

Glomerulonefritis y su posible asociación con hidrocarburos

Dr. Pedro Luis Santa Cruz, Dr. Alberto Hatim, Dr. Jorge Estrada, Dr. Oscar Pérez, Dr. José Luis Rodríguez

Santa Cruz, P. L. y otros: *Glomerulonefritis y su posible asociación con hidrocarburos.*

Se informa que en los últimos años diversas drogas y productos químicos han sido señalados como tóxicos o potencialmente lesivos para el riñón, la mayoría de ellos, más que afección glomerular, lo que produce es un daño tubular. Se expresa que informes recientes han llamado la atención de la posible asociación entre enfermedades glomerulares o exposición a hidrocarburos y petroderivados. Se presentan 3 ejemplos clínicos de enfermedad glomerular primaria que tenían como elemento común una larga historia de exposición crónica a los hidrocarburos. Se indica que por microscopía de luz, uno de los enfermos mostraba glomerulonefritis proliferativa mesangial; otro, una glomerulosclerosis global focal y el tercero desarrolló una glomerulonefritis proliferativa endo y extracapilar difusa, lo que se comportó como un síndrome rápidamente progresivo. Se revisan las hipótesis actuales acerca de la posible relación causal entre afección glomerular y exposición mantenida a los petroderivados. Se sugiere que se efectúen estudios ulteriores de mayor envergadura, con el fin de precisar la verdadera magnitud de esta probable concordancia patogénica.

INTRODUCCION

A pesar de los adelantos obtenidos en las últimas décadas en el campo de la Nefrología, y en particular en las glomerulopatías, con el uso de nuevas clasificaciones de correlación clinicohistológica y la mejor comprensión de su génesis inmunológica,^{1,6} falta aún mucho terreno por recorrer en este apasionante tema.

Quedan entre otros, los aspectos relacionados con su origen, pues sólo en pocos casos puede verdaderamente citarse un agente causal bien definido como sucede con el estreptococos betahemolítico del grupo "A" en algunos enfermos con el de síndrome nefrítico de comienzo agudo.^{1,2,7,8,9,10}

17 Especialista de I Grado en Nefrología. Instructor de Medicina. Unidad de Nefrología.

18 Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor de Medicina. Rector del ISCM "Carlos

1224 J. Finlay". Camagüey.

R.C.M.

19 Residente de Tercer año en Nefrología. Unidad de Nefrología.

NOVIEMBRE, 1985

En los últimos años diversas drogas y productos químicos se han señalado como tóxicos o potencialmente lesivos para el riñón;¹¹ la mayoría de ellos, más que afección glomerular, lo que producen es un daño tubular, no obstante, informes recientes llaman la atención a la posible asociación entre enfermedades glomerulares y exposición a hidrocarburos y derivados; gasolina, kerosene, solvente, etcétera.^{5,6,11,12}

Se ha hecho hincapié en la importancia etiológica de los productos del petróleo en cuadros de glomerulonefritis rápidamente progresiva y muy específicamente en el síndrome de Goodpasture.^{6,11-16}

La asociación del síndrome de Goodpasture con exposición a los petroderivados fue sugerida por vez primera por *Klavys y Dromer* en 1970, quienes describieron en un pintor de 26 años de edad, el cual utilizaba pintura con una fuerte base de gasolina, la aparición de infiltrados con hemorragia pulmonar conjuntamente con una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Pero aún más, estos autores fueron capaces de inducir la aparición de una enfermedad similar en ratas por exposición crónica a vapores de gasolina.

Por otro lado, *Beirne y Brennan* en 1972, informaron que 6 de 8 pacientes con glomerulonefritis por anticuerpos dirigidos contra la membrana basal glomerular, tenían una historia previa de exposición a varios solventes hidrocarbonados, de ahí que se propusiera como teoría un insulto químico a pulmón o riñón como primer paso, seguido por el desarrollo de un daño autoinmune.

Es objetivo del presente artículo llamar la atención acerca de 3 pacientes, uno con síndrome nefrítico, otro con síndrome nefrótico y el tercero con una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), que tenían como elemento común la historia previa de fuerte exposición crónica a los petroderivados (gasolina), atendidos en la Unidad de Nefrología del Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech" en el periodo comprendido entre septiembre de 1978 y julio de 1984.

MATERIAL Y METODO

Caso No. 1

Paciente O. F. G. Historia clínica 423055, de 44 años de edad, del sexo masculino y de la raza blanca. Trabajador de una gasolinera desde hace varios años, que en septiembre de 1978 se ingresa por presentar edemas en miembros inferiores, insuficiencia ventricular izquierda aguda, hipertensión arterial y oliguria, acompañado de elevación de las cifras sanguíneas de azoados y acidosis metabólica de moderada intensidad que requirió hemodilísis de urgencia.

El 15 de septiembre de 1978 se realiza biopsia renal percutánea y se encontró en el espécimen obtenido la presencia de una glomerulonefritis proliferativa mesangial (figuras 1 y 2). Desde su egreso hasta la fecha, el enfermo ha mantenido un seguimiento ambulatorio por consulta externa. La función renal global, estimada mediante las cifras de creatinina sérica y aclaramiento de creatinina endógena, es normal y ha requerido tratamiento con drogas hipotensoras para control de su tensión arterial; mantiene, además, una hematuria ligera.

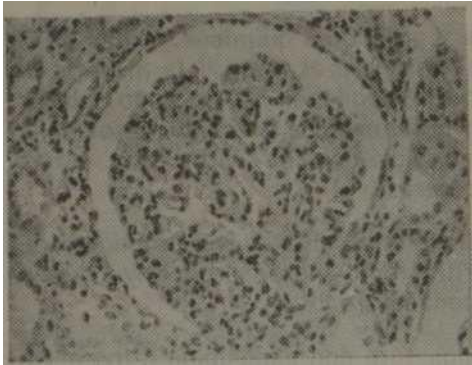


Figura 1. Glomérulo donde se aprecia notable aumento de la matriz mesangial con proliferación de células endotelio-mesangiales (HE x 750).



Figura 2. Imagen igual que la figura anterior (PAS x 450).

Caso No. 2

Paciente R. M. D. historia clínica 388314, de 54 años de edad, del sexo masculino y de la raza blanca. Labora desde hace años en un taller automotor, manipulando petroderivados y que en agosto de 1980 es admitido en nuestra Unidad de Nefrología con el diagnóstico de síndrome nefrótico.

En el estudio biopsico efectuado, se encontró el patrón característico de una glomerulosclerosis global focal (figura 2). En septiembre de 1980 se inició la terapéutica esteroidea (prednisona 1 mg/kg/día) y respondió satisfactoriamente a dicha medicación, pero ulteriormente comenzó con recaídas frecuentes, por lo que se decidió realizar un ensayo terapéutico en julio de 1981 con ciclofosfámda (2,5 mg/kg) y prednisona (0,25 mg/kg) durante 10 semanas.

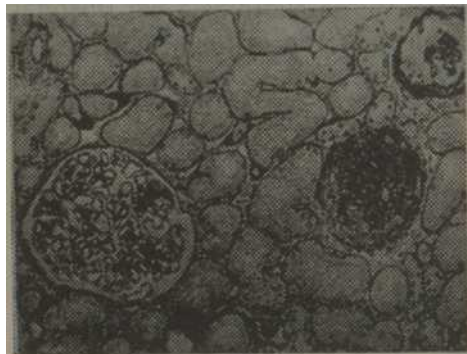


Figura 3. En el campo se muestra la presencia de un glomérulo con escasas alteraciones que coexiste con otros 2 totalmente hialinizados (coloración de plata x 250).

Desde entonces el enfermo se halla totalmente asintomático, sin proteinuria, con sedimento urinario sin alteraciones y una función renal global normal.

Caso No. 3

Paciente F. L. Z., historia clínica 368013, de 33 años de edad, masculino y de la raza negra. Desde hace varios años trabaja como mecánico "A" de motores Diesel, y mantie-

ne un fuerte contacto con petróleo y gasolina. En octubre de 1981 es remitido a nuestro servicio con un cuadro de oligoanuria extrema con hipertensión arterial moderada y aumento progresivo de azoados, lo que hace se instituya tratamiento con hemodiálisis. Cuatro semanas más tarde, el enfermo mantuvo el mismo cuadro, por lo que se efectuó biopsia renal percutánea, en la cual se encontró el patrón característico de una glomerulonefritis rápidamente progresiva dado por la presencia de una proliferación endo y extracapilar difusa, con formación de semilunas epiteliales y fibroepiteliales en más del 80% de la población glomerular estudiada asociado a zonas de atrofia tubular con infiltrado inflamatorio crónico y algunas zonas de exudación leucocítica (figuras 4, 5 y 6).



Figura 4. Se observan 2 glomerulos con moderada proliferación endotelio-mesangial e intensa proliferación fibroepitelial en forma de semiluna que comprime el ovillo glomerular (HE x 350).

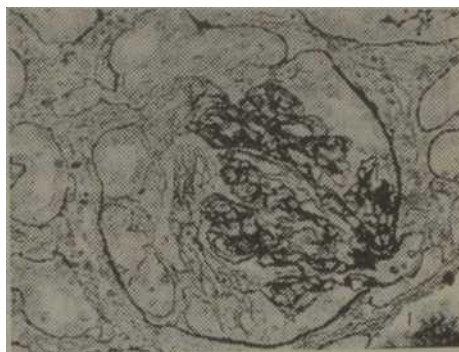


Figura 5. Vista de acercamiento para resaltar la semiluna fibroepitelial que comprime el ovillo y destruye el glomerulo (coloración de plata x 750).

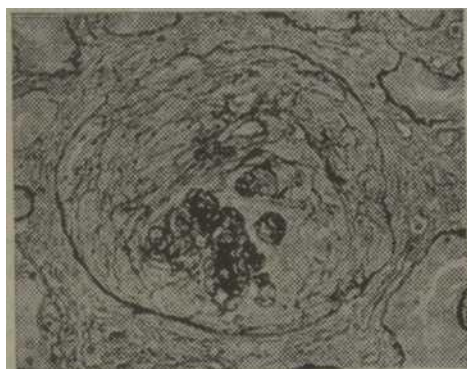


Figura 6. Glomerulo prácticamente obliterado por una gran semiluna fibroepitelial (coloración de plata x 800).

El enfermo desarrolló seguidamente un episodio de sepsis grave generalizada a *pseudomonas aureoginosa* que se comportó como una anuria hipercatabólica, lo cual, además de requerir un incremento en el régimen de diálisis y el uso combinado de antimicrobianos, impidió la utilización en esos momentos de terapéutica triple inmunosupresora (prednisona + azathioprina + dlcumarínicos) para la afección renal de base.

En enero de 1982, el enfermo ya ha mejorado su cuadro general y comienza a presentar un aumento progresivo de la diuresis hasta que finalmente en marzo de 1982 tiene una insuficiencia renal crónica moderada con cifras de creatinina sérica de 5 mg/% y no requiere más soporte dialítico.

Evolutivamente el paciente ha ido recuperando de manera lenta su función renal sin terapéutica específica. Así, en septiembre de 1983 presentó creatinina sérica de 2,6 mg/% y un recuento de Addis con proteinuria y hematuria ligera; en junio de 1984 se encontraba totalmente asintomático. Está reincorporado laboralmente, aunque ahora sin exposición a los hidrocarburos y su estado humoral se mantiene en igual forma. Tiene un aclaramiento de creatinina endógena de 46,3 ml/min.

COMENTARIOS

Respuestas inmunes de diversas clases parecen estar implicadas en la génesis o en el mantenimiento de la mayor parte de formas de glomerulonefritis¹⁰ y aunque la relación que existe entre estos 3 casos y la exposición a hidrocarburos, bien puede ser pura coincidencia, queremos llamar la atención a esta posible asociación etiológica.

Zimmerman, en 1975, informó una frecuencia significativamente mayor de exposición a hidrocarburos en enfermos con glomerulopatías que en aquéllos afectados de otras formas de enfermedad renal.^{11,12}

Sólo 1 de nuestros enfermos padecía de una glomerulonefritis rápidamente progresiva (caso No. 3), entidad que ha sido frecuentemente correlacionada con los petroderivados,^{11,12,14-16} sin embargo, en ningún momento presentó signos de lesión pulmonar ni hemoptisis, lo que nos hace pensar que no se trataba de un síndrome de Goodspasture, además, la evolución ulterior de este enfermo también se contraponen con la usual de este síndrome, por lo que se consideró se trataba de una GNRP *idiopática*, aunque al carecer de inmunofluorescencia deja una incógnita al respecto.

A pesar de que los informes de la literatura señalan patrones histológicos de tipo proliferativos al hablar de esta posible concordancia etiológica con los hidrocarburos,⁸⁻¹¹ queremos significar que uno de nuestros casos mostraba una lesión no proliferativa (esclerosis global focal), lo cual pudiera explicarse si se tratara de una simple coincidencia, pero que también pudiera constituir el primer caso donde se informara este tipo de lesión glomerular inducida por hidrocarburos.

Para explicar la asociación entre la exposición crónica a hidrocarburos con glomerulopatías en el hombre, se ha invocado la interacción entre una nefrotoxicidad directa del agente lesivo y subsecuentemente una respuesta o daño inmune por el glomérulo.^{11,12}

Es evidente que el tipo, la cantidad, el tiempo y la duración de la exposición al antígeno implicado, son importantes. También lo son: la variedad, la adividez, la cantidad, el tiempo y la duración de la respuesta anticuerpo, el grado de activación del complemento, la participación leucocitaria, la deposición secundaria de fibrina, la actividad reticuloendotelial y probablemente, las variaciones en otros factores del huésped, que hasta ahora permanecían completamente ignorados.¹⁰ De acuerdo con esta hipótesis, pudiera desencadenarse así, la aparición de autoanticuerpos dirigidos contra la membrana basal glomerular o alveolar. Por otra parte, el insulto tóxico directo podría inicialmente afectar los túbulos y desencadenar la formación de anticuerpos que al interactuar y alterar el antígeno produjeran complejos inmunes que se depositarían en el glomérulo y darían origen a la lesión glomerular propiamente dicha.^{11,12,15}

Parece probable que un estado de relativa incompetencia en la eliminación de antígenos extraños y en presencia de antígeno suficiente para formar complejos inmunes, pueda estar subyacente en la gran mayoría de formas de enfermedad glomerular.¹⁰

Como la naturaleza química exacta de los solventes hidrocarbonados es aún desconocida, deben seguirse haciendo esfuerzos en este sentido, toda vez que en una sociedad industrializada debe esperarse una elevada exposición a estas sustancias.

Consideramos que estudios futuros podrían favorecer y brindar mayor claridad a estas interrogantes y ayudarnos a precisar si existe verdaderamente una categoría causa efecto en este fenómeno.

SUMMARY

Santa Cruz, P. L. et al.: *Glomerulonephritis and its possible association with hydrocarbons.*

In the last years, several drugs and chemical products have been pointed as toxic or potentially injurious for the kidney; most of them produces, more than glomerular affection, tubular damage. Recent reports called the attention on possible association between glomerular diseases and exposition to hydrocarbons and derivates from petroleum. Three clinical examples of primary glomerular disease, having as common element a long history of chronic exposition to hydrocarbons, are presented. At light microscopy, one of the patients showed mesangial proliferative glomerulonephritis; other patient presented total focal glomerulosclerosis and the third one developed diffuse endo— and extracapillary proliferative glomerulonephritis, because its behave was as a rapidly Progressive syndrome. Present hypothesis on possible causal relationship between glomerular affection and continuous exposition to derivates from petroleum, are reviewed, Further deepen studies, in order to determine true overtaking of this possible pathogenic concordance, are suggested.

RÉSUMÉ

Santa Cruz, P. L. et al.: *Gloméruionéphrite et son possible association avec les hydrocarbures.*

Au cours des dernières années plusieurs drogues et produits chimiques ont été signalés comme toxiques ou en puissance nuisibles au rein; la plupart, plus qu'une affection glomérulaire, ce qu'ils produisent est une atteinte tubulaire. Des rapports récents ont attiré l'attention sur la possible association entre les maladies glomérulaires et l'exposition aux hydrocarbures et aux dérivés du pétrole. Dans ce travail il est présenté 3 exemples cliniques de maladie glomérulaire primaire, dont l'élément commun était une longue histoire d'exposition chronique aux hydrocarbures. A la microscopie de lumière, l'un des malades montrait une gloméruionéphrite proliférative mésangiale; le deuxième, une gloméruionéphrite globale focale, et le troisième a développé une gloméruionéphrite proliférative endocapillaire et extracapillaire diffuse, puisqu'elle s'est comportée comme un syndrome rapidement progressif. Une revue est faite des hypothèses actuelles sur le possible rapport étiologique entre l'affection glomérulaire et l'exposition soutenue aux dérivés du pétrole. Les auteurs suggèrent la réalisation d'études ultérieures plus larges, en vue de préciser la véritable portée de cette probable concordance pathogénique.

BIBLIOGRAFIA

1. *Santa Cruz, P. L.*: Correlación clinicopatológica de las glomerulopatías primarias. Trabajo de terminación de residencia. Ciudad de La Habana, Instituto de Nefrología, abril, 1979.
2. *Habib, R.*: Nefropatías glomerulares. En: Royer, Habib, Mathieu, Broyer. Nefrología pediátrica. Barcelona, Ed. Toray, 1975. P. 143.
3. *Hamburger, J.*: Foreword. In.: Kincaid-Smith, P.; Mathew, T. H.; Lovell Becker, E.: Glomerulonephritis. Morphology. Natural History and Treatment. Proc Int Symp (Melbourne). New York, Editores John Wiley and Sons, 1973. P. 5.
4. *Dixon, F. J.; C. B. Wilson*: Recent Advances in Immunology of Glomerulonephritis. Proc 6th. Int Congr Nephrol (Florence), Karger-Base, 1976. P. 60.
5. *Hamburger, J.*: Patogenia de las glomerulonefritis. En: Hamburger, J.; J. Crosnier, J. P. Grünfeld: Nefrología. T. 1. Barcelona, Ed. Toray, 1982. P. 534.
6. *Arce Bustabad, S. et al.*: Inmunología clínica. Algunas consideraciones, haciendo especial referencia a enfermedades autoinmunes y cáncer. La Habana, CNICM, MINSAP, 1984. P. 83.
7. *Ellis, A.*: Natural history of Bright's disease: clinical, histological and experimental observations. Lancet 1:34, 1942.
8. *Hamburger, J.*: Nefrología. T. 1. Ed. Toray, Barcelona, 1967. Pp. 301 y 897.
9. *Black, D. A. K.*: Enfermedades del riñón. 2da ed. Barcelona, Ed. Espaxs, 1970. P. 232.
10. *Camerún, J. S.*: La Historia natural de la glomerulonefritis. En: Black D.; N. F. Jones: Enfermedades Renales. 3ra. ed. Ed. Espaxs, Barcelona, 1981. P. 373.
11. *Zimmerman, S. W. et al.*: Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. Lancet 2: 199, 1975.
12. *Von Schéele, C. et al.*: Nephrotic syndrome due to sub-acute glomerulonephritis. Association with hydrocarbon exposure? Am J Med Scand 200: 427, 1976.
13. *Belrne, G. J. et al.*: Idiopathic crescentic glomerulonephritis. Medicine 56: 349, 1977.
14. *Erickson, S. B. et al.*: Use of combined plasmapheresis and Immunosuppression in the treatment of Goodpasture's syndrome. Mayo Clin Proc 54: 714, 1979.
15. *Pérez García, A. et al.*: Síndrome de Goodpasture. Dos nuevos casos. Posible acción de sustancias en su desarrollo. Rev Clin Esp 156: 203, 1980.
16. *Heaf, J. G. et al.*: Treatment and Prognosis of extracapillary glomerulonephritis. Nephron 35: 217, 1983.

Recibido: 26 de noviembre de 1984

Aprobado: 8 de enero de 1985

Dr. Pedro L. Santa Cruz

Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech"

Unidad de Nefrología

Carretera Central (Oeste) s/n

Camagüey

Cuba