

NEFROPATIA BRUCEL·LAR

A. MARTÍNEZ CASTELAO, J. A. OLIVER ROTELLAR, C. SISO,
A. VINYES, M. CARRERA

INTRODUCCIÓ. — L'afectació renal en el curs de la Brucel·losi ha estat citada de fa anys per alguns autors.^{1, 2, 3} Però entre els parènquimes que es poden veure envoltats en el curs d'aquesta malaltia, la localització renal no era, sovint, descoberta. Fins fa pocs anys els informes sobre aquest aspecte procedien bé de peces de nefrectomia,^{4, 6, 7, 8, 9, 10, 11} bé de necròpsies.^{12, 13, 14, 15, 16}

Això no obstant, en algunes sèries aïllades s'esmenten freqüències d'afectació renal tan importants com la del 14 %, ¹⁷ fins el 25 %.¹⁸

El 1969 DUNEA i col·laboradors ¹⁹ han publicat dos casos d'afectació renal per «brucella suis», un d'ells amb persistència de proteïnúria important —fins 13,6 grs/24 h—, malgrat que el malalt havia rebut dos cicles de tractament amb estreptomícina i oxitetraciclina, i amb evidents signes clínics i anatomopatològics de malaltia renal crònica en la tercera biòpsia renal, practicada al tercer any del procés inicial, la qual va evidenciar un percentatge important de glomèruls totalment esclerosats.

Pel que fa a l'Estat espanyol BLANCO,²⁰ PATIÑO i altres autors ²¹ han descrit dos casos de nefropatia en el curs de la Febre de Malta. Un d'ells es tractava d'una Endocarditis Brucellar Ulcerosavegetant, amb afectació de la vàlvula aòrtica, acompanyada de miocarditis i infarts sèptics a la melsa.

Nosaltres només pretenem d'aportar un cas clínic més, d'un malalt diagnosticat de Brucel·losi, en el qual s'evidencià una nefropatia túbulo-intersticial.

DESCRIPCIÓ DEL CAS. — Es tracta d'un pacient mascle, de 28 anys, amb agènesi de la mà esquerra, i a qui se li havia practicat patelectomia esquerra als 17 anys. Referia ingestió de llet de cabra l'abril de 1977. Vuit dies abans d'ingressar a l'Hospital té febre alta, calfreds i cefa-

làlgia; aquest quadre és acompanyat de quatre o cinc deposicions líquides. Al cap de dos dies s'hi afegeixen dolor lumbar bilateral i emissió d'orina fosca. Aquesta simptomatologia persisteix encara sis dies després i el pacient ve a l'Hospital i hi roman ingressat (30-5-1977).

L'exploració física revela, en un pacient normotens, apirètic i, un estat general conservat, l'existència d'una hepatoesplenomegàlia a un cm dels vorells costals dret i esquerre respectivament.

Troballes de laboratori: V.S.G. 50 mm/1.^a hora. Leucòcits 4.500/mm³, amb 11 crossejats %. Hb 11 gr %, Ht 31 %; l'estudi d'anèmia hemolítica resulta negatiu. Urea plasmàtica 0,51 gr/l, creatinina pl. 2,6 mgr %, proteinúria de 0,84 gr/l i sediment urinari amb in comptables hematies/camp. Proteïnes totals 6,1 gr %, amb proteïnograma normal. Bilirubina total 0,7 mgr %, amb elevació de transaminases —GOT 109, GPT 151 mU/ml—, i LDH 902 mU/ml, essent negatius l'antigen i l'anticòs Austràlia. L'estudi d'Hemostàsia revela un descens en la xifra de plaquetes, 60.000/mm³, amb Quick de 57 % i descens dels factors V, VII i X; fibrinogen normal, amb elevació dels productes de degradació de la fibrina (P.D.F.) fins a 409,6 mgr/ml, i test de l'etanol i la protamina positius.

Les seroaglutinacions de *Brucella*, bacil típic i paratípic A i B, practicats en ingressar, resulten positives a títol 1/80 per la *Brucella mellitensis*, així com el test de Coombs indirecte de *Brucella*, positiu a aquesta amb títol 1/640. En tres hemocultius es detecta la presència de *Brucella mellitensis*. L'estudi de la medulla òssia mostra una medulla normocel·lular, amb una discreta plasmocitosi reactiva, el cultiu hi és negatiu. El coprocultiu és negatiu, i s'aïllen en els cultius d'orina 80.000 colònies/camp de *Proteus mirabilis* i 40.000 col/c de *Streptococcus faecalis*.

Altres exàmens practicats: antiestrep·tolisines —ASTO— i immunoglobulines normals, fenomen L.E., anticossos antinuclears i crioglobulines negatius. Estudis seriatos del sistema Complement (Clp, C4, C3 i factor B) normals.

Per les dades referides d'hemostàsia, compatibles amb una coagulació intravascular disseminada —C.I.D.—, s'inicia una terapèutica anticoagulant amb Heparina sòdica, que és interrompuda al cap de tretze dies en normalitzar-se la coagulació.

Al cinquè dia d'estada a l'Hospital s'aprecia un deteriorament en la funció renal, amb elevació de les xifres plasmàtiques d'urea, fins a 1,03 gr/l, i creatinina de 3,2 mgr %; essent aleshores l'aclariment de creatinina de 12 ml/m, sense que vagi acompanyat d'un descens important en la diüresi. L'evolució de la insuficiència renal és satisfactòria i el pacient no arriba a precisar cap depuració extrarenal.

Un cop assolida la normalització de l'hemostàsia, li és practicada una biòpsia hepàtica el dia 15è de l'ingrés, i la histologia hepàtica és normal sense que s'objectivi la presència de granulomes.

La biòpsia renal es practica el 16è dia mitjançant lumbotomia. S'obtenen cinquanta glomèruls, tots ells normals en llur morfologia (fig. 1). Els túbuls presenten àrees d'atròfia de l'epiteli (fig. 2) i signes de necrosi. Fibroedema intersticial (fig. 3), amb àrees d'infiltració cel·lular de limfòcits i alguns polinuclears. Els vasos tenen un aspecte normal. En l'estudi per immunofluorescència s'evidencien dipòsits d'IgA (fig. 4), IgG (fig. 5) i C₃ mesangial i parietal granular.

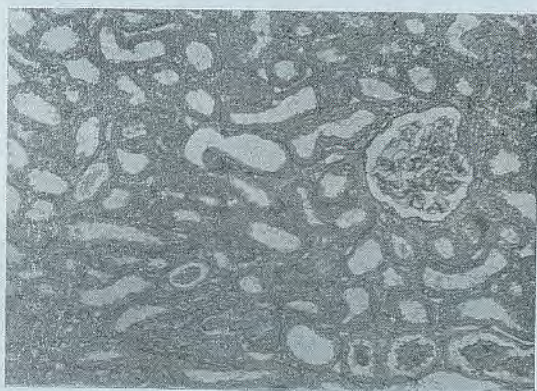


FIG. 1. — Glomèrul de morfologia normal. Àrees d'atròfia epitelial lumbar.

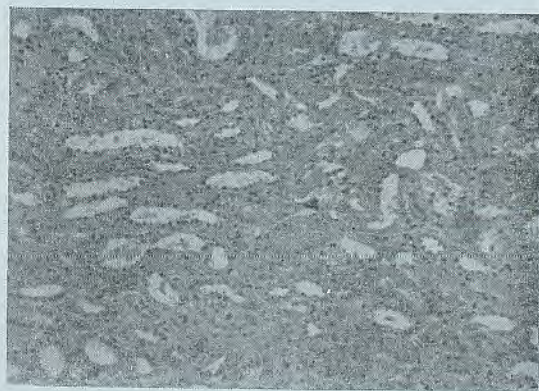


FIG. 2. — Atròfia de l'epiteli tubular. Fibroedema intersticial, amb àrees d'infiltració de limfòcits i algun polinuclear.

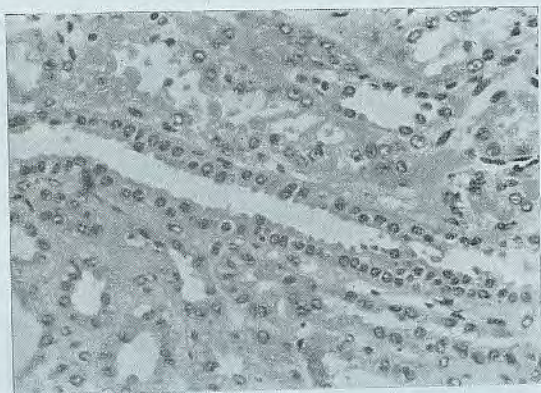


FIG. 3. — Túbul contornat distal, que mostra signes de regeneració epitelial tubular i fins i tot alguna mitosi.



FIG. 4. — Estudi mitjançant immunofluorescència, que evidencia dipòsits d'Ig A, en patró mesangial i, sobretot, parietal.

Iniciat el tractament amb trimetoprim-sulfametoxazol, de primer amb dosis d'insuficiència renal i després amb dosis màximes de tres comprimits cada dotze hores, segons el protocol del Servei de Medicina Interna, el pacient és donat d'alta amb la funció renal normal als dos mesos d'ingressar i després de quaranta-cinc de tractament. En la darrera revisió practicada el desembre de 1977 roman asimptomàtic. Les seroaglutinacions per *Brucella mellitensis* persisteixen positives a títol 1/80 i la funció renal és normal, sense que hi hagi proteïnúria ni anormalitats en el sediment minut.



FIG. 5. — La immunofluorescència demostra la presència de dipòsits d'Ig G, mesangial i parietal granular.

COMENTARI. — Els signes d'afectació renal en la Brucel·losi són infreqüents, tot i que acostumen a trobar-se gèrmens a l'orina d'aquests pacients.

El mateix BRUCE, el 1889,¹ cita la presència ocasional d'albuminúria «en els casos més severos de la malaltia». CAZENEUVE,² el 1911, refereix un cas de brucel·losi aguda amb oligúria, proteïnúria i hematúria transitòries. Més tard, a la dècada dels anys trenta, hom remarca que l'afectació de les vies urinàries és més freqüent del que hom havia sospitat, ja que molts casos poden ésser englobats falsament com a tuberculosi o pielonefritis inespecífiques.^{8, 22} HUDDLESSON descriu,²³ el 1943, el cas d'un pacient que mor en fracàs renal agut en el curs d'una sèpsia brucel·lar. Podem trobar a la literatura més revisions posteriors.^{24, 25}

L'afectació del ronyó i les vies urinàries en la Brucel·losi les podem enquadrar avui en tres grups:

A) Una primera forma es desenvolupa en el curs de la brucel·losi aguda, i que consisteix en una afectació renal transitòria que pot cursar amb proteïnúria, hematúria, leucocitúria, dolor lumbar o suprapúblic, en ocasions hipertensió arterial²⁸ i fins i tot fracàs renal agut. S'assemblaria a una «glomerulonefritis aguda» o a una pielonefritis aguda. La recuperació és ràpida.^{2, 24, 26, 28}

Les troballes histològiques en aquest grup corresponen a la infiltració intersticial cortical de limfòcits i cèl·lules plasmàtiques, amb un grau més elevat o menys de fibrosi. Els túbuls presenten àrees d'atròfia i dilatació. Els glomèruls són normals majoritàriament, i poden mostrar

un grau discret de proliferació celular segmentària i focal, o més rarament difusa.^{7, 19}

B) La segona forma d'afectació renal s'associa a l'Endocarditis brucellar.^{12, 13, 14, 15, 20, 21} La simptomatologia renal i/o urinària és discreta o inexistent, i pot incloure dolor lumbar, proteïnúria i hematúria.

Histològicament és semblant a la forma anterior, i es tracta d'una afectació difusa amb una important infiltració celular intersticial de limfòcits, cèl·lules plasmàtiques i mononuclears. Es descriuen fins i tot lesions glomerulars proliferatives focals. Hi ha una escasa tendència a formar granulomes o abscessos.

En aquesta Endocarditis brucellar, i diferentment del que passa en l'Endocarditis bacteriana subaguda amb afectació renal —en la qual no es troba el germen causal en el ronyó—, BLANCO i PATIÑO^{20, 21} assenyalen la presència de gèrmens gramnegatius intracel·lulars al fetge, la melsa i els ganglis limfàtics, la vàlvula aòrtica i el ronyó. Tanmateix, en els dos casos de nefropatia brucellar referits per DUNEA,¹⁹ s'insisteix en l'absència de gèrmens en els cultius de teixit renal.

C) En el tercer grup d'afectació renal hi ha un procés crònic que s'assembla a la tuberculosi renal o a la pielonefritis crònica inespecífica.^{4, 6, 8, 11, 22, 25} Hi predominen les manifestacions clíniques de baix aparell urinari, i es poden trobar radiològicament calcificacions renals i deformitats dels calzes.^{6, 25}

La histologia pot revelar en aquests casos granulomes i abscessos amb caseïficació i necrosi, i infiltració important de limfòcits i cèl·lules plasmàtiques.^{4, 11}

El malalt que nosaltres descrivim sembla, doncs, enquadrat en el primer grup esmentat.

Per intentar d'aclarir la patogènia de l'afectació renal en la malaltia que ens ocupa, alguns autors atribueixen la nefropatia a l'acció directa del germen,^{20, 21} que romandria acantonat a l'interstici renal produint una lesió inflamatòria inespecífica. Hi hauria una primera fase hematògena d'afectació cortical, que pot cursar amb clínica evident o passar desapercibuda; en ambdós casos es pot guarir o evolucionar cap a una segona fase de localització medullar, destruint àrees més àmplies de parènquima renal i afectant secundàriament les vies excretores.

La nostra experiència escassa en aquest terreny no ens permet d'arribar a cap conclusió patogènica. Tanmateix, pensem que probablement hi estiguin implicats mecanismes immunològics que potser seran desvetllats més endavant. Sostenim aquesta hipòtesi en el fet indirecte de la troballa de dipòsits d'immunoglobulines en el ronyó del malalt que hem descrit. No hem trobat en la literatura referències a la immuno-fluorescència renal en aquests casos.

Finalment, cal remarcar especialment dos aspectes: el primer, tal com assenyalava DUNEA,¹⁹ la Brucel·losi ha d'ésser inclosa en la llista crei-

xent de causes d'insuficiència renal crònica, i el segon, cal parar atenció a la semiologia urinària d'aquests malalts, per petita que sigui, per tal d'evitar al màxim alteracions tardanes irreversibles.

RESUM. — L'afectació renal en el curs de la febre de Malta és esmentada per alguns autors des del segle XIX, i la freqüència renal és més gran del que hom sospitava.

Es descriu el cas clínic d'un pacient amb seroaglutinacions i hemocultius positius a *Brucella mellitensis*, i amb insuficiència renal, proteïnúria i hematúria. L'estudi histològic renal evidencia l'existència d'una nefropatia túbulo-intersticial, i l'estudi per immunofluorescència demostra la presència de dipòsits d'Ig A, Ig G i C₃ mesangial i parietal, que suggereixen indirectament la implicació de mecanismes immunològics en l'afectació renal de la Brucel·losi.

BIBLIOGRAFIA

1. BRUCE, D.: *Observations on Malta fever*, «Brit. Med. J.», núm. 1, p. 1.101, 1889.
2. CAZENEUVE, Z.: *Les troubles renaux dans la fièvre méditerranée. Crises d'hématuries à la période critique de l'affection*, «Bull. Soc. Path. Exot.», núm. 4, p. 94, 1911.
3. CANTALOUPE, P., i THIBAUT, E.: *Hémorragies et fièvre de Malte à propos d'un cas d'hématuries*, «Rev. Gen. de Clin. et de Therap.», núm. 25, p. 453-456, 1911.
4. ABERNATHY, H. H.; PROCE, W. E., i SPRINK, W. W.: *Chronic brucellar pyelonephritis simulating tuberculosis*, «J. Am. Med. Ass.», núm. 159, p. 1.534, 1955.
5. BICKEL, G.: *Pyelonephritis a brucella abortus*, «Schweiz. Med. Wschr.», núm. 84, p. 54, 1955.
6. GREEN, L. F.; WEED, L. A., i ALBERS, D. D.: *Brucellosis of the urinary tract.*, «J. Urol.», núm. 67, p. 765, 1952.
7. HAMBURGER, J.: *Nefrologia*, Ed. esp., p. 1.501, Edit. Toray, Barcelona, 1967.
8. HARDY, A. V.; JORDAN, C. F., i BORTS, I. H.: *Undulant fever: further epidemiological and clinical observations in Iowa*, «J. Am. Med. Ass.», núm. 107, p. 550, 1936.
9. HONEY, R. M.; GELFAND, M., i MYERS, N. H.: *Chronic brucellar pyelonephritis without calcification: sort review of the literature and report of a case*, «Centr. Af. J. M.», núm. 3, p. 465-468, 1957.
10. WEED, L. A.; DAHLIN, D. C.; PUCH, D. G., i IVINS, T. L.: *Brucella in tissues removed at surgery*, «Am. J. Clin. Path.», núm. 22, p. 10-12, 1952.
11. ZINNEMAN, H. H.; GLENCHUR, H., i HALL, W. H.: *Chronic renal brucellosis*, «New Engl. J. Med.», núm. 265, p. 872, 1961.
12. CALL, J. D.; BAGFENSTOSS, A. H., i MERRITT, W. A.: *Endocarditis due to Brucella: report of two cases*, «Amer. J. Clin. Path.», núm. 14, p. 508, 1955.
13. DE LACHAPELLE, C. E.: *Vegetative endocarditis due to Brucella Mellitensis*, «Amer. Heart J.», núm. 4, p. 722, 1928-1929.
14. DEGOWIN, E. L.; CARTER, J. R., i BORTS, I. H.: *A case of infection with Brucella suis causing endocarditis and nephritis; dead from rupture of mycotic aneurism*, «Amer. Heart J.», núm. 30, p. 77, 1945.
15. TEJERO, J.; ENRÍQUEZ, L.; MARTÍN PINILLOS, F., i PORTUGAL ALVAREZ, J.: *Endocarditis Brucelar*, «Rev. Clín. Esp.», núm. 124, 2, p. 131-136, 1972.
16. WECHSLER, H. F., i GUSTAVSON, E. G.: *Brucella endocarditis of congenital bicuspid aortic valve*, «Ann. Intern. Med.», núm. 16, p. 1.228, 1942.
17. RENON, H.: *Contribution à l'étude des néphritis au cours des brucellosis*, Tesi Med. Tolosa de Llenguadoc, 1954.
18. TRONYO, R.: *Contribution à l'étude des formes polyviscérales de la brucellose*, Tesi Med. Montpellier, 1943.
19. DUNEA, G.; KARK, R. M.; LANNIGAN, R.; D'ALESSIO, D., i MUEHRCKE, R. C.: *Brucella Nephritis*, «Ann. Int. Med.», núm. 70, p. 783-790, 1969.

20. BLANCO GONZÁLEZ, J., i PATIÑO, R.: *Nefritis intersticiales pro brucelas: estudio de dos casos*, «Patol.», núm. V, p. 55-62, 1973.
21. PATIÑO, R.; BLANCO, J., i YUBERO, B.: *Nefritis intersticial por brucellas*, «Rev. Clín. Esp.», núm. 129, p. 93-96, 1973.
22. CLARK, A. L.: *Urinary tract infections accompanying brucellosis*, «J. Urol.», núm. 42, p. 249, 1939.
23. HUDDLESSION, F.: *Brucellosis in man and Animals*, The Commonwealth Fund, New York, 1943.
24. SPING, W. W.: *The Nature of Brucellosis*, University of Minnesota Pres, Minneapolis, 1956.
25. FORBES, K. A.; LOWRY, E. C.; GIBSON, T. E., i SOANES, W. A.: *Brucellosis of the genitourinary tract: review of the literature and report of a case in a child*, «Urol. Survey», núm. 4, p. 391, 1954.
26. HARRIS, H. J.: *Brucellosis (Undulant fever)*, Paul P. Hoeber, Inc., New York and London, p. 48, 1941.
27. STONE, C. T.: *Undulant fever*, «Texas State J. Med.», núm. 25, p. 225, 1929.
28. SHIRGER, A.; DEARING, W. H., i WAUGH, J. M.: *Intermittent fever over a 17 year period in a patient with hypertension due to brucellosis*, «Proc. Mayo Clin.», núm. 34, p. 262, 1959.

*Servei de Nefrologia. Ciutat Sanitària de la Seguretat Social
«Príncipes de España», L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona*