

Daño renal agudo por necrosis tubular aguda con dismorfismo eritrocitario: Reporte de caso y revisión

Rubio-Reynoso Ricardo, Chávez-Iñiguez Jonathan Samuel, López-Iñiguez Alvaro, Valerdi-Contreras Lorena, Martín-Nares Eduardo, Ontiveros-Mercado Heriberto y Castro-Gallegos Estefanía.

Autor para correspondencia

Ricardo Rubio Reynoso. Domicilio: Gonzalo Fernández de Oviedo 2676, Colonia Jardines de la Paz. C.P. 44860, Guadalajara, Jalisco MX. Teléfono celular: (044) 3312650162.
Contacto al correo electrónico: ricardo.rubio.28@gmail.com

Palabras clave: Daño renal agudo, dismorfismo, necrosis tubular aguda, sedimento urinario.

Keywords: Acute kidney damage, acute tubular necrosis, dysmorphism, urinary sediment.



Daño renal agudo por necrosis tubular aguda con dismorfismo eritrocitario: Reporte de caso y revisión

Rubio-Reynoso R^a, Chávez-Iñiguez JS^a, López-Iñiguez A^b, Valerdi-Contreras L^b, Martin-Nares E^b, Ontiveros-Mercado H^b, Castro-Gallegos E^b

Resumen

En el daño renal agudo el sedimento urinario ayuda a discriminar entre daño prerrenal y necrosis tubular aguda. Ningún índice predictor de necrosis tubular aguda, basado en sedimento urinario toma en consideración las alteraciones en la morfología del eritrocito. El dismorfismo eritrocitario en necrosis tubular aguda es infrecuente.

Presentamos el caso de masculino de 31 años que acude por dolor abdominal y vómitos. En sus antecedentes de relevancia con alcoholismo y tabaquismo. Niega enfermedades crónicas. A la exploración inicial con presión arterial de 85/40 mmHg, frecuencia cardíaca de 116 lpm y taquipnea. Estaba deshidratado, con patrón respiratorio de Kussmaul y a la auscultación con estertores crepitantes basales. Tenía peristalsis disminuida y abdomen doloroso generalizado. Se integró diagnóstico de cetoacidosis diabética, neumonía comunitaria y pancreatitis.

A pesar de la reanimación hídrica, insulina en infusión intravenosa y antibióticos, persistió con acidosis metabólica y presentó deterioro respiratorio requiriendo de ventilación mecánica. El daño renal continuó con incremento de la creatinina, oliguria, persistencia de la acidemia e hiperkalemia, por lo que requirió terapia de sustitución renal con hemodiálisis. En el sedimento urinario presentó dismorfismo eritrocitario de más del 95% por lo que se sospechó de hematuria “glomerular”. El abordaje “inmunológico” se reportó negativo. Se realizó biopsia renal en la que se reportó necrosis tubular aguda, sin alteraciones glomerulares. A los 8 días y después de 4 sesiones de hemodiálisis, la creatinina se reportó en 1.02 mg/dL, a los 30 días presentó creatinina normal.

Palabras clave: Daño renal agudo, dismorfismo, necrosis tubular aguda, sedimento urinario.

Acute kidney damage by acute tubular necrosis with erythrocyte dysmorphism: Case report and revision

Abstract

In the acute kidney damage the urinary sediment helps to discriminate the damage between pre-renal and acute tubular necrosis. No predictor index of acute tubular necrosis based on urinary sediment takes into account the alterations in the morphology of the erythrocyte. The erythrocyte dysmorphism in acute tubular necrosis is not frequent. We present the case of a 31 years old male who attends because of abdominal pain and vomiting. In his background, alcoholism and smoking. Denies chronic diseases. After the examination, arterial blood pressure of 85/40 mmHg, heart rate of 116. He was dehydrated, with Kussmaul breathing and basal crepitant rales with diminished peristalsis, generalized abdominal pain. With the following diagnoses: diabetic ketoacidosis, community-acquired pneumonia and pancreatitis. The patient is treated with rehydration, IV insulin and antibiotics. Blood glucose levels normalize but the patient continued with metabolic acidosis and began a respiratory deterioration requiring mechanical ventilation. In spite of the reanimation, the creatinine increased, presenting oliguria, acidemia and hyperkalemia. He is treated with hemodialysis, solving the metabolic acidosis. The creatinine continues increasing. The urinary sediment presents erythrocyte dysmorphism in more than 95%. Raising the suspicion of glomerular hematuria but the immunological approach reports negative. A kidney biopsy reports acute tubular necrosis, without glomerular alterations. After 8 days of admission and 4 sessions of hemodialysis, the creatinine is reported in 1.02g/dl. After 30 days the patient shows normal levels of creatinine.

Key words: Acute kidney damage, acute tubular necrosis, dysmorphism, urinary sediment.

a. Servicio de Nefrología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, MX.

b. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Ricardo Rubio Reynoso. Domicilio: Gonzalo Fernández de Oviedo 2676, Colonia Jardines de la Paz. C.P. 44860, Guadalajara, Jalisco MX. Teléfono celular: (044) 3312650162. Contacto al correo electrónico: ricardo.rubio.28@gmail.com

Introducción

El Daño Renal Agudo (DRA) se define como el aumento de creatinina sérica (CrS) $>0.3\text{mg/dL}$ o disminución del gasto urinario 0.5 mL/kg/h por 6–12 horas acorde a las guías KDIGO.¹ Este puede producir retención de productos nitrogenados, disregulación del volumen extracelular y de electrolitos. La mortalidad puede llegar hasta el 50% en aquellos pacientes que necesitan Terapia de Reemplazo Renal (TRR).² Diversos biomarcadores séricos y urinarios se han estudiado con el fin de reconocer aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar DRA, necesidad de TRR y probabilidad de muerte; un biomarcador urinario, barato y accesible es el Sedimento Urinario (SU), el cual pudiera orientar acerca de la etiología, ayuda a discriminar entre daño funcional o prerrenal y un daño estructural o Necrosis Tubular Aguda (NTA); esta última, orienta la presencia de células epiteliales tubulares renales y cilindros granulosos. Basados en SU se han desarrollado varios índices predictores de NTA, entre ellos los realizados por Perazella y cols., y Chawla y cols., teniendo un Área Bajo la Curva (ABC) entre 0.71 y 0.74 respectivamente.^{3,4} Sin embargo ninguno de estos índices toma en consideración las alteraciones en la morfología del eritrocito. Encontrar dismorfismo eritrocitario en el SU de

pacientes con NTA es infrecuente y ha sido descrita únicamente en reportes de caso. La razón por la cual se altera la morfología del eritrocito en NTA es debido a que se requieren de 2 mecanismos de daño, el primero mecánico, a nivel de la membrana basal glomerular, y el segundo por los cambios osmóticos y en el pH en los diferentes segmentos tubulares.⁵ Este SU el cual tiene un valor diagnóstico fundamental en las patologías glomerulares.

Presentación de caso

Se trata de hombre de 31 años quien acude por presentar dolor abdominal y vómitos. Refiere que tres semanas previas comienza con poliuria, polidipsia y pérdida de peso no cuantificada sin acudir al médico o recibir manejo. Una semana después se agrega vómito de contenido gastrobiliar y dolor abdominal generalizado. Posteriormente se agregan escalofríos y diaforesis. Refiere una glucemia capilar de 200 mg/dL . Dos días previos al ingreso hospitalario acude a urgencias donde es internado por crisis hiperglucémicas recibiendo tratamiento no especificado y firma alta voluntaria tras leve mejoría sintomática. El día de su ingreso empeora, presentando fatiga incapacitante y calambres en ambas piernas por lo que acude a al Hospital Civil de Guadalajara

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

Parámetro	Resultado	Valor de referencia	Parámetro	Resultado	Valor de referencia	Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Hb	14.1 g/dL	12.2-18.1	P	4.4 mg/dL	2.7-4.5	PCR	3.5 ng/l	0.5-10.5
Hto	42%	37.7-53.7%	Albúmina	3.2 g/dL	3.5-5	Coombs	Negativo	0-160
Leucocitos	4.7 miles/ μL	4.6-10.2	ALT	14 U/L	10-40	Lipasa	865 U/L	0-160
Plaquetas	149 miles/ μL	142-424	AST	23 U/L	10-50	Amilasa	163 U/L	23-85
Cr-S	3.05 mg/dL	0.5-1.2	DHL	160 U/L	91-190	Ac anti-VIH	0.12 S/CO	NR
Urea	89 mg/dL	15-39	FA	116 U/L	53-128	Ac anti-VHB	0.30	NR
BUN	32 mg/dL	6-20	BT	1.5 mg/dL	0.4-1.2	Ac anti-VHC	0.35	NR
Glucosa	998 mg/dL	60-125	TP	9.5 segundos	9.5-13	ANA	Negativo	Negativo
pH	7.03	7.35-7.45	TTPa	18 segundos	25.5-35	p-ANCA	Positivo 1:10	
HCO_3^-	4.5 mEq/L	23-28	Fibrinógeno	771 mg/dL	200	c-ANCA	Negativo	Negativo
Lactato	1.2 mmol/L	>1	C3	97 mg/dL	88-252	Mieloperoxidas	Negativo	Negativo
K^+	3.9 mmol/L	3.5-5.1	C4	23 mg/dL	12-72	Proteinasa	Negativo	Negativo
Na^+	129 mmol/L	135-145	Procalcitonina	4.5 ng/mL	≤ 0.5	Ac anti-MBG	Negativo	Negativo
Ca^{++}	8.9 mmol/L	8.4-10.2	VSG	46 mm/h	≤ 15	Ac anti-DNA	Negativo	

Hb, hemoglobina; Hto, hematocrito; Cr-S, creatinina sérica; ALT, alanina transferasa; AST, aspartato transferasa; FA, fosfatasa alcalina; BT, bilirrubinas totales; TP, tiempo de protrombina; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activada; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCR, proteína C reactiva; Ac anti-VIH, anticuerpos anti-Virus de la Inmunodeficiencia Humana; Ac anti-VHB, anticuerpos anti-Virus de la Hepatitis B; Ac anti-VHC, anticuerpos anti-Virus de la Hepatitis C; Ac anti-MBG, anticuerpos anti-Membrana Basal Glomerular; NR, no reactivo.

Tabla 2. Examen general de orina

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
pH	5.5	5.5-7
Densidad	1.018	1.10-1.03
Esterasa leucocitaria	25 leu/uL	Negativo
Nitritos	Negativo	Negativo
Proteínas	150 mg/dL	Negativo
Glucosa	100 mg/dL	Negativo
Cetonas	5 mg/dL	Negativo
Sangre	250 hem/uL	Negativo
Leucocitos	2-4 x campo	Negativo
Eritrocitos isomórficos	1-2 campo	Negativo
Eritrocitos dismórficos	Más de 100 x campo	Negativo
Cilindros granulosos	3	Negativo
Células tubulares renales	Ausentes	Negativo
Bacterias	Moderadas	Negativo

“Fray Antonio Alcalde”.

En sus antecedentes relevantes existe alcoholismo durante 10 años consumiendo 3 cervezas al día y tabaquismo de 15 años de evolución consumiendo 5 cigarros al día. Niega diagnóstico previo de enfermedades crónicas.

Lo relevante a la exploración física es que presenta presión arterial de 85/40 mmHg, frecuencia cardíaca de 116 latidos por minuto con mal estado de hidratación, con respiración tipo Kussmaul, estertores crepitantes basales en hemitórax derecho. Peristalsis disminuida y abdomen doloroso a la palpación profunda generalizado.

A su ingreso, sus exámenes de laboratorio (Tabla 1) con criterios de cetoacidosis diabética severa (pH 7.03 y HCO_3^- 4.5 mmol/L), con neumonía adquirida en la comunidad, además de clínica de pancreatitis (dolor típico y lipasa de 865 mg/dL). En cuanto a la función renal, fenotípicamente con DRA (CrS 3.05mg/dL y BUN 32) estimada una TFG 26 mL/min MDRD-4. Inician reanimación hídrica con cristaloideos (salina 0.9%) a 30 mL/kg, insulina en infusión IV, antibióticos (ceftriaxona y claritromicina) para neumonía.

Las glucemias se normalizan en las primeras 48 horas, sin embargo continúa con acidosis metabólica con brecha aniónica elevada y comienza con deterioro respiratorio requiriendo de ventilación mecánica asistida y controlada por volumen (tidal 450 mL) PEEP 5 cmH₂O, relación I/E 1:3, Flujo 4 L/min, FiO₂ 40%. A pesar de la reanimación adecuada (PAM >70 mmHg) la CrS se incrementó, comienza con oliguria, persiste la acidemia e hiperkalemia, por lo que se

inicia TSR con hemodiálisis (HD) intermitente. A partir de la primera sesión de HD, se resuelve la acidosis metabólica.

A las 72 horas de su hospitalización, la hemoglobina desciende significativamente (3 g/dL), descartan hemólisis (Coombs directo negativo, DHL, bilirrubinas y haptoglobinas normales). Tomografía de tórax simple, con consolidación en base derecha.

A pesar de HD sin eventualidades, la CrS sigue elevándose (hasta 10.2 mg/dL). El SU en 2 muestras de día alternos e interpretadas por 2 expertos diferentes destaca en ambas la presencia de hematuria microscópica (Tabla 2), con dismorfismo eritrocitario de más del 95% (campo 100x). Levanta la sospecha de hematuria “glomerular” el abordaje “inmunológico” se reporta negativo (Tabla 1). Se realiza biopsia renal (interpretada por patólogo renal) con NTA, sin reportar alteraciones glomerulares (Figuras 2, 3, 4, 5).

Posteriormente, se complica con neumonía asociada a ventilador y cultivos positivos para *A. baumannii*, se escala terapia antibiótica a base de tigeciclina y rifampicina. A los 8 días de hospitalización, la CrS comienza a disminuir (hasta 1.02 g/dL), la uresis mejora, se corrigen las alteraciones electrolíticas, por lo que después de 4 sesiones de HD se interrumpe. Completa tratamiento antibiótico y se egresa asintomático. Posterior a 30 días del egreso en consulta externa de Medicina Interna presenta función renal normal (CrS 0.91 mg/dL) y proteínas en orina de 24 horas de 250 mg.

Discusión

La hematuria microscópica puede clasificarse de acuerdo a su procedencia, de origen glomerular o no glomerular. En 1979, *Birch y Fairley* reportaron que esta diferenciación puede realizarse a través de la morfología de los eritrocitos (RBC), mediante la microscopia de contraste de fases. Ellos clasificaron dos tipos de eritrocitos, aquellos con forma

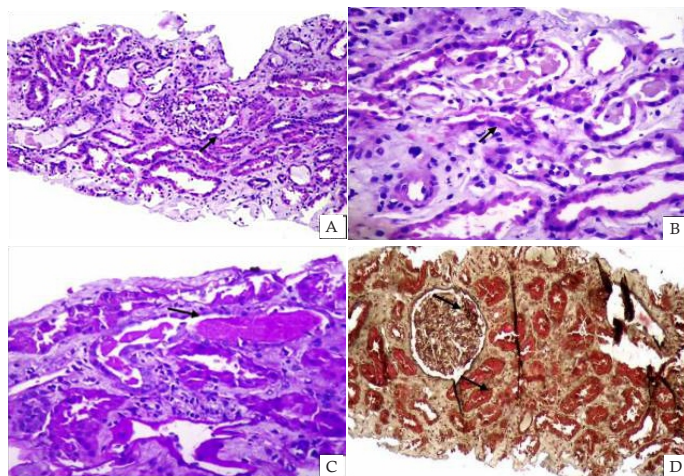


Figura 1. A. Hematoxilina y Eosina (HyE). Glomérulos se observan 6, ninguno esclerosado, sin expansión mesangial, capilares con luces abiertas, discretamente congestivos y membranas basales de aspecto normal (PAS y Jones), sin duplicación, ni glomerulitis. No se observa necrosis ni lesiones proliferativas. B. HyE. Túbulos. Con citoplasma tumefacto sin atrofia, con esfacelación difusa del borde en cepillo y focalmente con fenómeno de no sustitución. Las luces de los túbulos presentan cilindros celulares. C. PAS. Con citoplasma tumefacto sin atrofia, con esfacelación difusa del borde en cepillo y focalmente con fenómeno de no sustitución. Las luces de los túbulos presentan cilindros celulares. D. Masson. Intersticio, evaluado con tricrómico de Masson, no exhibe fibrosis, presenta infiltrado inflamatorio mononuclear difuso escaso, menor al 10%. Vasos: con luces permeables, paredes íntegras, sin vasculitis.

redondeada (isomórficos) y aquellos con irregularidades en su contorno (dismórficos). Observaron que la presencia de eritrocitos dismórficos (dRBC) predicen un origen glomerular.⁶ Otros autores reportan resultados controversiales, en parte, debido a la falta de estandarización de las definiciones de “dismorfismo”, así como el porcentaje de eritrocitos dismórficos requeridos. *Crop* y *Rijke*, con el objetivo de encontrar un valor de corte porcentual de dRBC que pudiera aplicarse a la práctica clínica, estudiaron 134 pacientes con hematuria; encontraron que >40% dRBC tiene una sensibilidad del 100% para excluir que la hematuria es de origen urológico. Sin embargo, 78% de los pacientes con glomerulonefritis tenían <40% de dRBC. El valor de corte que tuvo mejor valor de predicción para discernir que la hematuria era de origen glomerular, fue 77.9%, con una ABC de 0.84, aumentaba a 0.86 si se agrega presencia de proteinuria.⁷

El mecanismo de formación de dRBC, no se conoce con certeza; se cree que las alteraciones en la forma del eritrocito son secundarias a los cambios osmóticos y en el pH que es sometido en los diferentes segmentos tubulares renales. Estudios *in vitro* han intentado simular estos cambios, algunos de ellos concluyen que no sólo es necesario los cambios osmóticos y que primero el eritrocito debe de sufrir un daño mecánico cuando pasa a través de la membrana basal glomerular y posteriormente, ser expuesto a los diferentes gradientes osmóticos y de pH en los distintos segmentos tubulares.^{5,8,9} *Kitamoto* y *Yide* en un estudio *in vitro*, observaron que para la formación de eritrocitos dismórficos es indispensable un pH 5 y osmolaridad de 1,000 mOsm/kg H₂O.¹⁰

El daño celular tubular renal durante la NTA es

consecuencia de niveles bajos de oxígeno que provocan acumulación intracelular de calcio, generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), activación de fosfolipasas y proteasas, depleción de ATP y en última instancia apoptosis. Dando como resultado muerte celular o alteraciones en la adhesión célula-célula, causando su descamación.^{11,12} Los mecanismos fisiológicos de reconocimiento y eliminación de eritrocitos de la circulación son en gran parte por el estrés oxidativo. Las reacciones Redox de la hemoglobina son una fuente importante de ROS en los eritrocitos; estas reacciones aumentan en situaciones de hipoxia, debido a la interacción de la hemoglobina, con una proteína de membrana llamada banda 3, crítica para la generación de cambios en la morfología de la membrana del eritrocito.¹³ Considerando lo anterior, un mecanismo hipotético por el cual el eritrocito en NTA sufre cambios en la morfología de la membrana, es en primera, al daño por ROS generados localmente por la célula tubular renal, así como fosfolipasas y proteasas, provocando alteraciones en las proteínas de membrana eritrocitaria y en segundo lugar, confiriéndole a esta membrana eritrocitaria una mayor susceptibilidad a los cambios osmóticos y del pH.

En este caso, posterior a lograr un estado hemodinámico óptimo, alcanzar parámetros clínicos gasométricos, ajuste de medicamentos potencialmente nefrotóxicos y el apoyo con HD, la CrS continuó elevándose, con los hallazgos en dos SU con >95% de dRBC y la presencia de proteinuria, la probabilidad de una enfermedad glomerular era alta, por esta evolución en un contexto renal “rápidamente progresivo”, se realizó biopsia renal, la cual reporta ninguna alteración glomerular. Finalmente un diagnóstico renal de NTA con eritrocitos dismórficos.

Referencias bibliográficas

1. Kidney International Supplements (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.
2. Schiff H. Renal Recovery from Acute Tubular Necrosis Requiring Renal Replacement Therapy: A Prospective Study in Critically Ill Patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(5):1248
3. Perazella MA. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1615–1619, 2008.
4. Chawla LS. Urinary Sediment Cast Scoring Index for Acute Kidney Injury: A Pilot Study. *Nephron Clin Pract*. Nov 2008; 110(3): c145–c150.
5. Rath B. What makes red cells dysmorphic in glomerular haematuria? *Pediatr Nephrol*. 1992 Sep; 6(5):424-7.
6. Birch DF, Fairley KF et al. Haematuria: glomerular or non-glomerular. *Lancet* 1979; ii: 845-6.
7. Crop MJ, Rijke YB et al. Diagnostic Value of Urinary Dysmorphic Erythrocytes in Clinical Practice. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c203–c212.
8. Ye RG, Mao XL et al. Mechanism of urinary erythrocyte deformity in glomerular diseases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1994 Feb; 33(2):77-9.
9. Schramek P, Moritsch A et al. In vitro generation of dysmorphic erythrocytes. *Kidney Int*. 1989 Jul; 36(1):72-7.
10. Kitamoto Y, Yide C et al. The Mechanism of Glomerular Dysmorphic Red Cell Formation in the Kidney. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1992, 167, 93-105
11. Kaushal GP, Basnakian AG et al. Apoptotic pathways in ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2004; 66(2):500.
12. Koivisto A, Pittner J et al. Oxygen-dependent inhibition of respiration in isolated renal tubules by nitric oxide. *Kidney Int*. 1999;55(6):2368.
13. Rifkind JM. Hemoglobin Redox Reactions and Red Blood Cell Aging. *Antioxid. Redox Signal*. 18, 2274–2283.