

NEFROPATÍA MEMBRANOSA SECUNDARIA A EXPOSICIÓN LABORAL CON MERCURIO METÁLICO

ANA VOITZUK¹, VANINA GRECO¹, DANIEL CAPUTO², ESTELA ALVAREZ³¹Servicio de Toxicología, ²Servicio de Nefrología, ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Profesor Doctor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina

Resumen Las nefropatías tóxicas secundarias a la exposición ocupacional a metales han sido ampliamente estudiadas. La nefropatía membranosa por mercurio es poco frecuente. La intoxicación ocupacional con mercurio sí es frecuente, siendo las principales formas de presentación las manifestaciones clínicas neurológicas. La afectación renal secundaria a la exposición crónica a mercurio metálico puede desarrollar enfermedad glomerular por depósito de inmunocomplejos. La glomerulopatía membranosa y a cambios mínimos son las más frecuentemente comunicadas. Se presenta el caso de un paciente con exposición ocupacional a mercurio metálico, con síndrome nefrótico y biopsia renal con glomerulopatía membranosa que presentó respuesta favorable luego del tratamiento quelante e inmunosupresor.

Palabras clave: mercurio metálico, glomerulopatía membranosa, D-penicilamina,

Abstract *Membranous nephropathy secondary to occupational exposure to metallic mercury.* Toxic nephropathies secondary to occupational exposure to metals have been widely studied, including membranous nephropathy by mercury, which is rare. Occupational poisoning by mercury is frequent, neurological symptoms are the main form of clinical presentation. Secondary renal involvement in chronic exposure to metallic mercury can cause glomerular disease by deposit of immune-complexes. Membranous glomerulopathy and minimal change disease are the most frequently reported forms. Here we describe the case of a patient with occupational exposure to metallic mercury, where nephrotic syndrome due to membranous glomerulonephritis responded favorably to both chelation and immunosuppressive therapy.

Key words: metallic mercury, glomerulonephritis, D-penicillamine

La intoxicación ocupacional con mercurio metálico ha sido ampliamente estudiada. Ella es causa de neuropatía periférica y encefalopatía. El compromiso renal secundario a la exposición crónica es raro. Han sido descritas lesiones glomerulares, entre ellas glomerulopatía por cambios mínimos, y membranosa, con síndrome nefrótico como manifestación clínica. Ha sido descrita la presencia de inmunocomplejos en la membrana basal glomerular y este mecanismo es el postulado como generador de la lesión histológica observada.

El síndrome nefrótico puede remitir con el tratamiento quelante en la mayoría de los casos. El beneficio del tratamiento inmunosupresor no está debidamente documentado en trabajos previos.

Caso clínico

Varón de 32 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia, que se desempeñaba como operario en una empresa de esmaltados de cobre desde hacía dos años. Trabajaba 12 horas por día, seis veces por semana, utilizando guantes como única medida de protección; estaba expuesto a ácido crésilico, xileno, mercurio metálico y polvo de cobre, en la manufactura de cables. Luego de 18 meses de exposición ocupacional presentó síndrome nefrótico con proteinuria de 11.9 gramos en 24 horas, hematuria y creatinina de 0.80 mg/dl. Los valores de complemento, C₃ y C₄ fueron normales y FAN y anti-ADN resultaron negativos. Colesterol total era de 360 mg%, HDL 70 mg%, LDL 255 mg%. Proteínas totales: 5.7 gramos/dl, con albúmina de 3.5 gramos/dl. Se realizaron análisis complementarios específicos de acuerdo a los agentes de riesgo presentes en el ambiente de trabajo (Ley 24.557. Resolución de la Superintendencia de Riesgos del Trabajo N° 043/97). Así, se determinó cobre y mercurio en orina de 24 horas y se comprobó una concentración de mercurio de 471 µg/l para un valor de referencia entre 50 y 100 µg/l para trabajadores expuestos.

La biopsia renal mostró glomerulopatía membranosa estadio II, con 15 glomerulos, con aumento matricial, engrosamiento marcado y segmentario de paredes capilares, alteraciones podocíticas focales y exudación de neutrófilos en algunas asas capilares. En dos glomerulos se evidenció esclerosis segmen-

Recibido: 19-X-2014

Aceptado: 03-IX-2014

Dirección postal: Dra. Ana Paula Voitzuk, Centro Nacional de Intoxicaciones, Hospital Nacional Profesor Doctor Alejandro Posadas, Pte. Illia y Marconi, 1684 El Palomar, Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4658-7777 e-mail: avoitzuk@yahoo.com.ar

taria con adherencias capilares, asociándose en uno de ellos a proliferación extracapilar focal.

Con técnicas argénticas, metanamina plata, se observaron espículas que comprometían segmentariamente las paredes capilares de todos los glomérulos, focos de atrofia tubular y fibrosis intersticial, con escasos infiltrados mononucleares focales (Figs. 1 y 2).

Ante el diagnóstico de intoxicación con mercurio, se realizó tratamiento quelante con D-penicilamina, 250 mg cada 6 horas, por vía oral durante 10 días. En total se realizaron dos series, sin efectos adversos durante el tratamiento. El paciente fue alejado de la fuente contaminante.

A pesar de observarse disminución de los niveles de mercurio urinario (241 y 27 $\mu\text{g/l}$), la proteinuria continuó en rango nefrótico en reiteradas determinaciones, dos meses después de determinar niveles normales de mercurio en orina. Recibió tratamiento con metilprednisona 1g endovenosa los tres primeros días de los meses 1, 3 y 5 seguido de 27 días de prednisona por vía oral, 0.5 mg/kg/día y alternando los meses 2, 4 y 6 clorambucil 0.2mg/kg/día. En el seguimiento durante tres años no evidenció hipertensión, microalbuminuria ni proteinuria.

Discusión

El mercurio (Hg) fue denominado "plata viva" por Aristóteles hacia el año 350 a.C. Plinio lo llamó *hydrargyrum* de donde proviene el símbolo Hg. En 1533 Paracelso describió la intoxicación con mercurio entre los mineros de la Idria. En 1713, Ramazzini escribió: "De las minas de mercurio es de donde procede el castigo más cruel de todos, que conlleva la muerte y la destrucción de los mineros"¹.

El mercurio es un metal pesado, líquido a temperatura ambiente, de color plateado y densidad 13.6. Es el único metal líquido a 0 °C.

Hay tres formas de mercurio: 1) mercurio elemental, 2) mercurio inorgánico y 3) mercurio orgánico (compuestos organomercuriales). Estas formas de mercurio difieren en la actividad biológica y toxicológica.

El punto de ebullición del mercurio es 357 °C, pero a cualquier temperatura emite vapores altamente tóxicos. Un ambiente se satura a 13 a 18 mg/m³ de mercurio a 24 °C.

La exposición ocupacional es frecuente, se utiliza en un importante número de industrias: fabricación de termómetros, barómetros, tubos fluorescentes, producción de hipoclorito de sodio y soda cáustica, preparación de amalgamas, fabricación de sombreros de fieltro, debiendo considerarse la contaminación ambiental y posible intoxicación en los espacios laborales².

La intoxicación crónica se debe a la inhalación de los vapores. Los valores límites de exposición ocupacional están establecidos por la *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), para vapor de mercurio: 0.05 mg/m³ de aire. Es soluble en lípidos, pasa rápidamente a través de los alvéolos pulmonares hacia la circulación y penetra en los glóbulos rojos.

Una vez absorbido, se oxida a sales mercúricas divalentes, por un proceso enzimático en el que intervienen catalasas. Una pequeña cantidad persiste en forma elemental,

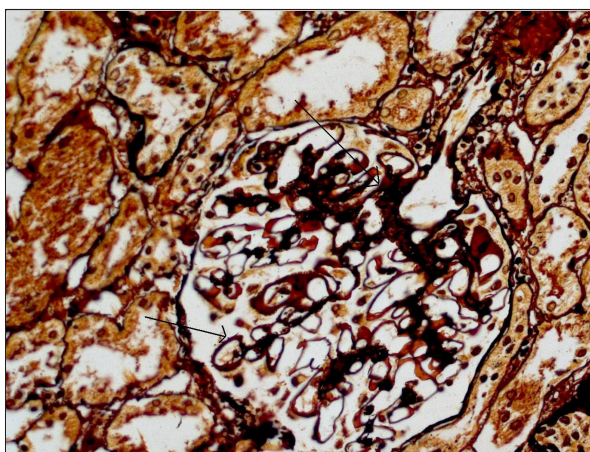


Fig. 1.– Metanamina plata 40X.
Presencia segmentaria de espículas en membranas basales capilares glomerulares

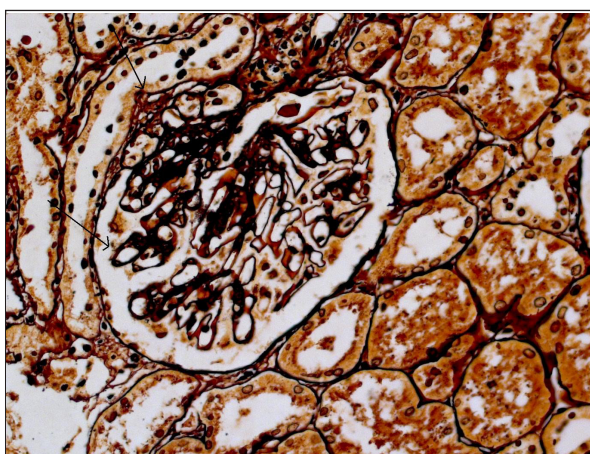


Fig. 2.– Metanamina plata 40X.
Adherencia del penacho glomerular a la cápsula de Bowman

que por ser muy liposoluble, atraviesa la barrera hematoencefálica, se deposita en el sistema nervioso central y se acumula en los riñones sin producir alteraciones a este nivel. Se excreta por orina, materia fecal, pelo y saliva³.

Los valores límites de referencia de mercurio en orina son hasta 20 $\mu\text{g/l}$, para personas no expuestas y de 50 – 100 $\mu\text{g/l}$ en orina de 24 horas en trabajadores expuestos⁴.

Las manifestaciones clínicas a nivel del sistema nervioso central se describieron como un cuadro psiquiátrico denominado "locura de los sombrereros o eretismo", caracterizado por inquietud, descuido por el trabajo y los deberes familiares. A nivel del sistema nervioso periférico se describe una polineuropatía mixta; a nivel del cristalino, Atkinson describió en 1943 la decoloración de la cápsula anterior que muestra un reflejo de intensidad variable de color verdoso en forma simétrica y bilateral, sin afectar la agudeza visual, denominado mercurialentis^{5, 6}.

Las figuras pueden observarse en color en www.medicinabuenaosaires.com

En la exposición crónica han sido comunicados dos tipos de lesiones glomerulares: glomerulopatía por cambios mínimos y glomerulopatía membranosa.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación de mercurio en orina de 24 horas.

Han sido propuestos cuatro tipos de mecanismos en las lesiones glomerulares: 1) una asociación casual; 2) el metal se combina con alguna proteína sérica y se forman anticuerpos contra el haptene; 3) involucra anticuerpos antitubulares o anticuerpos antinucleares, y 4) el mercurio induce la formación de anticuerpos contra la membrana basal glomerular y la matriz de colágeno^{7 8}.

Respecto al tratamiento, la mayoría de los casos publicados refieren remisión del síndrome nefrótico luego del tratamiento quelante⁹. Dos meses posteriores al tratamiento el paciente presentó valores normales de mercurio en orina, con persistencia de proteinuria nefrótica. Inició tratamiento inmunosupresor con prednisona y clorambucil, logrando disminución y luego remisión de la proteinuria¹⁰.

De acuerdo a la Ley 24.557, Ley de Riesgos del Trabajo, y el Decreto 658/96 de Enfermedades Profesionales, se realizó la denuncia a la ART y ésta a las Comisiones Médicas de la Superintendencia de Riesgos del Trabajo, donde se dictaminó Nefropatía Membranosa secundaria a exposición a Mercurio como Enfermedad Profesional.

Las determinaciones toxicológicas en los trabajadores están a cargo de la ART y son de carácter obligatorio y semestral.

Las formas de minimizar el riesgo son: la educación del trabajador, los elementos de protección personal correspondientes al tóxico involucrado y las mediciones correspondientes por parte del Departamento de Higiene y Seguridad del Trabajo.

El seguimiento ambulatorio del paciente, con tres años libre de enfermedad, aleja la posibilidad de que se hubiera tratado de alguna enfermedad glomerular previa, no relacionada a la lesión inducida por el mercurio.

No se puede ser concluyente respecto al resultado del tratamiento inmunosupresor, dado que quizás la evolución natural hubiera llevado a la remisión del síndrome nefrótico, más allá de los 60 días.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Curci Osvaldo H. Metales. Toxicología. Curci Osvaldo. 1° ed. La Prensa Médica Argentina, 2005, p 162-9.
2. Yip L, Dart R, Krieger GR. In: Sullivan JB, Krieger GR. Clinical Environmental Health and Toxic Exposures. Lippincott Williams & Wilkins. 2° ed. 2001, p 867-79.
3. Tang HL, Chu KH, Mak YF, et al. Minimal change disease following exposure to mercury-containing skin lightening cream. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 316-8.
4. Albiano Nelson. Mercurio Elemental. En: Toxicología Laboral. Criterios para el monitoreo de la salud de los trabajadores expuestos a sustancias químicas peligrosas. Superintendencia de Riesgos del Trabajo. SRT. 3° ed., Buenos Aires, 2009, p 59-63.
5. Chan TY. Inorganic mercury poisoning associated with skin-lightening cosmetic products. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 886-91.
6. Mercury. In: Goldfrank's. Manual of Toxicologic Emergencies. Ed. The McGraw Hill companies. 2007, p. 739- 45.
7. Li SJ, Zhang SH, Chen HP, et al. Mercury-induced membranous nephropathy: clinical and pathological features. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 439-44.
8. Campbell G, Leitch D, Lewington A, et al. Minimal-change nephrotic syndrome due to occupational mercury vapor inhalation. *Clin Nephrol* 2009; 73: 216-9.
9. Thomson Micromedex® Healthcare Series. Thomson Reuters. All rights reserved. Vol 159, 9/2012.
10. Sorbazo Toro M, Vilches A. La nefropatía membranosa del adulto. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 59-65.

The work of real science is hard and often for long intervals frustrating. You have to be a bit compulsive to be a productive scientist. Keep in mind that new ideas are commonplace, and almost always wrong. Most flashes of insight lead nowhere; statistically, they have a half-life of hours or maybe days. Most experiments to follow up the surviving insights are tedious and consume large amounts of time, only to yield negative or (worse!) ambiguous results.

El trabajo de la ciencia real es duro y a menudo por largos intervalos frustrantes. Usted tiene que ser un poco compulsivo para ser un científico productivo. Tenga en mente que las nuevas ideas son un lugar común, y casi siempre equivocadas. La mayoría de los relámpagos de perspicacia conducen a ningún lado, tienen una vida media de horas o tal vez de días. La mayoría de los experimentos que siguen a las perspicacias que sobreviven son tediosos y consumen gran cantidad de tiempo, para sólo cosechar resultados negativos o (¡peor!) ambiguos.

Edward O. Wilson

Scientists, Scholars, Knaves and Fools. *Am Sci* 1998; 86:6.