

GLOMERULONEFRITIS Y VASCULITIS ASOCIADOS CON EXPOSICION AL SILICE: PRESENTACION DE DOS CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA.

Dres. Mariano Kaplan*, Pablo del Cid**.

Introducción

Desde hace casi 90 años se ha tratado de demostrar la asociación entre exposición al sílice (Si) y enfermedades sistémicas. Ya en 1914 Braumwell relató un incremento de esclerodermia en picapedreros; en 1953 Caplan observó una relación entre silicosis pulmonar y artritis reumatoidea. Erasmus en 1957 y Rodnan en 1966 ratificaron los hallazgos de Braumwell. Desde entonces numerosos reportes y estudios, entre los que se destacan los de Sanchez Román¹, Koeger² y Nuyts³, han tratado de aportar pruebas de que el daño provocado por el Si no sólo se limita al pulmón sino que se extendería a otros órganos y sistemas entre los que el riñón tiene un papel destacado. A esto nos referiremos en este artículo, presentando dos pacientes admitidos en nuestro hospital con antecedentes de exposición al Si durante largo tiempo, que desarrollaron glomerulonefritis en un caso y vasculitis con compromiso renal en el otro.

CASO 1

Un varón de 52 años, tabaquista, picapedrero desde los 12 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica, consultó por pérdida de peso crónica y cefalea occipital con mareos de una semana de evolución. Al examen se encontraba hipertenso, con palidez cutáneo-mucosa generalizada y rales crepitantes tipo velcro en ambas bases pulmonares. El laboratorio mostró hemoglobina 9.7g%, blancos 8000/mm³, sodio 132 meq/l, potasio 4.9 meq/l, creatinina 6.49 mg/dl, eritrosedimentación 110mm e hipergammaglobulinemia de tipo policlonal (2.01g%). La orina presentaba hematuria y albuminuria, con proteinuria de Bence-Jones negativa. La radiografía de tórax tenía infiltrado intersticial bibasal con hilos lobulados, de tamaño y densidad aumentadas, compatible con adenomegalias calcificadas. En la ecografía de abdomen había aumento difuso de la ecogenicidad cortical. El inmunológico informó ANCA p + 1/20, anti-membrana basal glomerular, serología para hepatitis B y C, FAN y crioglobulinas negativos y una complementemia normal. La histología reveló proliferación mesangiocapilar con crecientes epiteliales, signos compatibles con glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), e

inmunofluorescencia negativa. Inició pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida con mejoría inicial de los índices de función renal. Como complicación del tratamiento inmunosupresor presentó endocarditis bacteriana aguda por estafilococo aureus meticilina sensible, por lo que se suspendió el mismo y actualmente se encuentra en hemodiálisis.

CASO 2

Un varón de 67 años, trabajador de canteras de piedra desde los 13 años, con antecedentes de silicotuberculosis pulmonar desde 1968, insuficiencia respiratoria crónica con disnea clase funcional IV y silicosis ganglionar diagnosticada por biopsia en 1990 que informó reemplazo total del parénquima por nódulos silicóticos constituidos por colágeno dispuesto en catáfila de cebolla. Consultó en 1991 por astenia, pérdida de peso y mialgias generalizadas. Al examen estaba adelgazado, tenía hipoventilación generalizada y crujiidos difusos en ambos campos pulmonares. Se constató hipoestesia simétrica en miembros inferiores y arreflexia rotuliana bilateral. El laboratorio mostró anemia con hematocrito de 27.8%, creatinina de 9 mg/dl con valores previos de 2.6 mg/dl, calcio 9.5 meq/l, fósforo 3.7 meq/l, magnesio 2.3 meq/l; un inmunológico con FAN + 1/40, anti-músculo liso + 1/80, anti-mitocondriales -, Ig A sérica aumentada y ANCA p + 1/50. El examen de orina reveló hematuria microscópica y proteinuria de 0.65 g/l. La radiografía de tórax presentó infiltrado intersticial en ambos vértices, bullas enfisematosas y retracción pulmonar bilateral. Se realizó biopsia renal cuyo informe fue glomerulonefritis focal y necrotizante tipo PAN. Recibió 3 pulsos de 500 mg de metilprednisolona y 100 mg de ciclofosfamida con descenso de la creatinina a 1.6 mg/dl, continuando con 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Presentó dos episodios de neumonía en 1993 y 1996 con buena respuesta a antibioticos. Falleció por insuficiencia respiratoria crónica reagudizada en 9/1996.

Discusión

La exposición crónica al sílice (Si), además de producir una forma bien conocida de neumoconiosis, está asociada con lesiones extrapulmonares, particularmente en médula ósea, bazo y nódulos linfáticos⁴. Esta exposición también podría estar vinculada al desarrollo de diversas formas de glomerulonefritis vasculitis y enfermedades autoinmunes.

* Servicio de Nefrología.

** Servicio de Clínica Médica.

Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545 (7600) Mar del Plata, Argentina.

La “nefropatía Silicótica” es un síndrome clínico que incluye anomalías de la función renal que van desde formas leves hasta insuficiencia renal rápidamente progresiva, desproporcionadas a los hallazgos histológicos, en la que el daño mediado inmunológicamente juega un rol más importante que la nefrotoxicidad directa por sílice⁴.

Varios casos de glomerulonefritis se han publicado en pacientes fuertemente expuestos al sílice: síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis rápidamente progresiva, nefropatía por IgA, glomerulonefritis necrotizante, glomerulonefritis membranosa, membranoproliferativa y focal y segmentaria⁵.

Se analizaron también anomalías renales en grupos más grandes de pacientes. Kolev et al (3) en 1960 encontraron glomerulonefritis focal en 23 de 45 pacientes con silicosis pulmonar avanzada. Slavin et al (4) detectaron glomerulonefritis focal y segmentaria en 7 de 17 pacientes con silicosis pulmonar.

Nuyts et al³ en 1995 hallaron en un estudio de 272 pacientes con insuficiencia renal crónica comparados con 272 controles, que la exposición al sílice estaba presente en el 19% de los casos en el primer grupo y que la misma se relacionaba a la aparición de insuficiencia renal crónica con un Odds Ratio de 2,51.

Steenland et al⁸, encontraron de igual manera, en un estudio de 325 pacientes con insuficiencia renal crónica y 325 controles, que el primer grupo tenía mayor frecuencia de exposición al sílice con un Odds Ratio de 1,67.

Los datos epidemiológicos citados antes permiten concluir que el sílice puede ser un factor importante en el desarrollo de insuficiencia renal.

En cuanto a la asociación entre vasculitis y exposición al sílice, existen numerosas publicaciones en la literatura. En 1973, Michel et al⁹ describieron un paciente con silicosis pulmonar y síndrome reno-pulmonar. En 1979 Gong y Tashkin¹⁰ describieron una mujer joven con antecedente de severa exposición al sílice que tenía fiebre, artralgias, púrpura palpable, insuficiencia renal y hemoptisis, cuyo diagnóstico fue poliangeítis microscópica. En 1986, Perez Pérez et al¹¹ describieron dos pacientes con silicosis pulmonar, glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar severa. Ambos presentaban biopsias renales compatibles con poliangeítis microscópica. En 1989 Arnalich et al (1) publicaron un varón de 55 años con exposición al sílice y poliarteritis nodosa. En 1994 Neyer et al¹² describieron un caso de granulomatosis de Wegener ANCAc positiva en un paciente con exposición previa al sílice.

Gregorini et al¹³ en Italia, encontró que 7 de 16 casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva ANCAp positivas habían sufrido exposición al sílice comparados con 1 de 32 controles. De los datos evaluados previamente y del análisis que se desprende del trabajo de Weyand¹⁴, quien sugiere que para cualquier forma de vasculitis, además de una predisposición genética, es necesaria la exposición a

sensibilizantes ambientales, podemos concluir que casi cualquier forma de glomerulonefritis y/o vasculitis pueden asociarse con exposición crónica al sílice.

También diversas enfermedades del colágeno se han asociado a exposición al sílice. En un estudio realizado en 1993 por Sánchez Roman et al¹, encontraron hallazgos de enfermedades sistémicas en 32 de 50 pacientes (64%), repartidos entre lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, síndrome de superposición, síndrome de Sjögren y colagenopatías indeterminadas. Los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron positivos en 36 (72%) de los pacientes y el HLA DR3 tuvo alta prevalencia entre los sujetos afectados. También Koeger et al² en 1995, estudiando 24 sujetos con exposición al Si mayor de 3 años, encontraron alta prevalencia de colagenopatías y alteraciones inmunológicas.

Patogénesis

Se han propuesto varios mecanismos de acción, aunque probablemente el daño producido por el Si sea una combinación de todos ellos. Actualmente son tres las teorías aceptadas¹⁵.

Una de ellas sugiere que el sílice podría ejercer un efecto tóxico directo en los riñones. La insuficiencia renal aguda se ha observado durante exposiciones muy importantes al sílice. Este efecto directo se debería a la liberación de oxidantes por el daño a las membranas celulares. Otra indica que el sílice que ha ingresado al organismo sería ingerido por macrófagos e induciría una inflamación granulomatosa. El estímulo recurrente de estos “adyuvantes” del sistema inmune, produciría fenómenos autoinmunes y enfermedad sistémica dentro de un contexto clínico y genético apropiados. Las partículas de sílice podrían activar monocitos y macrófagos resultando en liberación de citocinas como interleukina I y factor de necrosis tumoral alfa con liberación de radicales libres de oxígeno y de enzimas lisosómicas como proteinasa 3 y mieloperoxidasa, antígenos contra los cuales se dirigen el cANCA y el pANCA respectivamente. El sílice podría también inactivar la alfa 1 antitripsina, inhibidor natural de la elastasa y la proteinasa 3. Finalmente, se ha propuesto que el sílice podría inducir apoptosis de monocitos, macrófagos y posiblemente neutrófilos, liberando mediadores que finalmente causarían el daño orgánico y, además, sería otro mecanismo para inducir vasculitis asociada a ANCA.

Comentario

Existe evidencia epidemiológica suficiente que avala la idea de que el sílice puede estar relacionado con el desarrollo de ciertas enfermedades sistémicas como colagenopatías, vasculitis e insuficiencia renal. Queda aún dilucidar cual es el mecanismo exacto de acción y cual es la relación con el tiempo de exposición.

BIBLIOGRAFIA

- 1 -Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberry J, et al. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis* 1993;52:534-8.
- 2 -Koeger AC, Lang T, Milleron B, et al. Silica-associated connective tissue disease. *Medicine* 1995;74:221-37.
- 3- Nuyts GD, van Vlem E, Thys J, et al. New occupational risk factors for chronic renal failure. *Lancet* 1995;346:7-11.
- 4- Arnalich F, Lahoz C, Picazo ML, et al. Polyarteritis nodosa and necrotizing glomerulonephritis associates with long standing silicosis. *Nephron* 1989;51:544-7.
- 5- Kallenberg CGM. Renal disease: another effect of silica exposure? *Nephrol Dial Transplant* 1995;11:17-9.
- 6- Kolev K, Doitschinov D, Todorov D. Morphologic alterations in the kidneys by silicosis. *Med Lav* 1970; 61:205-10.
- 7- Slavin RE, Swedo JL, Brandes D, et al. Extrapulmonar silicosis: a clinical, morphologic and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1985;16:393-412.
- 8- Steenland NK, Thun MJ, Ferguson CW, Port FK. Occupational and other exposures associated with male end-stage renal disease: a case/control study. *Am J Public Health* 1990;80:153-9.
- 9- Michel FB, Baldet P, Touron C, et al. Syndrome de Goodpasture et pneumoconiose(deux observations). *Le poumon et de coeur* 1973;29:305-9.
- 10- Gong H, Tashkin DP. Silicosis due to intentional inhalation of abrasive scouder powder: case report with long-term survival and vasculitic sequelae. *Am J Med* 1979;67:358-62.
- 11- Pérez Pérez AJ, Sobrado J, Cigarrán S, et al. Vasculitis renal, hemorragia pulmonar difusa y silicosis: análisis de dos casos. *Med Clin (Barc)* 1986;87:858-60.
- 12- Neyer U, Wöss E, Neuweller J. Wegener's granulomatosis associated with silicosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:559-61.
- 13- Gregorini G, Ferioli A, Donato F, et al. Association between silica exposure and necrotizing crescentic glomerulonephritis with p ANCA and anti-MPO antibodies: a hospital-based-case-control-study. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:435-40.
- 14- Weyand CM, Goronzy JJ: Multysistem interactions in the pathogenesis of vasculitis. *Curr Opin Rheum* 1997;9: 3-11.
- 15- Cohen Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CGM. Silicon exposure and vasculitis. *Curr Op Rheum* 1998;10:12-7.