

Hematuria

Paula Coccia

Nefrologia Pediátrica



**NEFROLOGÍA
PEDIÁTRICA 2019**

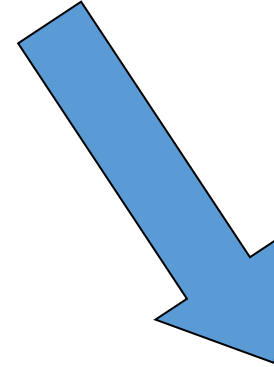
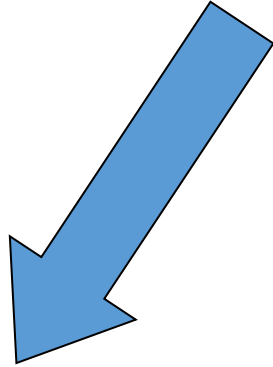
IPNA Teaching Course
Tucumán, Argentina



Evaluación inicial

- Interrogatorio
- Examen Físico (TA- Crecimiento pondo-estatural)
- Antecedentes personales
- Antecedentes Familiares
- Estudios complementarios

Hematuria



Microhematuria



Macrohematuria



Causas de orina coloreada

- Drogas: cloroquina, ibuprofeno, hierro sorvitol, nitrofurantoina, rifampicina,
- Alimentos: remolacha, mora, colorantes vegetales
- Metabolitos: pigmentos biliares, ácido homogentísico, melanina, metahemoglobina, porfirina, tirosina, uratos, **mioglobina, hemoglobina**



Algoritmo diagnóstico de Macrohematuria

Trauma o
ejercicio

- Ecografía /TAC

Signos de
infección o
cólico renal

- Sedimento de orina y urocultivo
- Tratar y reevaluar

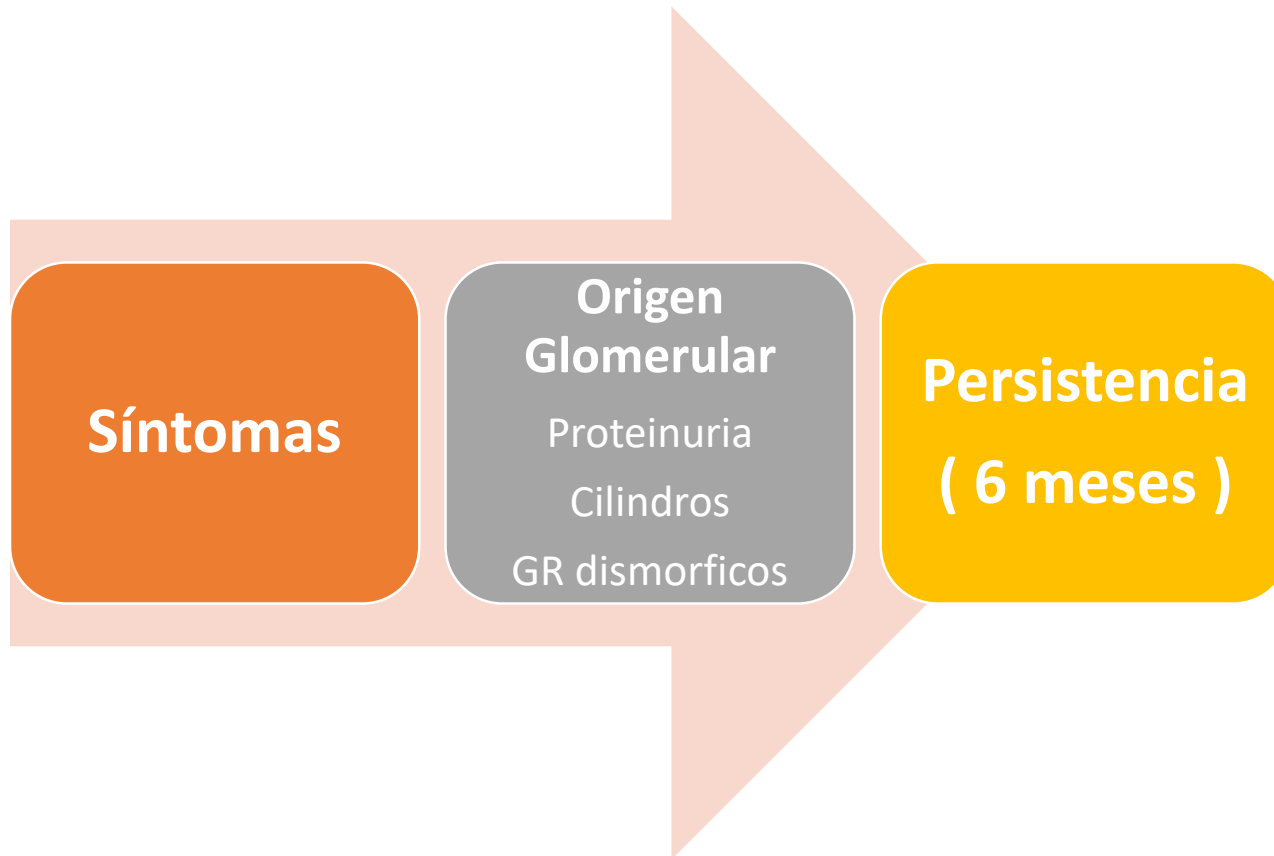
Signos de
irritación
uretral

- Tratamiento sintomático

Signos de
compromiso
renal

- Evaluación nefrológica completa

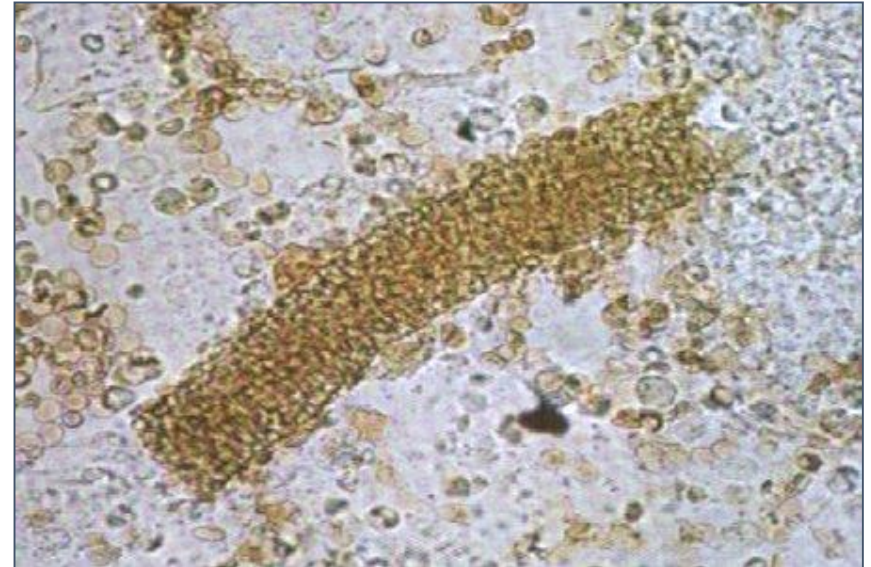
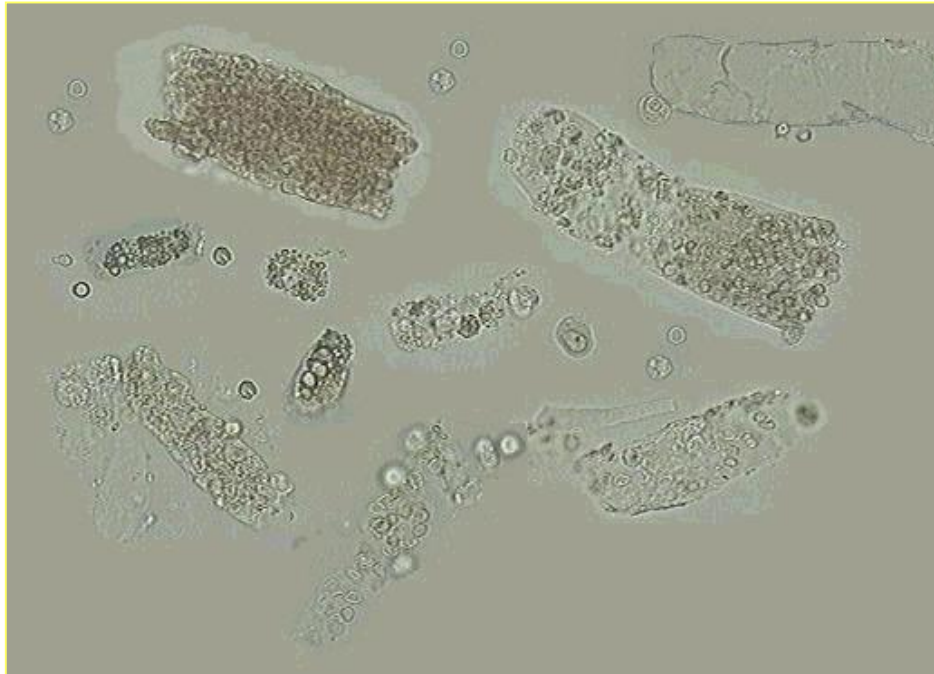
Hematuria microscópica



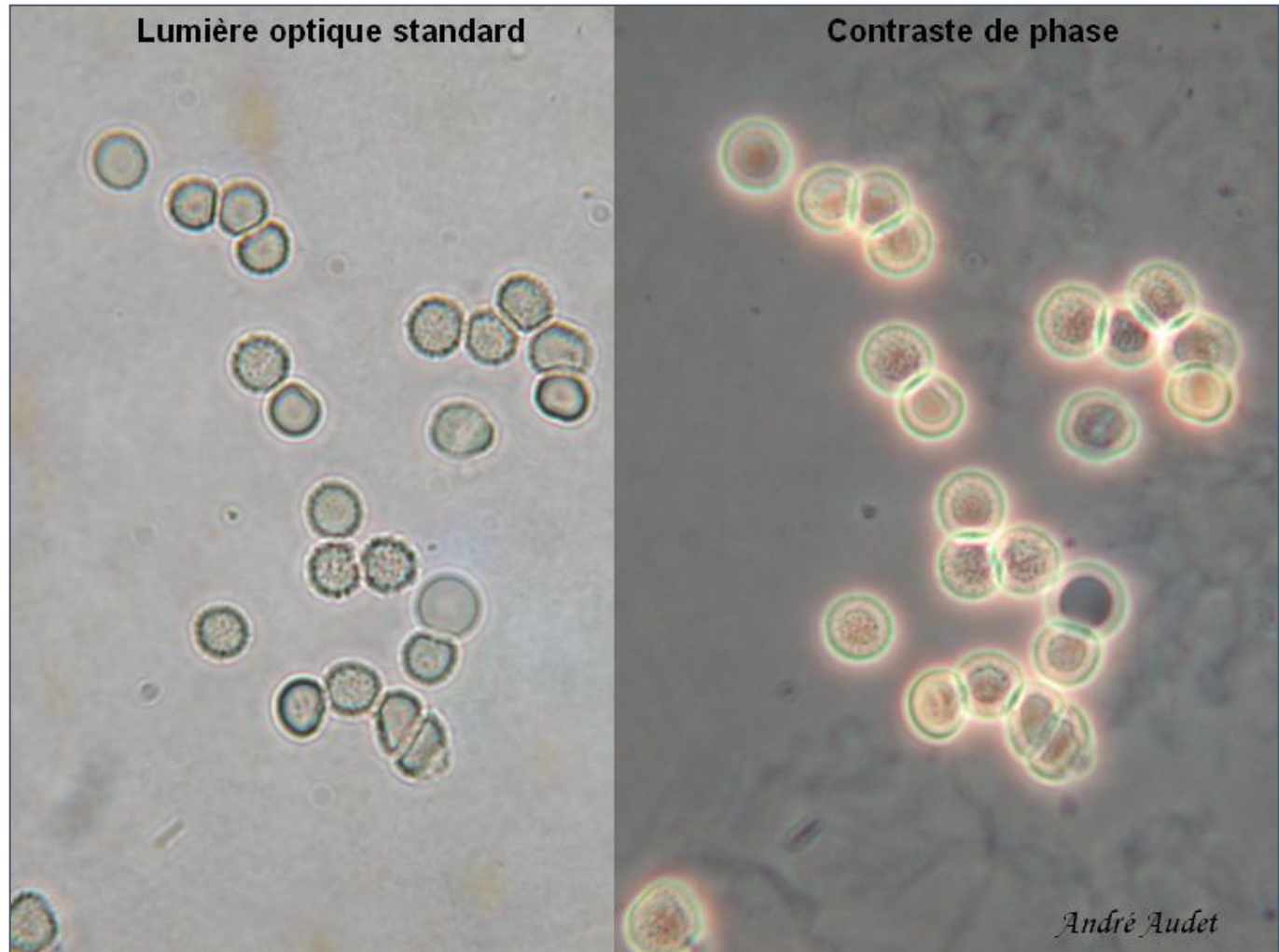
Causas mas frecuentes de hematuria persistente: NIgA
Enfermedad de Membrana basal delgada

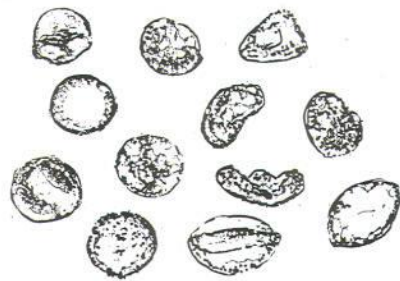
Evaluación de la Hematuria

- Sedimento de orina

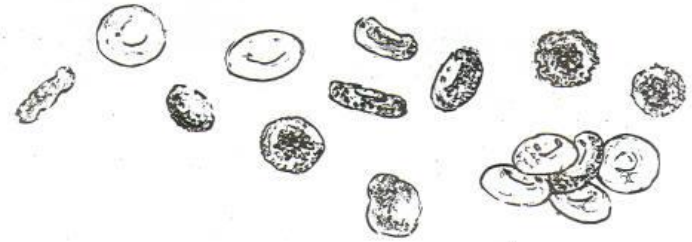


Establecer si la hematuria es de causa glomerular o no glomerular





Dysmorphic erythrocytes



Normal erythrocytes

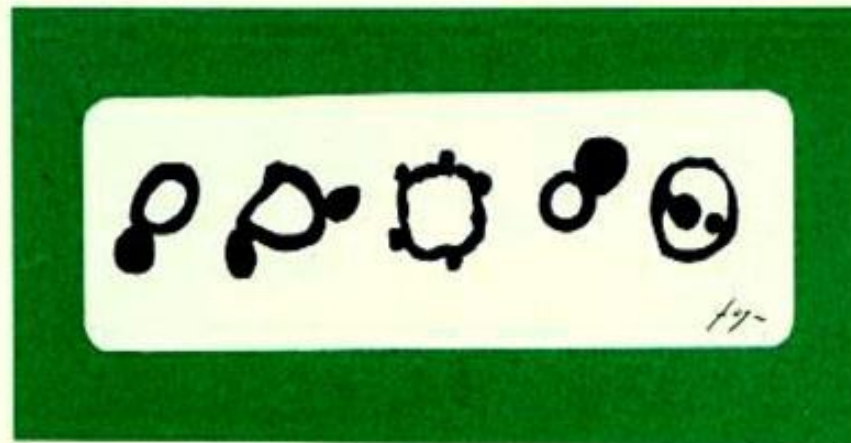
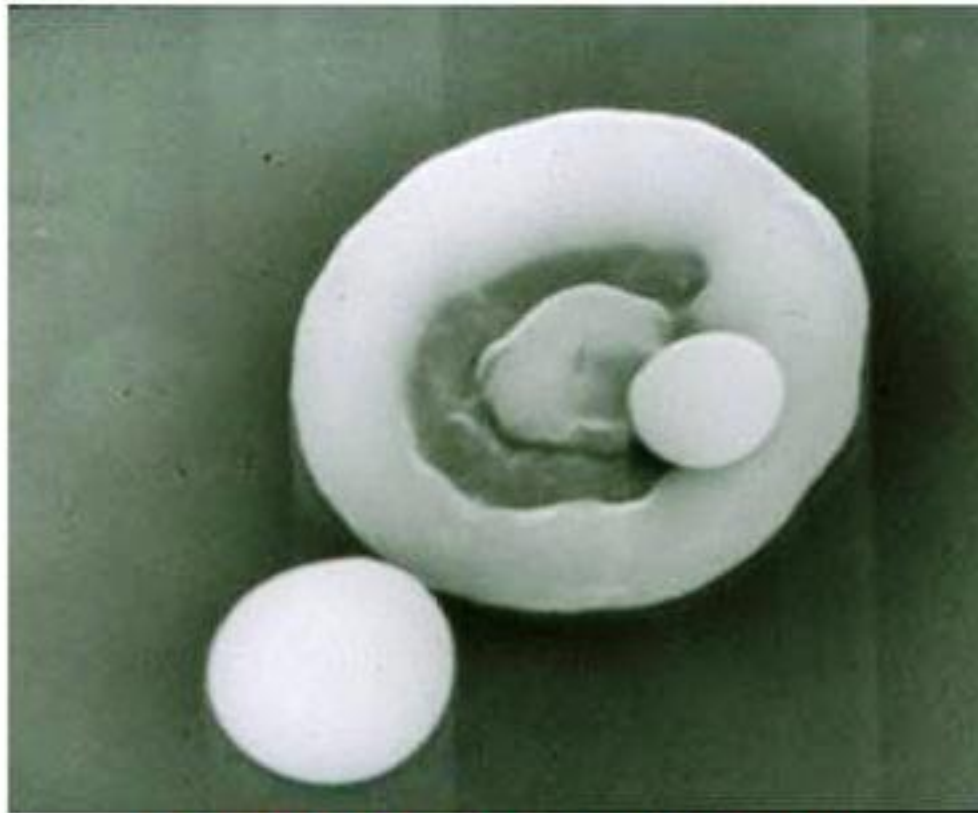
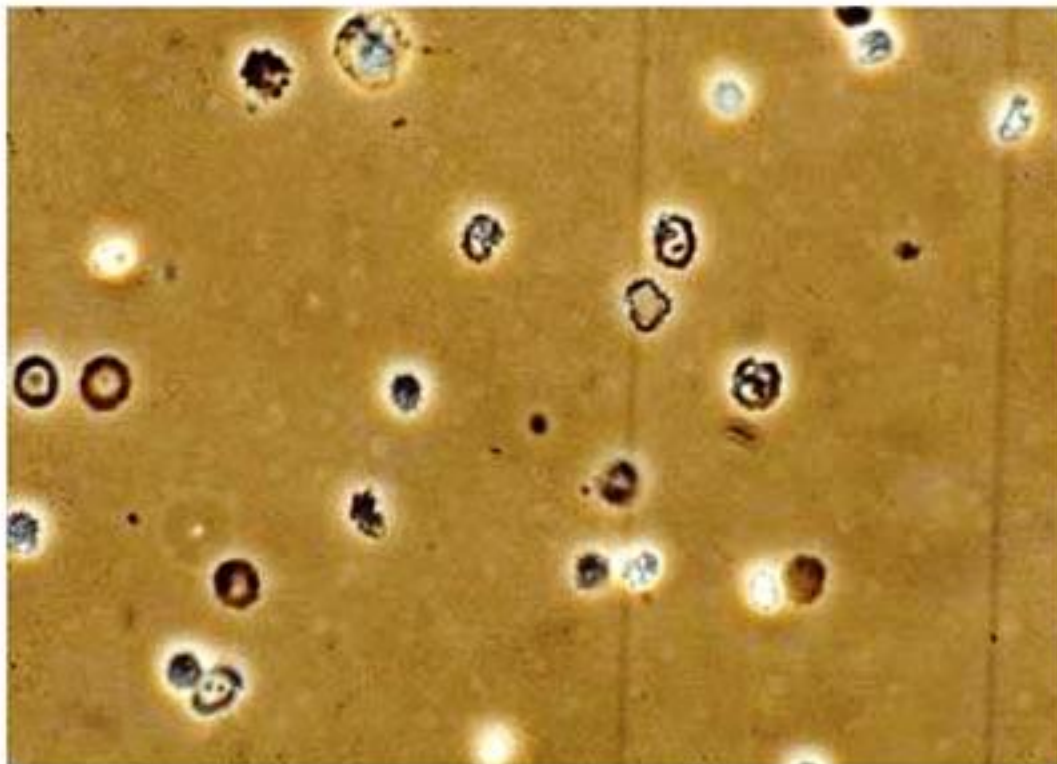


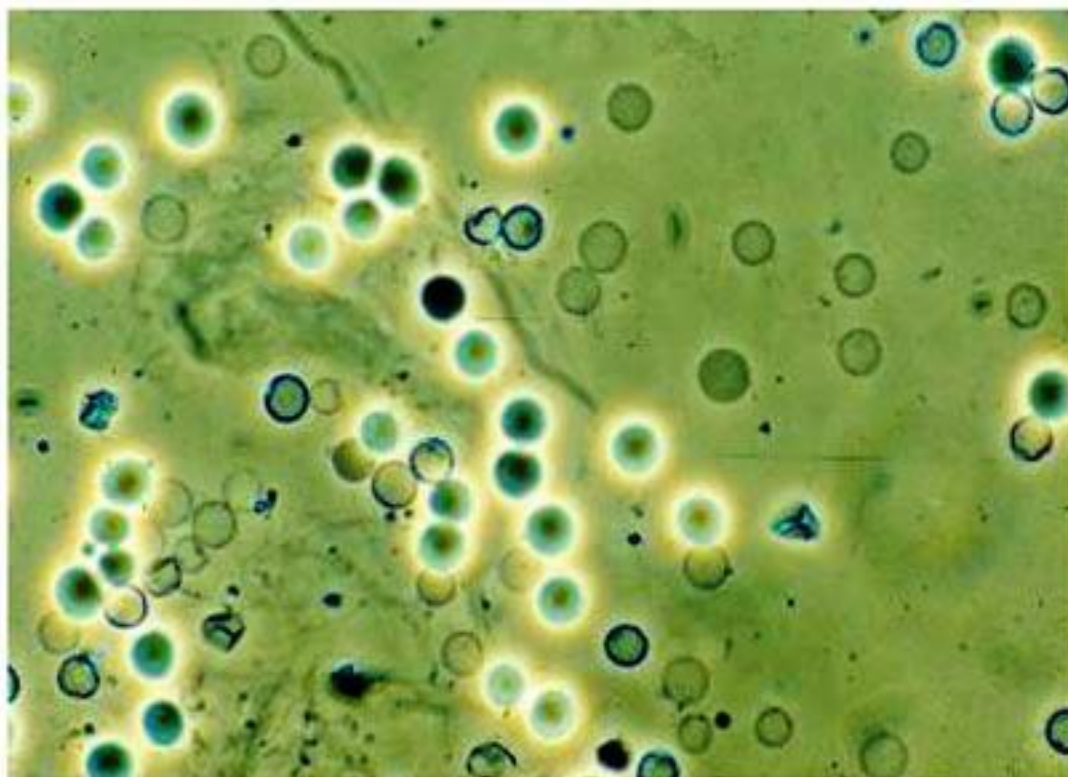
DIAGRAM OF THE COMMONEST TYPES OF ACANTHOCYTES
OR GI CELLS



ACANTHOCYTE OR G1 CELL (SEM)



GLOMERULAR OR DYSMORPHIC ERYTHROCYTES



NON GLOMERULAR OR ISOMORPHIC ERYTHROCYTES

Evaluación

- Ecografía renal
- Función renal
- Urocultivo
- Evaluación inmunológica
- Medir calciuria
- Medir proteinuria

Hipercalciuria

- Índice calcio/ creatinina mg/mg

0 - 6 meses : < 0.8

6-12 meses: < 0.6

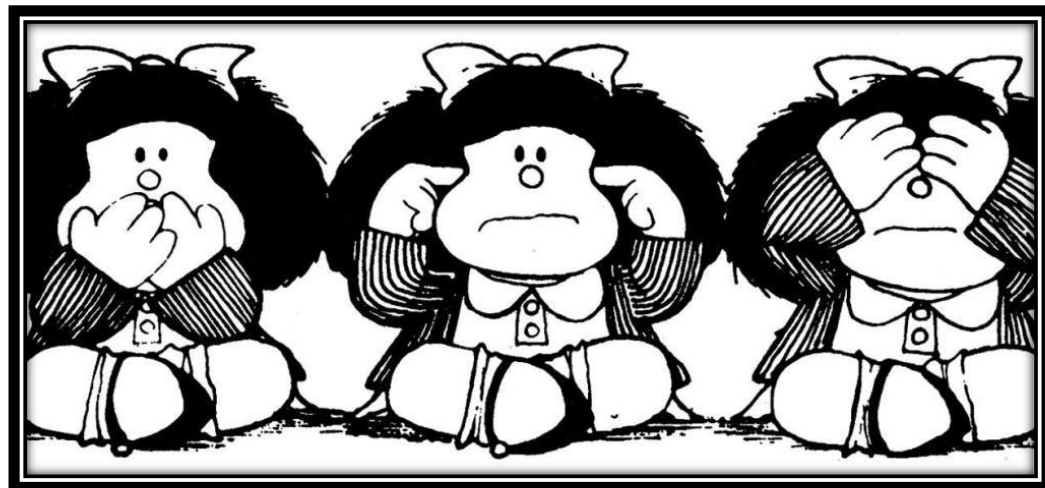
2-18 años: < 0.2

- calciuria en orina de 24 hs: < 4 mg/kg/día

Estimación de la proteinuria

	mg/m ² /hora	mg/kg/dia	Cociente pr/cr (mg/dl/mg/dl)
Fisiológica	<4	<5	<0,2
Significativa	4-40	5-50	0.2-3
Rango Nefrótico	>40	>50	>2

El hallazgo de la
combinación de
hematuria + proteinuria
es sugestivo de
enfermedad renal
significativa



Puncion Biopsia Renal

- Proteinuria severa
- HTA
- Caída del Filtrado Glomerular
- Antecedentes Familiares de enfermedad renal



Síndrome Nefrítico:

- ❖ Hematuria- proteinuria
- ❖ Edemas
- ❖ HTA (sobrecarga de volumen)
- ❖ Con o sin oliguria

Caso Clínico 1

Paciente de 4 años

Peso: 18 Kg (PC50)

Talla: 1,08 mts (PC75)

- **Patológicos:** Faringitis Streptococcica un mes anterior a la consulta.

Antecedentes de Hipertrofia amigdalina

- **Familiares:** No refiere
- **MC:** Macrohematuria de 10 días de evolución, niega edemas.
- **Examen físico** edemas periféricos leves bipalpebrales , presentaba orinas claras , Tension Arterial : 120/80 mm Hg

Diagnostico diferenciales de Sindrome Nefrítico

Causas mas frecuentes

- Glomerulonefritis posinfecciosa
- Schonlein Henoch

Causas infrecuentes

- Granulomatosis de Wegener
- Poliarteritis Nodosa

Causas menos frecuentes

- GN por C3
- Nefropatía por IgA
- Les
- Nefritis familiar
- Endocarditis
- Shunt Nefritis

	02/12/14 (de su localidad)	17/12/15-HIBA
Hb /Hto	10/32	8,8/26
Urea	39	113
Creat	0,79	3,03
PT-Alb		7,3/3,5
Colect.		165
C3-C4		91-22
ASTO		Reactivo 400
FAN		Neg.
Anti DNA		Neg.
ANCA C y P		No reactivo
Ac Anti Mb basal		Neg.
OC	Macro hematuria	DU 1010, aspecto lig turbia, pH 5,5,Prot +++, Hb y hematies abtes, Leuc-pioc abtes, cilindros gran/cereos
Dismorficos		
Proteinuria	462 mg /24 hs	2,2 gr/24 hs
Microalbuminuria		>600 mg/24 hs

Internación

Se decide internación con interpretación diagnóstica: GNRP.

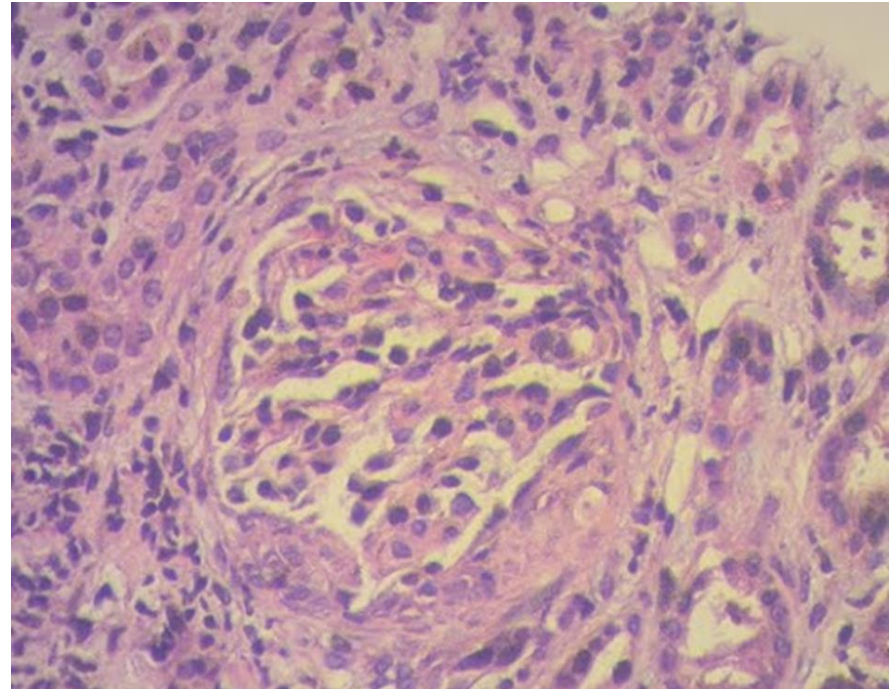
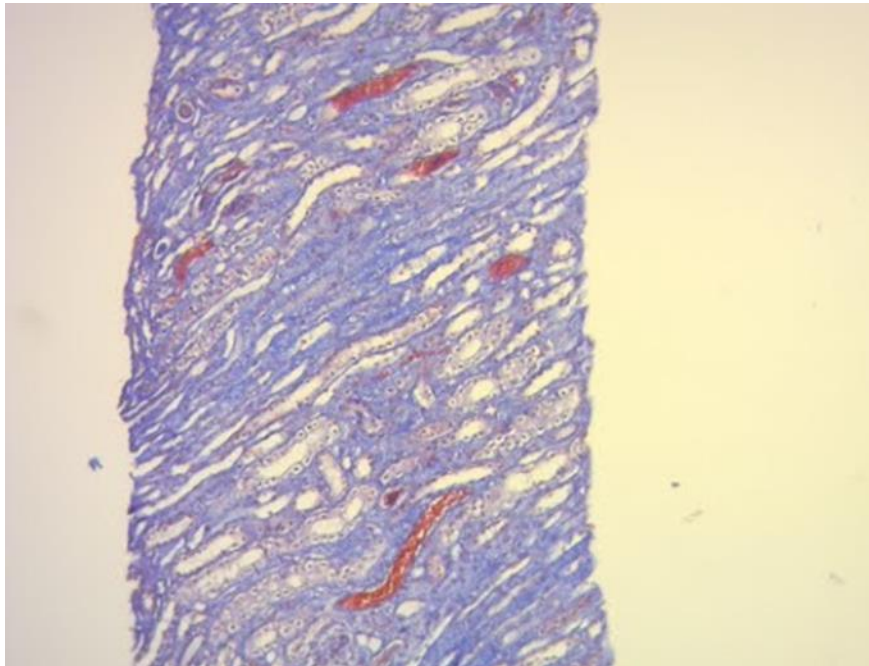
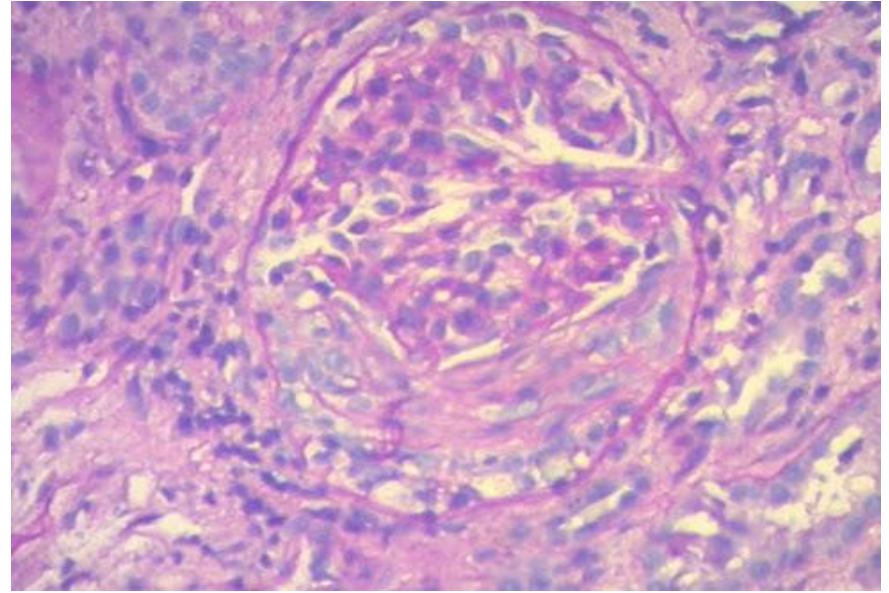
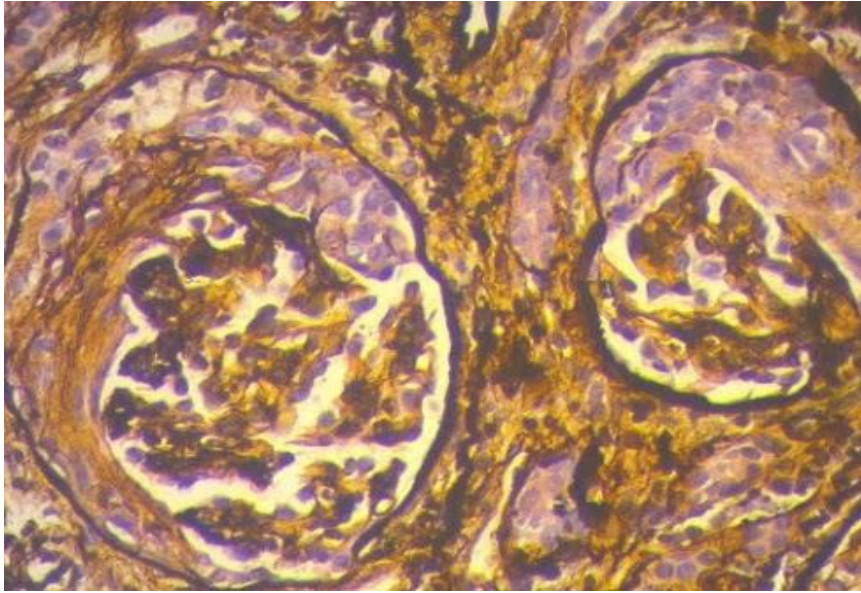
ECOGRAFIA renal

Ambos riñones . Ecoestructura homogénea , aumento de la ecogenicidad parenquimatosa en forma bilateral, con pirámides hipoecogénicas a predominio renal derecho.

Se decide iniciar con pulsos de metilprednisolona 10 mg/kg/día por 3 días.

Meprednisolona 2 mg/kg/día

Se realiza biopsia renal.



Biopsia renal

16 glomérulos,

MICROSCOPÍA ÓPTICA :

Glomerulonefritis proliferativa con semilunas del 50%

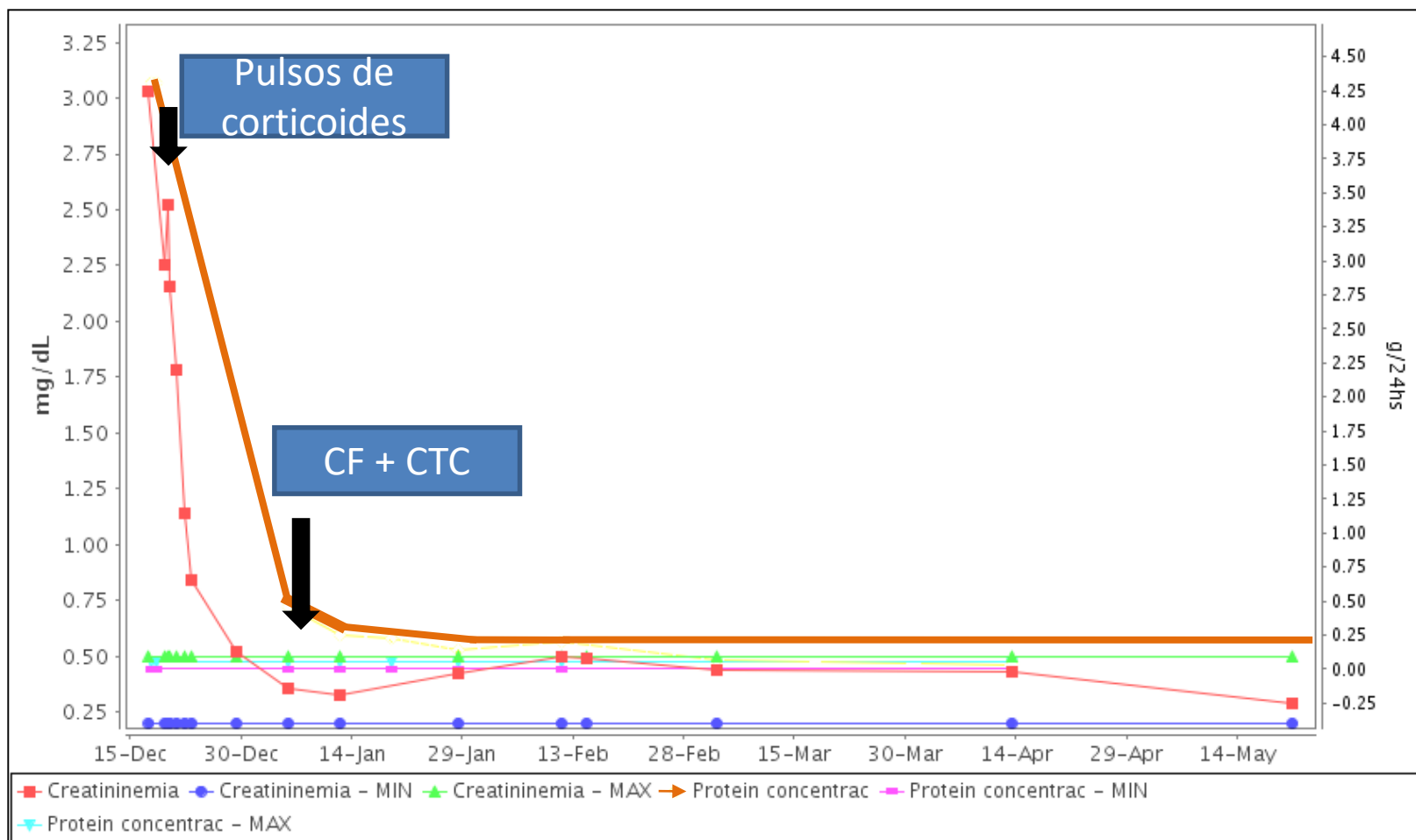
Cilindros hemáticos.

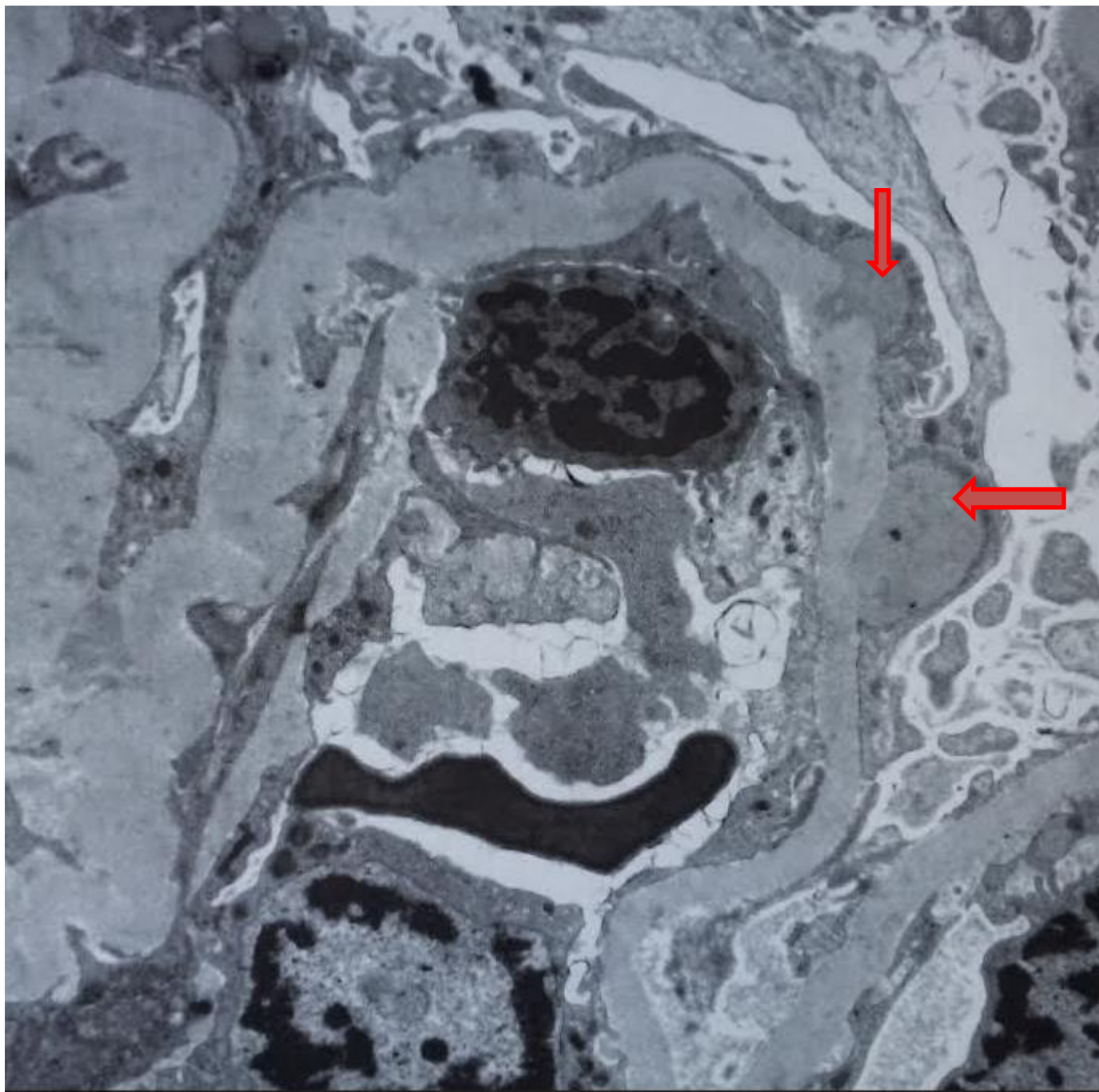
Proliferación de células mesangiales e infiltración de
polimorfos nucleares

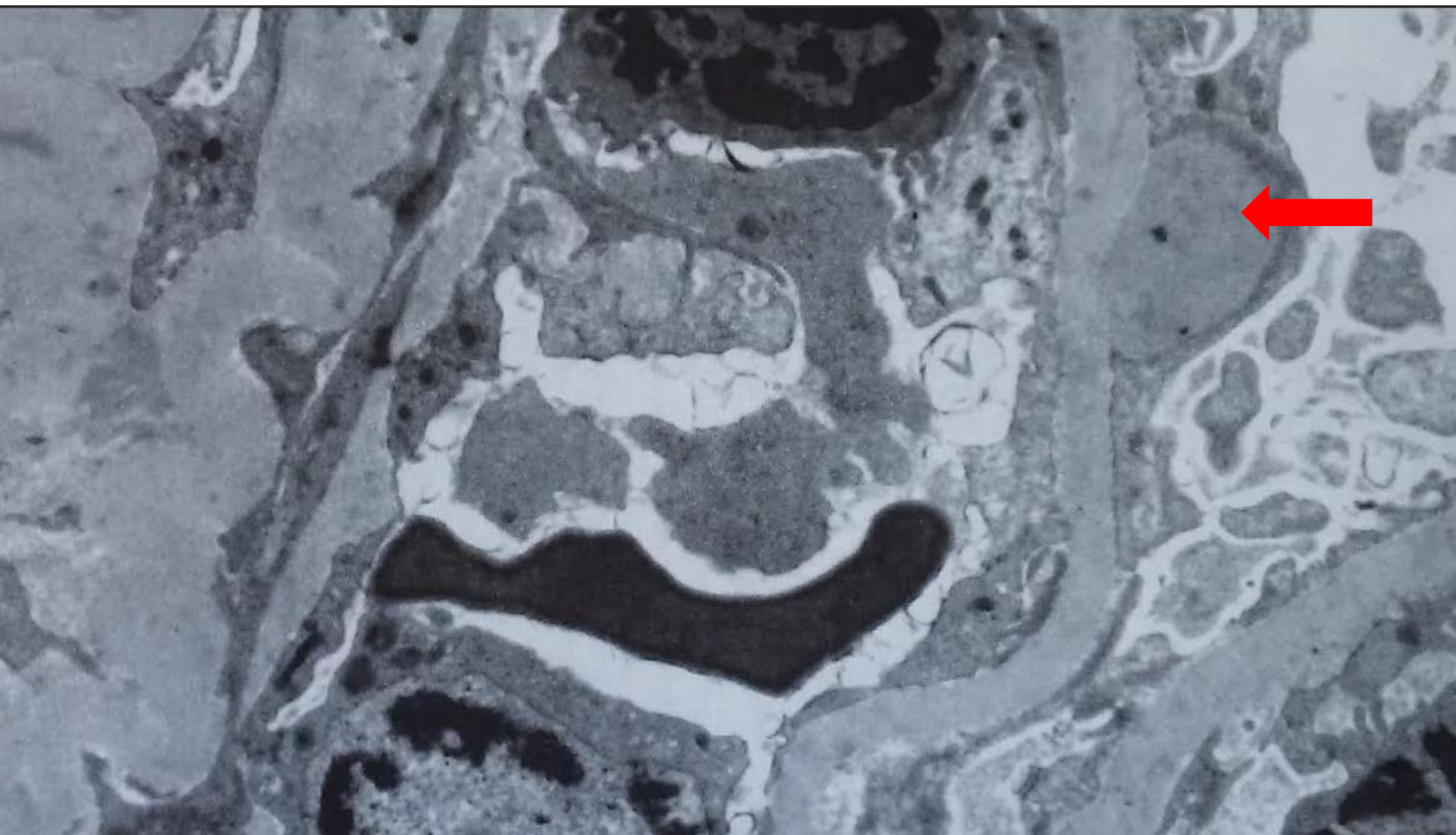
INMUNOFLOURESCENCIA.

- Fibrinógeno: Positivo segmentario en 3 glomérulos.
- C3: Depósitos mesangiales difusos de intensidad 2+.
- IgM: Negativo a trazas mesangiales focales

	17/12/14	5/1/15	13/04
Hb/ Hto	8,8/26,3	9,2/27	11,9/34
GB	8640 (56/32)	19920 (54/40)	7320 (56/34)
Plaq	334200	381700	332600
Urea	113	76	23
Creat	3,03	0,84	0,43
Prot/alb	7,3/3,5	7,5/3,9	7/4,5
C3-C4	91/22	115/14	117/15
ASTO	400		200
ANCA C/P	(-)		(-)
Anti Dna	Neg.		Neg.
FAN	Neg.		Neg.
OC	Asp. lig turbia DU 1020, pH 5,5 Prot +++, Hb y hematies abtes, Leuco-pioc abtes, cilindros gran/cer.	Asp. limpido DU 1020 pH 7 Prot trazas Hb y hematies abtes	Asp. limpido DU 1025 pH 6 Prot (-), Hb regular hematies 4-6 xc.
Proteinuria	2 gr/24 hs	280 mg/24 hs	40 mg/24 hs
Microalbuminuria	>600 mg/24 hs	62 mg/24 hs	7,6 mg/24 hs
Dismorficos		80%	







Glomerulonefritis Post estreptococcica

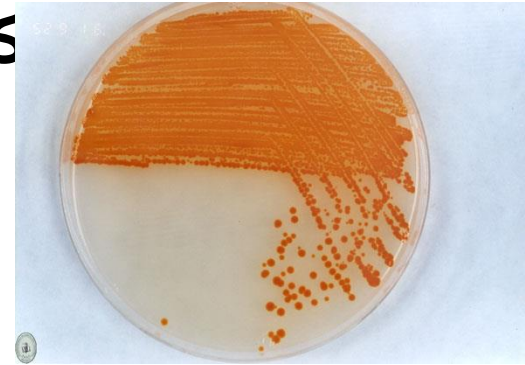
Secundaria a Faringitis

- Serotipos 1,2,3,4,12,25,49
- Mas frecuente en invierno
- Niños mas grandes (< del 5% en menores de 2 años)
- Período de latencia: 7-14 días
- ASTO ↑

Secundaria a Piodermitis

- Serotipos 47,49,55,57,60
- Mas frecuente en verano
- Niños menores
- Período de latencia: hasta 6 semanas
- ASTO normal- Aumenta la Anti DNA asa B

Causas de Glomerulonefritis pos infecciosa:

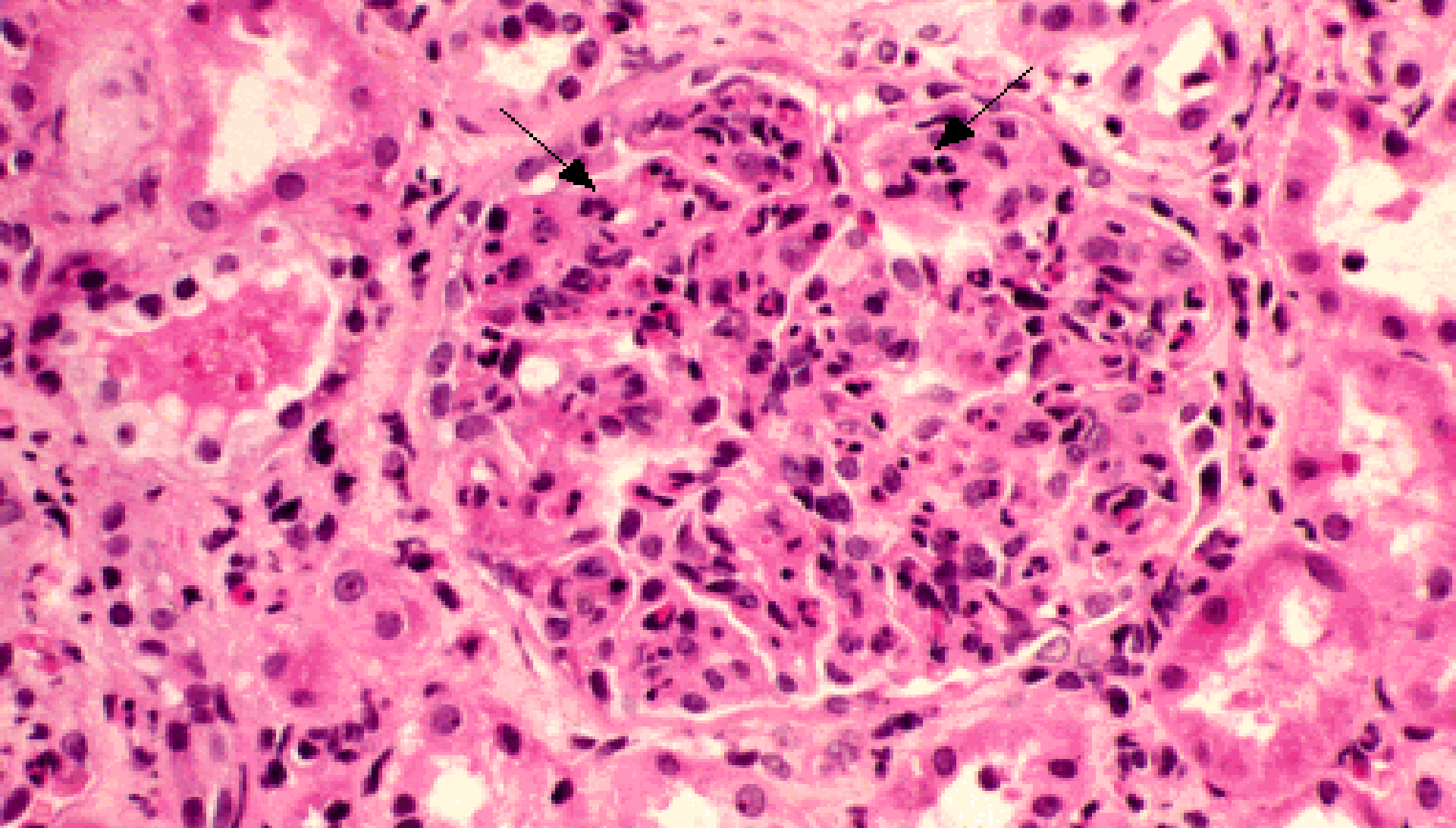


- ❖ Estreptococo β hemolítico del grupo A
- ❖ Estreptococo viridans
- ❖ Estafilococo Aureus (nefropatía por shunt)
- ❖ Estafilococo Epidermidis (endocarditis)
- ❖ Neumococo
- ❖ Fiebre Tifoidea

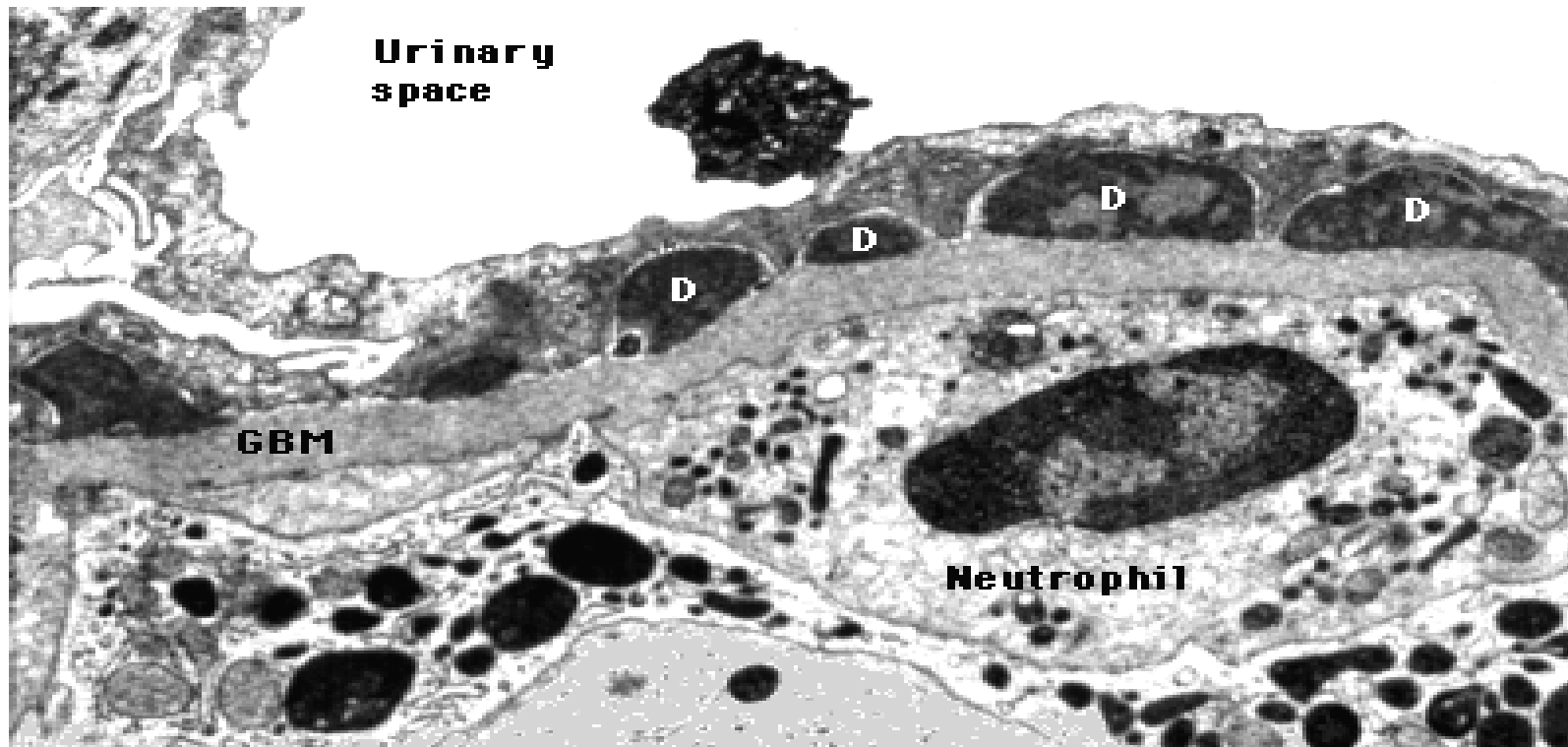
- ❖ Virus (Epstein Bar, Eco, Parvovirus B 19, adenovirus, influenza A, varicela, rubeola, CMV. Hepatitis B

- ❖ Parasitos (paludismo, toxoplasmosis tripanosomiasis esquistosomas)

- ❖ Hongos (Coccidioides)



Marcada proliferación celular, con infiltración de polimorfos nucleares, se visualizan escasas luces capilares

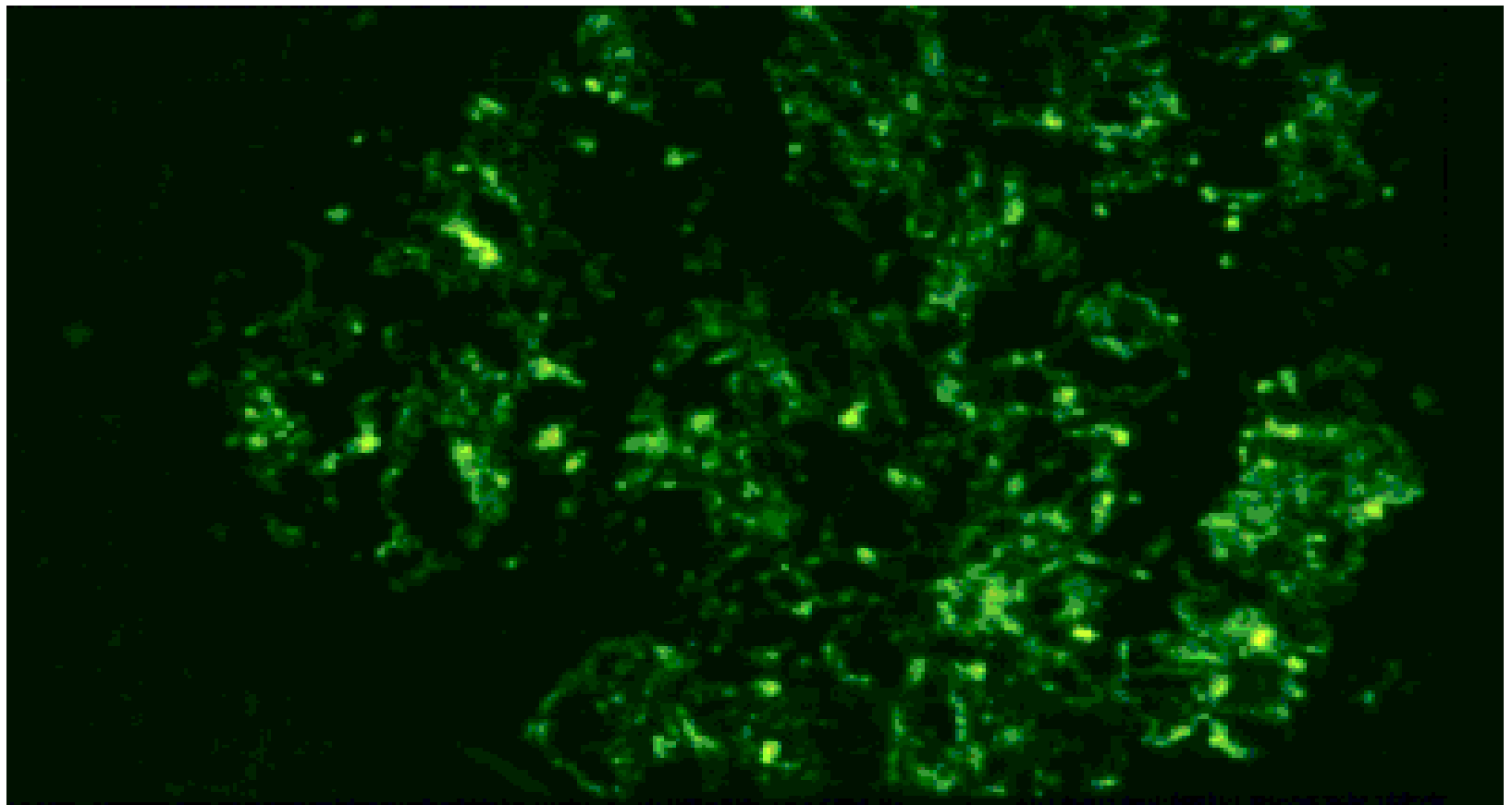


Microscopía electrónica:

Depósitos subepiteliaes patognómicos (D) ,hump

Membrana basal glomerular (MBG)

Los depósitos subepiteliaes son quimiotácticos para polimorfos nucleares (PMN) que contribuyen a la inflamación glomerular

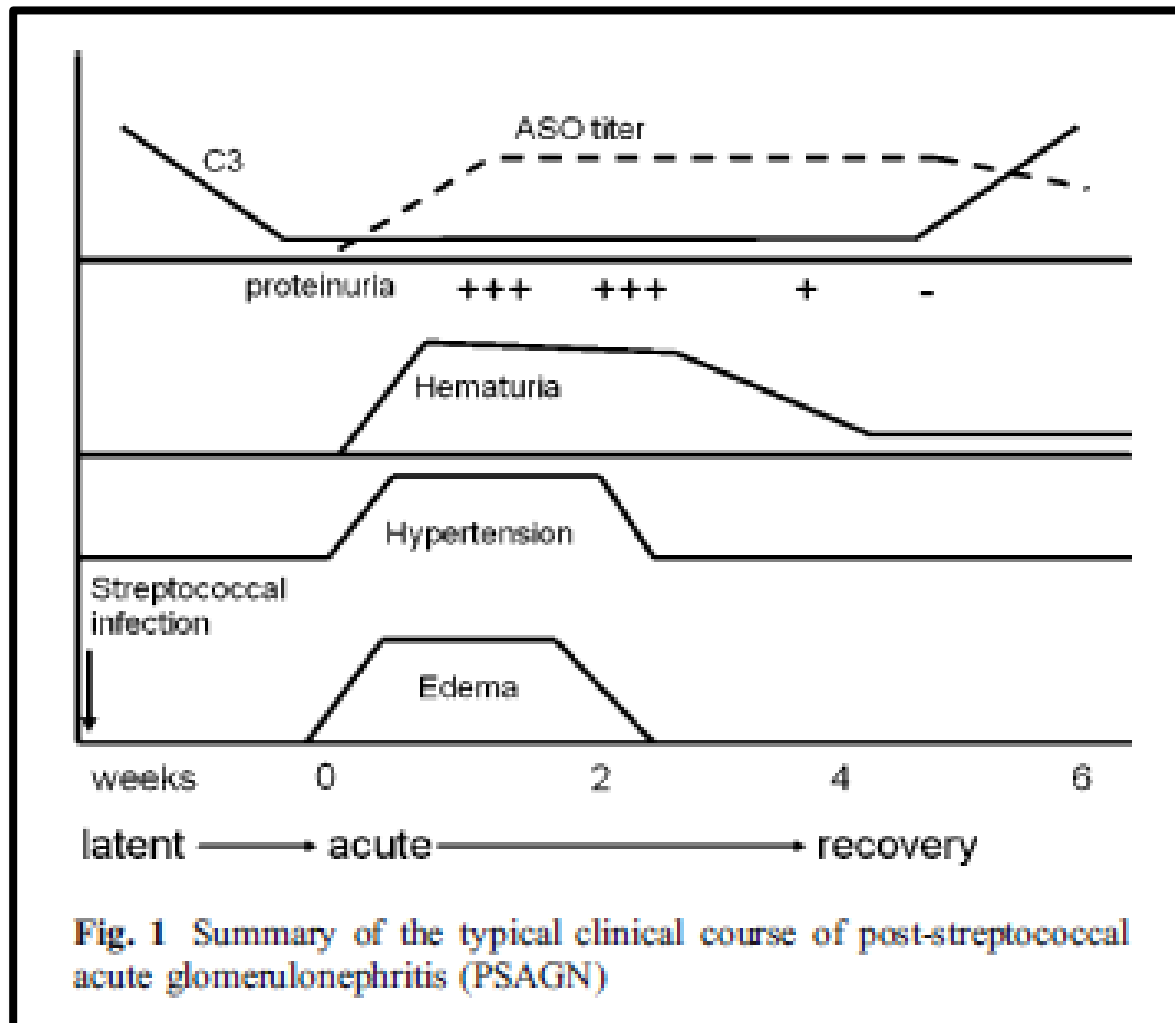


Inmunofluorescencia con depósitos granulares de complemento.
También pueden verse depósitos de IgG con la misma distribución.

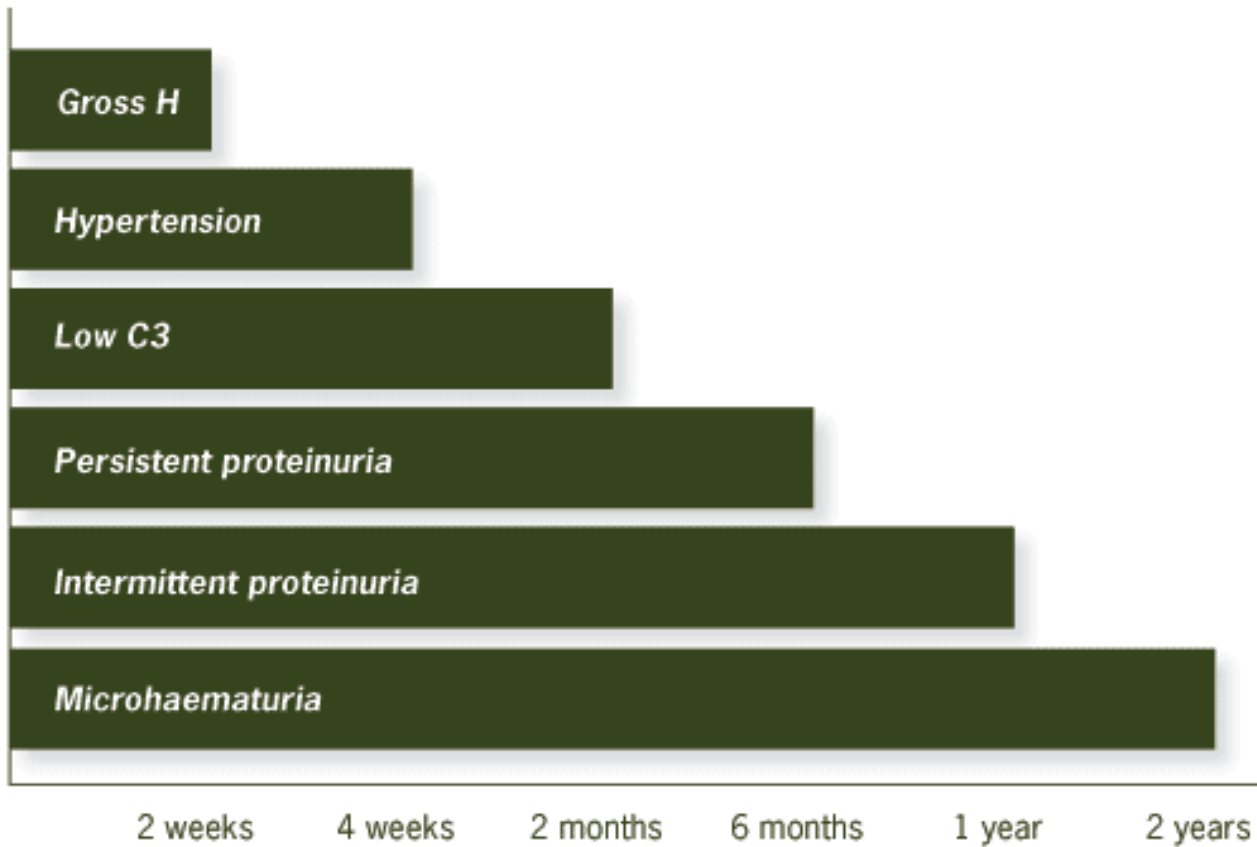
Laboratorio

- **Hipocomplementemia 89%**
- **Crioglobulinas y complejos inmunes circulantes 60%**
- **Hipergamaglobulinemia 90% (IgG y M)**
- **Factor reumatoideo + :50%**
- **ASTO: aparece al 3°-5° día de la infección**
 Pico máximo: 3°- 5° semana
 Inicia descenso: 3° mes.
- **Sedimento de orina**

Curso Típico



Clinical and Laboratory features

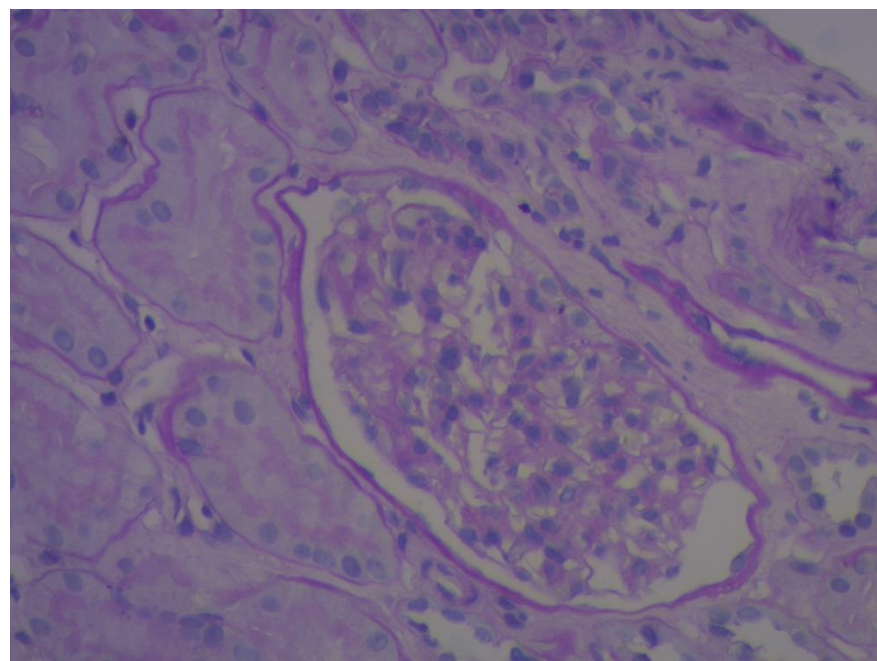
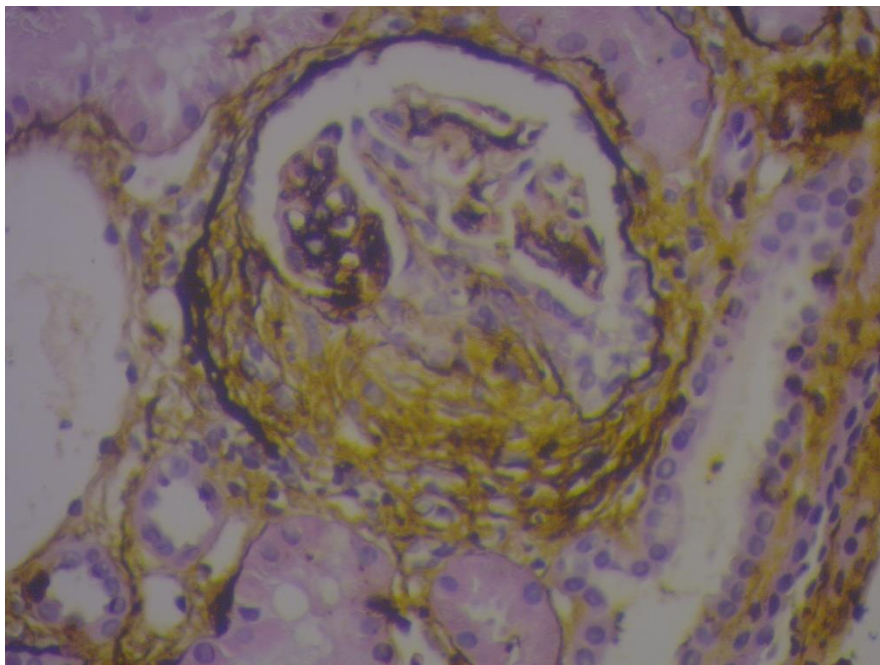
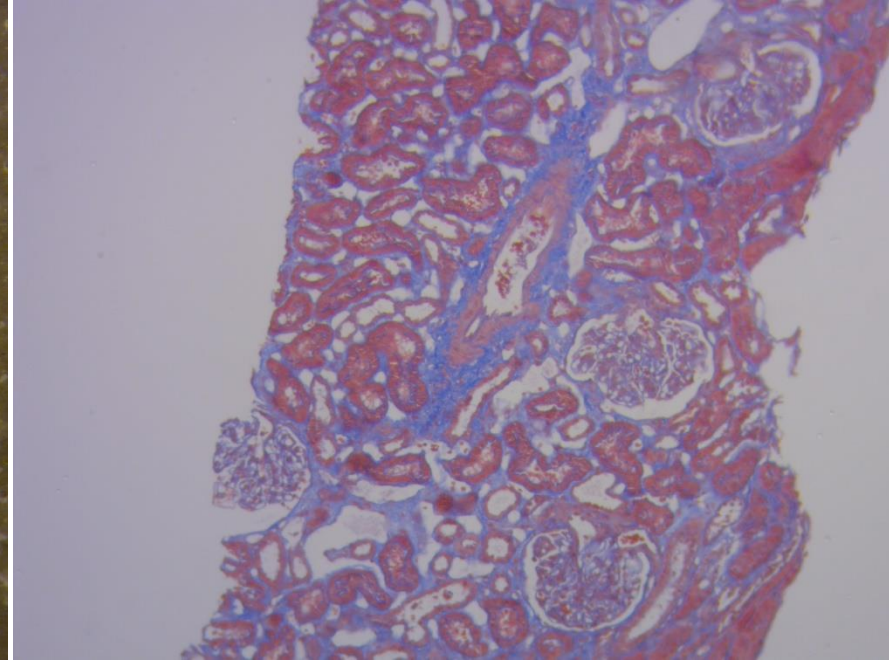
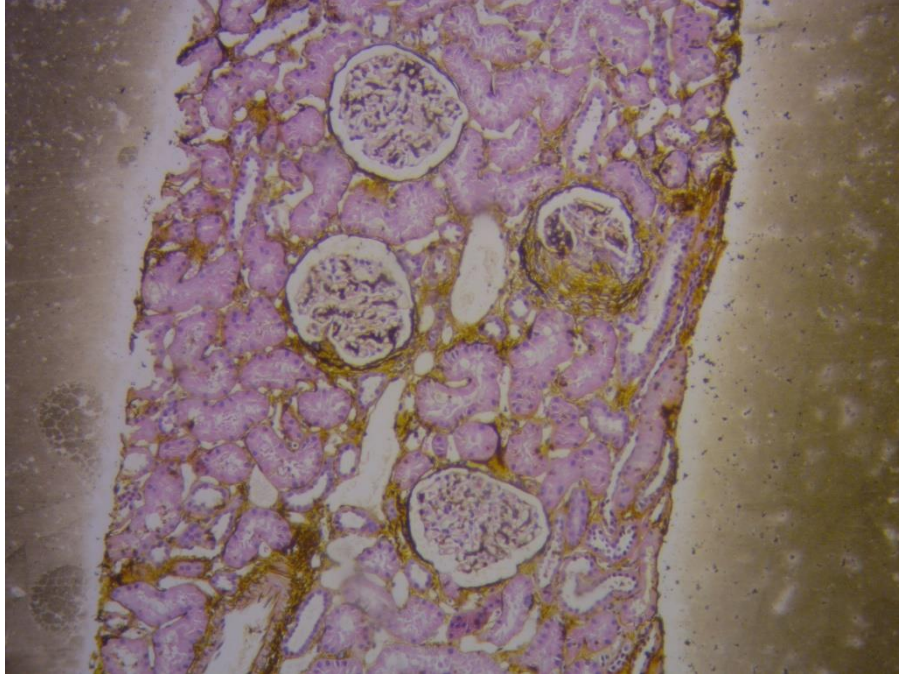


Tratamiento

- **Erradicación del estreptococo (penicilina o eritromicina)**
- **Restricción de agua y sodio**
- **Diuréticos (furosemida)**
- **Anti-hipertensivos: bloqueantes cálcicos.**

Caso Clínico 2

- Paciente de 14 años de edad, eutrófico, previamente sano, normo tenso , examen físico normal. Sin antecedente familiares.
- En **julio de 2015** paciente presenta cuadro de faringitis , acompañado de macro hematuria, suficiente cardiovascular, normotenso, sin edemas ni disuria.
- Laboratorio: hemograma normal
alb. 4,1 gr_dl . Urea 26 mg/dl, creat 0,72 mg/dl . colesterol 147,
Complemento C3 117 y C 4 26 mg /dl . IgA 310, IgG 638. Anti gliadina (DGP) IgG e IgA menor 20 U/ml.
- OC: d1010, pH 6,5, prot++, Hemoglobinuria muy abundante, cuerpos cetónicos escasos, cel 0-5/cpo, linf 0-5/cpo, Hematíes abundantes, cilindros granulosos. Índice Ca/creat 0,02.
- Contraste de fase: Hematíes dismórficos 96%, acantocitos 5%.
- Ecografía renal normal
- **Al año de evolución Por microhematuria persistente y proteinuria significativa menor a 1 gr /dia se decide realizar biopsia renal.**
- Medicacion : enalapril 10 mg dia



Informe de anatomía patológica

- Cilindro de corteza y unión corticomedular. Incluye 10 glomérulos de los cuales 1 es una oblea y otro esta en vías de esclerosis global. Además 2 tienen esclerosis segmentaria con adherencia ovillo-capsular. Paredes capilares delicadas. Incremento leve difuso de celularidad mesangial. El intersticio tiene fibrosis menor al 5% y escasos tubulos atróficos. Arterias normales.
Inmunofluorescencia: 11 glomérulos
IgA: Depositos mesangiales difusos de intensidad 4+
C3: Depositos mesangiales difusos de intensidad 2+

DIAGNOSTICO:

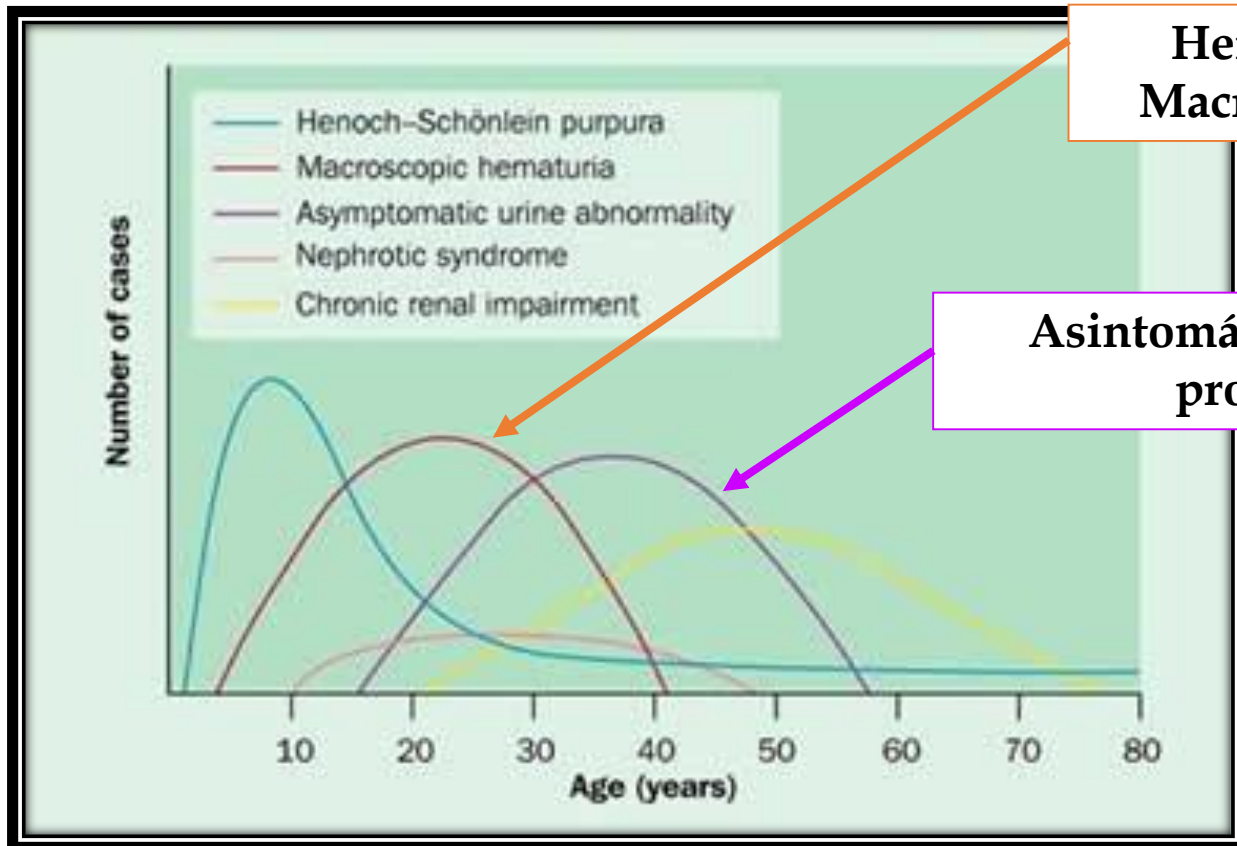
NEFROPATIA CON PROLIFERACION MESANGIAL DIFUSA Y DEPOSITOS DE IgA PREDOMINANTES (NEFRIOPATIA IgA).
CLASIFICACION DE OXFORD: M1 E0 S1 T0

Epidemiología

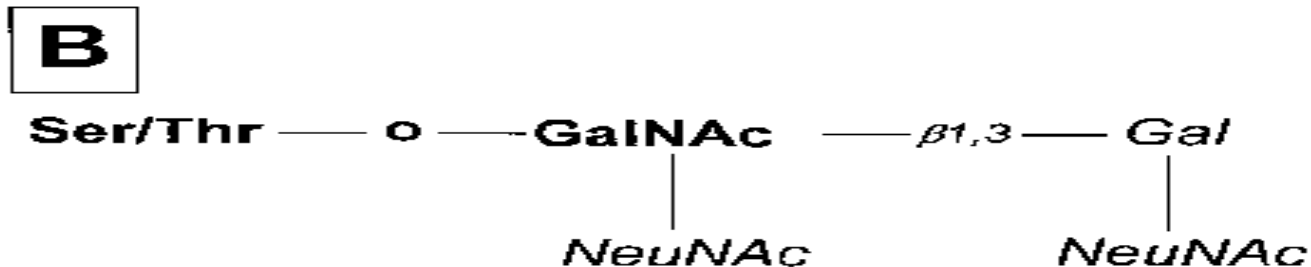
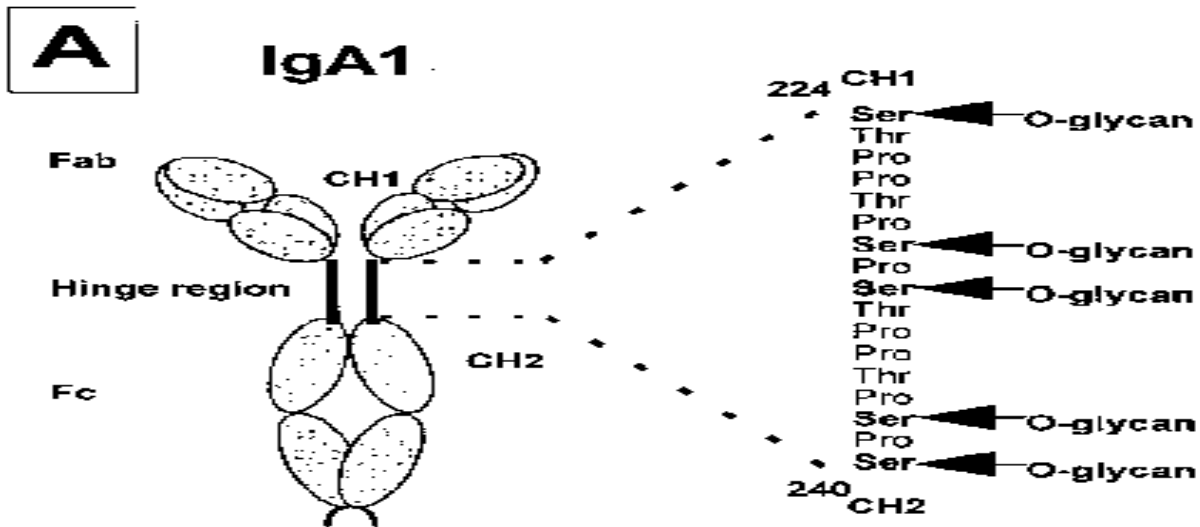
- GN más frecuente en el mundo
- Argentina prevalencia 12-14%(niños 22%)
- 10% en Francia y Japón.
- Más común el diagnóstico entre 2da y 3ra década de vida.
- Niños entre 7 y 13 años.



Formas clínicas



IgA glycosylation in Henoch-Schönlein Nephritis



Disminución de la actividad de la enzima responsable de esta glicosilación en leucocitos de pacientes con N IgA: $\beta 1,3$ galactosiltransferasa.

Clasificación

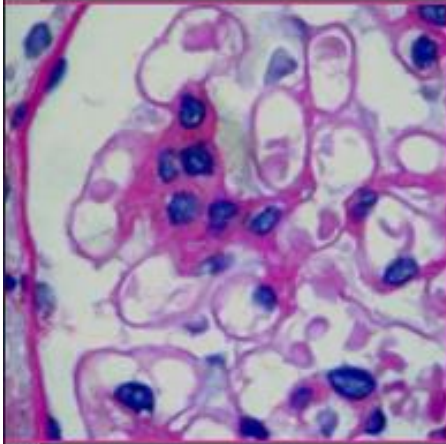
- CLASIFICACIÓN DE OXFORD (MEST) Score 0-4

M. Hiper celularidad Mesangial 0= <50%; 1=>50% glomérulos afectados.
E. Proliferación Endocapilar 0= ausente, 1= Presente
S. GlomeluroeSclerosis Segmentaria 0= Ausente; 1=Presente
T. Fibrosis Túbulo-intersticial. 0=<25%; 1= 25-50%; 2= >50%

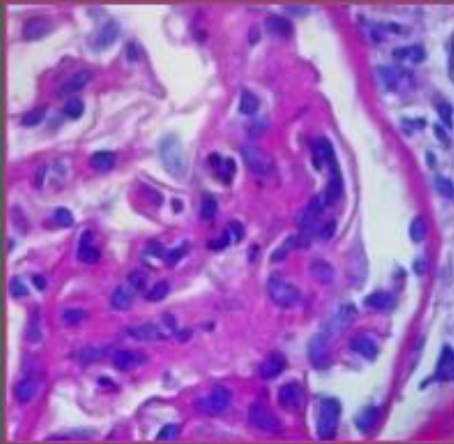
Variables histológicas

- MEST

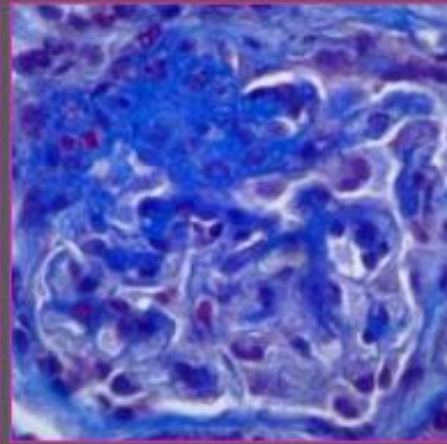
**PROLIFERACION
MESANGIAL**



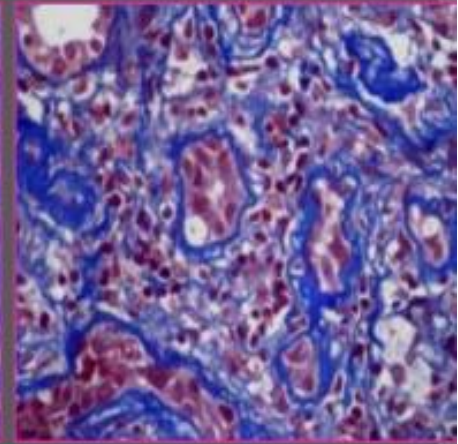
**PROLIFERACION
ENDOCAPILAR**



**ESCLEROSIS
SEGMENTARIA**

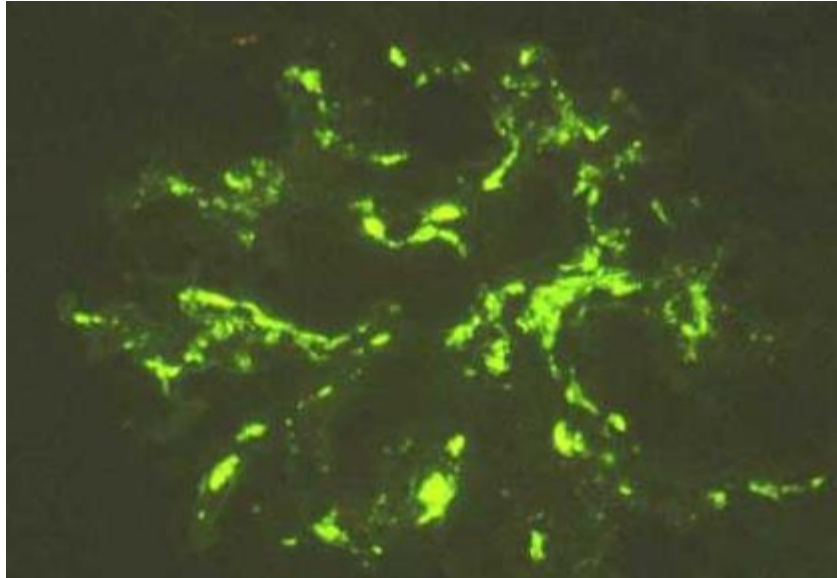


**ATROFIA TUBULAR/
FIBROSIS INTERST.**



Inmunofluorescencia

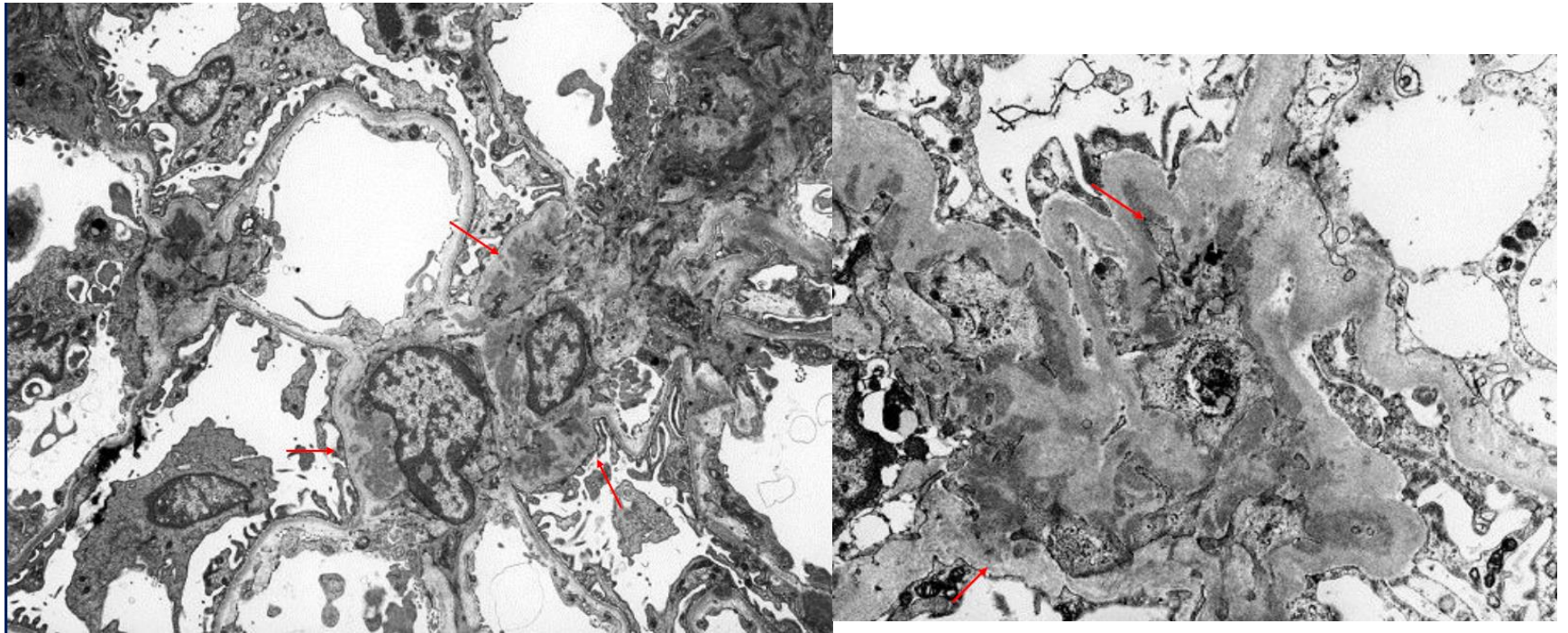
- Inmunotinción mesangial intensa difusa para IgA



- Depósitos mesangiales de IgA (aislados 26%), IgG (37%) o IgM (13%)
- IgA debe ser dominante o codominante: granular y difuso
- Acompañado por depósitos de C3 mesangial
- C1q y C4 usualmente negativos

Microscopía electrónica

Depósitos mesangiales electrondensos



Tratamiento

Conservador o de soporte

- Control de TA < 125/75 mmHg
- Tratamiento con IECA ó BRA (con aumento de dosis)
- Restricción de sodio
- Control de la ingesta proteica si GFR < 60 ml/min
- Considerar estatinas si Colesterol total > 200 mg/dl.
- Control del síndrome metabólico
- Terapia con antagonistas de aldosterona si proteinuria no controlada (vigilar hiperpotasemia).
- Abandono del tabaco
- Evitar AINE

Tratamiento (KDIGO)

Recomendación

- IECA oBRA si proteinuria > 1 g/d. Incrementar dosis según PA

Sugerencias

Proteinuria

- IECA o BRA si proteinuria 0.5-1 g/d
- Corticoides (6 meses) si proteinuria > 1 g/d después de 3-6 meses de terapia con IECA/BRA y eGFR > 50 ml/min.
- Aceite de pescado si proteinuria > 1 g/d después de 3-6 meses de terapia apropiada.

Presión arterial (diana)

- < 130/80 mmHg si proteinuria < 1 g/d
- < 125/75 mmHg si proteinuria > 1g/d

Insuficiencia renal rápidamente progresiva.

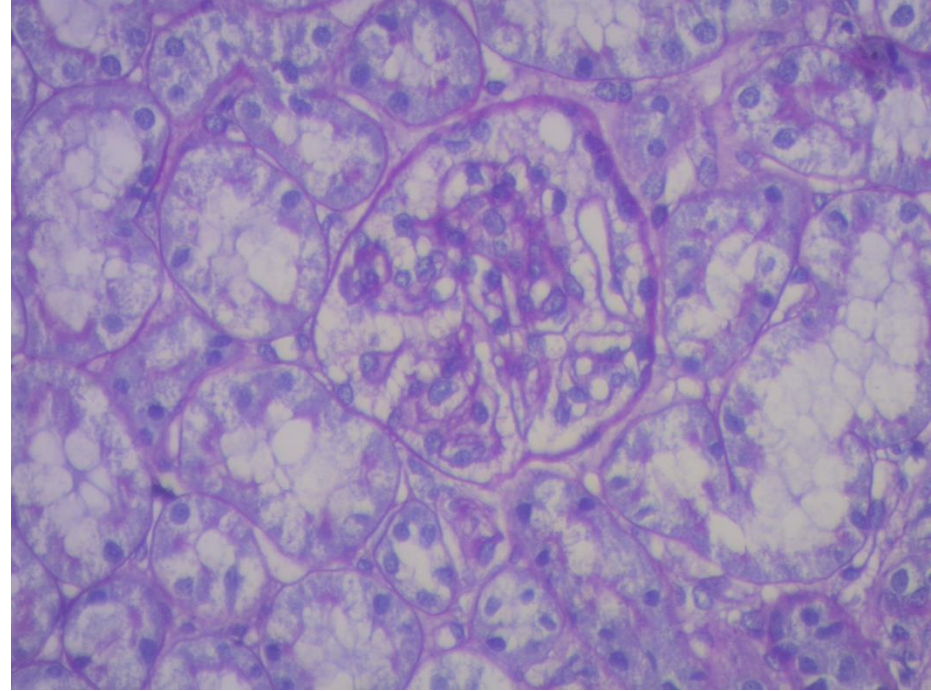
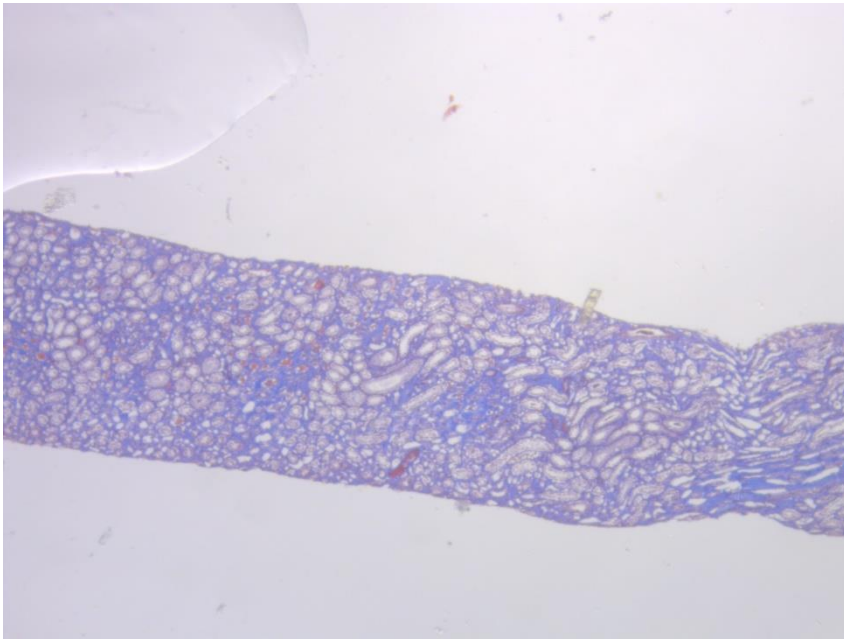
- Corticoides y ciclofosfamida (o azatioprina) si Gn extracapilar con semilunas (>50%) y rápido deterioro de la función renal.
- Tratamiento de soporte si NTA o cilindros hemáticos en la biopsia

Tratamiento sin beneficio probado

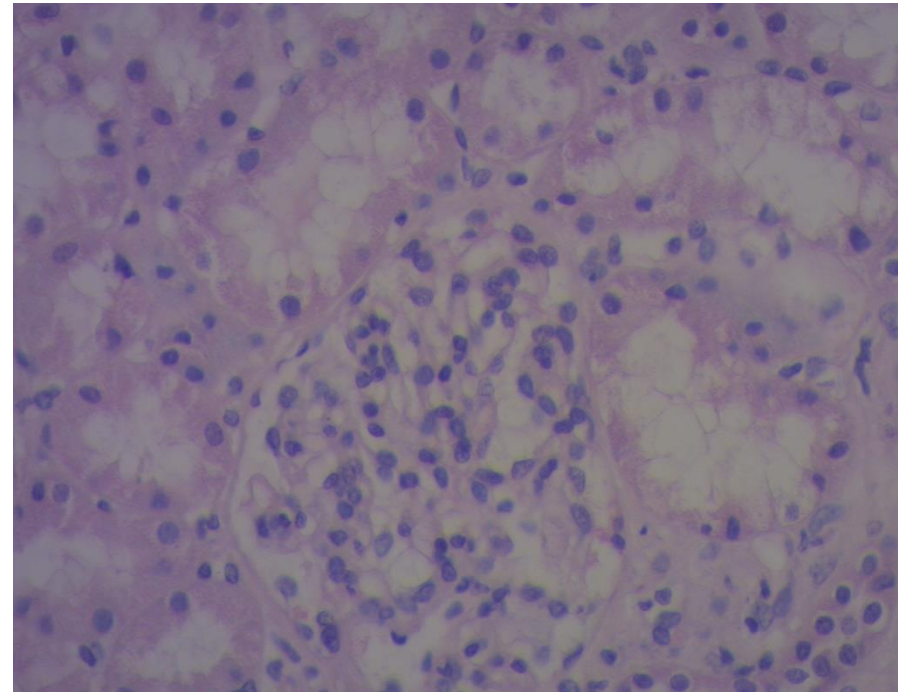
- Inmunosupresores con eGFR < 30 ml/min a menos que presenten semilunas y rápido deterioro de la función renal.
- Micofenolato.
- Agentes antiplaquetarios.
- Amigdalectomía

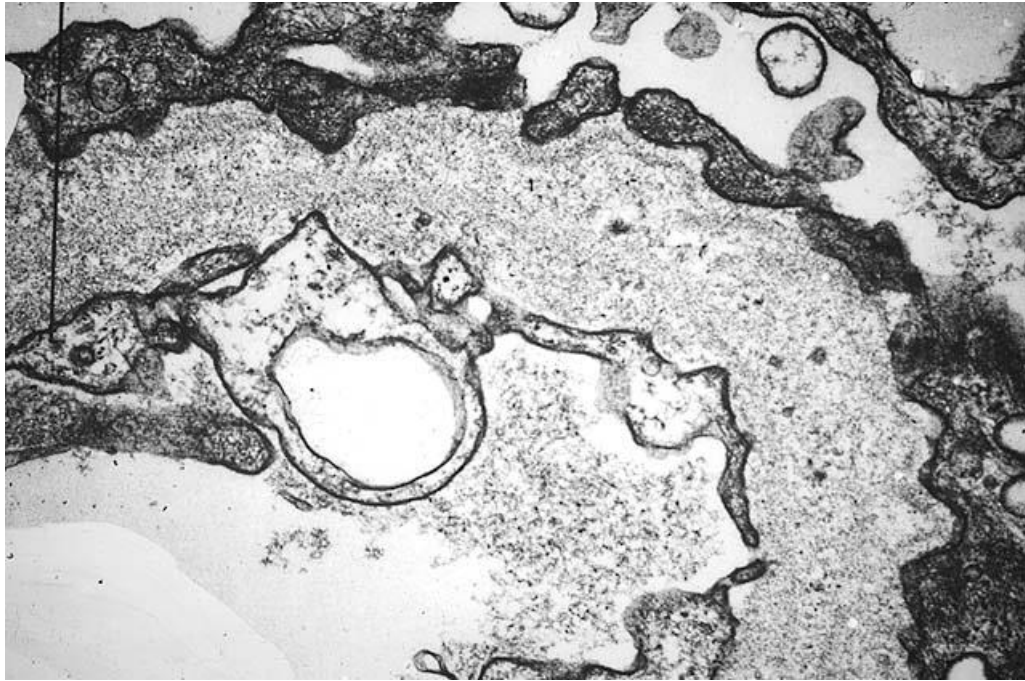
Caso clínico 3

- Paciente de 7 años en seguimiento por su pediatra de cabecera por antecedentes de infección urinaria y reflujo vesicoureteral . Presenta microhematuria en varios análisis de orina con urocultivos negativos.
- En la orina completa presenta cilindros y además tiene 80% de GR dismórficos y 20% de acantocitos.
Proteinuria y albuminuria normal.
- Presenta evaluación oftalmológica normal, auditiva normal y orinas completas de sus padres normales. Sin antecedentes familiares de enfermedad renal.
- A los 10 años comienza con aumento de la albuminuria persistente y progresivo , se medica con enalapril y se planifica biopsia renal .



MICROSCOPIA OPTICA: 10 glomérulos
glomérulos con incremento leve de
celularidad mesangial - Las paredes
capilares se ven delicadas - El intersticio
muestra muy leve fibrosis focal con
asilados tubulos en vias de atrofia -
Arterias normales -
Inmunofluorescencia sin depósitos





En el estudio ultraestructural por microscopia electronica se demostro lesiones en la lamina densa caracterizadas por laminaciones con precencia de pequeñas cavidades elctrolucidas que dio lugar a imagenes en cesta, en estos sectores la membrana basal estba engrosada y y habia otros en los que estaba adelgazada Los pies de los podocitos mostraban fusion ailada y no se observan depositos elctrodensos
los hallazgos observados son compatibles con enfermedad de alport.

Evolucion :18 años

- Hipoacusia neurosensorial
 - Función renal normal
 - Proteinuria de 1 gr/dia
 - Examen ocular normal
-
- Estudio genetico: mutación en el gen Col 4 A3

SÍNDROME DE ALPORT

- Enfermedad hereditaria
- Causa: mutación en el Col4 A3-4-5.
- Más frecuente ligada al X (col4A5)
- **Tríada clásica: nefropatía, alteraciones oculares, hipoacusia**
- Prevalencia: 1-50000 nac vivos
- No distinción de grupo étnico (suecia 1:17000)
- Constituye 1-3% ERCT



SÍNDROME DE ALPORT

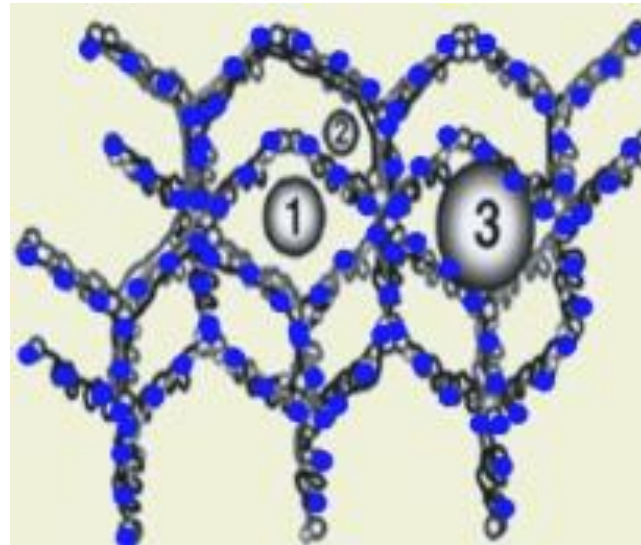
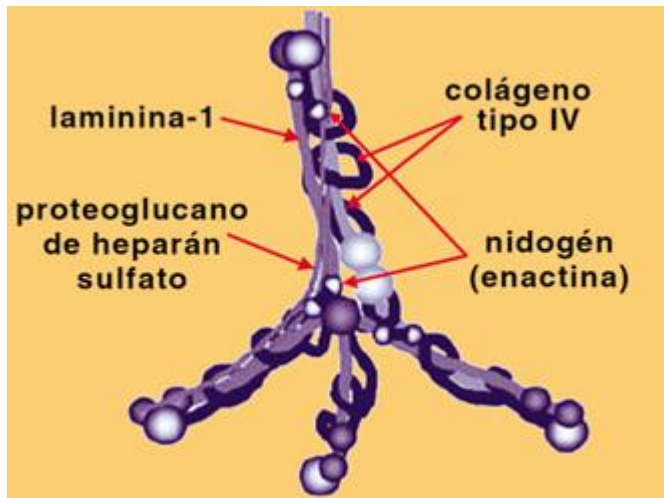
- primeros casos descritos por Dickinson
- “Nefritis hemorrágica familiar”



Arthur Cecil Alport

Membrana basal glomerular

“La integridad estructural de la MBG es clave para regular la permeabilidad de la barrera de filtración”

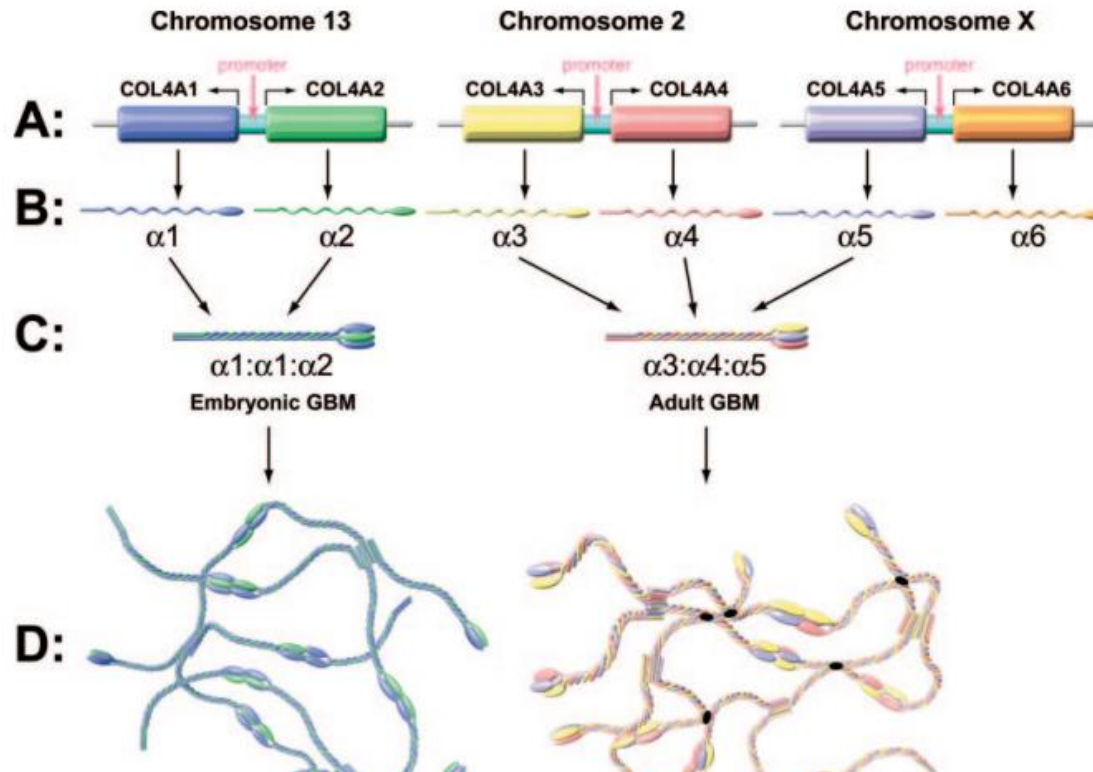


Colágeno IV: estructura de triple hélice

Colágeno IV: seis cadenas genéticamente diferentes

Cada una de ellas codificada por un gen: *COL4A1*-*COL4A6*

Bases genéticas y moleculares



Estos genes se localizan por parejas en tres cromosomas diferentes: cromosoma 13 (*COL4A1-COL4A2*), cromosoma 2 (*COL4A3-COL4A4*) y cromosoma X (*COL4A5-COL4A6*)

Mutación: missense = cambio de glicina por otro aminoácido

TRIPLE HÉLICE COLÁGENO IV	DEFECTO MOLECULAR	FENOTIPO
---------------------------	-------------------	----------



MBG NORMAL



2 MUTACIONES
COL4A3



2 MUTACIONES
COL4A4

AFECTO SAAR
IRCT TEMPRANA



1 MUTACIÓN
COL4A3



1 MUTACIÓN
COL4A4



1 MUTACIÓN COL4A4
1 MUTACIÓN COL4A3



Clasificación

1)LIGADO AL X (SALX):85%,
mutación COL4A5

2)AUTOSÓMICO
RECESIVO(SAAR):15%,
mutación homocigota
COL4A3 o COL4A4
(cromosoma 2)

3)AUTOSÓMICO DOMINANTE
(SAAD):5%, mutación
heterocigota

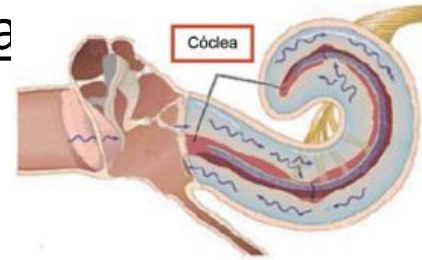
SÍNDROME DE ALPORT

• Enfermedad genéticamente heterogénea.

ENF.	HERENCIA	%	GEN	CADENA	CR
SAXL	Ligado al cromosoma X	80%	COL 4A5	α 5 (IV)	X
SAAR	Autosómica recesiva	15%	COL 4A3 ó COL 4A4	α 3 (IV) y α 4 (IV)	2
SAAD	Autosómica dominante	5%	COL 4A3 ó COL 4A4	α 3 (IV) y α 4 (IV)	2
EMBD HFB	Autosómica dominante		COL 4A3 ó COL 4A4	α 3 (IV) y α 4 (IV)	2

Manifestaciones extrarenales

- **HIPOACUSIA:** hipoacusia neurosensorial de alta (tonos de 2.000 Hz a 8.000 Hz)

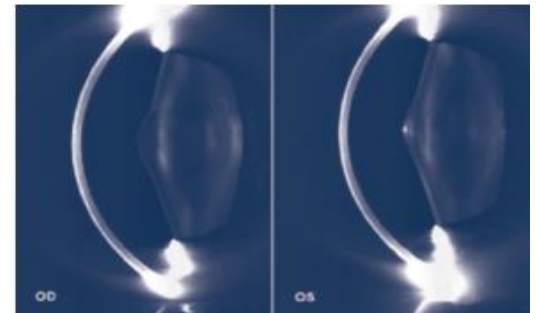


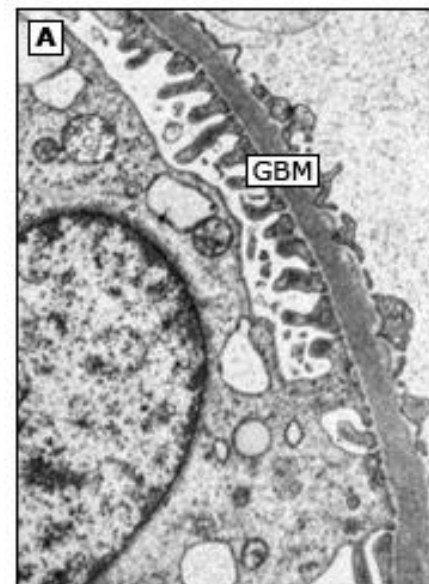
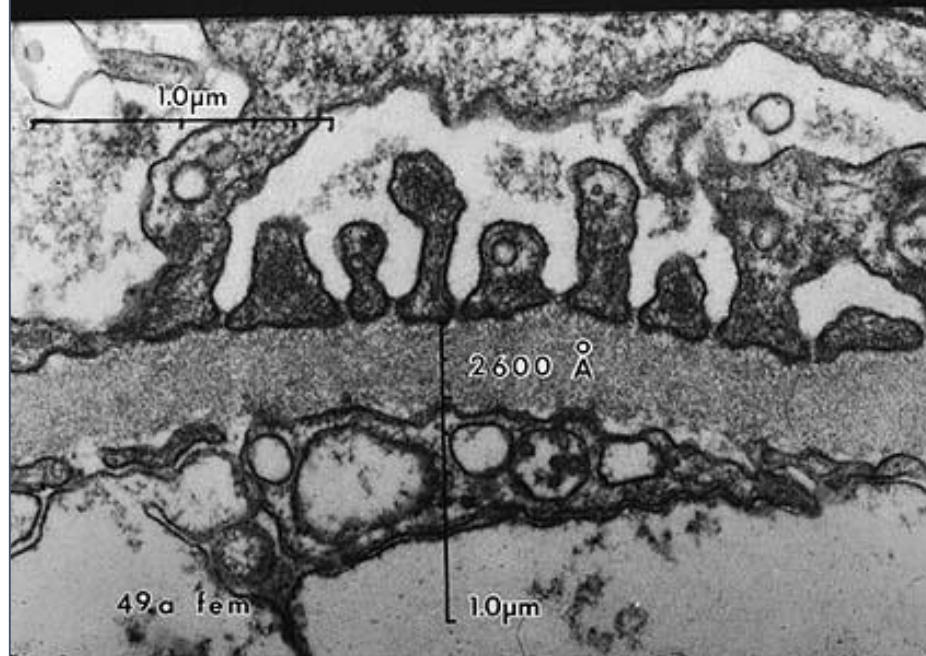
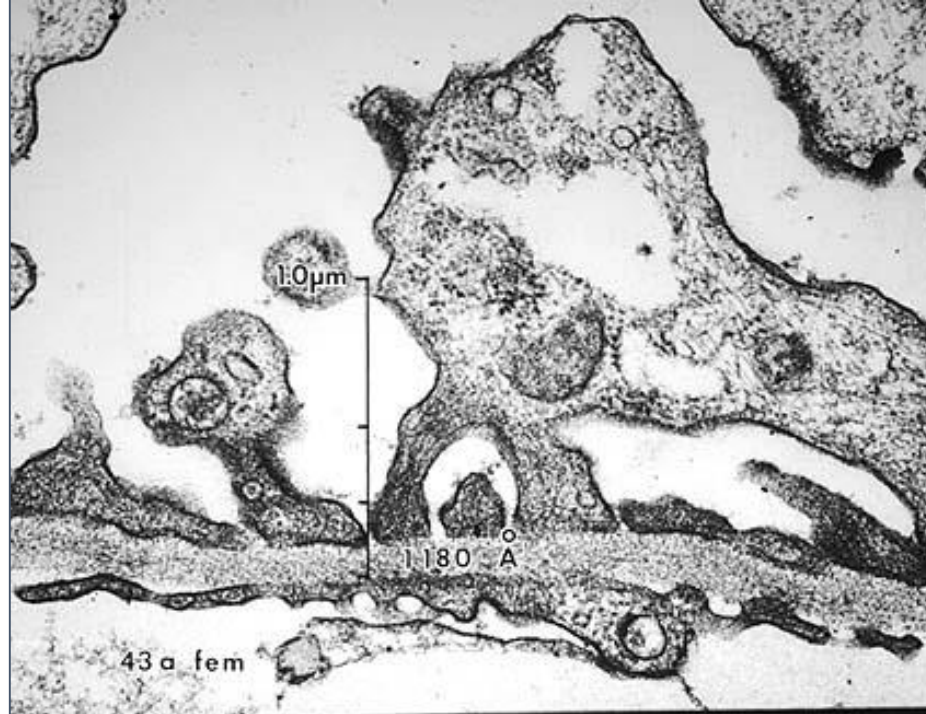
-prevalencia aumenta con la edad (85%varones, 18%mulheres a los 15años) -En gral asociada a la progresion ERCT

-**ANOMALÍAS OCULARES:** variable (interconsulta, FO, OCT)

lesiones: córnea, cristalino y retina en pacientes con SA

Lenticono anterior(20%): **patognomónico**, la parte central del cristalino forma una protuberancia que se introduce en la cámara anterior





Tratamiento

- IECA: enalapril. Efecto pleiotrópico, hemodinámico antiproteinurico, preservación del FG. Antes de que comience la microalbuminuria.
- Ciclosporina: sme nefrótico. retardo de la progresión a ERCT. Efecto nefrotóxico en uso prolongado.
- Espironolactona: asociado a IECA o ARA si persisten con proteinuria.Reducción proteinuria sin caída de FG o hiperkalemia.



Muchas gracias !!!



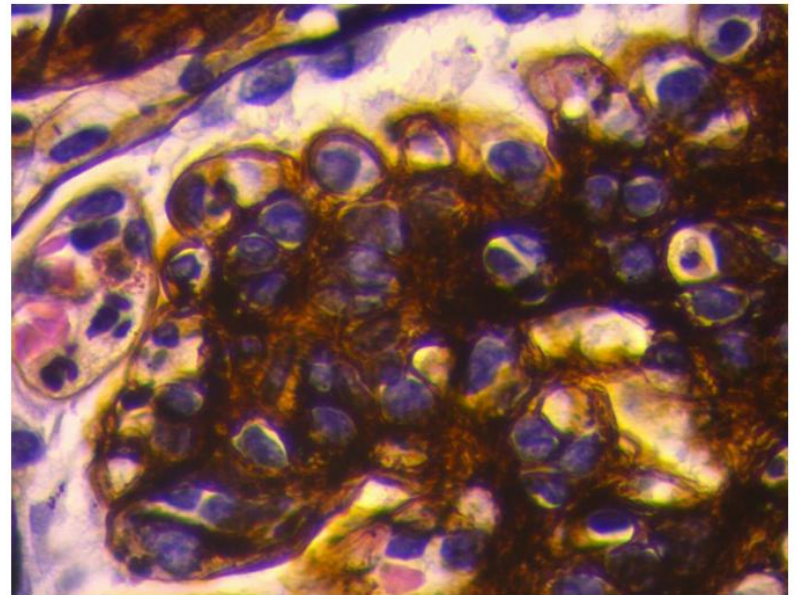
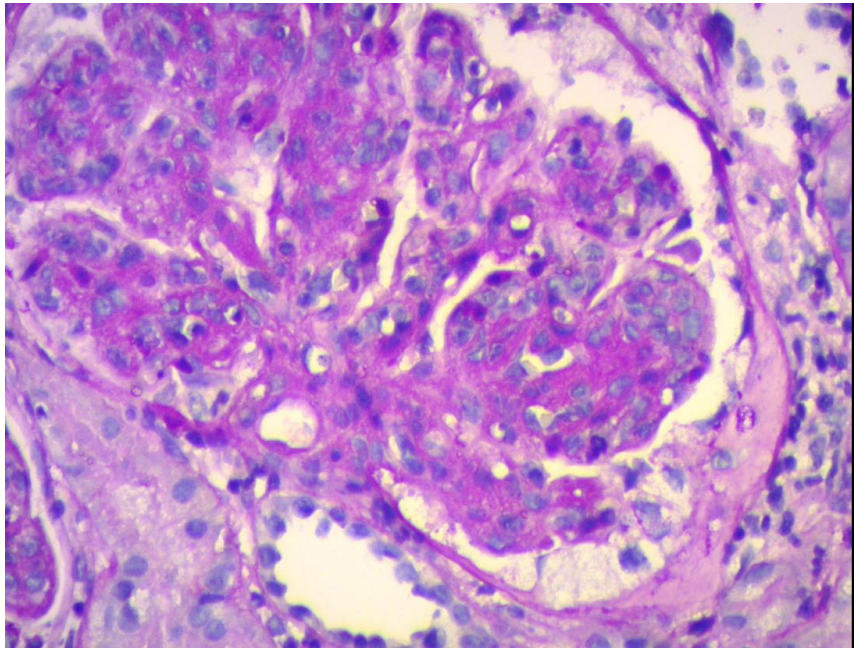
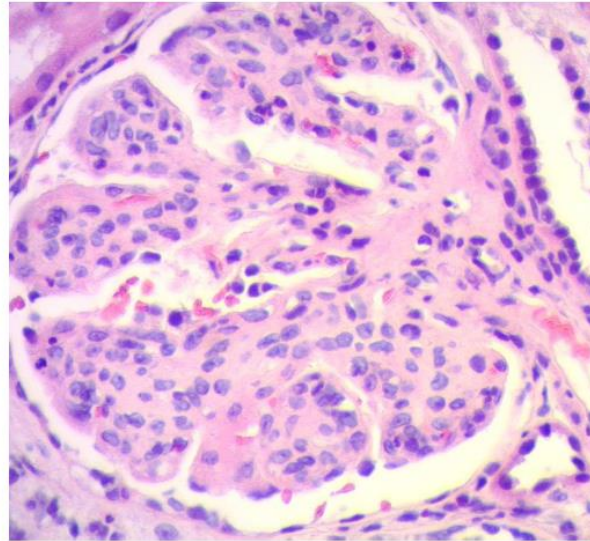
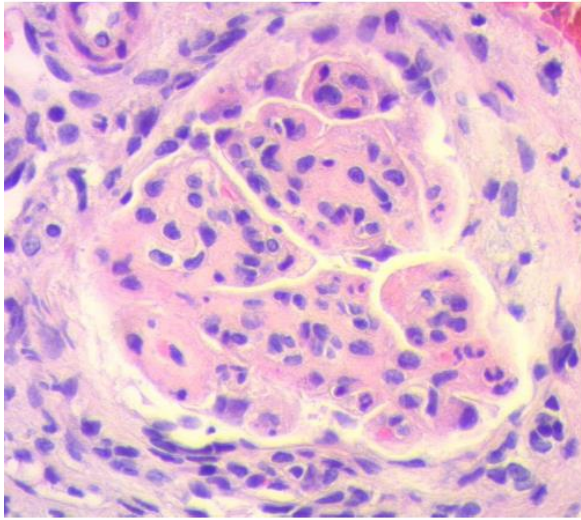
Caso clínico 4

- Una niña a de 7 años se presenta a la consulta con macrohematuria persistente edemas e hipertension arterial.
- A los dos meses de evolución la paciente presenta en el laboratorio función renal normal, hipoalbuminemia con proteinuria en rango nefrótico e hipocomplementemia) C3 bajo y C4 normal. FAN , anti DNA ANCA c, p, anti MPO y PR3 y anticuerpos antimembrana basal todos negativos.
- Antecedentes familiares : madre con lupus discoide y dos tias maternas con LES

Laboratorio inicial

Hemoglobina/Hto	11,5 gr/dl/34.5%
Glóbulos Blancos	12666/mm3 (58%)
Plaquetas	441700/mm3
Creatinina	0,5 mg/dl
Urea	59 mg/dl
Ionograma	136/5,2/109
Colesterol total	407 mg/dl
GOT/GPT	32/24 UI/l
C3	51 mg/dl
C4	13 mg/dl
Proteínas totales en sangre	4,1 gr/dl
Albumina	1,7 gr/dl
Orina completa	1020/pH5.5/GR 8-10/Hemoglobinuria abundante/cilindros granuloso/Proteinuria +++
Proteinuria de 24 hs	4.7 gr/24 hs

Biopsia renal



Anatomía patológica

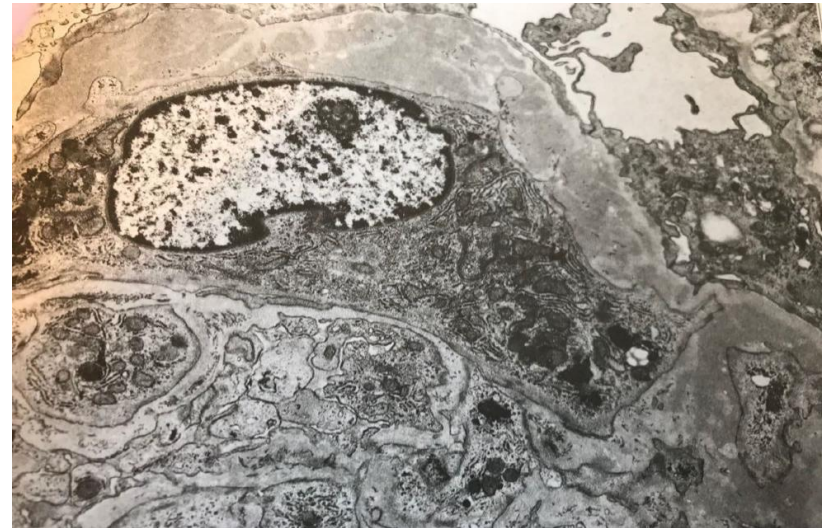
- **Microscopia óptica:** Cilindro de corteza renal que incluye 10 glomérulos permeables. hasta 5 tienen semilunas pequeñas, 3 celulares puras, 1 fibrocelular y 1 fibrosa. Los ovillos muestran incremento severo de celularidad mesangial y duplicaciones difusas en doble contorno de la membrana basal capilar. Se ve además severa exudación leucocitaria que incluye PMN. El intersticio tiene infiltrado linfoplasmocitario en parches moderado. Fibrosis intersticial moderada difusa. Atrofia tubular en parches del 25%. No se ven arterias.

Inmunofluorescencia:

C3: Depositos mesangiales con extensión a paredes capilares de intensidad 3+

C1q: Negativo

- **Microscopia electronica :**
glomerulopatía proliferativa intracapilar y extracapilar segmentaria con depositos electrodensos subepiteliales y aisladas imagenes en dobles contornos que indican un patron membranoproliferativo

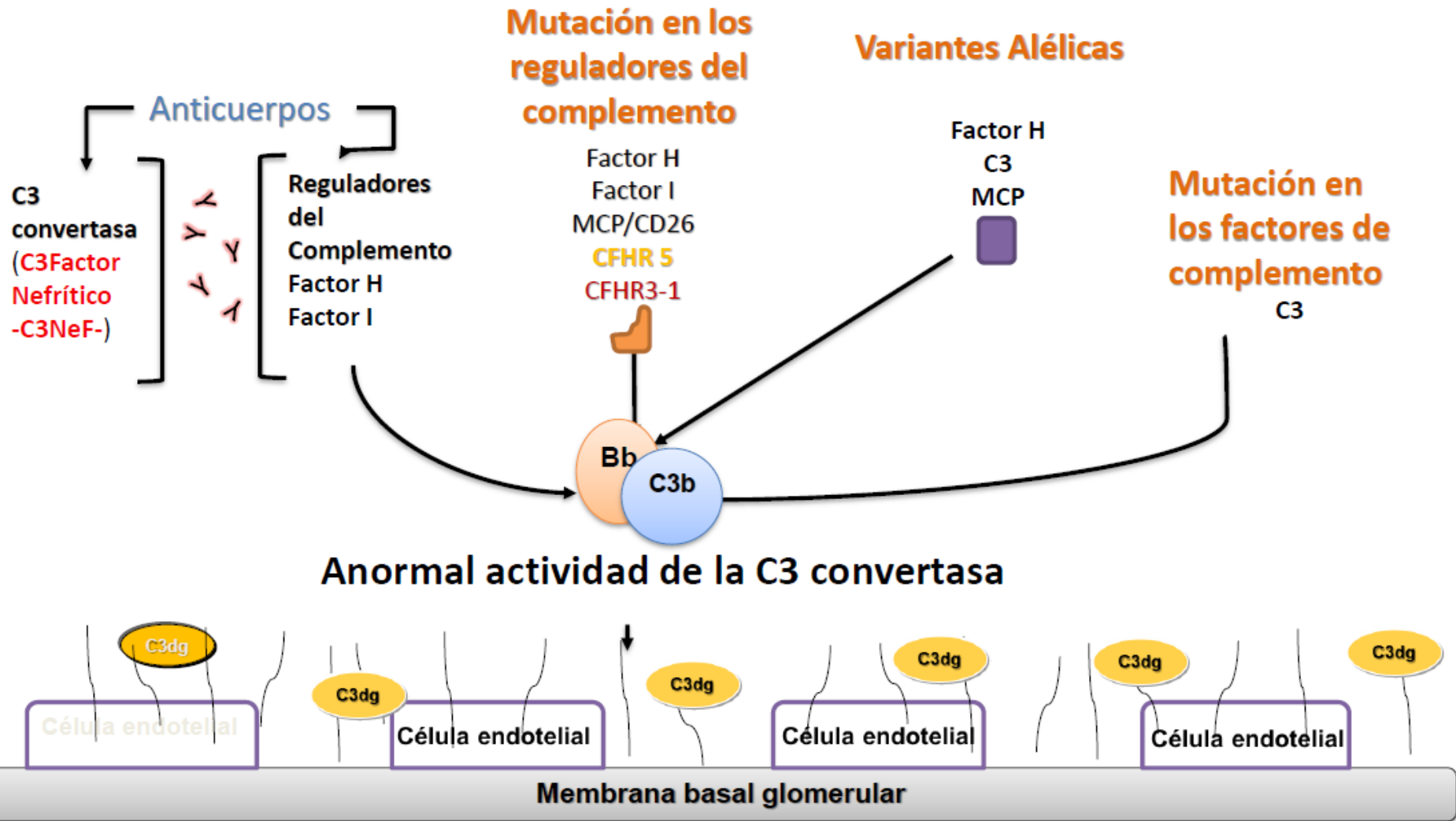


Glomerulopatía C3

- Espectro de enfermedades causadas por alteración en la vía alterna del complemento que produce la presencia dominante de depósitos de C3 en el glomérulo.
- Actualmente hay 2 enfermedades principales:
 - **Enfermedad de depósitos densos (DDD)**
 - **C3 Glomerulonefritis (GNC3)**

Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Sethi et al. J Am Soc Nephrol 2016
C3 glomerulopathy:consensus report. Pickering et al. Kidney International 2013.

Fisiopatología



Tratamientos posibles ¿?

- **Siempre IECA/ ARA II**
- Corticoides
- Ciclofosfamida
- Plasmaféresis/ Infusión de plasma
- Mofetil-micofenolato
- Rituximab
- Eculizumab



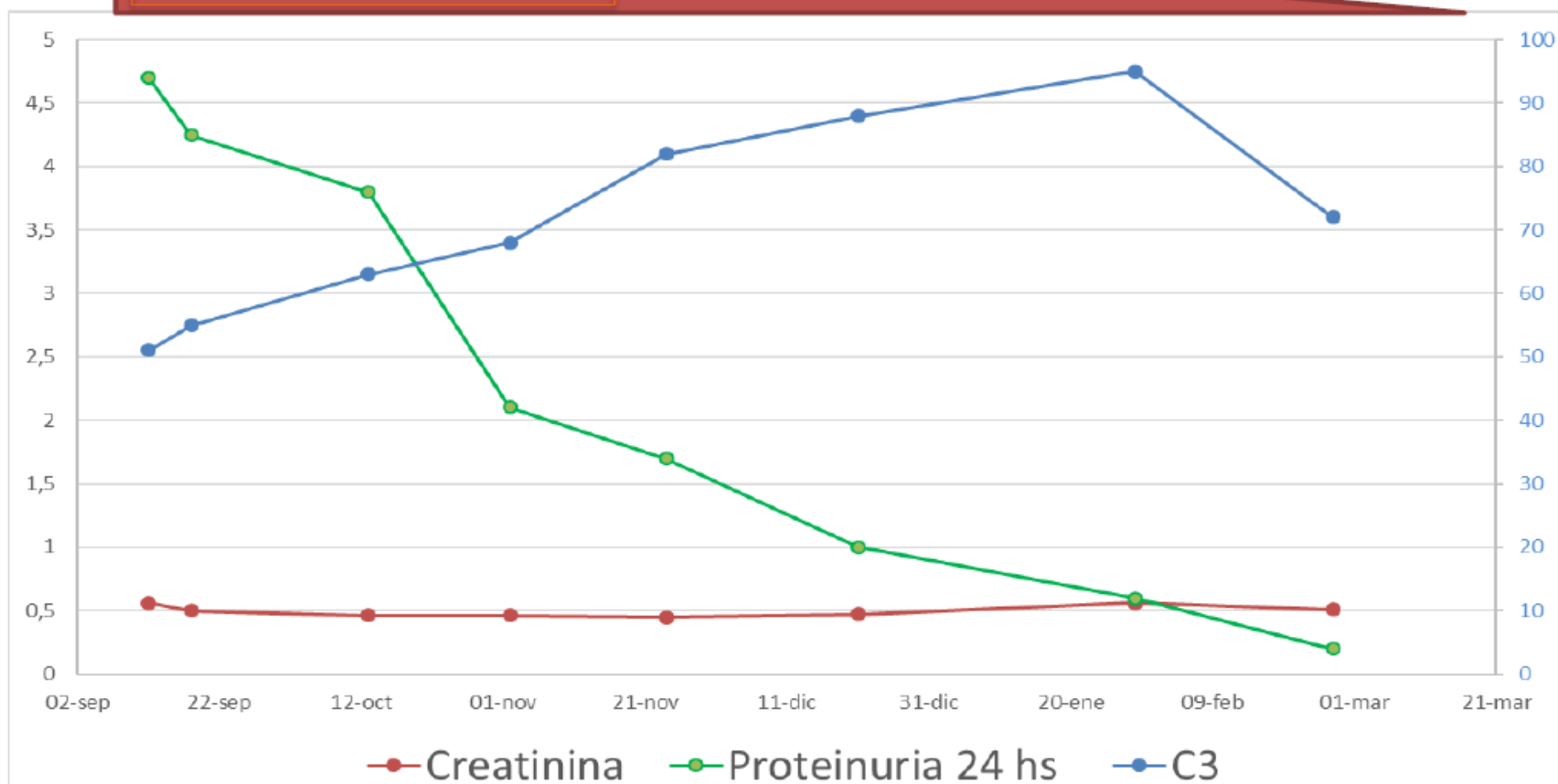
Evolución

P

IECA

ÁCIDO MICOFENÓLICO

METILPREDNISONA



Otros resultados

HNRG:

- C3NeF: negativo
- Estudio funcional de la vía clásica: 217 UH50/ml (normal).
- Productos de degradación del C3: positivo.

Academia Nacional de Medicina:

- C5b-9: 799 ng/ml (135-385)

