

ARTÍCULO ORIGINAL

## ROL DE LA HEMATURIA DISMÓRFICA EN LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

### *ROLE OF URINARY DYSMORPHIC RED BLOOD CELLS IN GLOMERULAR DISEASE*

José Lucas Daza <sup>1</sup>, Gerardo Gutiérrez <sup>1</sup>, Verónica Vargas <sup>1</sup>, Alicia Marini <sup>1</sup>, Rodolfo Vavich <sup>1</sup>, Daiana Abeledo <sup>2</sup>, Luis Daza <sup>1</sup>, Fernando Segovia <sup>1</sup>,

1) Servicio de Nefrología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Argentina

2) Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Otamendi, Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2016; 36 (4): 229-34

#### RESUMEN

**Introducción:** El sedimento de orina es una herramienta en la práctica clínica empleada desde hace muchos años para la evaluación de enfermedades renales. La detección de hematuria dismórfica es útil en el diagnóstico de enfermedades glomerulares. **Objetivos:** Agrupar las hematurias dismórficas en los casos con presencia de acantocitos y los que no los presentan, y correlacionar estos dos grupos con los hallazgos histológicos de las biopsias renales. **Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y analítico. Se incluyeron los sedimentos de orina de 276 pacientes. Se analizaron dos grupos de hematuria dismórfica: D1 (presencia de acantocitos) y D2 (sin acantocitos), y se correlacionó con los hallazgos histológicos de la biopsia renal (glomerulopatías proliferativas y no proliferativas). Se analizaron los diferentes elementos formes de la orina (cilindros hemáticos, leucocitarios, céreos, granulados, grasos), la creatinina plasmática y la proteinuria de 24 hs en los dos grupos de glomerulopatías. Posteriormente se realizó una regresión logística para evaluar las variables independientes entre los hallazgos del sedimento de orina, con los correspondientes odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC 95%). **Resultados:** Se contó con 172 muestras provenientes de mujeres (62.3%) y 104 de hombres (37,7%). La presencia

de acantocitos (D1) en las enfermedades glomerulares proliferativas (GP) fue 17 veces más frecuente comparada con las no proliferativas (GNP) OR 17.7 IC 95% (9.6-32.5) p 0.001. La presencia de cilindros hemáticos es ocho veces más frecuente en las GP OR 8 IC 95% (3.1-20.9). Los pacientes con hematuria no acantocítica (D2) es 5 veces más frecuente en una GNP OR 5.2 IC (2.4-11.3) p 0,001. La presencia de cilindros grasos fue más frecuente en los pacientes con GNP a diferencia de los cilindros leucocitarios, cuya frecuencia fue mayor en la GP. **Conclusiones:** La presencia de hematuria dismórfica no acantocítica (D2) se correlacionó en la histología renal con la presencia de glomerulopatías no proliferativas (GNP) en forma significativa, a diferencia de la hematuria acantocítica y cilindros hemáticos que se observaron en glomerulopatías proliferativas, por lo tanto se considera una herramienta útil para poder diferenciar clínicamente estos dos grupos, sin reemplazar la biopsia renal para el diagnóstico preciso y el pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** hematuria dismórfica; glomerulopatías proliferativas; glomerulopatías no proliferativas

#### ABSTRACT

**Introduction:** The analysis of urine sediment

is a tool that has been used for many years in clinical practice to evaluate kidney diseases. Detecting dysmorphic red blood cells (RBC's) in urine is useful for the diagnosis of glomerular diseases. **Objetives:** To divide the cases of glomerular hematuria into two groups, depending on the presence or absence of acanthocytes, and to compare this factor with the histological findings of renal biopsies. **Methods:** In this observational, retrospective, analytical study, urine sediments of 276 patients were included. Two groups of subjects with glomerular hematuria were analyzed: D1 (presence of acanthocytes) and D2 (absence of acanthocytes). The results were compared with the renal biopsy histological findings, i.e. proliferative glomerulonephritis and non-proliferative glomerulonephritis, considered separately. The formed elements of the urine (red blood cell, white blood cell, waxy, granular and fatty casts), plasma creatinine concentration and 24-hour urinary protein were tested in the two groups. A logistic regression analysis was later performed to assess the independent variables among urine sediment findings, with the corresponding odds ratio (OR) and confidence intervals (CI 95%). **Results:** The samples were collected from 172 women (62.3 %) and 104 men (37.7 %). The presence of acanthocytes (D1) was 17 times more frequent in proliferative glomerulonephritis (PGN) than in non-proliferative glomerulonephritis (NPGN) [OR 17.7, CI 95% (9.6-32.5), p 0.001]. The presence of red blood cell casts was 8 times more frequent in PGN [OR 8, CI 95% (3.1-20.9)]. Cases of hematuria with no acanthocytes (D2) were 5 times more frequent in NPGN [OR 5.2, CI (2.4-11.3), p 0.001]. Fatty casts appeared more frequently in patients with NPGN, whereas white blood cell casts were more common in PGN cases. **Conclusions:** Renal histological findings revealed a significant correlation between glomerular hematuria without acanthocytes (D2) and non-proliferative glomerulonephritis (NPGN), while the presence of acanthocytes and red blood cell casts was associated with proliferative glomerulonephritis (PGN). The existence of acanthocytes in urine constitutes a useful tool to make a clinical distinction between these two conditions, but it does not replace renal biopsy to establish an accurate diagnosis and prognosis.

**KEYWORDS:** dysmorphic hematuria; proliferative glomerular diseases; nonproliferative glomerular diseases

## INTRODUCCIÓN

El sedimento de orina es una herramienta en la práctica clínica empleada desde hace muchos años para el diagnóstico de enfermedades renales. La hematuria dismórfica es útil en el diagnóstico de enfermedades glomerulares<sup>1</sup>.

La hematuria se define con la presencia de 3 o más hematíes por campo<sup>2</sup> y dimorfismo cuando del total de hematíes observados el 40% o más presentan alteraciones morfológicas. En este estudio investigamos la prevalencia de las partículas en el sedimento urinario (cilindros hemáticos, leucocitarios, céreos, granulados, grasos). Además diferenciamos la hematuria dismórfica con acantocitos (D1) y sin acantocitos (D2), y los analizamos en relación al patrón anatomopatológico que presentaban: glomerulopatías no proliferativas (GNP) o glomerulopatías proliferativas (GP)<sup>3</sup>. Ver en **Tabla 1** la correlación entre los hallazgos del sedimento urinario y las lesiones histopatológicas.

**Tabla 1.** Clasificación histológica en las biopsias renales

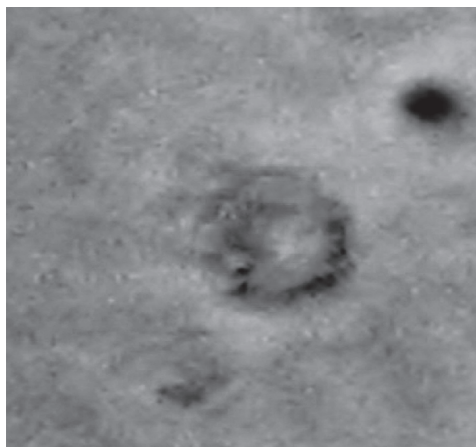
GN PROLIFERATIVA n ( 163)	GN NO PROLIFERATIVA n (113)
<b>Nefropatía IGA (46)</b>	Nefropatía membranosa (45)
<b>Glomerulonefritis Membranoproliferativa(9)</b>	Glomérulo esclerosis fo- cal y segmentaria(42)
<b>Nefritis Lupica clase III (7)</b>	Amiloidosis (2)
<b>Nefritis lupica clase IV (51)</b>	NL clase V (9)
<b>Glomerulonefritis pauci inmune(26)</b>	Nefroangioesclerosis (5)
<b>±Otras (39)</b>	Otras (10)

( ) Frecuencias absolutas de las glomerulopatías.± incluye tanto GN proliferativas como no proliferativas

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron las orinas del Laboratorio de la División Nefrología realizadas entre enero de 2000 y diciembre de 2010. Las muestras frescas se centrifugaron a 2500 rpm por 5 minutos. Se midió la presencia de proteinuria de manera semicuantitativa por el método turbidimétrico con ácido sulfosalicílico al 20% y el pH con el reactivo de Yamada, a través de una escala colorimétrica. El sobrenadante se sembró en el portaobjeto y se analizó por diferentes nefrólogos del Servicio entrenados en esta práctica. El recuento de los elementos formes en la orina está estandarizado desde hace años, lo que nos brinda adecuada uniformidad en la interpretación de los mismos. Se detectaron 276 muestras de orina que presentaban hematuria dismórfica definida por presentar 3 o más glóbulos rojos por campo de alto aumento (40x) y más del 40% de dimorfismo. Se analizaron las características de las hematurias, denominando D1 a las que presentaban acantocitos (exhiben membranas irregulares con pequeñas ampollas o vesículas superficiales, o blebs), y D2 a las que no contenían acantocitos (estomatocitos, equinocitos, esféricos, anulocitos, codocitos)<sup>4</sup>. En el análisis de la orina se determinó la presencia de partículas: cilindros tubulares, grasos, leucocitarios, hemáticos, granulados, céreos, cuantificando la proteinuria en 24 hs y la creatinina plasmática. Se realizaron las biopsias renales y se catalogaron en dos grupos: glomerulopatías proliferativas (GP) si presentaban distintos tipos de proliferación (mesangial, endocapilar y/o extracapilar) o glomerulopatías no proliferativas (GNP).

**Acantocito.** Foto tomada con aumento 40x, amplificada digitalmente con fines didácticos



Análisis estadístico descriptivo cualitativo: se calcularon a través de frecuencias relativas y absolutas, las variables cuantitativas con media aritmética, desviación estándar (DS). Se comparó la hematuria dismórfica D1 (con acantocitos) y D2 (sin acantocitos) con glomerulopatías proliferativas (GP) y glomerulopatías no proliferativas (GNP), la diferencia entre los dos grupos se realizó a través del  $X^2$ . Se analizaron las diferentes partículas de orinas, la creatinina plasmática, y la proteinuria de 24 hs en los dos grupos. Posteriormente se realizó una regresión logística entre los hallazgos del sedimento de orina y el tipo de glomerulopatía, para obtener las variables independientes, junto con los odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC 95%).

**Criterios de inclusión:** 1) Hematuria dismórfica, 2) Biopsias con enfermedad glomerular de 2000-2010, 3) Sedimento de orina analizado por nefrólogos.

**Criterios de exclusión:** 1) Sonda vesical, 2) Leucorrea, 3) Densidad por debajo de 1010, 4) Hematuria isomórfica, 5) Periodo menstrual; 6) Hematuria macroscópica, 7) Nefritis tubulointersticial, 8) Necrosis tubular aguda.

## RESULTADOS

Las muestras de orina correspondían a 172 mujeres (62.3%) y 104 hombres (37.7%). Se compararon las medias en los dos grupos en cuanto a edad, valor de creatinina, proteinuria de 24 hs a través de la prueba de t de Students. Con respecto al valor de proteinuria los pacientes con GNP presentaron mayor incremento en la proteinuria de 24 hs, comparada con las GP (**Tabla 2**).

Con la regresión logística se evidenció:

**a)** La presencia de hematuria dismórfica no acantocítica (D2) es 5 veces más frecuente en las GNP con respecto a las GP. OR 5.2 IC (2.4-11.3) p 0.01.

**b)** Los pacientes que presentaban hematuria dismórfica con acantocitos (D1) tenían mayor prevalencia (17 veces más frecuente) de glomerulopatías proliferativas comparadas con las GNP OR 17.7 IC (9.6-32.5) p 0.001.

**c)** La presencia de cilindros hemáticos es más frecuente en las GP OR 8. IC 95% (3.1-20.9).

**d)** La presencia de cilindros grasos es más frecuente en GNP, a diferencia de los cilindros

leucocitarios donde la prevalencia es mayor en la GP (**Tabla 3**). Se realizó curva ROC con no acantocítica y cilindros grasos donde su punto

de máxima sensibilidad fue 0,82 y 0,60 respectivamente para GNP (**Figura 1**).

**Tabla 2.** Datos demográficos y hallazgos clínicos de acuerdo con la clasificación histológica de las biopsias renales

Característica clínicas	GN proliferativa	GN no proliferativa	P
*SEXO F/M	111/52	61/52	0,018
± Edad (años) medias	37.9 ± 16	47.4 ± 16	0,001
± Proteinuria (Gr/24h) medias	3.4 ± 3.2	5.3 ± 4.7	0.001
± Creatinina (mg/dl)medias	1.44± 1,2	1.55 ± 1,1	0.54
± Densidad medias	1017.8± 4.1	1017.8 ± 4.0	0.34

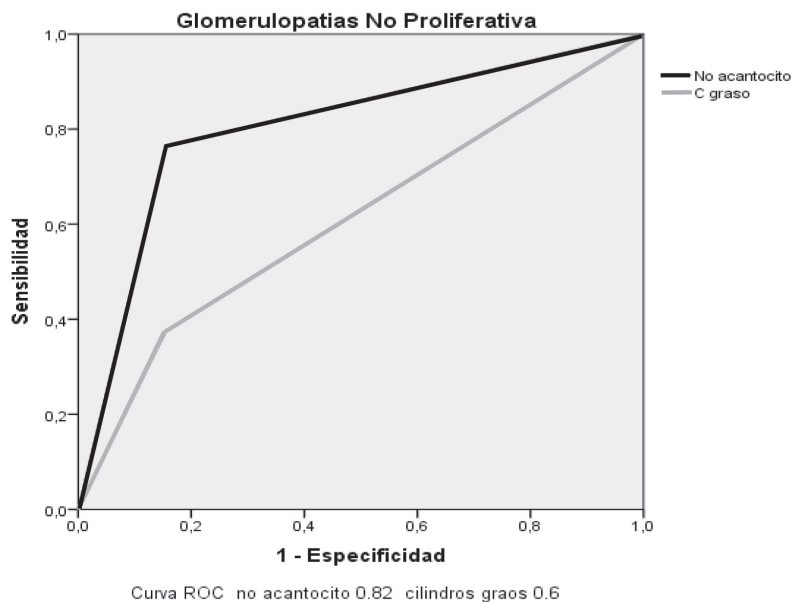
\*Frecuencias absolutas ± expresado en medias y desvió estándar (DS)

**Tabla 3.** Hallazgos del sedimento urinario según la clasificación histológica

Partículas orina	GN proliferativas	GN no proliferativas	OR IC 95%	P
Acantocitos	*136 (±84.5%)	*25 (15,5%)	17.7(9.6-32.5)	0.001
No acantocitos	*27 (23.5%)	*88 (76.5%)	5.2(2.4-11,3)	0,001
Cilindros hemáticos	*114(69.9%)	*49(30.1%)	8.1(3.1-20.9)	0.001
Cilindros leucocitarios	*51(78,5%)	*14(21.5%)	2.5(1.3-4,9)	0.004
Cilindros grasos	*20(29.4%)	*48(70.6%)	0.25 (0.22-0.57)	0.001
Cilindros céreos	*7(19.4%)	*29 (80.6)	2.04 (0.6-6.6)	0.23

\*Frecuencia absolutas ± porcentajes tanto en las proliferativas como no proliferativas

**Figura 1.** Área bajo la curva (curva ROC) de acuerdo a la presencia de los no acantocitos y cilindros grasos en las glomerulopatías no proliferativas



## DISCUSIÓN

En este estudio se realizó un análisis de la hematuria dismórfica, clasificándola en acantocítica (D1) y no acantocítica (D2), comparándola con los hallazgos de las biopsias renales separadas en dos grupos, glomerulopatías no proliferativas (GNP) y glomerulopatías proliferativas (GP). Además se correlacionó las partículas en el sedimento de orina (cilindros), proteinuria de 24 hs y creatinina plasmática.

Encontramos que los pacientes con lesiones glomerulares no proliferativas en la anatomía patológica renal presentaban mayor prevalencia de hematuria dismórfica no acantocítica, mayor proteinuria y cilindros grasos en el sedimento, comparada con el grupo de glomerulopatías proliferativas. Se analizó el valor de creatinina, el pH y la densidad urinaria, y el tipo de cilindros (tubulares, céreos, leucocitarios, granulados). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, en los cilindros leucocitarios y hemáticos (más prevalente en las glomerulopatías proliferativas) y en los grasos (más prevalente en las no proliferativas).

De acuerdo a nuestro análisis con Curva ROC, la presencia de acantocitos (0.82) es adecuadamente sensible y específica para diferenciar ambos tipos de glomerulopatías.

## CONCLUSIÓN

El sedimento urinario debe ser realizado por un nefrólogo entrenado<sup>5-6</sup> para obtener una correcta interpretación de los resultados en el estudio de las enfermedades glomerulares. Con respecto a la hematuria dismórfica, es útil clasificarla en acantocítica y no acantocítica<sup>7</sup> porque se correlacionan con el hallazgo histológico de glomerulopatías proliferativas y no proliferativas en forma significativa. Algunos cilindros presentan prevalencia de manera también significativa en el grupo proliferativo y no proliferativo (cilindro graso en GNP y cilindros hemáticos y leucocitarios en GP). El sedimento urinario es una herramienta útil y de fácil acceso, debería ser realizado por un nefrólogo para diagnóstico y seguimiento de las diferentes glomerulopatías; además esta herramienta nos permite inferir de manera indirecta los posibles mecanismos patológicos implicados en la lesión renal, y si la misma es proliferativa o no proliferativa, hasta ratificarla con la biopsia renal (método gold estándar en el diagnóstico de las enfermedades glomerulares).

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Schröder FH. Microscopic haematuria. *BMJ*. 1994; 309(6947):70-2.
- 2) Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol*. 1989;141(2):350-5.
- 3) Fogazzi GB, Saglimbeni L, Banfi G, Cantú M, Moroni G, Garigali G, et al. Urinary sediment features in proliferative and non-proliferative glomerular diseases. *J Nephrol*. 2005;18(6):703-10.
- 4) Fogazzi GB, Ponticelli C, Ritz E. The urinary sediment. An integrated view. 3<sup>rd</sup> ed. Milano: Elsevier Masson, 2010. 254 p.
- 5) Fogazzi GB, Grignani S. Urine microscopic analysis - an art abandoned by nephrologists? *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(10):2485-7.
- 6) Huussen J, Koene RA, Hilbrands LB. The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematuria. *Neth J Med*. 2004;62(1):4-9.
- 7) Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Ortiz A, et al. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol*. 2015;4(2):185-95.

---

Recibido en su forma original: 5 de septiembre de 2016  
En su forma corregida: 19 de septiembre de 2016  
Aceptación final: 3 de octubre de 2016  
Dr. José Lucas Daza  
Servicio de Nefrología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Argentina  
e-mail: montelucaz@gmail.com