicas¹. Dentro de la patología hepática se ha relacionado con la cirrosis biliar primaria² hepatitis viral aguda, hepatitis crónica activa³ déficit de alfa 1 antitripsina con enfermedad hepática⁴ y recientemente en la cirrosis HBs Ag negativa^{5, 6}, pero no conocemos que esté descrita en otras hepatopatías. El propósito de nuestro trabajo es presentar los datos clínicos, inmunológicos e histológicos de 2 pacientes afectados de hepatopatía alcohólica no cirrótica que desarrollaron una vasculitis por hipersensibilidad con afectación glomerular predominante.

Correspondencia:
X. M. Lens.
Servei de Nefrologia.
Hospital Clínic.
Villarreal, 170.
08036 Barcelona.

Recibido: 29-I-1985.
En forma definitiva: 20-VI-1985.
Aceptado: 25-VI-1985.

CASOS CLINICOS

Paciente 1

Varón, de 49 años, con enolismo superior a los 200 g/d. que acudió al hospital por edemas generalizados y macrohematuria. No refería otras enfermedades ni ingesta de medicamentos. A su ingreso destacaba: hepatomegalia, 3 cm.; BUN, 36 mg/dl.; creatinina, 2,9 mg/dl.; GG T, 308 u/l.; proteinuria, 2,8 g/24 h., y HBsAg, negativo. La cifra de GOT, GPT, albúmina, tiempo de Quick y plaquetas era normal. Los datos inmunológicos se encuentran en la tabla I. La insuficiencia renal mostró una rápida progresión de forma que a los 8 días de su ingreso quedó completamente anúrico, precisando hemodiálisis. A los 15 días apareció una púrpura en manos y pies. La biopsia renal mostró una glomerulonefritis necrotizante focal con afectación del 60 % de los glomérulos. El intersticio presenta fibrosis difusa con escasa infiltración celular y en los vasos no se observan lesiones patológicas (Fig. 1). Los resultados de las biopsias hepática y cutánea se encuentran en la tabla II. Con el diagnóstico de vasculitis por hipersensibilidad con afectación renal y cutánea asociada a hepatopatía alcohólica no cirrótica, se inició tratamiento inmunosupresor con: prednisona, 1 mg/kg/d., y ciclofosfamida, 2,5 mg/kg/d. Respondió con una mejoría notable de la función renal, suspendiéndose la hemodiálisis a la tercera semana. A los 4 meses de seguimiento presenta: creatinina, 1,2 mg/dl.; proteinuria, 2,3 g/24 h., y microhematuria, 20 hematíes/campo. Sigue tratamiento con: prednisona, 1 mg/kg/d. a días alternos, y ciclofosfamida, 1 mg/kg/d.

Paciente 2

Varón, de 59 años, con enolismo superior a los 100 g/d. que ingresó por un cuadro cutáneo de 10 días de evolución consistente en un rash máculo-pápulo-vesículo-ampollosa generalizado. No refería otras enfermedades ni ingesta de medicamentos. A su entrada también destacaba: hepatomegalia, 4 cm.; esplenomegalia, 2 cm.; creatinina, 1,4 mg/dl.; HBsAg, negativo, y GG T, 447 u/l. No presentaba proteinuria ni microhematuria. Progre-

sivamente se deterioró la función renal presentando a las 3 semanas de su ingreso: BUN, 159 mg/dl.; creatinina, 5 mg/dl.; proteinuria, 3 g/24 h., y microhematuria, 100 hematíes/campo. Los datos inmunológicos se encuentran en la tabla I. La biopsia renal mostró una glomerulonefritis aguda proliferativa endocapilar difusa con abundantes polimorfonucleares. El intersticio presenta infiltración inflamatoria moderada y los vasos arterioesclerosis discreta (Fig. 2). El resultado de las biopsias hepática y cutánea se halla en la tabla II. Con el diagnóstico de vasculitis por hipersensibilidad con afectación renal y cutánea severas, asociada a hepatopatía alcohólica no cirrótica, se inició tratamiento inmunosupresor con: prednisona, 1 mg/kg/d., y ciclofosfamida, 2,5 mg/kg/d. La función renal mejoró notablemente, presentando a las 3 semanas: creatinina, 1,3 mg/dl. En algún momento de su evolución la proteinuria alcanzó los 9 g/24 h., acompañándose de hipoalbuminemia y edemas. A los 4 meses de seguimiento: creatinina, 1 mg/dl.; proteinuria, 3 g/h., y microhematuria, 15 hematíes/campo. Sigue tratamiento con prednisona, 0,5 mg/kg/d. a días alternos, y ciclofosfamida, 1 mg/kg/d.

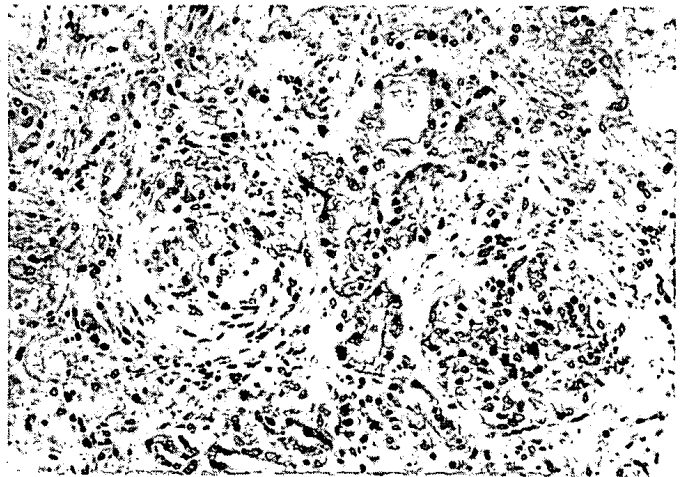


Fig. 1.—Glomerulonefritis segmentaria y focal necrotizante (caso 1). Microfotografía. Hematoxilina-eosina × 230.

TABLA I

DATOS INMUNOLÓGICOS TISULARES Y SERICOS

	Paciente 1	Paciente 2
Inmunofluorescencia renal	Depósitos granulares de C3 e IgG capilares.	Depósitos granulares de C3 capilares.
Inmunofluorescencia cutánea	Depósitos vasculares de C3.	Depósitos vasculares de C3 e intercelulares y antinucleares de IgG.
Inmunocomplejos *		
circulantes VN (0-20 %)	32 %	76 %
C ₂ VN (80-140 mg/dl.)	45	15
C ₄ VN (20-50 mg/dl.)	45	31
C H ₅₀ VN (400-700 uu)	540	27
ANA	Negativo	Negativo
LATEX R. A.	Negativo	Negativo
Antimitocondriales	Negativo	Negativo
Crioglobulinas	Negativo	Negativo
IgG VN (600-1.500 mg/dl.)	855	ND
IgA VN (80-450 mg/dl.)	2.100	ND
IgM VN (50-280 mg/dl.)	71	ND
Antiestreptolisinas	< 200	ND
HBsAg	Negativo	Negativo

*: Técnica microcomplement consumption test (MCT).
VN: Valores normales.
ND: No disponible.

TABLA II
DATOS HISTOLOGICOS

	Paciente 1	Paciente 2
Riñón	Glomerulonefritis necrotizante focal.	Glomerulonefritis proliferativa difusa.
Hígado	Fibrosis periportal y centrolobulillar sin nódulos de regeneración.	Hepatitis alcohólica aguda.
Piel	Angeítis leucocitoclástica.	Angeítis leucocitoclástica.

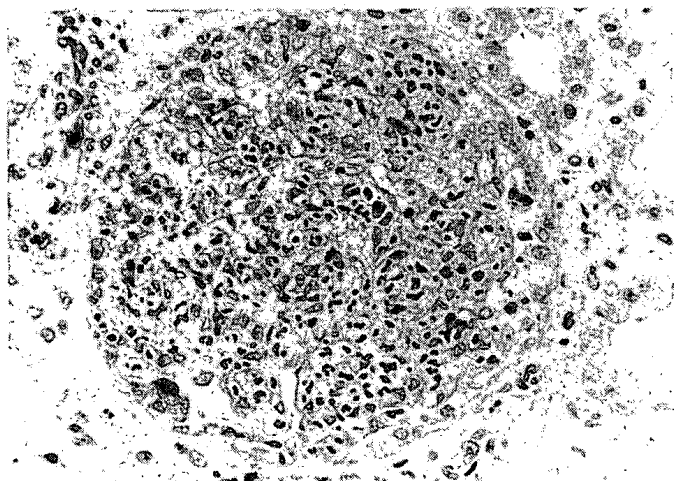


Fig. 2.—Glomerulonefritis aguda proliferativa y exudativa (caso 2). Microfotografía. Hematoxilina-eosina $\times 360$.

DISCUSION

Nuestros pacientes, además de la típica patología cutánea de la VPH, angeítis leucocitoclástica, presentaban afectación visceral renal, glomerulonefritis necrotizante focal y glomerulonefritis proliferativa difusa, ambas formas típicas del daño glomerular provocado por la inflamación de los vasos de pequeño tamaño⁶⁻⁸.

Se cree que la VPH es la respuesta inmunológica a un material antigénico con formación de anticuerpos y deposición de inmunocomplejos en la pared vascular¹. Hemos hallado depósitos de IgC y C₃ en los capilares glomerulares y dérmicos de los pacientes objeto de este trabajo y también habíamos comunicado previamente la presencia de depósitos electrón-densos en las arteriolas renales de otros enfermos afectados de VPH⁹. La existencia de inmunocomplejos circulantes en ambos casos apoya la hipótesis de una enfermedad mediada por complejos inmunes, a pesar de que es bien conocida la falta de especificidad de las técnicas actuales de detección¹⁰. El descenso de los niveles de complemento sérico, como presentaba el paciente 2, puede ser atribuido a un consumo inmunológico¹¹ o a la síntesis disminuida por el hígado enfermo^{12, 13}. En nuestros casos no se encontró evidencia de ningún antígeno capaz de iniciar la respuesta inmunológica. No había antecedente de medicación o infección demostrable ni tampoco presentaban agentes

antigénicos, autólogos: inmunoglobulinas monoclonales crioglobulinas, HBsAg (aunque no disponemos de otros marcadores de infección por el virus de la hepatitis B) o complejos DNA-antiDNA. Una posible hipótesis sería la disminución del aclaramiento hepático de antígenos absorbidos del intestino en circunstancias similares a lo que se ha descrito tras el by-pass intestinal¹⁴.

A pesar del aumento de IgA que tenía el único enfermo en el que se cuantificaron las inmunoglobulinas séricas, no encontramos IgA en los depósitos glomerulares de ninguno de los 2 pacientes. Ello concuerda con nuestra experiencia de que los depósitos glomerulares de IgA son relativamente raros en toda una variedad de glomerulopatías asociadas a la hepatopatía crónica¹⁵ y está en contraposición con los datos previamente publicados que indicaban que la IgA se hallaba presente, casi sin excepción, en los pacientes cirróticos con diversas enfermedades glomerulares¹⁶.

En resumen, estos datos indican que la vasculitis por hipersensibilidad con afectación renal severa puede complicar el curso de la hepatopatía alcohólica incluso en fases reversibles y sin necesidad de haber llegado a un estadio de cirrosis establecida. Como se ha señalado previamente⁵, la vasculitis puede ser la presentación inicial de estos pacientes y conducir al descubrimiento de hepatopatías hasta entonces asintomáticas.

BIBLIOGRAFIA

- Cupps TR. Fauci AS. The vasculitides. Vol. XXI en las series Major problems in Internal Medicine 1981:50-71.
- Guilliam JN. Smiley JD. Cutaneous necrotizing vasculitis and related disorders. Ann Allergy 1976;37:328-39.
- Popp JW. Harist TJ. Dienstag JL. Bhan AK. Wands JR. La Mont JT et al. Cutaneous vasculitis associated with acute and chronic hepatitis. Arch Intern Med 1981;141:623-9.
- Bandrup F. Ostergaard PA. Alfa 1 antitrypsin deficiency associated with persistent cutaneous vasculitis. Occurrence in a child with liver disease. Arch Dermatol 1978;114:921-4.
- Grau JM. Urbano-Márquez A. Rozmán C. Sala M. Vernet M. Montoliú J. Vasculitis por hipersensibilidad en la cirrosis hepática HBs Ag negativa. Med Clí (Barc.) 1985;84:12-14.
- Montoliú J. Darnell A. Grau JM. Torras A. Revert L. Renal involvement in a syndrome of vasculitis complicating HBs Ag negative cirrhosis of the liver. Proc. EDTA-Eur Renal Assoc 1984;21:677-682.
- Glasscock RJ. Cohen AH. Secondary glomerular diseases. En The Kidney. Brenner BM, Rector FC, eds. WB Saunders Co., Philadelphia 1981:1493-1570.
- Serra A. Historia natural de la vasculitis renal. Tesis doctoral Universidad de Barcelona, 1983.
- Montoliú J. Torras A. Revert L. Electron-dense deposits in the renal arterioles of two patients with hypersensitivity vasculitis. Hum Pathol 1984;15:390-394.
- Barnett EV. Knutson DW. Abrass CK. Chiad S. Young LS. Liebling MR. Circulating immune complexes: their immunochemistry detection and importance. Ann Intern Med 1979;91:430-40.
- Mannik M. Gilliland BC. Vasculitis en Harrison's Principles of Internal Medicine. Petersdorf RG. Adams RD. Braunwald E. Isselbacher KJ. Martin JB. Wilson JD. McGraw-Hill. Tokio. 10.ª edición, 1983:pp. 382-387.
- Kelkar SS. Kharade NV. Kotwal SE. Haemolytic complement, anti-complementary activity and hepatitis B antigen in sera of patients with cirrhosis of the liver. Indian J Med Res 1975;63:41-44.
- Charlesworth JA. Lawrence PA. Worsdall LP. Roy P. Boughton CR. Acute hepatitis. Significance of changes in complement components. Clin Exp Immunol 1977;28:496-501.
- Drenick EJ. Stanley TM. Border WA. Zawada ET. Dornfeld LP. Upham T. Llach F. Renal damage with intestinal bypass. Ann Intern Med 1978;41:594-9.
- Montoliú J. Torras A. Darnell A. Revert L. Ausencia de depósitos de IgA en pacientes cirróticos con glomerulopatía. Nefrología III (Supl. 1) 29, 1983 (resumen).
- Berger J. Yaneva H. Nabarra B. Glomerular changes in patients with cirrhosis of the liver. Adv Nephrol 1978;7:3-14.