

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

²Unidad Docente Asistencial de la Universidad de Concepción, Hospital Las Higueras de Talcahuano. Talcahuano, Chile.

³Servicio de Nefrología, Diálisis y Trasplante, Hospital Las Higueras de Talcahuano. Talcahuano, Chile.

⁴Instituto de Nefrología Concepción. Concepción, Chile.

⁵Unidad de Nefrología, Instituto de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

⁶Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^aMédico Residente de Nefrología Adultos, Universidad de Concepción, Hospital Las Higueras de Talcahuano. Talcahuano, Chile.

^bMatrón.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 23 de noviembre de 2019, aceptado el 30 de enero de 2020.

Correspondencia a:

Dr. Hans Müller Ortiz, MD, FACP
Hospital Las Higueras de Talcahuano, Calle Alto Horno 777, Las Higueras, Talcahuano.
Fono: 41-2687098.
hmuller@me.com

Necrosis papilar renal bilateral de resolución espontánea como causa de hematuria microscópica. Caso clínico

FERNANDO JARA VILUGRÓN^{1,2,a}, HANS MÜLLER-ORTIZ^{1,2,3,4}, CRISTIAN PEDREROS-ROSALES^{1,2,3,4}, GONZALO RAMÍREZ-GUERRERO^{1,2,a}, CARLOS ZÚÑIGA SAN MARTÍN^{1,2,3,4}, LEOPOLDO ARDILES⁵, ALEXIS GONZÁLEZ-BURBOA^{2,6,b}

Bilateral renal papillary necrosis of spontaneous resolution as a cause of microscopic hematuria. Report of one case

Renal papillary necrosis is an infrequent cause of hematuria characterized by ischemic necrosis of the renal medulla, especially the papilla. Its most common cause is analgesic abuse. Despite being oligo-symptomatic, in many cases its presence is associated with serious functional sequelae. Imaging, especially computed tomography, is essential to make the diagnosis. We report a 63-year-old female studied for an asymptomatic microscopic hematuria whose tomographic study showed a bilateral renal papillary necrosis. No etiology was found, and she evolved with a spontaneous complete remission.

(Rev Med Chile 2020; 148: 118-122)

Key words: Hematuria; Kidney Papillary Necrosis; Multidetector Computed Tomography.

La hematuria es un motivo de consulta nefro-urológica frecuente que ha sido descrita incidentalmente en 31% de los controles rutinarios de exámenes¹.

El estudio de un paciente con hematuria se inicia con una completa historia clínica centrada en diferenciar si su origen es glomerular o urológico, primario o sistémico. Se complementa la evaluación solicitando exámenes de laboratorio general, función renal, proteinuria cuali/cuantitativa y examen de orina completa incluido el análisis del sedimento, idealmente con microscopio de contraste de fase. Según la evaluación clínica se solicitan imágenes detalladas de las vías urinarias, siendo estas últimas de especial interés en caso de hematurias no glomerulares².

Se presenta y discute el inusual caso de una paciente, que durante el estudio por una hematuria asintomática, los hallazgos imagenológicos revelaron una necrosis papilar renal.

Caso clínico

Mujer de 63 años, sin antecedentes mórbidos relevantes, personales ni familiares. Fue derivada a policlínico de Nefrología por pesquisa de hematuria microscópica repetida en examen de orina completa (3 exámenes en un lapso de 4 meses), en el contexto de estudio de dolor abdominal previo inespecífico y autolimitado. La función renal fue normal, el examen de orina completa descartó

proteinuria y el sedimento urinario realizado con microscopio de contraste de fase confirmó la hematuria sin dismorfia significativa, cilindruria ni acantocituria.

Aunque una ecografía abdominal sólo visualizó un quiste renal parapiélico izquierdo simple de 12 mm de diámetro, la urotomografía contrastada (UroTC) mostró reflujo de medio de contraste en la fase de eliminación hacia estructuras vasculares peri-cálificas y al espacio peri-renal bilateral, especialmente evidentes a izquierda (Figura 1); con una deformación de cálices renales caracterizada por la pérdida de su concavidad habitual. Estas imágenes correspondían a lo descrito en la literatura en casos de NPR aguda³⁻⁸.

A partir de estos hallazgos se inició un acabado

estudio etiológico que incluyó el descarte de las patologías o condiciones asociadas a una NPR, no encontrándose ninguna de ellas como una posible causa atribuible a la NPR. Se interrogó dirigidamente por el uso de analgésicos, antiinflamatorios no esteroidales (AINES) u otros fármacos asociados a NPR, sin reportar su utilización incluso por el dolor descrito al inicio del cuadro clínico. El sedimento urinario sin otros hallazgos de significancia además de la hematuria descartó pielonefritis crónica, la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real en orina para *M. tuberculosis* fue negativo, el hemograma no fue compatible con anemia de células falciformes, la electroforesis de proteínas plasmáticas fue normal y los ANCA fueron negativos (Tabla 1).

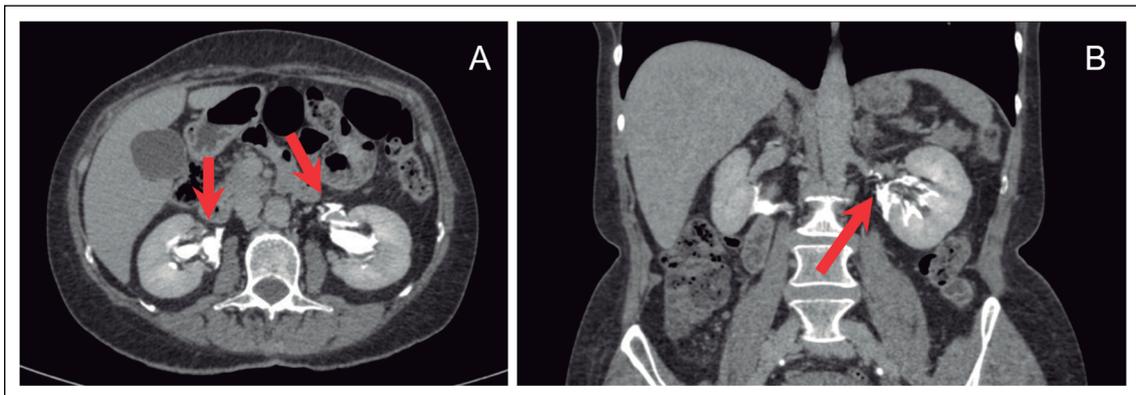


Figura 1. Imágenes de urografía por tomografía computada (UroTC) compatibles con necrosis papilar aguda. **A:** corte sagital que evidencia escape de medio de contraste hacia los espacios peri-renales bilaterales (flechas). **B:** corte coronal que demuestra salida de medio de contraste a estructuras vasculares peri-cálificas, especialmente a izquierda (flecha).

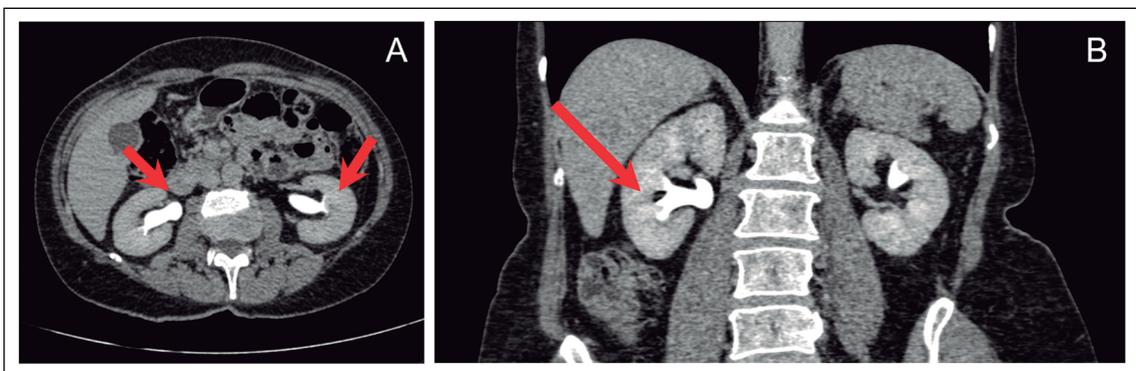


Figura 2. Imágenes de urografía por tomografía computada (UroTC) que evidencian ausencia de lesiones descritas anteriormente. **A:** corte sagital mostrando regresión de salida de contraste hacia espacios peri-renales (flecha derecha) y papilas con concavidad conservada (flecha izquierda). **B:** corte coronal que demuestra morfología de excreción normal de medio de contraste yodado (flecha).

Tabla 1. Estudios de laboratorio realizados a la paciente, descartándose la asociación con patologías relacionadas a NPR^{5,6,11}

Patología	Estudios realizados
Nefropatía por analgésicos	Historia clínica: negativa Examen orina completa: ausencia de proteinuria
Tuberculosis genito-urinaria	PCR-RT para <i>M. tuberculosis</i> : negativa
Pielonefritis aguda/crónica	Sedimento urinario: no leucocituria ni piuria Urocultivos: negativos
Diabetes mellitus	Glicemia en ayunas: 90 mg/dL
Hiperbilirrubinemia crónica	Bilirrubina total: 0,4 mg/dL
Anemia de células falciformes	Hemoglobina: 12,4 mg/dL Morfología de eritrocitos: normal
Gammapatía monoclonal	VHS: 4 mm/h Electroforesis de proteínas plasmáticas: normal

PCR-RT: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; VHS: velocidad de hemosedimentación; ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos; UroTC: urografía por tomografía computada.

La paciente se mantuvo asintomática y con función renal siempre normal, por lo que se decidió un seguimiento expectante y controles periódicos. A los tres meses se realizó nuevo UroTC, que mostró remisión completa de las imágenes patológicas descritas anteriormente (Figura 2). A un año de seguimiento, la paciente ha continuado asintomática y sin microhematuria.

Discusión

La NPR es una entidad que se caracteriza por daño renal causado por necrosis selectiva de una o varias papilas renales, demostrado por histología y/o imagenología^{9,10}. Inicialmente se describió asociada al abuso de analgésicos en población anglosajona, principalmente preparados con Fenacetina. Luego de la retirada de estos compuestos, su incidencia disminuyó en forma notoria, hasta desaparecer de la lista de causas de enfermedad renal crónica avanzada¹¹. En los últimos años se han descrito casos en concomitancia con infecciones agudas del parénquima renal^{4,12} y en pacientes con anemia de células falciformes¹⁰. Otras entidades frecuentemente asociadas a la NPR son la diabetes mellitus, la hiperbilirrubinemia crónica y la tuberculosis genito-urinaria¹⁰. La nemotecnia "POST-CARDS" (pielonefritis, obstrucción, *sickle cell* anemia, tuberculosis, cirrosis, abuso de analgésicos, *renal vein* trombosis, diabetes mellitus,

systemic vasculitis) puede orientar a la búsqueda de la causa de la NPR¹³.

En la patogenia de la NPR se describen efectos tóxicos directos en las células medulares y disminución de la acción de las prostaglandinas a nivel papilar, lo que lleva a una hipoxia medular renal intensa y a la posterior necrosis de la papila^{14,15}. Histológicamente, se describe una esclerosis de los vasos rectos tubulares por daño a las células endoteliales vasculares¹⁶. La presencia de ciertos factores de riesgo como la deshidratación, asociada a alguna de las enfermedades anteriormente mencionadas, pueden precipitar una NPR aguda. Buscando una explicación fisiopatológica alternativa a lo tradicionalmente descrito, descartamos anamnesticamente el consumo de cocaína u otras drogas ilícitas potencialmente patogénicas. La cocaína, conocido inhibidor de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina, es capaz de provocar vasoconstricción coronaria, insuficiencia renal aguda y rhabdmiolisis, pero no ha sido descrita entre las causas de necrosis papilar renal.

En modelos animales experimentales de NPR se ha observado injuria renal aguda, acidosis tubular renal y poliuria por pérdida de concentración urinaria¹⁶. En estos mismos estudios se han identificado algunos biomarcadores (antígeno renal papilar 1 [RPA-1 por sus siglas en inglés]) posiblemente útiles para el diagnóstico temprano de la enfermedad¹⁶, especialmente en los casos de evolución crónica.

Se debe tener un alto índice de sospecha clínica de esta entidad, ya que en general es una patología con sintomatología escasa y forma de presentación inespecífica, especialmente en los casos de evolución crónica. Los pacientes pueden consultar por síntomas como cefalea, dolor abdominal, nicturia, disuria, dolor lumbar y cólico ureteral¹³. En el examen de orina completa se puede encontrar hematuria, piuria y bacteriuria en grados variables, no siendo infrecuente la pesquisa de piuria aséptica¹⁴.

Los hallazgos radiológicos clásicos de NPR fueron descritos inicialmente en la urografía endovenosa, relacionados a casos de nefropatía por analgésicos^{3,18}: excavación forniceal uni o bilateral (“tenaza de langosta”), excavación papilar central (“huevo en copa”), y desprendimiento papilar puntiforme permaneciendo dentro del cáliz (“sombra en anillo de sello”). Estas imágenes se correlacionan con el grado de la NPR, la que puede ser total, parcial o *in situ* respectivamente, dependiendo de la cuantía de tejido necrótico que exista al momento del diagnóstico^{5,18}.

Actualmente, las múltiples manifestaciones patológicas de la NPR se pueden observar de forma menos invasiva en la fase de excreción de la UroTC, examen que agrega la ventaja de realizar cortes finos y reconstrucciones multiplanares, además de evaluar presencia de litiasis urinaria^{3,6,7}. Otros estudios imagenológicos para tener en cuenta en el diagnóstico son la ecografía renal⁸ y el urograma por resonancia nuclear magnética¹⁹.

El tratamiento de la NPR está orientado principalmente hacia el control de los factores desencadenantes, de la enfermedad de base y sus eventuales complicaciones, tanto agudas (injurias renales agudas, obstrucción unilateral de la vía urinaria, cólicos renales, hematuria severa, pielonefritis aguda) como crónicas (enfermedad renal crónica y sus complicaciones, Tabla 2). Excepcionalmen-

te, se describe la obstrucción ureteral bilateral (o unilateral en un paciente monorreno) secundaria al desprendimiento de tejido papilar, que requiere especial atención por el riesgo de falla renal aguda post renal, complicación más frecuente de observar en población infantil²⁰. En algunas ocasiones, la obstrucción urinaria se produce por desprendimiento completo de la papila afectada, tejido que puede ser observado en citología urinaria, ultrasonografía⁸ o en cistoscopia diagnósticas²⁰.

En una revisión de casos diagnosticados en la Clínica Mayo desde 1976 a 1992⁹, el 89,1% de los pacientes presentó en sus antecedentes alguna enfermedad de base o factor de riesgo asociados con el desarrollo de NPR, y solo 24,8% de los casos tenían función renal normal al momento del diagnóstico. Este patrón clínico-epidemiológico tradicional contrasta con los datos clínicos y evolución de nuestra paciente, quien presentó una significativa necrosis papilar bilateral objetivada por imágenes, sin compromiso funcional renal, en ausencia de enfermedades predisponentes, sin factores de riesgo potencialmente patogénicos y con una evolución y resolución espontáneas sin mediar terapia específica.

Conclusiones

La NPR es una patología que merece ser descartada ante la presencia de hematuria recurrente no glomerular, dadas sus potenciales complicaciones que incluyen la injuria renal aguda secundaria a obstrucción ureteral, además de sus secuelas crónicas tanto anatómicas como funcionales. Para ello, es importante conocer sus formas de presentación, factores de riesgo y las principales asociaciones etiológicas clásicas. El caso reportado agrega la posibilidad de su existencia en pacientes con hematurias oligosintomáticas y sin alteraciones funcionales significativas, en las que un estudio imagenológico oportuno pudiera develar esta lesión, potencialmente grave, en una condición clínica aparentemente benigna.

Referencias

1. Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Am Fam Physician* 2013; 88 (11): 747-54.
2. Le Joncour A, Mesnard L, Hertig A, Robert T. Red

Tabla 2. Complicaciones relacionadas a la NPR^{6,8,9}

Complicaciones agudas	Complicaciones crónicas
Injuria renal aguda	Enfermedad renal crónica
Obstrucción vía urinaria	Hipertensión arterial
Cólicos renales	Insuficiencia cardíaca
Hematuria severa	Anemia ferropénica
Pielonefritis aguda	

- urine, updated for the nephrologist: a case report. *BMC Nephrol* 2018; 19 (1): 133.
3. Lidid L, Mora M, Ramírez T. Necrosis papilar renal: El diagnóstico de un clásico en la era de la tomografía multidetector. *Rev Chil Radiol* 2010; 16 (3): 128-33.
 4. Gupta KL, Joshi K, Bhat A, Kohli HS, Jha V, Sakhuja V. Mucormycosis of the transplanted kidney with renal papillary necrosis. *Exp Clin Transplant* 2013; 11 (6): 554-7.
 5. Hare WS, Poynter JD. The radiology of renal papillary necrosis as seen in analgesic nephropathy. *Clin Radiol* 1974; 25 (4): 423-43.
 6. Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, Davis R, Ruiz-Deya GW, Richter F, et al. Multiphasic Helical CT Diagnosis of Early Medullary and Papillary Necrosis. *J Endourol* 2004; 18 (1): 49-56.
 7. Kawamoto S, Duggan P, Sheth S, Miyamoto H, Kazi ZN, Fishman EK. Renal Papillary and Calyceal Lesions at CT Urography. *Radiographics* 2017; 37 (1): 358-9.
 8. Vijayaraghavan SB, Kandasamy SV, Mysamy A, Prabhakar M. Sonographic features of necrosed renal papillae causing hydronephrosis. *J Ultrasound Med* 2003; 22 (9): 951-6.
 9. Griffin MD, Bergstralhn EJ, Larson TS. Renal papillary necrosis-a sixteen-year clinical experience. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(2): 248-56.
 10. Eknoyan G, Qunibi WY, Grissom RT, Tuma SN, Ayus JC. Renal papillary necrosis: an update. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61 (2): 55-73.
 11. De Broe ME, Elseviers MM. Over-the-counter analgesic use. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (10): 2098-103.
 12. Gupta KL, Muthukumar T, Joshi K, Chakraborti A, Kohli HS, Jha V, et al. Papillary necrosis with invasive fungal infections: a case series of 29 patients. *Clin Kidney J* 2013; 6 (4): 390-4.
 13. Dagrosa LM, Ghali F, Gormley EA. Renal Papillary Necrosis Appearing as Bladder Cancer on Imaging. *J Endourol Case Rep* 2016; 2 (1): 27-9.
 14. Brix AE. Renal papillary necrosis. *Toxicol Pathol* 2002; 30 (6): 672-4.
 15. Bach PH, Nguyen TK. Renal papillary necrosis-40 years on. *Toxicol Pathol* 1998; 26 (1): 73-91.
 16. Price SA, Davies D, Rowlinson R, Copley CG, Roche A, Falkenberg FW, et al. Characterization of Renal Papillary Antigen 1 (RPA-1), a Biomarker of Renal Papillary Necrosis. *Toxicol Pathol* 2010; 38 (3): 346-58.
 17. Pendergraft WF 3rd, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9 (11): 1996-2005.
 18. Lindvall N. Radiological changes of renal papillary necrosis. *Kidney Int* 1978; 13 (1): 93-106.
 19. Schroeder J, Thacker PG, Purves TJ. Magnetic resonance urography of renal papillary necrosis. *Pediatr Radiol* 2014; 44(4): 491-3.
 20. Broadis E, Barbour L, O'Toole S, Fyfe A, Flett M, Irwin G, et al. Bilateral ureteric obstruction secondary to renal papillary necrosis. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 867-9.