

Caso clínico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Clinical Case at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Editor de Sección: Dr. Enrique Cipriani Thorne¹

Colaboradores: Dra. Jessica Faustor², Dr. Percy Herrera², Dra. Ana María Lazarte².

Discusión Clínica: Dr. Moisés Butrón³

Discusión anatómo-patológica: Dra. Carmen Asato⁴, Dra. Julia Sumire⁵

Caso clínico:

Paciente mujer 25 años, natural y procedente de Lima, ingresó el 5 de marzo del 2004

Paciente inicia su enfermedad un mes antes de ingresar al hospital, con sensación de debilidad, asociada a disnea a grandes esfuerzos, posteriormente a medianos esfuerzos. Simultáneamente tiene náuseas y nota que la orina se torna de color café. Acude a médico particular quien le diagnostica infección urinaria y le prescribe Ciprofloxacino y Gentamicina; con estos medicamentos no nota mejoría.

La sintomatología aumenta progresivamente y vuelve a consultar con su médico quien luego de exámenes auxiliares le diagnostica insuficiencia renal y le sugiere control hospitalario.

Antecedentes:

PARA: 1001.

Refiere tumefacción matutina de falanges distales de ambas manos, que remitieron espontáneamente 6 meses antes del ingreso.

Examen Físico:

FC: 60/min. FR:20/min. PA 145/90mmhg. Peso:60,5 kg. Talla: 1,67 m.

Paciente en regular estado general; buen estado de nutrición, con discreto edema en miembros inferiores. Piel: Pálida, tibia, elástica, no lesiones, no equimosis. Tejido celular subcutáneo: Edema palpebral y pretibial bilateral blando, en poca cantidad. Sistema osteomioarticular: no hay evidencia de inflamación articular, ni deformaciones. Fuerza muscular conservada. Cuello: cilíndrico, móvil, tiroides no palpable. Ingurgitación yugular ausente. Reflujo hepatoyugular ausente. Tórax y pulmones: Murmullo vesicular pasa bien en ambos campos pulmonares, no hay ruidos agregados. Cardiovascular: ruidos cardiacos con ritmo regular, de intensidad normal, no hay soplos. Pulsos periféricos normales. Abdomen: blando, depresible, no se palpan masas, no hay visceromegalia, leve dolor a la palpación profunda en hipogastrio. Genito-urinario: puño percusión lumbar dolorosa bilateral. Sistema nervioso: paciente lúcida y orientada en tiempo espacio y persona. No hay déficits motores ni sensitivos. Pares craneales son normales. No hay signos meníngeos. Presenta asterixis en ambas manos.

¹ Profesor Principal de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Médicos Residentes del Dpto. de Medicina Universidad Peruana Cayetano Heredia.

³ Médico Asistente del Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

⁴ Médico Jefe del Servicio de Patología de la Clínica San Pablo. (Surco-Lima).

⁵ Médico Asistente del Servicio de Patología Quirúrgica y Necropsias del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Exámenes auxiliares:

Hb: 8gr/dl Hemograma: L:6300 mm³ Abastoados: 4%, Linfocitos 35%.
 Examen de orina: Proteínas 2+, sangre oculta 3+, leucocitos 2-3/campo, hematíes: 40-60/campo. Urocultivo : negativo.
 En el frotis de sangre las plaquetas aparecen normales, hipocromía+ , anisocitosis + . Reticulocitos: 0.6%.
 Anticuerpos para hepatitis B y C: negativos
 Proteínas Totales: 7,9 gr/dl ; Albúmina: 3,8gr/dl; Globulinas : 3,69 gr/dl.
 VDRL (-); VIH (-); anticuerpos antinucleares (-); AntHgB (-)
 VSG: 64 mm/hora; C₃: 64 mg/dl (90-120 mg/dl). C4 12,8mg/dl.
 Proteinuria: 790 mg/24 horas.
 AGA: FiO₂ = 0,21 pH: 7.36, PCO₂: 34 mmHg, PO₂: 100 mmHg, HCO₃: 19,9mEq/L. Electrolitos séricos: todos en límites normales.
 Ecografía renal : Riñón Derecho: 120 x 53 x 45 mm. Corteza : 21 mm Riñón izquierdo : 130 x 63 x 52 mm. Corteza: 24 mm Radiografía de tórax: Silueta cardíaca y campos pulmonares normales.

En la tabla N° 1 se puede ver la secuencia de la evolución de la función renal:

El 20/3/2004 se procede a realizar biopsia renal.

Discusión clínica

Dr. Moisés Butrón ³

La paciente presenta las siguientes manifestaciones clínicas: orina oscura, edema palpebral y pretibial. La presencia de orina oscura puede corresponder a múltiples causas como son: orina concentrada, pigmentos endógenos (bilirrubina, hemoglobina o mioglobina) o exógenos (carotenos), hematíes en la orina. Para distinguir entre ellos es necesaria la realización de un examen bioquímico y de sedimento urinario. En relación al edema (palpebral y pretibial): cuando es de origen cardíaco suele respetar la cara; los de origen hepático, así como el síndrome nefrótico cursan con hipoproteinemia; quedando como alternativas el edema nefrítico y el de la insuficiencia renal..

En el examen físico se describe hipertensión arterial; además de asterixis como expresión de encefalopatía metabólica. En los exámenes de laboratorio se encontraron cifras elevadas de creatinina (azoemia), que son expresión de insuficiencia renal.

Tabla N° 1. Secuencia de la evolución de la función renal.

Fecha	Creatinina (mg/dl)	Urea (mg/dl)
4/3	3,1	55
9/3	5,7	109
10/3	6,34	113
11/3	6,47	134
13/3	4,6	185

Los exámenes de laboratorio muestran: la duplicación de la creatinina sérica en un corto período de evolución de una semana, lo que indica un daño renal progresivo; la hemoglobina baja, con el frotis de sangre descrito sugieren déficit de producción, probablemente por falta de hierro; el examen de orina muestra hematuria microscópica y proteinuria significativa lo cual sugiere el origen glomerular de ésta; la velocidad de sedimentación está aumentada indicando la presencia de un proceso inflamatorio; la hipocomplementemia de C³ y C⁴, suele ser expresión de enfermedades inflamatorias producidas por complejos inmunes (enfermedades del colágeno, glomérulonefritis membrano-proliferativa, infecciones).

La ecografía renal con riñones de tamaño normal y con parénquima conservado son compatibles con nefropatía aguda o subaguda.

Los datos previos permiten plantear los siguientes síndromes:

Urémico: Caracterizado por nauseas, vómitos, encefalopatía: asterixis, laxitud, fatiga, debilidad.

Anemia: Con hipocromía, anisocitosis, e índice reticulocitario disminuido corresponden probablemente a ferropenia. Aunque la ferropenia suele asociarse a pérdida digestiva o ginecológica ellas no han sido referidas en la historia. Otras causas de defectos de producción como déficit de ácido fólico y B12 cursan con megaloblastosis. Algunos de los síntomas expresados por la paciente podrían ser consecuencia de la anemia: debilidad, fatiga y la disnea progresiva.

Hipertensión arterial: Debemos considerarla como de origen secundario, ya sea a la insuficiencia renal aguda o al síndrome nefrítico.

Nefrítico: Caracterizado por hematuria, hipertensión

arterial, edemas, y proteinuria en el rango no nefrótico.

Insuficiencia Renal Aguda (IRA): He escogido este síndrome para definir mi diagnóstico etiológico. La IRA es definida como el deterioro brusco y progresivo de la función renal; característicamente con riñones de tamaño normal. El corto tiempo de evolución referido en la paciente y la descripción ecográfica de riñones de tamaño normal obligan a considerar este diagnóstico. Pasamos a revisar sus causas:

1.- IRA por hipoperfusión: Incluye todas las formas de depleción del volumen circulante efectivo; ya sean reales (deshidratación, hemorragia, etc) ó relativas (ICC, sepsis, síndrome hepatorenal). La historia de la paciente no es compatible con ninguna de las situaciones referidas. Aun cuando existe anemia, no existen evidencias de hemorragia aguda.

2.-Nefrotóxicos: La paciente recibió aminoglicósido (gentamicina); pero la dosis utilizada fué de 160mg/24 horas x 5 días (adecuada para el peso de la paciente). El cuadro clínico de la toxicidad por aminoglicósidos , incluye IRA no oligúrica de curso leve con disfunción de túbulo proximal (hematuria, glucosuria, enzimuria, aminoaciduria y proteinuria leve). Suele recuperarse en 4 a 6 semanas. Si bien no parece el origen de la IRA en nuestra paciente, si puede haberla agravado.

3.-IRA por Uropatía obstructiva: La historia clínica y la ecografía renal la descartan.

4.-IRA por Nefritis Intersticial: Se ha descrito nefritis intersticial en relación a ciprofloxacino, sin embargo el periodo utilizado en el caso en discusión, fue corto. No se refiere otras manifestaciones de proceso alérgico (lesiones dérmicas, fiebre). No hay eosinofilia, y al ingreso al hospital habían transcurrido mas de dos semanas de su administración, por lo que ya se esperaba alguna mejoría.

5.-IRA por lesión Vascular microvascular: Ante la combinación de IRA y anemia deben de considerarse las causas micro vasculares, particularmente la microangiopatía trombótica que incluye: síndrome urémico-hemolítico, la púrpura trombótica trombocitopénica. En estos casos la anemia hemolítica es característica, con presencia de esquistocitos, reticulocitosis y plaquetopenia. Cuadro hematológico que no es el de nuestra paciente.

6.-IRA secundaria a Glomerulonefritis: Las glomerulonefritis que cursan con IRA, tienen una evolución subaguda, con presencia de proteinuria y

hematuria glomerular, generan el deterioro rápido de la función renal (caída del 50% en la tasa de filtración glomerular) en un período que va de semanas hasta los 3 meses. Este proceso recibe también el nombre de Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). Su incidencia es aproximadamente de 7 casos/millón/año.

Pueden presentarse como parte de una enfermedad sistémica o como un proceso que se circunscribe al riñón. En la anatomía patológica la manifestación morfológica del daño glomerular es la presencia de las crecientes glomerulares, definidas como la presencia de dos ó más capas de células en la cápsula de Bowman y que ocluyen parcial o totalmente el espacio de Bowman; de allí la denominación de glomerulonefritis crescética. Según la Organización Mundial de la Salud, los cambios deben estar presentes en el 50% ó más de los glomérulos para catalogar la lesión como tal.

El Dr. Jennette JC. (1,2) ha propuesto la siguiente clasificación de las GNRP según el patrón de inmunofluorescencia predominante:

a) GN crescética con anticuerpos anti-membrana basal circulantes y depósitos lineales en la inmunofluorescencia: Incluye la enfermedad anti MBG (si es limitada al riñón) y el síndrome de Goodpasture (si existe también compromiso pulmonar). Se presenta principalmente en varones y es la menos frecuente de las GNRP (10 a 20%) (3). Cursan usualmente sin consumo de complemento; por lo que se considera poco probable en nuestra paciente.

b) GN crescética por complejos inmunes y con depósitos granulares en la inmunofluorescencia: las causas incluyen: nefropatía por IgA, púrpura de Henoch Schönlein, nefritis fibrilar, glomerulonefritis membranosa (no suelen consumir complemento); si cursan con hipocomplementemia: el lupus eritematoso sistémico, la glomerulonefritis postinfecciosa, la crioglobulinemia y las glomerulonefritis membrano proliferativa I y II (4,5,6). Ante la ausencia de manifestaciones sistémicas (púrpura, artritis, serositis, manifestaciones hematológicas) o de infecciones bacterianas o virales (endocarditis, dérmicas, serología negativa para HBSag, Anti HCV, HIV), solo deberemos considerar en el diagnóstico diferencial a las enfermedades renales primarias, y de ellas las que consumen complemento a predominio de C4. Lo que nos deja como probabilidad diagnóstica importante a la GN membrano proliferativa, particularmente la de tipo I.

c) GN crescética con ANCA circulante y con depósitos de inmunoglobulinas escasos o ausentes en la

inmunofluorescencia (GN pauci- immune). Es causa del 60 a 70 % de las GNRP, no suele consumir complemento. Pueden presentarse como nefritis pura asociada a ANCA ó asociado a vasculitis sistémica (75% de los casos). El diagnóstico diferencial de esta variante etiopatológica incluye: la granulomatosis de Wegener que cursa con granulomas y se asocia al ANCA C anti PR3; la enfermedad de Churg Strauss, caracterizada por asma, eosinofilia y granulomas ANCA P predominantemente y la Poliangeitis microscópica que no se asocia ni a asma ni a granulomas y cursa con ANCA P (1,2,7). En nuestra paciente no hay evidencia de granulomas, ni había eosinofilia.

El diagnóstico más probable es GNRP Membranoproliferativa I por el consumo de complemento sobre todo de C₄. La Ausencia de manifestaciones sistémicas y serología negativa para HCV alejan la posibilidad de vasculitis crioglobulinémica. La GNRP asociada a ANCA es aun una posibilidad importante por la frecuencia en GNRP (70%), y su asociación con hipocomplementemia si bien inusual, es posible. No se descarta la posibilidad de poliangeitis microscópica.

Al finalizar la discusión del Dr. Butrón se informó que la paciente contaba con un examen positivo para ANCA patrón perinuclear anti MPO. Ante lo cual comentó: “Ante la ausencia de compromiso sistémico, la mejor posibilidad diagnóstica es la de una GNRP asociada a ANCA (también llamada vasculitis limitada a riñón). La presencia de hipocomplementemia aunque

poco frecuente en estos casos no descarta este diagnóstico”.

Discusión Anatómopatológica

Dra. Carmen Asato⁴

Dra. Julia Sumire⁵

La muestra obtenida por biopsia renal a cielo abierto, fue adecuada y compromete tanto la corteza como la médula, se visualizan 96 glomérulos, de los cuales el 15% se encuentran globalmente esclerosados. De los glomérulos viables, el 80 % muestra crecientes, y de ellas 2/3 son de tipo epitelial y 1/3 fibroepitelial (Figura N°1); además 2% presentan crecientes fibrosas. Por otro lado 10% de los glomérulos exhiben esclerosis segmentaria y en dos de ellos se reconoce necrosis fibrinoide la cual es visualizada claramente en la coloración de Masson (Figura N°2). Algunas arteriolas muestran fibrosis endotelial-subendotelial con oclusión parcial de sus luces (Figura N°3). El intersticio está edematoso y con pequeños focos de infiltrado linfocítico.

Los hallazgos corresponden a una glomerulonefritis proliferativa extracapilar necrotizante en relación a vasculitis de vasos pequeños. La inmunofluorescencia directa es negativa tanto para anticuerpos como para complejos inmunes en todas las estructuras del riñón.

Los riñones son el blanco de una serie de vasculitis sistémicas, especialmente las que afectan vasos pequeños. Las manifestaciones clínicas dependen del

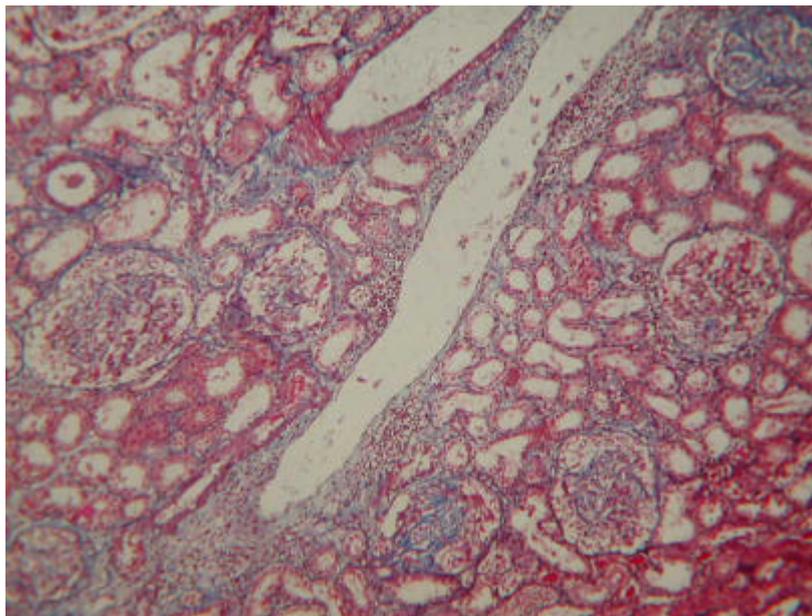


Figura N°1. Se reconocen seis glomérulos todos con crecientes epiteliales rodeando al penacho glomerular. (Coloración de Masson-100x).

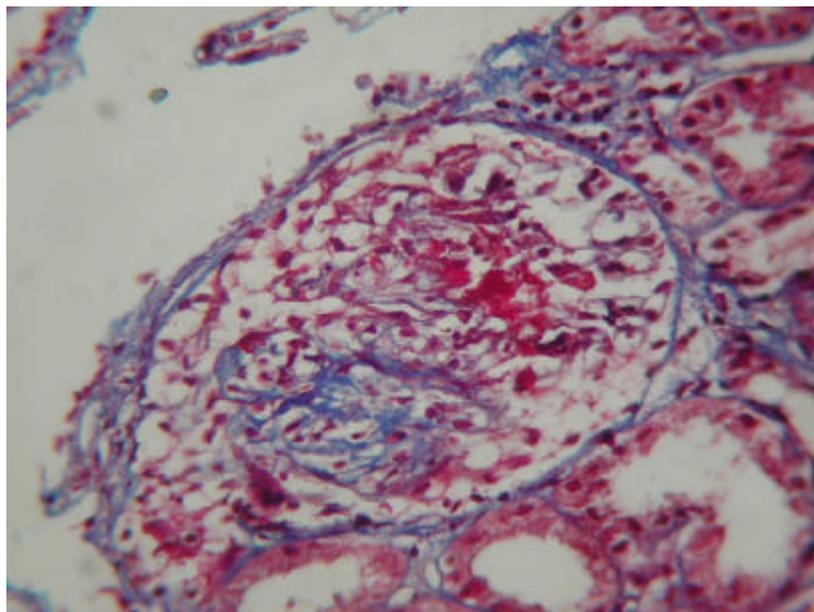


Figura N°2. En uno de los lobulillos se reconoce necrosis fibrinoide, que toma color rojo en la coloración de Masson (440x).

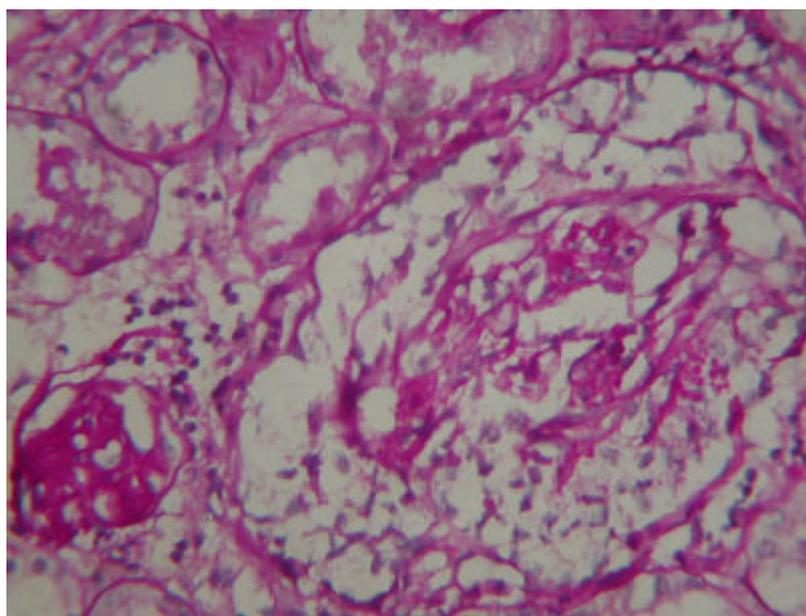


Figura N°3. El glomérulo exhibe creciente epitelial. La arteriola adyacente presenta obliteración de su luz (PAS- 400X).

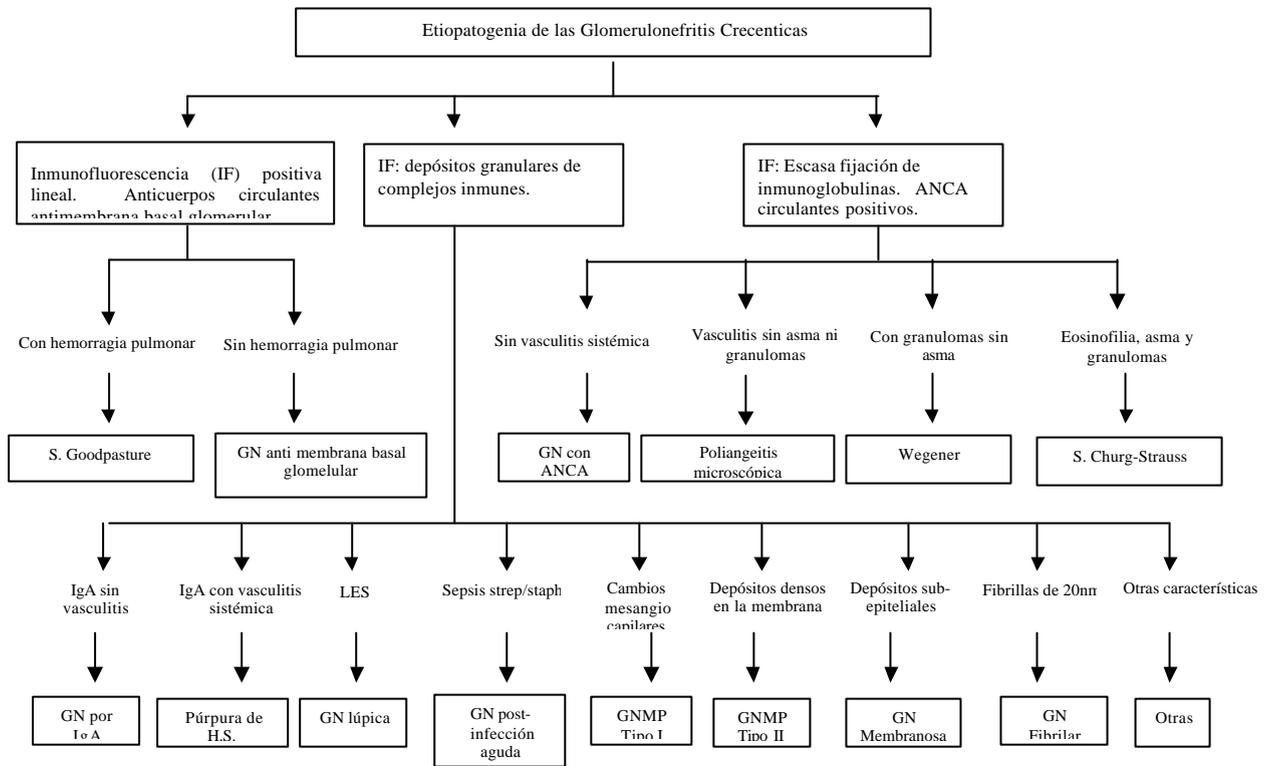
tamaño del vaso renal comprometido. A las vasculitis de vasos pequeños se las define, como aquellas que afectan vasos menores de 200 micras de diámetro, como son las arteriolas, vénulas y capilares.

Tal como ha comentado el Dr. Butrón, la glomerulonefritis crescética es la manifestación morfológica de daño glomerular severo; tiene diversa etiología y por consiguiente diferentes mecanismos

patogénicos (Gráfico N° 1), estas deben precisarse con prontitud para aplicar el tratamiento adecuado y además establecer un pronóstico.

Las glomerulonefritis crescéticas son agrupadas según los hallazgos inmunológicos, es decir, presencia o ausencia de anticuerpos anti-membrana basal y/o complejos inmunes (1):

Gráfico N° 1.



1. GN crecética con anticuerpos anti-membrana basal circulantes y depósitos lineales en la inmunofluorescencia.
2. GN crecética por complejos inmunes y con depósitos granulares en la inmunofluorescencia.
3. GN crecética con ANCA circulante y sin o escasos depósitos de inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia (GN pauci- immune).

Este caso está dentro de las glomerulonefritis crecéticas con inmunofluorescencia negativa, es decir sin complejos inmunes ni anticuerpos anti-membrana basal, es más frecuente entre los 40 y 65 años de edad; en el trabajo publicado por el grupo de Carolina del Norte (2), ésta categoría es la más frecuente y en ella, la severidad en la formación de crecientes es mayor que en aquellas asociadas a complejos inmunes.

La glomerulonefritis crecética con inmunofluorescencia negativa, es usualmente un componente de una vasculitis sistémica de vasos pequeños, y es la causa más común del síndrome pulmón-riñón. En ésta categoría se consideran cuatro

entidades: granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangeitis microscópica y vasculitis limitada al riñón.

En el presente caso, la paciente no es portadora de granulomas necrotizantes en el tracto respiratorio; no tiene eosinofilia, asma ni lesión granulomatosa pulmonar; así mismo no tiene manifestaciones de vasculitis sistémica.

ANCA es un marcador de ayuda en las glomerulonefritis crecéticas; conocemos dos tipos de ANCA: Mieloperoxidasa (MPO) y la proteinasa 3 (PR3), las cuales son proteínas ubicadas en los gránulos primarios de los neutrófilos y son observadas en la inmunofluorescencia indirecta como patrón perinuclear y citoplasmático respectivamente.

En relación con el mecanismo patogénico, parece ser que los neutrófilos estimulados por citoquinas exponen antígenos en su superficie, volviéndose accesibles al ANCA, y se forma un complejo ANCA-antígeno a través de uniones de los terminales Fab y Fc, éstos complejos

se unen a los receptores de las moléculas de adhesión de las células endoteliales, se liberan radicales de oxígeno y citoquinas que dañan el endotelio vascular y también a los propios neutrófilos (7).

Conclusión: Glomerulonefritis crescética con inmunofluorescencia negativa – ANCA positivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jennette JC, Thomas DB. Crescentic Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 (suppl 6):80-82.
2. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63: 1164-1177.
3. Pusey CD. Anti-glomerular basement disease. *Kidney Int* 2003;64: 1535-1550.
4. Nakopolou L. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 (suppl 6):71-73.
5. Nolin L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: Evidence based recommendations. *Kidney Int* 1999;55(suppl 70):s56-s62.
6. D'amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: Crioglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54:650-671.
7. Savage C. ANCA associated renal vasculitis. *Kidney Int* 2001;60:1614-1627.

Recibido: 16/02/05
Aceptado para publicación: 10/05/05