

Glomerulonefritis rápidamente progresiva en el tratamiento antituberculoso

E. Sánchez Casado, J. J. Cubero, J. L. Pizarra, F. Caravaca, M. Arrobas*

Resumen

Presentamos 2 casos de fracaso renal agudo durante el tratamiento antituberculostático continuo y diario con rifampicina, isoniacida y ethambutol a los 5 días y 30 días, respectivamente, de su comienzo. La biopsia renal mostró en ambos casos lesiones características de glomerulonefritis rápidamente progresiva con un porcentaje de semilunas superior al 90 %. En la inmunofluorescencia aparecieron depósitos granulares mesangiales de IgG y C3 y en menor proporción de IgA.

En los 2 casos apareció hemoptisis y la evolución fue hacia el éxitus a los 20 días en un caso y entrada en un programa de hemodiálisis en el segundo caso. En la literatura, solamente se ha descrito 1 caso de glomerulonefritis rápidamente progresiva durante el tratamiento antituberculoso. El espectro de las lesiones renales que ocurren durante la terapia antituberculosa puede ser más amplio del que se ha descrito clásicamente.

PALABRAS CLAVE: Fracaso renal agudo. Rifampicina. Glomerulonefritis extracapilar.

Rapidly progressive glomerulonephritis during antituberculous therapy

We describe 2 cases of acute renal failure during continuous, daily antituberculous therapy with rifampicin, isoniazid and ethambutol in the 5th and 30th day after its beginning. Renal biopsy showed lesions characteristic of rapidly progressive glomerulonephritis with extensive crescents of over 90 % and minor interstitial changes. Immunofluorescence revealed a granular mesangial deposit of IgG and C3 and a minor deposit of IgA.

Both cases presented hemoptisis and the first patient died 20 days after biopsy whilst the second patient was included in a hemodialysis programme. There is only 1 case in the above mentioned literature of rapidly progressive glomerulonephritis during antituberculous therapy. The spectrum of renal lesions occurring during antituberculous therapy, particularly in association with rifampicin, may be wider than was previously suspected.

* Servicio de Nefrología. Hospital Insalud. Badajoz.

KEY WORDS: Acute renal failure. Rifampicin. Extracapillary Proliferative Glomerulonephritis.

Introducción

En ausencia de obstrucción ureteral o necrosis papilar, el fracaso renal agudo en pacientes tuberculosos ha sido asociado a reacciones a medicamentos, en especial la rifampicina. Clásicamente, la lesión renal era túbulo-intersticial y siempre en el tratamiento discontinuo de la droga.

Ultimamente, sin embargo, se han descrito lesiones glomerulares y en el tratamiento no discontinuo con rifampicina.

En este trabajo describimos dos casos con fracaso renal agudo durante el tratamiento tuberculoso continuo, con glomerulonefritis extracapilar y mala evolución.

Primer caso

Enfermo de 65 años de edad, con antecedentes de lesión pulmonar hace 50 años, y bronquitis de repetición. Hace 2 años al realizar una radiografía de tórax le preguntaron si era minero. Desde la lesión pulmonar, que no recuerda con qué se trató, se ha encontrado bien durante todos estos años, a excepción de las bronquitis ya referidas que desaparecían sin complicaciones y sin hemoptisis con un tratamiento convencional, hasta hace 15 días en que vuelve a presentar tos y expectoración no hemoptoica y sin fiebre. Fue visto a radioscopia y ante la sospecha de reactivación de una tuberculosis pulmonar se empezó a tratar con rifampicina 600 mg/día, isoniacida 300 mg/día y ethambutol 800 mg/día. A los 6 días de empezar este tratamiento, debe suspenderlo debido al mal estado general, anorexia sin fiebre, polaquiuria, disuria, oliguria y dolores en ambas fosas renales.

Va al médico, quien observa unos riñones aumentados de tamaño sin hidronefrosis y con retardo muy marcado en la eliminación del contraste y una radiografía de tórax con un patrón intersticial bilateral. En vista de ello, viene a urgencias del Hospital, donde destaca un hematocrito de 39 %, leucocitos 6.500 (C-1, S-87, L-IO, M-2), urea 318 mg/%, creatinina 15,4 mg/%, K 5,7 mEq/l, bicarbonato 14,7 mEq/l y orina: Proteínas 3,8 gr/l, hematíes 80/c, leucocitos 7/c. En la exploración, destaca un mal estado general, estertores crepitantes en bases, dolor muy vivo a la palpación en ambos hipocondrios y a la puñopercusión renal bilateral y ligeros edemas maleolares. Tensión arterial 150/90.

La electroforesis de las proteínas en el suero mostraba una disminución moderada de la albúmina, con el resto de las inmunoglobulinas normales y sin picos monoclonales. No existían signos de hemólisis y los tests de la función hepática eran normales.

La ecografía mostraba unos riñones aumentados de tamaño sin dilataciones pélvicas ni calicilares. La radiografía de los senos paranasales era normal. El electrocardiograma mostraba un ritmo sinusal, con un hemibloqueo anterior, sobrecarga del ventrículo izquierdo y eje eléctrico izquierdo.

Fue introducido en hemodiálisis de urgencia, con lo que el estado general mejoró, aunque entonces, por primera vez y hasta su éxitus 12 días más tarde, presentó esputos hemoptoicos. Al tercer día de su ingreso, presentó disnea y apareció en la radiografía de tórax un patrón de afectación intersticio-alveolar bilateral sugestivo de hemorragia pulmonar (fig. 1), que no mejoraba con la ultrafiltración de la hemodiálisis, por lo que se trasladó a la UVI, donde se instauró respiración artificial positiva. En varias ocasiones volvió a presentar esta afectación en las radiografías con caída del hematocrito.

Las baciloscopias repetidas fueron negativas y el examen del esputo no evidenciaba macrófagos cargados con hemosiderina. Se realizó una biopsia renal, en la que no crecieron gérmenes. En microscopia óptica aparecieron 23 glomérulos, 20 de los cuales mostraron semilunas epiteliales extensas sin que se acompañaran de proliferación endocapilar. La mayoría de los penachos glomerulares de estos 20 glomérulos exhibían amplias zonas de colapso isquémico. En los 3 glomérulos restantes se advirtieron lesiones glomerulares de carácter escleroso y segmentario. El intersticio mostró áreas esclerosas con abundantes túbulos en atrofia incipiente (fig. 2).

En los vasos había fibrosis intimal de carácter segmentario e intensidad notable. En la inmunofluorescencia se reveló un depósito granular mesangial de IgG y C3, en menor proporción de IgA que también aparecía en los túbulos. No fue posi-

ble realizar la tinción de anticuerpos anti-rifampicina (fig. 3).

En vista del mal pronóstico, se trató al enfermo con bolos de metilprednisolona durante 3 días, Genoxal 2 mg/kg/día y plasmaféresis (10), sin que se obtuviese mejoría, falleciendo el enfermo a los 12 días de su ingreso y obteniendo una biopsia de pulmón postmortem que dio el siguiente resultado: "Las estructuras bronquiales presentan un epitelio conservado con áreas de transformación escamosa. Llama la atención el componente inflamatorio presente especialmente en los espacios alveolares, cuya luzes están dilatadas y ocupadas por fibrina, abundantes polinucleares, juntos con material hemático. No se evidencia granuloma y las paredes vasculares que se reconocen en el tejido están bien conservadas. Existen áreas hemorrágicas recientes sin evidencia de depósitos hemosiderínicos histiocitarios en su entorno. Paredes alveolares "borradas" por el denso infiltrado polinuclear existente. Juicio clínico: Neumonitis y hemorragias parenquimatosas recientes de origen iatrogénico".

Durante toda su estancia en el Hospital, la anuria fue total, como se describe con frecuencia en la literatura (8).

Segundo caso

Paciente de 50 años de edad, remitido desde un centro de enfermedades del tórax donde había sido tratado con medicamentos específicos (rifampicina e isoniácida) por tuberculosis pulmonar. Después de 2 meses de tratamiento, comenzó con astenia, anorexia, vómitos y algias difusas. También se acompañó de epigastralgias, pirosis, hematemesis, melenas, esputos hemoptoicos y anuria.

En la analítica, observaron un aumento muy importante de la retención nitrogenada, por lo que lo enviaron para estudio y tratamiento.

En la exploración, destacaba un enfermo asténico, con ingurgitación yugular ++. Tonos cardíacos normales y estertores crepitantes en la zona media del hemitórax izquierdo.

Hepatomegalia de un través y dolor a la palpación en el epigastrio, así como a la puñopercusión renal.

En la analítica, se evidenció BUN 160 mg/%, creatinina 12,6 mg/%, ácido úrico 11,2 mg/%, calcio 7,4 mg/%, potasio 5,7 mEq/l, cloro 85 mEq/l, antígeno Australia negativo, ANA + 1/40; fenómeno LE negativo. Hematocrito 18 %. Proteinograma sérico: PT 5,2 gr/%, albúmina 2,05 gr/%, gammaglobulina y alfa-2 globulina ligeramente aumentadas. Orina: proteínas 2,3 gr/l, cilindros granulosos y hematíes 80 a 100 por campos. Radiografías de tórax: Lesiones sugerentes de tuberculosis antigua en vértice derecho. Patrón de afectación intersticio-alveolar bilateral (fig. 4).

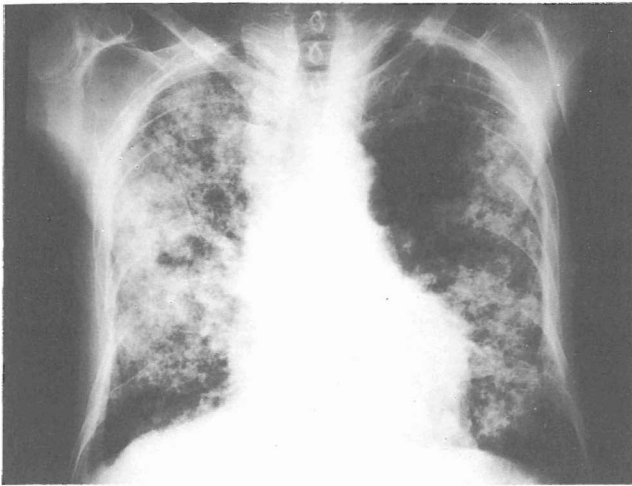


Fig. 1. Primer caso. Radiografía de tórax al tercer día.

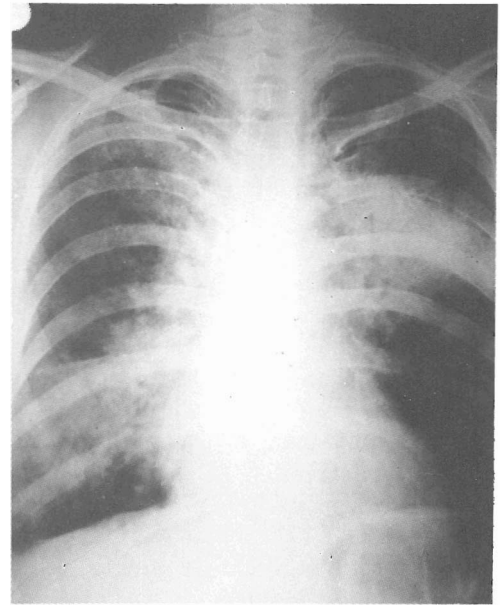


Fig. 4. Segundo caso. Radiografía de tórax.

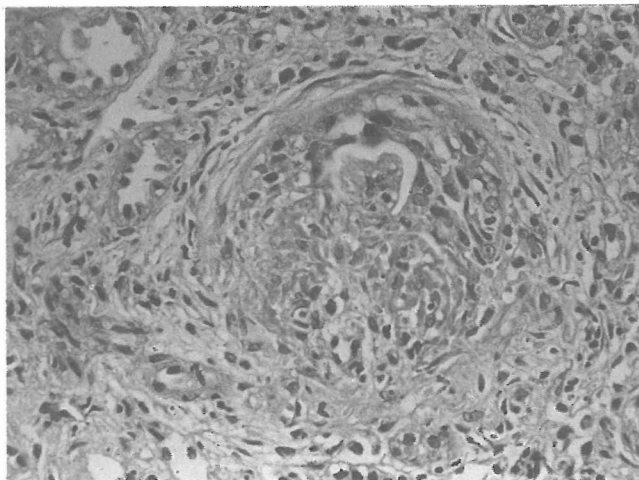


Fig. 2. Biopsia renal del primer caso. Microscopia óptica.

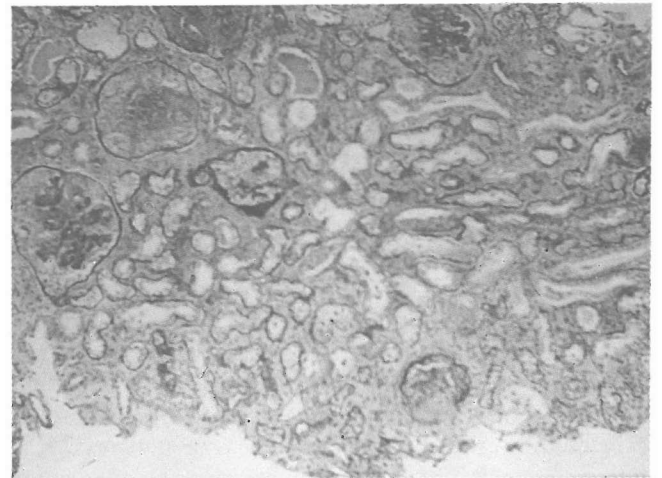


Fig. 5. Biopsia renal del segundo caso. Microscopia óptica.

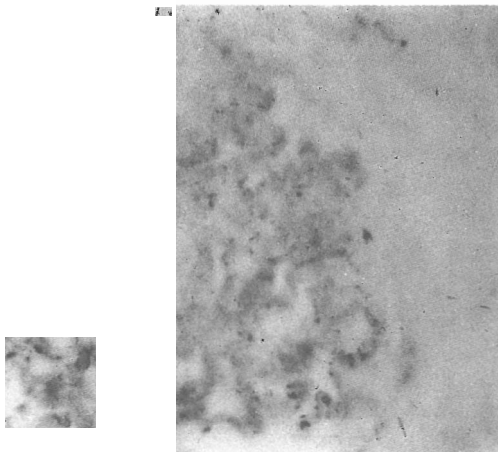


Fig. 3. Inmunofluorescencia renal. Primer caso.

Radiografía de esófago-estómago-duodeno: Se evidencia una úlcera gástrica.

Se comienza programa de hemodiálisis y a los

20 días presenta una pericarditis, por lo que se introduce en diálisis peritoneal desapareciendo aquella sin complicaciones.

A los 40 días del ingreso, se realizó una biopsia renal extrayendo un parénquima blando, friable de aspecto blanquecino, en el que existían 20 glomerulos con proliferación extracapilar en el 80 % estando algunos esclerosados. También se veían lesiones tubulares posnecróticas (fig. 5).

El enfermo mejora clínicamente y se incluye en un programa de diálisis periódica.

Discusión

Estos dos casos demuestran la existencia de un fracaso renal agudo debido a glomerulonefritis extracapilar en pacientes que estaban recibiendo terapia antituberculosa. Aunque no se puede asegurar definitivamente que la lesión glomerular sea debida al tratamiento por una droga, la asociación de estos dos acontecimientos en un paciente sin otra causa de glomerulonefritis rápidamente progresiva, hace esta conexión probable, aunque muy rara, ya que sólo hay descrito 1 solo caso en la literatura (1). La rifampicina fue probablemente el agente causante, ya que la nefrotoxicidad de esta droga ha sido muy bien documentada (2-6), mientras que la isoniazida y el etambutol han sido muy raramente implicados como causa de fracaso renal agudo (FRA) (7); incluso en algunos casos no han sido retirados del tratamiento, a pesar de lo cual ha mejorado el FRA (1, 9).

La rifampicina asociada a FRA ha sido revisada por Nessi (3), quien resume las características más salientes en 36 casos publicados. El tratamiento intermitente o discontinuo con rifampicina era un hecho común a la mayoría de los casos, pero no en todos (11). El fallo renal no parecía estar relacionado con la dosis de la droga ni con el título de anticuerpos anti-rifampicina. Se hicieron biopsias renales en 13 casos, uno de los cuales fue normal y el resto presentaban lesiones tubulointersticiales en grado variable. No se encontraron lesiones glomerulares en ninguno de estos casos.

Sin embargo, últimamente se han encontrado alteraciones glomerulares en relación con la rifampicina. Gabow (4) encuentra una proliferación mesangial moderada y Neurgaten (12) ve, al microscópico electrónico, una fusión de los podocitos y depósitos mesangiales, con un síndrome nefrótico florido. También podemos añadir que Lamberke (13) describe una proliferación mesangial en el 27 % de 30 biopsias con nefritis intersticial aguda secundaria a drogas que no eran rifampicina.

También es extraño que exista en el primer caso una inmunofluorescencia positiva. Sin embargo, coincide con el único caso descrito de asociación de rifampicina y glomerulonefritis rápidamente progresiva (1) en el que también aparecieron depósitos granulares de IgG, IgA y C3. Bausal (5) también describe 1 caso de glomerulonefritis asociada a rifampicina con depósitos glomerulares granulares de IgG, IgA, IgM y C3.

No creemos que las semilunas de las glomerulonefritis expuestas sean el resultado de inmunocomplejos secundarios a tuberculosis, ya que, en primer lugar, no estaba claro que la tuberculosis existiese en 1 caso y, además, que la nefritis asociada con la tuberculosis es predominantemente el resultado de una infección directa y también se

han implicado más raramente amiloidosis, proliferación mesangial y glomerulosclerosis.

Que la lesión ocurriese en el tratamiento continuo con rifampicina, en vez de intermitente, ha sido demostrado en casos anteriores (2).

Aunque no podemos demostrar que la glomerulonefritis rápidamente progresiva sea secundaria a una reacción por rifampicina, la secuencia temporal de los acontecimientos sin otros insultos nefrotóxicos hace que esta explicación sea una posibilidad real que sólo ha sido descrita en una ocasión (1).

También se sugiere un mecanismo de complejos inmunes para estas glomerulonefritis, por la presencia de complejos vistos al microscopio electrónico, en vez del mecanismo por hipersensibilidad que se atribuye cuando la lesión es solamente tubulointersticial y el tratamiento discontinuo.

Aunque no se han medido los niveles de anticuerpos anti-rifampicina, su correlación con la enfermedad renal no está clara, así como tampoco la dosis (3).

También es interesante destacar que la nefrotoxicidad por la rifampicina se ha descrito casi exclusivamente en pacientes con tuberculosis que también toman otras drogas antituberculosas. Esto sugiere un posible papel de las interacciones entre drogas en el inicio de la lesión renal.

En cuanto a la posible hemorragia pulmonar (figs. 1 y 4) que ocurrió en los 2 casos, se descartaron otras posibles etiologías mediante la realización de anticuerpos antimembrana basal, hernograma, ANA, biopsias de piel y de pulmón para descartar otros tipos de arteritis, síndrome de Goodpasture, síndrome de Wegener, L.E.D., síndrome de Churg-Straus, etc.

La patogénesis de ambas lesiones sigue sin aclararse, debido, por un lado, a la dificultad para distinguir una nefritis intersticial aguda de una necrosis tubular aguda. Se han sugerido mecanismos de hipersensibilidad por las alteraciones morfológicas y la transformación de los linfocitos en presencia de rifampicina (3). Sin embargo, en otros casos puede ser causado por la nefrotoxicidad o por el colapso circulatorio provocado por la rifampicina (4). Por otro lado, la presencia de depósitos glomerulares electrodensos sugieren un mecanismo humoral en la lesión glomerular (12). Se ha sugerido previamente que la liberación de antígenos tubulares, como consecuencia de la nefritis intersticial producida por la rifampicina, puede dar lugar a una glomerulonefritis sobreañadida por inmunocomplejos (4).

Recalamos los peligros de la rifampicina tanto en tratamiento continuo como discontinuo y su asociación a lesiones renales glomerulares, aunque en menor proporción que a las lesiones túbulo-intersticiales.:

Bibliografía

1. Hirsh, D. J.; Bia, F. J.; Kashgarian, M.; Bia, M. J.: Rapidly progressive glomerulonephritis during anti-tuberculous therapy. *Am. J. Nephrol.*, 3: 7-10, 1983.
2. Minnetti, L.; Barbiano di Belgiojoso, G.; Durante, A.; Scarizzi, A.; Surian, M.: Acute renal failure due to rifampicine (R-ARF). *Proc. Eur. Dial. Transplant Ass.*, 12: 210-217, 1976.
3. Nessi, R.; Bonoldi, G. L.; Redaelli, G.; di Filippo, G.: Acute renal failure after rifampicine: a case report and survey of the literature. *Nephron*, 16: 148-159, 1976.
4. Gabow, P. A.; Lacher, J. W.; Neff, T. A.: Tubulointerstitial and glomerular nephritis associated with rifampicin. *J. Am. Med. Ass.*, 235: 2.517-2.518, 1976.
5. Bausal, R. K.; Devasigamonie, S.; Moluar, Z.: Prolonged renal failure after rifampicine. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 116: 137-140, 1977.
6. Kleimknecht, D.; Hamberg, J. C., Decroise, G.: Acute renal failure after rifampicine. *Lancet* 1: 1.238-1.239, 1972.
7. Stone, W. 1.; Waldroun, J. A.; Diseon, J. H.; Primm, R. K.; Homs, R. G.: Acute diffuse interstitial nephritis related to chemotherapy of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 10: 164-172, 1976.
8. Gutiérrez, J. A.; Garbayo, A.; Pastor, L.; Madrez, J. L.; Barran, J.; González, C.; Muñoz, J. R.: Fracaso renal agudo por rifampicina. Glomerulopatía anórica secundaria a rifampicina. *Rev. Clin Esp.*, 149: 89-91, 1978.
9. Jan-Tse Cheng; Thomas Kahn: Potassium wasting and other renal tubular defects with rifampicin nephrotoxicity. *Am. J. Nephrol.*, 4: 379-382, 1984.
10. Arizabalage, P.; Torres, A.; Montolin, J.; Bergade, E.; Botey, A.; Puig, L.; Damell, A.; Revert, L.: Plasmapheresis treatment of idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Int. J. Artif. Organs*, 6: suppl. 1, 19-20, 1983.
11. Quibi, W.; Godwin, J.; Eknayan, G.: TOXIC nephropathy during continuous rifampicin therapy. *Sth. medoJ.*, 73: 791-792, 1980.
12. Neugarten, J.; Gallo, G. R.; Belwin, D. S.: Rifampicin-induced nephrotic syndrome and acute interstitial nephritis. *Am. J. Nephrol.*, 3: 38-42, 1983.
13. Laberke, H. G.; Bohle, A.: Acute interstitial nephritis - Correlation between clinical and morphologic findings. *Clin. Nephrol.*, 14: 263-273, 1980.