

CASOS CLINICOS

Fracaso renal agudo y necrosis tubular en glomerulonefritis causante de hematuria macroscópica

N. Vega *, J. R. Armas **, A. Hevia ** y A. Palma *

* Servicio de Nefrología. ** Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario. Sevilla.

Resumen

Se describe el caso clínico de un paciente varón, de catorce años de edad, con púrpura de Schönlein-Henoch. En el curso de un episodio de hematuria macroscópica desarrolló un fracaso renal oligúrico que precisó hemodiálisis y que fue seguido de recuperación de la función renal.

La biopsia renal, realizada durante la fase oligúrica, mostró lesiones extensas de necrosis del epitelio en aquellos túbulos cuya luz estaba ocupada por gran cantidad de hematíes. La presencia masiva de hematíes y/o hemoglobina en la luz tubular parece ser la causa de la necrosis de los túbulos y del fracaso renal agudo reversible.

Palabras clave: **Hematuria macroscópica. Necrosis tubular aguda.**

ACUTE RENAL FAILURE AND TUBULAR NECROSIS DURING MACROSCOPIC HEMATURIA CAUSED BY GLOMERULONEPHRITIS

SUMMARY

We report the case of a 14 year old male patient with a Henoch-Schönlein purpura. During an episode of macroscopic hematuria, he developed oliguric renal failure that was treated with hemodialysis until complete recovery of renal function. Renal biopsy, performed during oliguria, showed necrosis of epithelium in those tubules filled with large number of erythrocytes. The presence of large amounts of hemoglobin or erythrocytes in the tubular lumen may be the cause of tubular necrosis and acute renal failure.

Key words: **Macroscopic hematuria. Acute tubular necrosis.**

Correspondencia: Dr. A. Palma Alvarez.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario.
Avda. Dr. Fedriani, s/n.
41009 Sevilla.

Recibido: 11-II-86.
En versión definitiva: 12-VII-86.
Aceptado: 15-VII-86.

Introducción

La hematuria macroscópica es de frecuente observación en las glomerulopatías. En algunas, como es el caso de la nefropatía IgA, los episodios de hematuria macroscópica constituyen el síntoma más frecuente¹.

En estos últimos años se han comunicado casos de nefropatías IgA en los que, coincidiendo con episodios de hematuria macroscópica, se observa un descenso reversible de la función renal²⁻⁶. En oca-

siones este fracaso renal agudo ha sido lo suficientemente grave como para requerir diálisis⁷. Recientemente algunos autores comunican la existencia de lesiones de necrosis tubular, que coinciden con estos episodios de hematuria macroscópica y que pueden ser la causa del fracaso renal agudo reversible⁸⁻¹⁰.

Hasta ahora estos hechos han sido observados en glomerulonefritis de Berger. El caso objeto de esta publicación se trata de una púrpura de Schönlein-Henoch en la que, coincidiendo con un episodio de hematuria macroscópica, se desarrolla un fracaso renal agudo oligúrico que requiere diálisis y que es seguido de recuperación de una función renal normal. La historia renal mostró una necrosis amplia en los túbulos que estaban ocupados por cilindros hemáticos.

Caso clínico

Varón, de catorce años, que ingresa en el hospital por dolor faríngeo sin fiebre, seguido de epistaxis, dolor abdominal difuso, mialgias generalizadas, erupción macular purpúrica confluyente de localización distal en miembros, hinchazón de piernas y orinas oscuras. Presión arterial, 130/70 mmHg; pulso rítmico, 80 latidos/min.; temperatura, 36,5°. Laboratorio: Hb, 12,6 g.%; ht.°, 37,5%; leucocitos, 11.900/mm³, con seis eosinófilos en la fórmula diferencial; plaquetas y coagulación, normales; sedimentación, 40 a la primera hora. Otras determinaciones en sangre: creatinina, 70,7 µmol/l.; urea, 3,3 mmol/l.; Na, K, Ca, P y ácido úrico, normales. AS-LO, 500 u. Tood, Prot. C reactiva + + +. Electroforesis de proteínas séricas, normal; IgA, 576 mg.%; IgM, 276 mg.%; IgG, 1.520 mg.%; C3, 200 mg.%; C4, 31 mg.%; LE, ANA, dsDNA, AgHBs, factor reumatoide, crioglobulinas, VDRL, negativos. En orina: hematuria macroscópica y proteinuria que oscilaba entre 1,5 y 3 g/veinticuatro horas. Urocultivo, negativo. Se hizo biopsia de piel.

Diez días después, persistiendo la hematuria macroscópica, se observa una rápida elevación de la creatinina sérica, con diuresis conservada y sin objetivarse signos de deshidratación, ni hipertensión arterial, ni estar bajo tratamiento antibiótico. El paciente desarrolla oliguria y la creatinina sube a 1.149 µmol/l., realizándose una primera biopsia renal. Tras seis días de oliguria y 12 sesiones de hemodiálisis recupera función renal progresivamente. A las seis semanas de iniciado el fracaso renal la creatinina sérica es normal (150 µmol/l.) y es dado de alta hospitalaria con microhematuria, sin proteinuria y con tratamiento con prednisona y azatioprina.

Dos meses después, tras un nuevo brote de dolor faríngeo, reaparecen las lesiones purpúricas en miembros, con orinas oscuras, edemas, hipertensión y nuevo deterioro de la función renal. Se realiza una segunda biopsia renal y ante el deterioro de la fun-

ción renal, que no responde al tratamiento con «bolus» de metilprednisolona, azatioprina ni plasmaféresis, el paciente es incluido en programa de hemodiálisis periódicas (fig. 1).

Hallazgos histológicos. Biopsia de piel: mostraba los cambios morfológicos característicos de vasculitis leucocitoclástica.

Primera biopsia renal. Microscopia óptica: cilindro renal que comprendía 10 glomérulos valorables, de los cuales dos de ellos presentaban semilunas epiteliales (20%), marcada proliferación mesangial, tanto de matriz como de células, con extensión subendotelial del mesangio e imágenes de doble contorno parietal en las asas capilares periféricas. El resto de los glomérulos mostraba ligera proliferación mesangial, con igual participación de células y matriz (fig. 2). Con el tricrómico de Masson se advertían en los dos glomérulos más afectados depósitos fuchinófilos mesangiales, subendoteliales, en semilunas epiteliales y algunos subepiteliales; en el resto de los glomérulos sólo existían depósitos fuchinófilos a nivel mesangial. Sin embargo, las lesiones más llamativas se encontraban a nivel de los túbulos y el intersticio. El 40% de los túbulos se hallaban ocupados por cilindros hemáticos, advirtiéndose en ellos dilataciones lumbales con aplanamiento epitelial y signos de degeneración y regeneración epitelial consistentes en vacuolización y eosinofilia citoplásmica, junto con hiperchromatismo y picnosis nuclear, así como áreas de desaparición completa del epitelio tubular y frecuentes figuras de mitosis (fig. 3). Estas lesiones, asociadas a la presencia en la luz tubular de cilindros hemáticos, se observaban preferentemente a nivel de túbulos distales. El resto de los túbulos, que carecían de cilindros hemáticos, mostraban imagen histológica normal. El intersticio presentaba un marcado edema con algunos infiltrados de linfocitos, células plasmáticas, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos.

Por inmunofluorescencia directa se apreciaban depósitos granulares intensos de IgA, C3 y fibrinógeno en mesangio y paredes de asas capilares periféricas y en menor intensidad de IgG e IgM.

Al microscopio electrónico los glomérulos presentaban proliferación de células y matriz mesangial, con depósitos electrondensos mesangiales. Los podocitos mostraban citoplasmas edematosos y focos de fusión pedicelar. En el espacio de Bowman se advertían abundantes hematíes. A nivel de los túbulos, predominantemente distales, se observaban luces dilatadas, con abundantes hematíes y severos cambios degenerativos epiteliales. Los hematíes intratubulares presentaban alteraciones en su forma y tamaño, rupturas de sus membranas celulares y variable grado de pérdida de hemoglobina. En las luces tubulares también se advertían restos de constituyentes citoplásmicos descamados. Las células epiteliales mostraban vacuolización y edema citoplásmico y ruptura de membranas celulares. Existían algunos túbulos con áreas desprovistas de epitelio, donde los hematíes es-

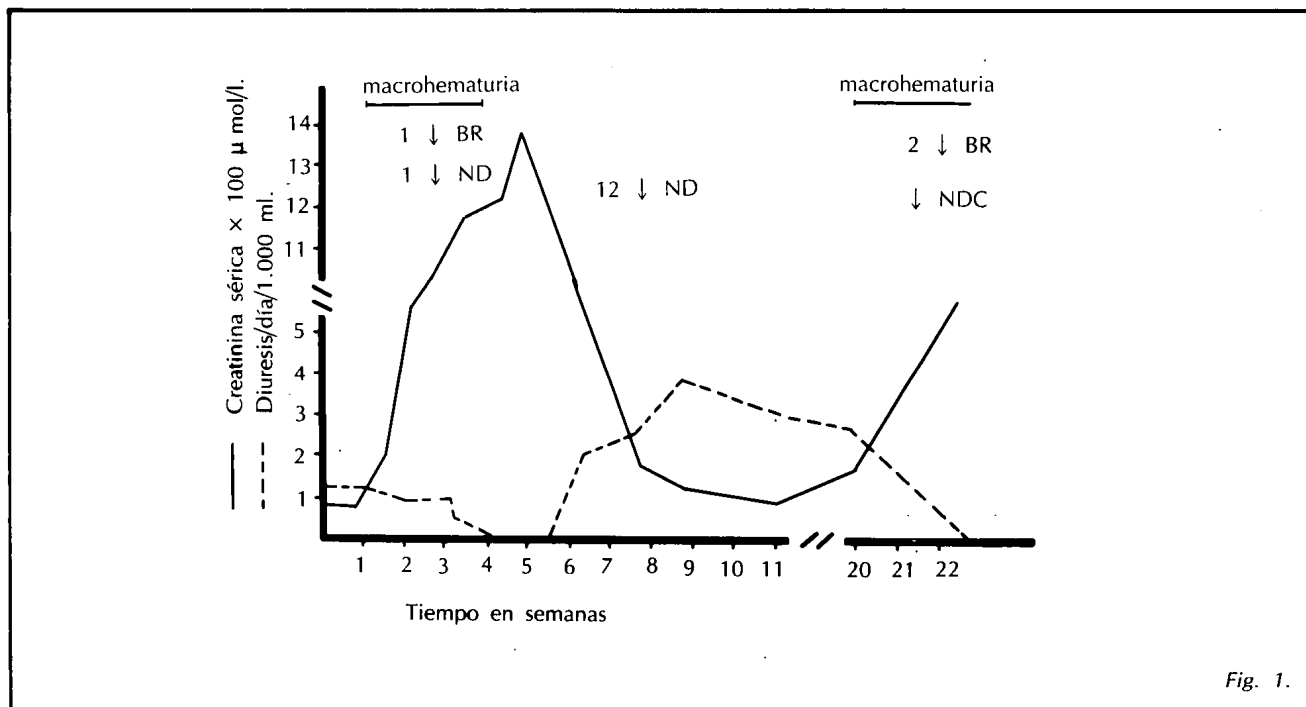


Fig. 1.

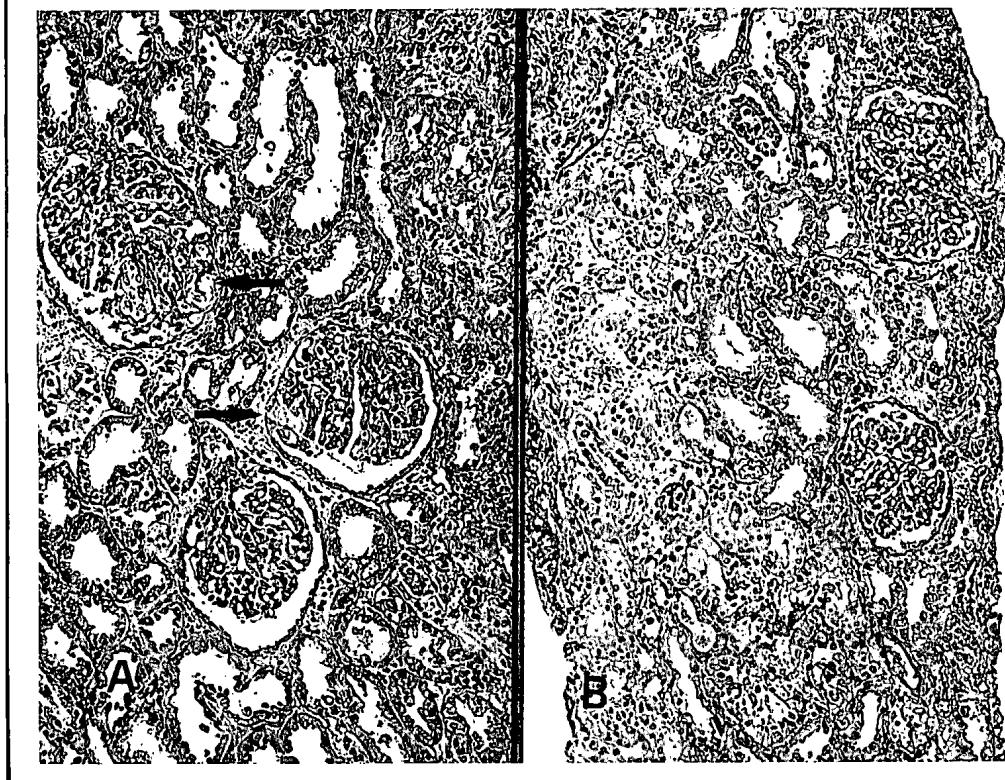


Fig. 2.—A: Panorámica que muestra tres glomérulos, de los cuales en dos de ellos existen semilunas epiteliales y marcada proliferación mesangial (flechas). El otro glomérulo presenta ligera proliferación mesangial. H-E x 125. B: Panorámica en la cual se advierten dos glomérulos que muestran ligera proliferación mesangial. H-E x 125.

taban en íntimo contacto con la membrana basal tubular (fig. 4).

La segunda biopsia renal mostraba las imágenes de una glomerulonefritis extracapilar, con la aparición en el 90 % de los glomérulos de semilunas epiteliales

y fibroepiteliales, provocando el rechazo y colapso de las asas capilares periféricas. A nivel tubular e intersticial también se advertían los mismos hallazgos morfológicos descritos en la biopsia anterior, con similar afectación del 40 % de los túbulos distales.

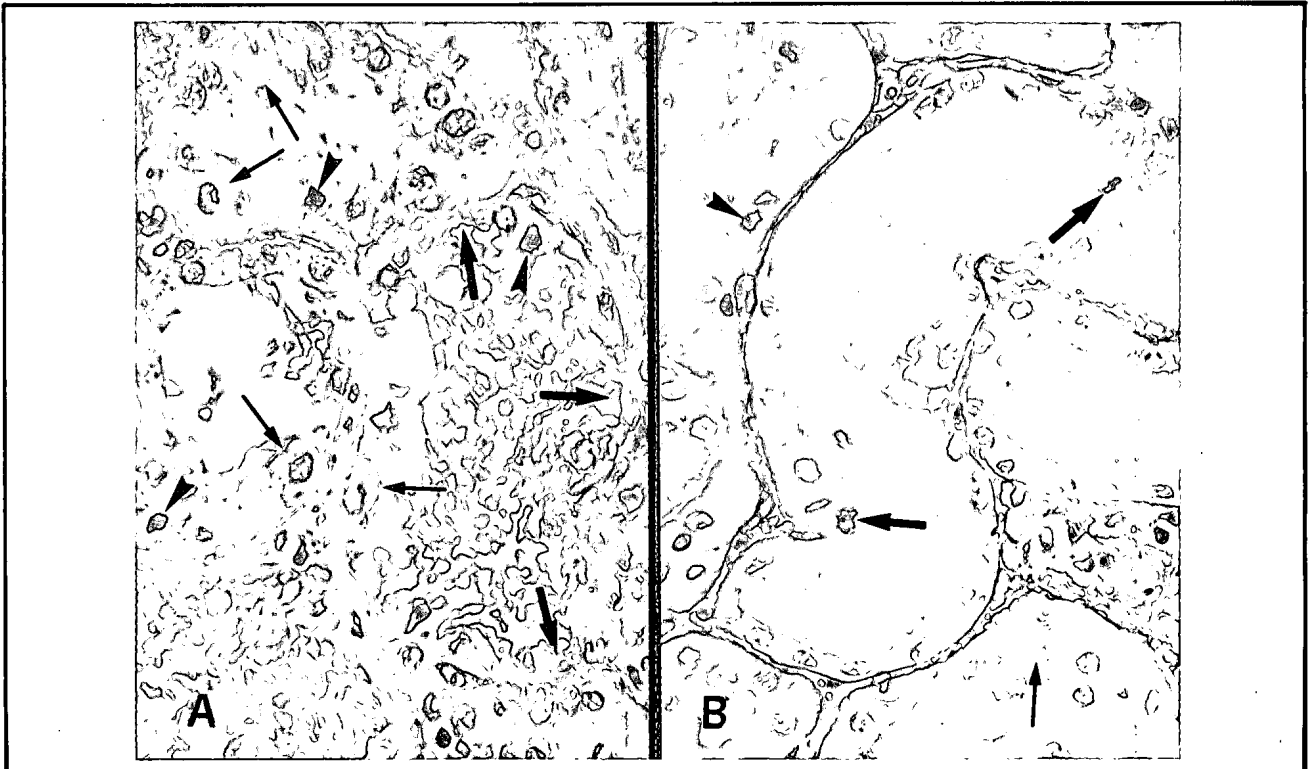


Fig. 3.—A: Túbulos con abundantes hematíes en sus luces. Vacuolización citoplásmica (flechas finas), picnosis nuclear (cabezas de flecha) y áreas de desaparición completa del epitelio tubular (flechas gruesas). H-E \times 200. B: Túbulos con abundantes hematíes en sus luces. El epitelio muestra vacuolización citoplásmica (flecha fina), picnosis nuclear (cabeza de flecha) y mitosis (flechas gruesas). PAS \times 200.



Fig. 4.—Túbulo distal que contiene abundantes hematíes distorsionados y con variable grado de pérdida de hemoglobina (asteriscos), así como fragmentos de constituyentes citoplásmicos descamados (f). Las células epiteliales muestran cambios degenerativos severos (3). Adviértanse áreas desprovistas de epitelio (flechas) donde los hematíes contactan con la membrana basal tubular. ME \times 4.000.

Discusión

El descenso agudo y reversible de la función renal, coincidiendo con episodios de hematuria macroscópica, ha sido objeto de observación clínica esporádica²⁻⁷. En alguno de estos casos la biopsia renal, en ese momento, sólo ponía de manifiesto la existencia de proliferación mesangial segmentaria o global y alguna proliferación extracapilar. Bennet y Kincaid-Smith encontraron una mayor frecuencia de semilunas epiteliales en pacientes con nefropatía mesangial de IgA biopsiados durante o en los días inmediatos a una hematuria macroscópica, en comprobación con los que sólo presentaban microhematuria¹¹. De todas formas, estas lesiones glomerulares no parecen suficientes como para justificar el desarrollo de un fracaso renal agudo, dado que el número de semilunas no pasaba del 20 %. Posteriormente, Kincaid-Smith et al.⁸ publican la observación de lesiones de necrosis tubular en relación con los cilindros hemáticos como posible causa del fracaso renal reversible. En un reciente y excelente trabajo, Praga et al.⁹, tras estudiar 29 episodios de hematuria macroscópica en 21 pacientes con enfermedad e Berger, encuentran que el descenso agudo y reversible de la función renal se correlaciona claramente con la presencia de cilindros hemáticos en el 50 % de los túbulos y de necrosis tubular.

Nuestro paciente, afecto de una púrpura de Schönlein-Henoch, desarrolló un fracaso renal oligúrico en el curso de un episodio de hematuria macroscópica. Aunque el cuadro clínico de ingreso podría catalogarse como un síndrome nefrítico agudo (en ausencia de hipertensión y oliguria), la primera biopsia renal no encontró una patología glomerular lo suficientemente grave como para explicar el cuadro de oligoanuria. Sólo dos glomérulos (20 %) presentaban semilunas epiteliales de extensión segmentaria, mientras el resto sólo mostraba un ligero aumento del mesangio. Sin embargo, era muy llamativa la patología tubular, con cilindros hemáticos en un 40 % de los túbulos y necrosis tubular extensa. Los túbulos, cuya luz estaba ocupada por cilindros hemáticos, presentaban lesiones de necrosis de su pared, permaneciendo indemnes los túbulos sin cilindros en su interior, tal como ha sido descrito anteriormente^{8,9}. Es indudable que las lesiones glomerulares pudieron tener un papel en el cuadro del fracaso renal agudo. Sin embargo, el curso clínico del paciente con oliguria y posterior recuperación total de la función renal, en ausencia de tratamiento inmunodépresor o de plasmaféresis, unido a la mayor relevancia de las lesiones tubulares, hacen pensar en una mayor participación de la necrosis tubular. Por otra parte, la ausencia de otras causas que justificaran la lesión tubular y la evidente relación anatómica necrosis epitelial-hematuria, con epitelio normal en los túbulos sin cilindros hemáticos, inclinan a atribuir a la hematuria la autoría de la necrosis tubular.

El efecto mecánico de la obstrucción tubular por los cilindros hemáticos o bien la acción tóxica de la hemoglobina son los posibles mecanismos responsables de la lesión tubular. La nefrotoxicidad de la hemoglobina sobre la célula tubular es discutida. La administración de hemoglobina al animal de experimentación no parece ser tóxica por sí misma; sin embargo, sí lo es cuando coexiste un estado de acidemia o deshidratación^{12,13}. La interacción de la hemoglobina con sustancias tóxicas o vasoconstrictoras, liberadas desde la membrana eritrocitaria, puede ser necesaria para inducir la necrosis del epitelio tubular.

Hasta ahora las observaciones publicadas de necrosis tubular, asociada a hematuria macroscópica, han correspondido a casos de enfermedad de Berger. El nuestro se trataba de una púrpura de Schönlein-Henoch y siguió una evolución con recuperación de la función renal y normalización de la creatinina sérica. Meses después, como es frecuente en esta enfermedad, en un nuevo brote volvió a perder función renal y la biopsia demostró el desarrollo de lesiones glomerulares graves, que obligaron a incluir al paciente en programa de diálisis crónicas. La enfermedad de Schönlein-Henoch se acompaña de una nefropatía con depósito de IgA, y al igual que en la enfermedad de Berger, los niveles séricos de IgA pueden estar elevados, como ocurría en nuestro caso. La afectación glomerular puede, también en ocasiones, ser indistinguible. Tanta similitud entre ellas ha llevado a algunos a sospechar que se trate de la misma enfermedad, pero con expresión clínica distinta¹⁴. La conocida frecuencia de episodios de hematuria macroscópica en las nefropatías con depósito de IgA puede facilitar en ellas el desarrollo de necrosis tubular y fracaso renal agudo. En todo caso, si la lesión tubular es secundaria a la aparición en orina de grandes cantidades de hematíes o de pigmento hemático, debe ocurrir también en otras glomerulonefritis o relacionadas con la IgA.

Bibliografía

1. Gutiérrez Millet V, Navas Palacio J, Prieto C, Ruilope L, Usera G, Barrientos A, Alcázar JM, Pérez Pérez J, Jarillo MD y Rodicio JL: Glomerulonefritis mesangial de IgA idiopática. Estudio clínico e inmunológico de 40 casos y revisión de la literatura. *Nefrología* 2:21-34, 1982.
2. McEnery PT, McAdams AJ y West CD: Glomerular morphology, natural history and treatment of children with IgA-IgG nephropathy. En Kincaid-Smith P, Mathew TH y Becker EL: 1Glomerulonephritis. John Wiley & Sons. 305-320, New York, 1982.
3. Clarkson AR, Seymour AE, Chan YL, Thompson AJ y Woodroffe AJ: Clinical, pathological and therapeutic aspects of IgA nephropathy. En Kincaid-Smith P, D'Apice AJF y Atkins RC: Progress in glomerulonephritis. *Wiley Medical* 247-259, New York, 1979.
4. Katz A, Underdown BJ, Minta JD y Lepow IH: Glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA unassociated with systemic disease. *Can Med Assoc J* 114:209-215, 1976.

5. Roy PL, Fish AJ, Vernier RL y Michael AF: Recurrent macroscopic hematuria, focal nephritis and mesangial deposition of immunoglobulin and complement. *J Pediatr* 82:767-772, 1973.
6. François B y Cohen R: Acute renal failure and IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 19:269-270, 1983.
7. Talwalkar YB, Price WH y Musgrave JE: Recurrent resolving renal failure in IgA nephropathy. *J Pediatr* 92:596-597, 1978.
8. Kincaid-Smith P, Bennet WM, Dowling JP y Ryan GB: Acute renal failure and tubular necrosis associated with hematuria due to glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 19:206-210, 1983.
9. Praga M, Gutiérrez Millet V, Navas JJ, Ruilope LM, Morales JM, Alcázar JM, Bello I y Rodicio JL: Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 28:69-74, 1985.
10. Subias Sobrevia R, Darnell A, Torras A, Bergada E y Revert L: Fracaso renal agudo por necrosis tubular durante un episodio de hematuria en una nefropatía mesangial IgA. *Nefrología* 6:65-69, 1986.
11. Bennet WM y Kincaid-Smith P: Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal disfunction. *Kidney Int* 23:393-400, 1983.
12. Heptinstall RH: Pathology of the kidney. *Little, Brown*. 798, Boston, 1974.
13. Braun SR, Weiss FR, Keller AI, Ciccome JR y Preus HG: Evaluation of the renal toxicity of hemeproteins and their derivatives: a role in the genesis of acute tubule necrosis. *J Exp Med* 131:443-460, 1970.
14. Weiss JH, Bathema DB, Curtis JJ, Lucas BA y Luke RG: A possible relationship between Henoch-Schönlein syndrome and IgA nephropathy (Berger's disease). An illustrative case. *Nephron* 22:582-591, 1978.