

Glomerulonefritis proliferativa extracapilar (GNPE) con depósito lineal, de IgG, en dos hermanas de setenta y setenta y tres años, expuestas a herbicidas tóxicos

A. Rivero, J. L. Asín, F. García-Bragado*, L. Metola, A. Lozano y M.ª Rivero

Servicio de Medicina Interna. Sección de Nefrología. * Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

RESUMEN

Presentamos dos enfermas, hermanas, de setenta y setenta y tres años, que de forma simultánea desarrollaron una insuficiencia renal rápidamente progresiva.

El estudio clínico, bioquímico e histopatológico permitió llegar al diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática.

El examen histopatológico mediante microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia confirma el diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa extracapilar con depósitos lineales de IgG y C3.

Ambas enfermas estaban expuestas a herbicidas e insecticidas y pensamos que dicha exposición a sustancias tóxicas fuera el factor etiopatogénico responsable de estas glomerulonefritis.

Palabras clave: **Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Glomerulonefritis proliferativa extracapilar. Anticuerpos antimembrana basal.**

RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS IN TWO SISTERS EXPOSED TO WEED-KILLERS

SUMMARY

We present the histories of two sisters, aged 70 and 73, who simultaneously developed rapidly progressive renal failure.

The clinical, biochemical and histopathological studies led to the diagnosis of idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis.

The diagnosis of extracapillary proliferative glomerulonephritis with linear deposits of IgG and C3 was confirmed by light, electron and immunofluorescence microscopy.

Both patients had been exposed to weed-killers and insecticides. In our opinion, such exposure to toxic chemicals could be the cause of their glomerulonephritis.

Key words: **Rapidly progressive glomerulonephritis. Extracapillary proliferative glomerulonephritis. Anti-glomerular basement membrane antibodies.**

Recibido: 4-II-92.

En versión definitiva: 14-IX-92.

Aceptado: 14-IX-92.

Correspondencia: Dr. A. Rivero Puente.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Virgen del Camino.
Irunlarrea, 4.
31008 Pamplona (Navarra).

Introducción

El término glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es esencialmente clínico-evolutivo y se refiere a la pérdida de más del 50 % de la función renal que se instala en un breve período de tiempo, generalmente días, semanas o pocos meses. Esta nefropatía tiene como sustrato anatomopatológico una glomerulonefritis proliferativa extracapilar (GNPE) con formación de «medias lunas» en más del 50 % de los glomérulos¹.

El reducido grupo de GNPE idiopáticas se ha podido clasificar, gracias a los estudios por inmunofluorescencia, en tres tipos^{2,3}, y de estos estudios se han sacado algunas conclusiones patogenéticas. El tipo I corresponde a la glomerulonefritis mediada por anticuerpos anti-MBG, que viene definida por un patrón de inmunofluorescencia lineal para IgG (rara vez IgA), a menudo de C3.

La etiología de esta glomerulonefritis continúa siendo desconocida; sin embargo, la exposición a solventes industriales, vapores de hidrocarburos, tetracloruro de carbono, inhalación de tolueno y exposición a herbicidas e insecticidas^{4,8} figuran entre los hallazgos epidemiológicos de algunos casos. Por otra parte, la prevalencia en este tipo de glomerulonefritis del fenotipo HLA-DR2 es muy elevada en Inglaterra y Australia, mientras que en Estados Unidos sólo la mitad de estos pacientes son DR2 positivos⁹ y el fenotipo HLA-B7, DR2 puede asociarse con peor pronóstico¹⁰.

Los dos casos que presentamos consideramos reúnen los criterios clínicos de GNRP, los anatomopatológicos de GNPE y el patrón de inmunofluorescencia de tipo I de la clasificación más aceptada^{2,3}. Por otra parte, no tenemos datos que permitan sospechar que nos encontremos ante una glomerulonefritis secundaria ni sobreañadida a otras glomerulonefritis primarias.

Por lo anteriormente expuesto, teniendo en cuenta la rareza de estas glomerulonefritis a edades tan avanzadas y la constatación de haber estado expuestas reiteradamente, y sin ningún tipo de protección, a herbicidas tóxicos, es por lo que nos ha parecido de interés publicar estos casos y sugerir que la exposición a dichos tóxicos puede considerarse como el factor etiológico desencadenante de la enfermedad.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de setenta años, que procede de un caserío del norte de Navarra y que desde hacía unos dos años le controlaba su médico de cabecera por presentar hipertensión arterial leve.

Ingresa de urgencia el 2-VI-89, refiriendo una historia de poliuria y nicturia de unos dos meses de evolución y últimamente anorexia, náuseas, sed, malestar y astenia progresiva.

Antecedentes personales: En noviembre de 1988, un control analítico solicitado por su médico de cabecera fue normal: Hb., 13 g %; V. hcto., 42 %; urea, 42 mg/dl, y creatinina, 0,9 mg/dl.

Exploración física: TA: 200/100 mmHg. Palidez de mucosas y palidez pajiza de piel. Examen de fondo de ojo con signos incipientes de retinopatía esclerohipertensiva, sin exudados, hemorragias ni microaneurismas. Resto de exploración negativa.

Análítica: Hematíes, 2.980.000; Hb., 9 g %; Hcto., 27 %; plaquetas, 260.000 mm³.

Glucemia, 110 mg/dl; urea, 425 mg/dl; creatinina, 13 mg/dl; calcio, 7,8 mg/dl, y fósforo, 5,5 mg/dl.

HLA: A1, B7, B17, Bw4 y Bw6.

Orina: proteínas, 1,39 g/24 horas. Hematuria de 200 h/c.

El resto de la analítica general, incluyendo: anticuerpos anti-membrana basal, inmunocomplejos circulantes, complemento, factor reumatoide, crioglobulinas, ANA, ANCA, anti-DNA, HBs y serología de lúes, negativo.

Rx de tórax: Aorta y ventrículo izquierdo ligeramente prominentes, parénquima pulmonar sin signos patológicos. La ecografía muestra riñones de tamaño y contornos dentro de límites normales.

Evolución: Se practicó biopsia renal percutánea bajo control ecográfico; el tejido renal obtenido comprendía ocho glomérulos, todos con marcada proliferación extracapilar en forma de «semilunas» en su mayor parte epiteliales (fig. 1). La cápsula de Bowman se encontraba engrosada y las luces capilares colapsadas.

En el estudio con inmunofluorescencia directa se detectaron depósitos lineales de IgG y C3 (fig. 2); ultraestructuralmente se observaron las membranas capilares uniformemente engrosadas y con fusión pedicular.

Se inicia tratamiento con hemodiálisis y al mismo tiempo se administran choques de 1 g i.v. de metilprednisolona, que se suspendió a los cinco días al no observar respuesta.

Hasta el momento actual, octubre de 1991, la enferma continúa en programa de hemodiálisis, durante estos dos años se ha encontrado bien y no ha presentado complicaciones.

Caso 2

Enferma de setenta y tres años, que vive en un caserío próximo al de su hermana e ingresa ocho meses después refiriendo encontrarse cansada y con molestias imprecisas referidas a extremidades inferiores. Recientemente su médico de cabecera le practicó unos análisis que dieron los siguientes resultados:

17-I-90: Hb., 10,2 g %; Hcto., 30 %; urea, 90 mg/dl, y creatinina, 1,6 mg/dl.

2-II-90: Hb., 9,7 g %; Hcto., 28,8 %; urea, 146 mg/dl, y creatinina, 2,8 mg/dl.

La enferma y su médico de cabecera niegan tratamientos farmacológicos previos y antecedentes patológicos.

Exploración física: TA: 160/70 mmHg. Palidez de piel y mucosas. Extremidades inferiores con ligero edema pretibial y en tobillos. Resto de exploración negativa.

Análítica: Hematíes, 3.450.000; Hb., 9,2 g %; Hcto., 29 %; plaquetas, 293.000 mm³.

Glucemia, 99 mg/dl; urea, 270 mg/dl; creatinina, 6,4 mg/dl; calcio, 8,3 mg/dl, y fósforo, 6,7 mg/dl.

HLA: A1, A3, B7, B17, Bw4, Bw6.

Orina: proteínas de 1,29 mg/24 horas. Hematuria de 150 h/c.

Se realizaron las restantes determinaciones analíticas como en el caso número 1, y resultaron igualmente negativas.

Rx de tórax: Ateroma aórtico, parénquima pulmonar normal. La ecografía muestra riñones de tamaño y contornos normales.

Evolución: Se practicó biopsia renal, que comprendió seis glomérulos, y las alteraciones morfológicas eran similares al caso

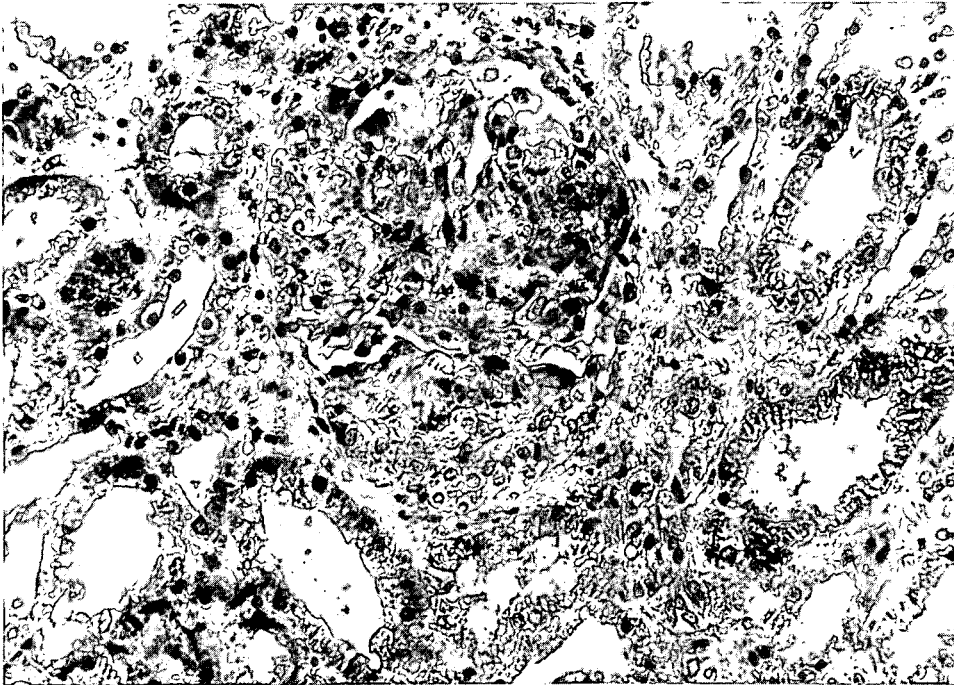


Fig. 1.—Glomérulo renal con semiluna epitelial (ME 250 ×).

número 1, salvo que la inmunofluorescencia directa, además de los depósitos lineales de IgG y C3, mostró muy débiles depósitos de IgA e IgM.

Se inició tratamiento con choques de 1 g i.v. de metilprednisolona y ciclofosfamida 1 mg/kg/día sin obtener respuesta, y ante el deterioro clínico y bioquímico se inició tratamiento con hemodiálisis.

La enferma toleraba mal la diálisis y a primeros de febrero de

1991 entra en una situación de apatía, indiferencia, tendencia al sueño y una actitud de negativismo total. La exploración neurológica sólo constató importante deterioro mental y el TAC craneal demuestra dilatación de ventrículos y atrofia cerebral subcortical.

A finales de febrero se suspende la hemodiálisis y fallece en situación de insuficiencia renal terminal.

El examen necrópsico objetiva signos de arteriosclerosis avan-

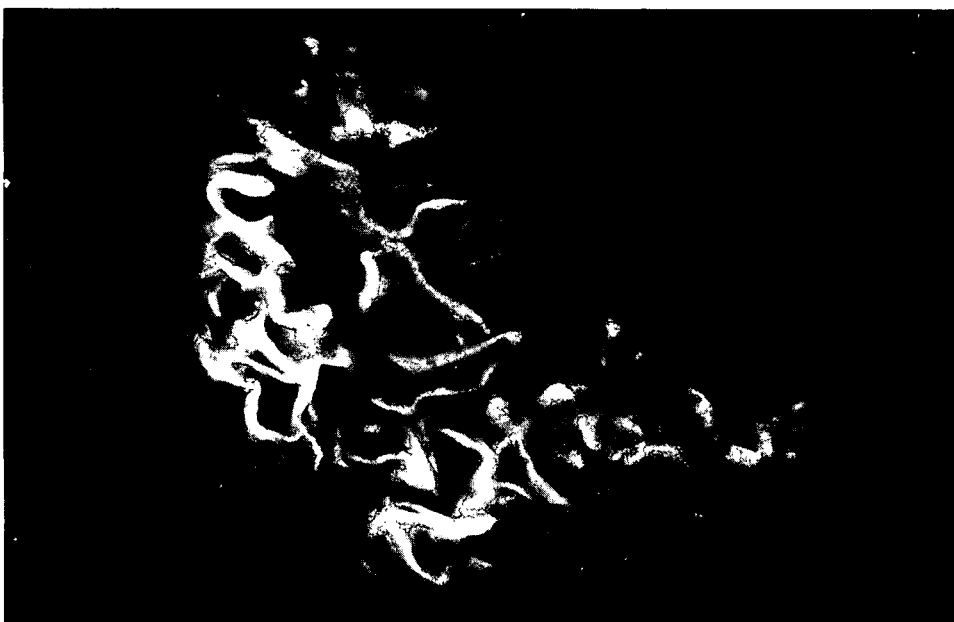


Fig. 2.—Depósitos lineales membranosos de IgG en inmunofluorescencia directa (IgG 400 ×).

zada, atrofia cerebral difusa, pulmones con abundantes exudados serohemorrágicos en campos medios e inferiores, riñones retraídos y esclerosos. No se detectaron signos de vasculitis ni necrosis fibrinoide. La inmunofluorescencia del tejido pulmonar fue negativa.

Discusión

Al asistir al primero de los casos nos sorprendió la forma de presentarse esta insuficiencia renal, que clínicamente reunía criterios de GNRP, en una mujer de setenta años. Teniendo en cuenta el carácter rápidamente progresivo de su insuficiencia renal y la demostración mediante ecografía de unos riñones de tamaño y morfología normales, decidimos practicar biopsia renal, cuyo estudio mediante microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia (figs. 1 y 2 fue concluyente con el diagnóstico de GNPE, tipo I, mediada por anticuerpos antimembrana basal. Por la ausencia de hemorragia pulmonar descartamos el síndrome de Goodpasture. A la negatividad de los Ac. anti-GBM circulantes le dimos un valor relativo, ya que la técnica a nuestro alcance fue la inmunofluorescencia indirecta.

Durante los primeros días de hospitalización nuestra atención fue dirigida a descubrir posibles factores tóxicos, yatrogénicos, infecciosos o hemodinámicos que pudieran justificar el fracaso de la función renal, y asimismo tratamos de detectar algún dato clínico o biológico que nos permitiera descubrir enfermedad multisistémica o sospechar alguna nefropatía previa; pero como se desprende de la historia clínica y exámenes complementarios, todos los resultados fueron negativos.

El segundo caso que presentamos, hermana del primero, ingresa ocho meses después con un cuadro clínico, bioquímico e histopatológico totalmente superponible. Sin embargo, las características de los respectivos cuadros clínicos y anatomopatológicos no permiten considerar que el carácter familiar tenga influencia en la patogenia de estas nefropatías, aunque puede existir una predisposición genética y una especial susceptibilidad a los productos tóxicos a los que habitualmente estaban expuestas.

Estas GNPE por depósito de anti-GBM suelen presentarse en personas jóvenes o de edad media y del sexo masculino; sin embargo, desde que se emplean pruebas inmunoserológicas para anticuerpos-MBC se están diagnosticando pacientes de edad avanzada y en igual proporción en ambos sexos².

El tratar de establecer un diagnóstico preciso del tipo de glomerulonefritis que ocasiona una insuficiencia renal rápidamente progresiva no sólo tiene un interés académico, sino también y fundamentalmente práctico, ya que la demostración de una glomerulonefritis mediada por anti-MBC puede requerir un tratamiento mediante plasmáferesis e inmunosupresión enérgica¹¹, mientras que en otros tipos de GN sólo podemos actuar terapéuticamente de forma sintomática; por todo ello, y a pesar de la avanza-

da edad de estas enfermas, las sometimos a procedimientos diagnósticos agresivos, no siempre inocuos.

En la primera etapa de elaboración diagnóstica clínicamente creímos poder descartar de forma directa las vasculitis sistémicas, periarteritis nudosa y granulomatosis de Wegener, y en este mismo sentido la determinación de ANCA resultaron negativos, anticuerpos que según algunos autores^{12,13}, cuando se detectan en el contexto de una arteritis sistémica, tienen gran valor diagnóstico. Recientemente, algunos autores¹⁴ encuentran ANCA positivos en el 32 % de las GNPE tipo I. Asimismo nos planteamos el diagnóstico diferencial con las microangiopatías trombóticas, que entendimos podían descartarse por la ausencia de anemia hemolítica y trombopenia, e histopatológicamente tampoco existía edema de la íntima ni necrosis fibrinoide en las arteriolas ni de los capilares glomerulares.

Por todo ello tratamos de profundizar en posibles factores ambientales que hubieran podido jugar algún papel etiopatogénico en el desarrollo de estas glomerulonefritis, y al respecto constatamos que vivían en la zona norte de Navarra, en caseríos geográficamente muy próximos y que se ocupaban directamente y de forma habitual de los trabajos ocasionados en unas tierras de regadío dedicadas al cultivo de verduras, legumbres, patatas, etc. Estas plantas precisaban de frecuentes fumigaciones de herbicidas e insecticidas, que contienen en su composición las siguientes sustancias tóxicas: carbaril al 5 %, metaldehído al 5 % y oxiclóruo de cobre al 16 %; estos productos los utilizaban de forma reiterada sin ningún tipo de protección, guantes, mascarillas, gafas, como recomiendan las casas fabricantes. Esta exposición a sustancias tóxicas consideramos pudo ser el factor etiopatogénico de estas GNPE.

Bibliografía

1. Couser WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, pathogenetic mechanisms and therapy. *Am J Kidney Dis*, 11:449, 1988.
2. Glasscock RJ, Adler SG, Wor HJ y Cohen AH: Enfermedades glomerulares primarias. En Breuner BM y Rector FC (eds.). *El riñón*, 3.ª edición, Editorial Médica Panamericana, pp. 969-1056, 1989.
3. Andrés Belmonte A y Hernández Martínez E: Glomerulonefritis aguda postinfecciosa y glomerulonefritis rápidamente progresiva. *Medicine*, 57:2269, 1990.
4. Beime GJ y Brennan JT: Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvents. *Arch Environ Health*, 25:365, 1972.
5. Zimmerman GJ, Grochler K y Beim GJ: Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. *Lancet*, 2:199, 1975.
6. Carlier B, Schroeder E y Mahien PA: Rapidly and spontaneously reversible Goodpasture's Syndrome after carbon tetrachloride inhalation. *Acta Clin Belg*, 35:193-198, 1980.
7. Streicher HZ, Gabow PA, Mors AH, Kono D y Kaehuy WD: Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann Intern Med*, 94:758-762, 1981.
8. Polla B, Prison Y, Losyns JP y Van Ypersele de Strihou C: Toxic anti-GBM glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 19:45-47, 1983.
9. Rees AJ, Peters D, Compston DAS y Batchelor JR: Strong associa-

A. RIVERO Y COLS.

- tion between HLA-DRW2 and antibody-mediated Goodpasture's Syndrome. *Lancet*, 1:966, 1978.
10. Hind CRK, Paraskevaku H, Lockwood CM, Evans DJ, Peters DK y Riss AJ: Prognosis after immunosuppression of patients with crescentic nephritis requiring dialysis. *Lancet*, 1:263-265, 1983.
 11. Praga M: Tratamiento de la glomerulonefritis por anticuerpos anti-membrana basal y otras formas de glomerulonefritis rápidamente progresivas. *Nefrología*, X (Supl. 5):42-45, 1990.
 12. Falk RJ y Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med*, 318:1651, 1988.
 13. Jennette JC, Wilkman AS y Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol*, 135:921, 1989.
 14. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borselles X, Rodríguez R, López-Soto A, Ingelmo M y Revert L: Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol*, 36:107, 1991.