

## CASOS CLINICOS

# *Desaparición de la hipertensión y persistencia de proteinuria después de un segundo episodio de preeclampsia*

F. J. Pardo \*, C. Gómez Aramillo \*\*, J. Díez \*\*\* y A. A. Sánchez Casajús \*\*

\* Departamentos de Anatomía Patológica y \*\*\* Nefrología de la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra y

\*\* Servicio de Nefrología de la Residencia Sanitaria del Insalud Antonio Coello, de Logroño.

### RESUMEN

*Presentamos el caso de una paciente de veintiocho años que ingresó con un episodio de preeclampsia en la semana 17 del tercer embarazo. La paciente tenía historia de un aborto de dos meses y de un segundo embarazo con preeclampsia, cuyos síntomas desaparecieron espontáneamente después de la cesárea. En este tercer embarazo, la proteinuria aumentó a 4,5 g/24 horas y la presión sanguínea a 240/140 mmHg. Después de una segunda cesárea, la presión sanguínea se normalizó, pero la proteinuria persistió. La biopsia renal mostró una endoteliosis glomerular y una glomerulopatía con depósitos de inmunocomplejos y de complemento. Concluimos que en la preeclampsia probablemente existen diferentes grados de lesión glomerular, que si llega a ser proliferante puede persistir después del embarazo.*

Palabras clave: **Hipertensión. Preeclampsia. Embarazo.**

### DISAPPEARANCE OF HYPERTENSION AND PERSISTENCE OF PROTEINURIA FOLLOWING A SECOND EPISODE OF PREECLAMPSIA

### SUMMARY

*We report the case of a 28 year-old woman with preeclampsia which appeared in the 17th week of a third pregnancy. The patient had a history of an abortion at two months and a second pregnancy with preeclampsia, the symptoms of which dissappeared spontaneously after a caesarean section. In this third pregnancy, proteinuria increased to 4.5 g/24 hours and blood pressure to 240/140 mmHg. After a caesarean section, the blood pressure became normal but the proteinuria persisted. Renal biopsy disclosed a glomerular endotheliosis and focal and segmental glomerulopathy with immunoglobulin and complement deposits. We conclude that there are probably variable degrees of glomerular lesions in preeclampsia, which, if proliferative, may persist after delivery. Whether this is a «de novo» glomerulonephritis with increased incidence in preeclamptic women or whether superimposed immunologic mechanisms perpetuate the initial glomerular lesions of preeclampsia remains uncertain.*

Key words: **Hypertension. Preeclampsia. Pregnancy.**

Recibido: 17-II-88.

En versión definitiva: 12-IV-88.

Aceptado: 14-IV-88.

Correspondencia: F. J. Pardo Mindán.  
Departamento Anatomía Patológica.  
Clínica Universitaria.  
Universidad de Navarra.  
31080 Pamplona.

## Introducción

La preeclampsia se caracteriza por la aparición de hipertensión, proteinuria, edema y, a veces, anomalías de la coagulación. Una mejoría dramática de estos pacientes puede ocurrir inmediatamente después del parto, aunque en algunos casos la presión sanguínea permanece elevada durante algún tiempo<sup>1</sup>. La preeclampsia se acompaña de una alteración morfológica característica denominada endoteliosis glomerular<sup>2</sup>. Generalmente el daño morfológico renal no es permanente<sup>3</sup>, pero los casos publicados difieren sobre el tiempo de persistencia de la lesión después del embarazo: la resolución completa puede ocurrir a las pocas horas<sup>4</sup>, semanas<sup>3</sup>, meses<sup>5</sup> o incluso años<sup>1, 6, 7</sup> después del parto.

Este trabajo presenta la persistencia de lesiones glomerulares y de proteinuria con desaparición espontánea de la hipertensión después de un segundo episodio de preeclampsia.

## Caso clínico

Una mujer portuguesa de veintiocho años fue admitida en el hospital por presentar elevación de la presión sanguínea y edemas periféricos en la 17 semana del embarazo.

La paciente no tenía antecedentes de infecciones del tracto urinario o historia familiar de diabetes, hipertensión, hiperlipidemia o enfermedades autoinmunes. Sin embargo, presentaba una historia de aborto precoz de dos meses en 1982. Dos años más tarde, en 1984, la paciente presentó un cuadro de preeclampsia en el séptimo mes del embarazo, con una elevación de la presión sanguínea de 190/130 mmHg y edemas periféricos (++).

Los análisis de laboratorio mostraron una proteinuria de 0,98 g/24 horas. El sedimento no contenía células sanguíneas. El cultivo de orina fue negativo. Los estudios de la función renal fueron normales en relación con el aumento normal de la tasa de filtración en el embarazo. Las pruebas de coagulación eran normales. La presión sanguínea se hizo rápidamente incontrolable y se realizó una cesárea en la semana 35 del embarazo, de la que nació un niño de 2.000 g. de peso. En diez días, la presión sanguínea disminuyó sin tratamiento a niveles normales (130-90 mmHg.) y desapareció la proteinuria.

La paciente fue admitida de nuevo en el Servicio de Nefrología en junio de 1986 con un nuevo embarazo de 17 semanas con edemas (+), hipertensión de 200/130 mmHg, y proteinuria de 1,40 g/24 horas. El nivel de ácido úrico fue de 7,2 mg/100 ml. No existían otros datos de interés en la exploración física o en los datos de laboratorio pertinentes. La presión sanguínea se controló inicialmente con alfa-metil-

dopa. En la semana 34 de embarazo, la presión sanguínea aumentó a 240/140 mmHg y la proteinuria a 4,5 g/24 horas y apareció microhematuria. La paciente fue sometida a una nueva cesárea, de la que nació un niño de 1.900 g. de peso. La presión sanguínea se normalizó a 130/90 mmHg sin tratamiento después de un mes, la microhematuria desapareció a los cuarenta y cinco días, pero una proteinuria de 4 g/24 horas persistía cuatro meses después de la cesárea. La tasa de inmunoglobulinas, las fracciones del complemento y las pruebas de coagulación eran normales. El fenómeno LE, los ANA y las crioglobulinas fueron negativas. Dos meses después de la cesárea se realizó una biopsia renal percutánea.

Microscópicamente la biopsia contenía 12 glomérulos y no contenía tejido de medular. El tamaño de los glomérulos estaba aumentado. La luz capilar estaba sin sangre y reducida por hipertrofia de las células endoteliales (fig. 1). Las células mesangiales estaban hiperplásicas e hipertróficas. Tres glomérulos presentaban lesiones de proliferación segmentaria de las células epiteliales y mesangiales; dos glomérulos tenían lesiones de esclerosis segmentaria (fig. 2); el resto de los glomérulos presentaba una ligera proliferación de las células del mesangio. La membrana basal estaba engrosada en algunos segmentos. En algunos glomérulos era evidente una hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. No existía una localización específica de los diferentes glomérulos lesionados. Algunos túbulos proximales contenían gotas hialinas PAS+. No había lesiones vasculares.

Con el microscopio electrónico se objetivó una hipertrofia de las células endoteliales y mesangiales, que tenían vacuolización del citoplasma y aumento de los orgánulos intracitoplasmáticos (fig. 3). Las células epiteliales mostraban fusión local de podocitos. La membrana basal estaba engrosada en algunos segmentos (fig. 4). Depósitos electrodensos discontinuos eran evidentes en el mesangio y en la cara interna de la membrana basal. Ocasionalmente se encontraron pequeños depósitos fibrilares subendoteliales.

El estudio de inmunofluorescencia mostró la presencia de depósitos granulares en la membrana basal y en mesangio de IgG (++) , IgM (+), IgA (+), C3 (++) y Clq (+). La fibrina aparecía en forma de pequeños grumos de distribución muy irregular (fig. 5).

## Discusión

La lesión glomerular más característica de la preeclampsia es la endoteliosis<sup>2, 3, 8</sup>, que es una hiperplasia de las células endoteliales, probablemente inducida por el depósito de Igs y de un factor semejante a la fibrina<sup>9-11</sup>, que ha sido demostrado en el endotelio de los sinusoides hepáticos<sup>12</sup>.

El engrosamiento de la membrana basal probable-



Fig. 1.—Endoteliosis glomerular debida a la hinchazón de las células endoteliales, que causan reducción de la luz capilar. Azul de toluidina, corte semifino.  $\times 380$ .

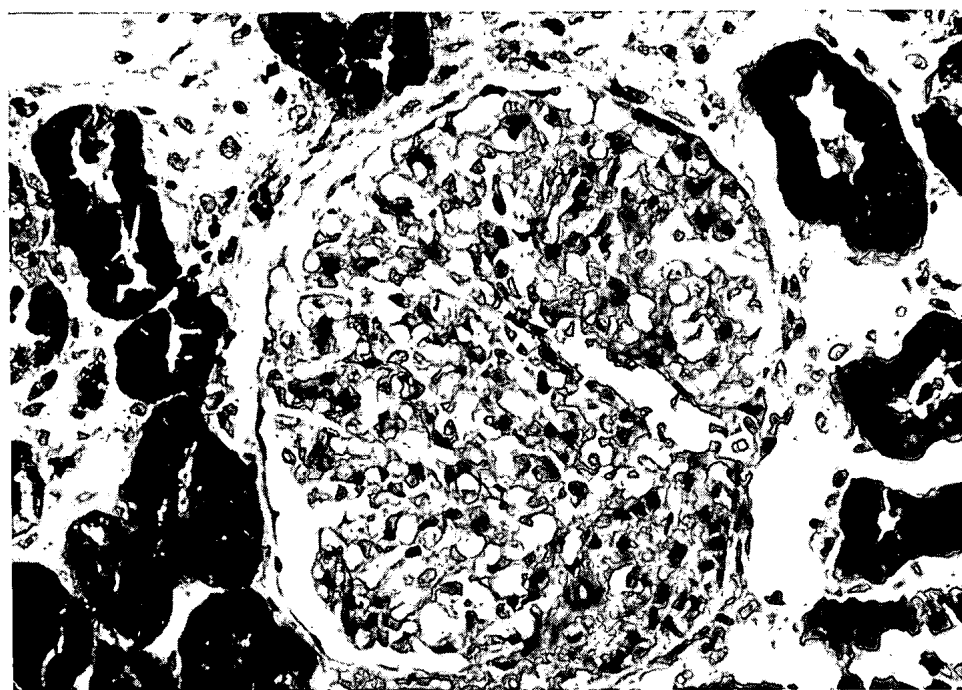


Fig. 2.—Endoteliosis glomerular y proliferación segmentaria de las células epiteliales. Tricrómico de Masson.  $\times 380$ .

mente se deba a la interposición de células mesangiales, al depósito de inmunocomplejos y/o al acúmulo de proteínas de la membrana basal, como laminina, colágena tipo IV, fibronectina y proteoglicanos<sup>9, 11, 13</sup>. La persistencia de los depósitos de inmunocomplejos incluso años después del parto<sup>1, 14-16</sup> sugiere que mecanismos inmunes po-

drían participar en el desarrollo de las lesiones glomerulares<sup>9, 14, 16-18</sup>, al igual que ocurre en algunas lesiones asociadas a la preeclampsia, previamente descritas, como la proliferación y esclerosis segmentaria<sup>1, 16, 19-22</sup>.

Mautner y cols.<sup>7</sup> demostraron que había correlación entre el grado de proteinuria y el número y ta-

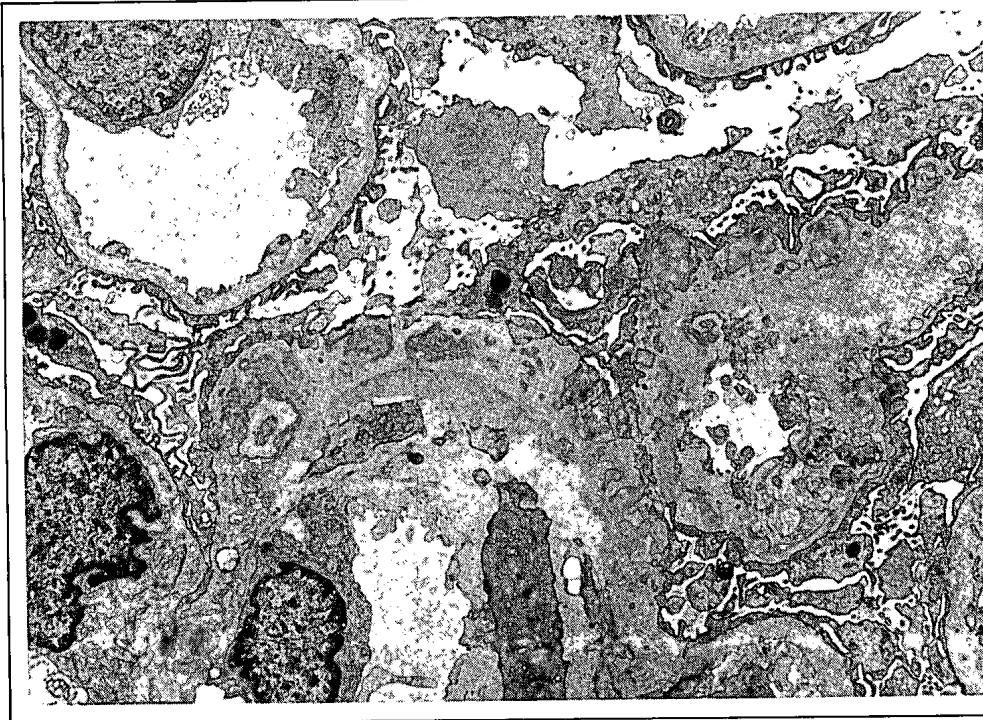


Fig. 3.—Depósitos osmiofílicos y subendoteliales a la pared capilar y mesangio. La membrana basal está intacta en muchos capilares. La fusión de podocitos es más aparente en las áreas de alteración de la membrana basal.  $\times 600$ .

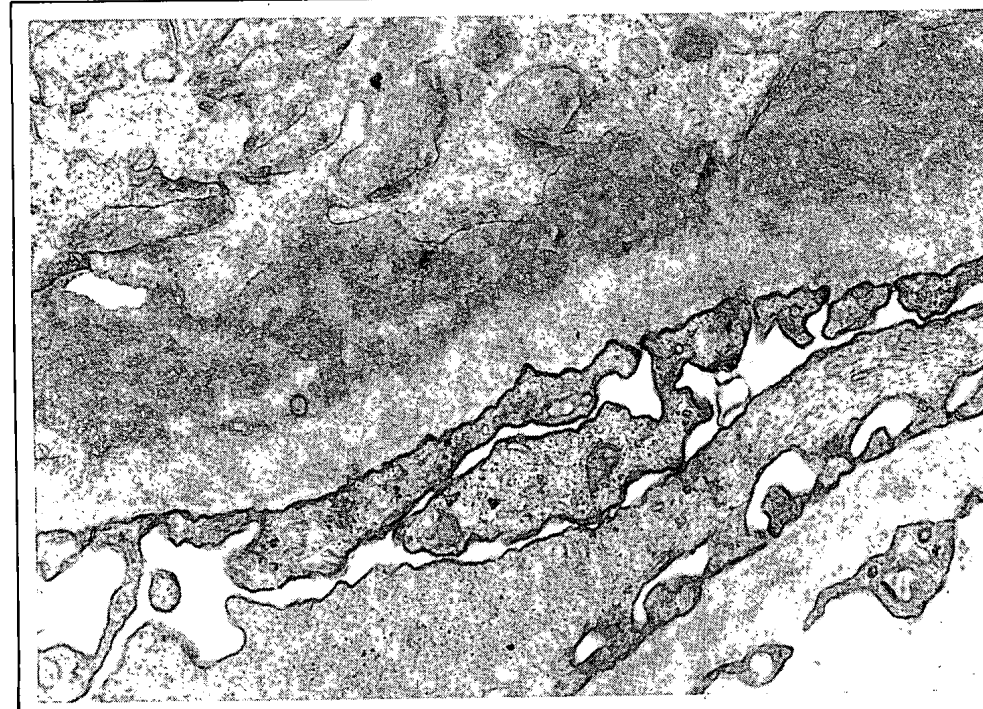


Fig. 4.—Depósitos granulares y fibrilares osiofílicos de localización subendotelial. Nótese la irregularidad de los depósitos. La fusión de los podocitos es más relevante junto a las áreas de engrosamiento de la membrana basal.  $\times 11.600$ .

maño de los depósitos densos. En nuestro caso llama la atención el carácter focal de la fusión de podocitos, ya que en otros casos descritos esta fusión era generalizada<sup>23-25</sup>.

La glomerulosclerosis focal se ha asociado a algunos casos de preeclampsia<sup>20-22</sup>. Algunos autores<sup>1, 26</sup> creen que la esclerosis focal es la lesión glomerular de la hipertensión, lo cual es poco probable, por-

que puede desarrollarse igualmente en los casos con la tensión perfectamente controlada<sup>27</sup>. Lo más probable es que la hipertensión persiste solamente cuando se han desarrollado las lesiones de la nefroangiosclerosis<sup>3, 28</sup>. Es posible que la persistencia de la endoteliosis se resuelva con una glomerulosclerosis segmentaria, que posteriormente progresaría hacia la glomerulosclerosis global. La presencia

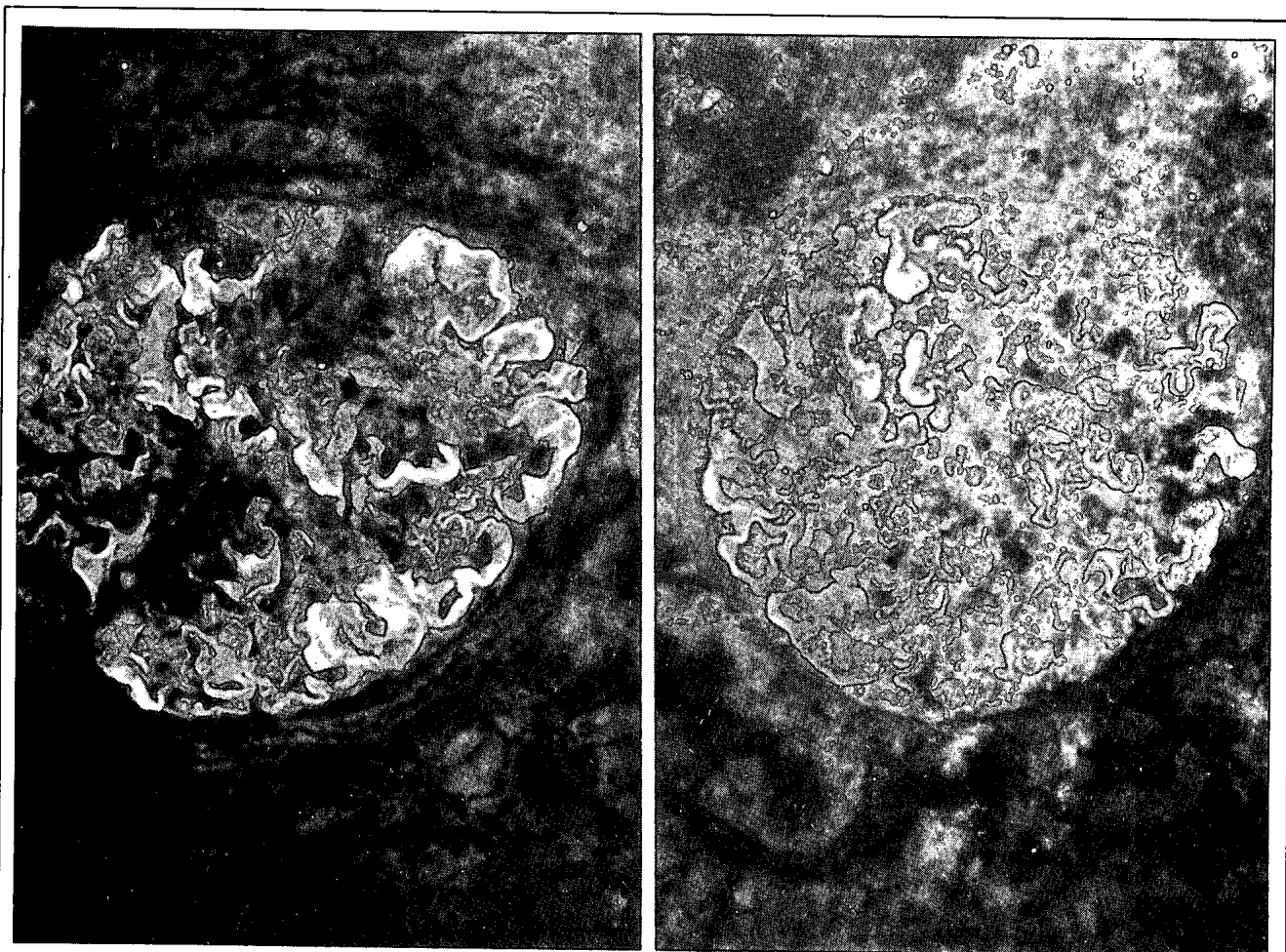


Fig. 5.—Depósitos periféricos pseudolineales de IgG (izquierda) y de C3 (derecha). Depósitos finos granulares están presentes en la membrana basal y en el mesangio. — 400.

de depósitos de todas las inmunoglobulinas y factores del complemento podría ser consecuencia del atrapamiento de inmunoglobulinas<sup>9</sup> o bien de que la lesión no fuera inicialmente una glomerulosclerosis segmentaria y focal, sino una endoteliosis. La posibilidad de que se tratara de una glomerulosclerosis segmentaria y focal *de novo* es poco probable, porque ello no explicaría la endoteliosis y el tipo especial de depósitos de inmunoglobulinas con predominio de IgG en lugar de IgM.

Por otra parte, y dado que tanto en la gestación normal como en las embarazadas con nefropatía no severa existe hiperfiltración<sup>29</sup>, podría pensarse que la esclerosis glomerular es el resultado del aumento de la presión glomerular, como se ha sugerido que acontece en otras situaciones fisiopatológicas y en distintos modelos animales<sup>30</sup>. Sin embargo, no se ha podido demostrar aún que la hiperfiltración glomerular gravídica se acompañe de esclerosis glomerular a largo plazo<sup>31</sup>.

Concluimos que las lesiones glomerulares de la

preeclampsia pueden persistir después del parto, aun cuando la presión sanguínea esté controlada. Además deben existir diferentes grados de lesión glomerular, que incluyen endoteliosis, engrosamiento de la membrana basal o glomerulopatía segmentaria y focal. Los episodios repetidos de preeclampsia deben condicionar lesiones glomerulares más graves y persistentes.

#### Bibliografía

1. Heaton JM y Turner DR: Persistent renal damage following preeclampsia: A renal biopsy study of 13 patients. *J Pathol* 147:121-126, 1985.
2. Spargo BH, Lichting C, Luger AM, Katz AI y Lindheimer MD: The renal lesion in preeclampsia. In *Hypertension in Pregnancy*. Ed. Lindheimer MD, Katz AI, Zuspan FP. John Wiley and Sons. New York, 1976, pp 129.
3. Pollak VE y Nettles JB: Preliminary observations on the differential diagnosis of toxemias in pregnancy by means of renal biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 79:866-869, 1960.
4. McCartney CP: Pathological anatomy of acute hypertension in pregnancy. *Circulation (Suppl.)* 30:37-42, 1964.

5. Kincaid-Smith P: The similarity of lesions and underlying mechanisms in pre-eclamptic toxæmia and post-partum renal failure: Studies in the acute stage and during follow-up. In Kincaid-Smith P, Mathew TH and Becker EL (eds). *Glomerulonephritis: Morphology, Natural History and Treatment*. John Wiley and Sons, New York, pp 1013, 1973.
6. Hopper J, Fraquhar MG, Yamauchi H, Moon HD y Page EW: Renal lesions in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 17:271-293, 1961.
7. Mautner W, Chung J, Grishman E y Dachs S: Preeclamptic nephropathy. An electron microscopic study. *Lab Invest* 11:518-530, 1962.
8. Spargo B, McCartney CP y Winemiller R: Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 68:593-599, 1959.
9. Vasalli P, Morris RH y McCluskey RT: The pathogenic role of fibrin deposition in the glomerular lesions of toxemia of pregnancy. *J Exp Med* 118:467-477, 1963.
10. Morris Rh, Vassalli P, Beller FK y McCluskey RT: Immunofluorescent studies of renal biopsies in the diagnosis of renal toxæmia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 24:32-46, 1964.
11. Fiaschi E y Naccarato R: The histopathology of the kidney in toxæmia. Serial renal biopsies during pregnancy, puerperium and several years post-partum. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 345:299-309, 1968.
12. Arias F y Mancilla-Jiménez R: Hepatic fibrinogen deposits in preeclampsia. *New Engl J Med* 295:578-582, 1976.
13. Foidart JM, Nochy D, Nusgens B, Foidart JB, Mahieu PR, Lambotte R y Bariety J: Accumulation of several basement membrane proteins in glomeruli of patients with preeclampsia and other hypertensive syndromes of pregnancy. Possible role of renal prostaglandins and fibronectin. *Lab Invest* 49:250-259, 1983.
14. Petrucco OM, Thomson NM, Lawrence JR y Weldon MN: Immunofluorescent studies in renal biopsies in preeclampsia. *Br Med J* 1:473-476, 1974.
15. Fisher KA, Luger A, Spargo BH y Lindheimer MD: Hypertension in pregnancy: Clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine* 60:267-276, 1981.
16. Kida H, Takeda S, Yokoyama H, Tomosugi N, Abe T y Hattori N: Focal glomerular sclerosis in pre-eclampsia. *Clin Nephrol* 24:221, 1985.
17. Jenkins DM: Preeclampsia, eclampsia (gestosis) and other pregnancy complications with possible immunologic basis. In: *Immunology of Human Reproduction*. Edited by Scott JS and Jones WR. Academic Press, London. Grune and Stratton, New York, 1976, pp 295.
18. Stirrat GM, Redman CWG y Levinsky RJ: Circulating immune complexes in pre-eclampsia. *Br Med J* 1:1450-1451, 1978.
19. Sheehan HL y Lynch JB: *Pathology of Toxoemia of Pregnancy*. Churchill Livingstone. Edinburg, London, 1976, pp 136.
20. Surian M, Imbasciati E, Cosci P, Banfi G, Barbiano di Belgiojoso G, Brancaccio D, Minetti y Poticelli C: Glomerular disease and pregnancy. *Nephron* 36:101-105, 1984.
21. McGovern VJ y Lauer CS: Focal sclerosing glomerulonephritis. In Kincaid-Smith P, Mathieu Th and Becker EL (eds). *Glomerulonephritis: Morphology, Natural History and Treatment*. John Wiley and Sons, New York, 1972, pp. 223.
22. Grishman E y Churg J: Focal glomerular sclerosis in nephrotic patients: An electron microscopic study of glomerular podocytes. *Kidney Int* 7:111-122, 1975.
23. Pirani CL, Pollak VE, Lannigan R y Folli G: The renal glomerular lesion of preeclampsia: Electron microscopic studies. *Am J Obstet Gynecol* 87:1047-1070, 1960.
24. Altchek A: Electron microscopy of renal biopsies in toxemia of pregnancy. *JAMA* 175:791-795, 1961.
25. Fisher ER, Pardo V, Paul R y Hayashi TT: Ultrastructural studies in hypertension. IV. Toxemia of pregnancy. *Am J Pathol* 55:709-795, 1961.
26. Azar S, Johnson MA, Hertel B y Tobian L: Single nephron pressures, flows and resistances in hypertensive kidneys with nephrosclerosis. *Kidney Int* 12:28-40, 1977.
27. Nochy D, Birembaut P, Hinglais N, Freund M, Idatte JM, Jacquot C, Chartier M y Bariety J: Renal lesions in the hypertensive syndromes of pregnancy: Immunomorphological studies in 114 cases. *Clin Nephrol* 13:155-162, 1980.
28. Dennis EJ, Smythe MC, Mclver FA y Howe HG: Percutaneous renal biopsy in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 87:364-371, 1963.
29. Dignam WJ, Titus P y Assali NS: Renal function in human pregnancy. I. Changes in glomerular filtration rate and renal plasma flow. *Proc Soc Exp Biol Med* 97:512-516, 1958.
30. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983.
31. Lindheimer MD y Katz AI: The kidney in pregnancy. En *The Kidney*. Ed. por Brenner MB & Rector FC. WB Saunders, p 1253, Philadelphia, 1986.