

ESTUDIO GENERAL DE NAVARRA - FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTOS DE ANATOMIA PATOLOGICA Y MEDICINA INTERNA

Intoxicación fatal por EDTA cálcico en el tratamiento del saturnismo

Estudio anatomopatológico

G. Herranz, J. Vázquez y E. Ortiz de Landázuri

RESUMEN

Se presentan la historia clínica y los hallazgos de la autopsia de un caso de saturnismo subagudo-crónico, que murió a consecuencia de un fallo renal agudo durante el tratamiento con EDTA cálcico. En el riñón derecho existía una necrosis tubular, mientras que el izquierdo era asiento de una pielonefritis crónica curada.

Un rasgo muy llamativo, y para el que no se ha encontrado una explicación satisfactoria, era la abundante presencia de gruesos gránulos eosinófilos en el citoplasma de las células del sistema retículoendotelial del hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, mucosa intestinal y suprarrenales.

Estos hallazgos son comparados con los que presentaron otros casos de intoxicación por EDTA.

El EDTA cálcico es considerado como un medicamento especialmente activo en el tratamiento de las intoxicaciones por metales pesados y, en especial, de las producidas por el plomo. Por otra parte, es creencia bastante generalizada el suponerle carente de efectos tóxicos. Sin embargo, en un cierto número de casos se han

observado complicaciones atribuibles al empleo de este agente quelante y que, de modo característico, han afectado fundamentalmente al riñón.

El número total de casos publicados en los que se desarrolló una nefrosis aguda tóxica durante el tratamiento con EDTA cálcico de la intoxicación saturni-

na es, incluyendo el presente, de siete^{1, 6, 7, 9, 10}. Aunque no puede negarse que la introducción de esta droga ha supuesto un notable progreso en el tratamiento de las intoxicaciones por el plomo y otros metales pesados, es necesario llamar la atención acerca de su potencialidad tóxica, ya que es éste un aspecto relativamente poco conocido. Por otra parte, en el caso que se presenta se descubrieron ciertos rasgos anatomopatológicos de interés.

Un jornalero de 51 años ingresó en el Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina el 8 de octubre de 1960, formando parte de un grupo de siete individuos en los que se descubrió la existencia de una intoxicación por plomo en una encuesta epidemiológica llevada a cabo en la población de Berbinzana. Con anterioridad había ingresado otro enfermo, el cual reveló en el interrogatorio que, en una taberna de dicha localidad, se había instalado un serpentín de plomo para refrigerar el vino que se despachaba al público. La revisión de los clientes más asiduos de la citada taberna permitió descubrir los siete casos de saturnismo entre los que se encontraba el que es objeto de este trabajo.

La historia clínica es muy reveladora. Desde hacía aproximadamente un mes experimentaba una astenia intensa. Tres días antes del ingreso, acompañándose de estreñimiento, comienza a sufrir fuertes dolores abdominales de tipo cólico y, casi simultáneamente, hormigueo en la mano izquierda. Las orinas eran cargadas y de mal olor.

Hacía 24 años tuvo varios episodios de dolores cólicos renales en el lado izquierdo que se repitieron hace tres años. Los antecedentes familiares carecían de interés.

La exploración mostraba un enfermo bien constituido con ligera desnutrición. Faltaban numerosas piezas dentarias y era evidente la presencia de un ribete de Burton. La palpación del abdomen, fuera de un ligero dolor difuso, no reveló ninguna anormalidad, lo mismo que la exploración física del tórax. La tensión arterial era de 150/80.

Los exámenes de laboratorio dieron los siguientes datos. Sangre: Hematíes, 3.650.000 por mmc. Hemoglobina, 72 %. Valor globular, 0,9. Velocidad de sedimentación globular, 6 mm a la primera hora y 16 a la segunda. Leucocitos, 9.700 por mmc, con una fórmula diferencial normal. En los eritrocitos se encontró frecuente punteado basófilo y los reticulocitos alcanzaban una proporción del 2,5 % de los glóbulos rojos. Bilirrubina total, 0,82 mg por

100 cc (directa 0,31 mg e indirecta 0,51 mgr por 100 cc).

La orina era de color oscuro, su densidad de 1.025, pH 7 y el sedimento normal. El examen químico demostró como única anormalidad una prueba cualitativa fuertemente positiva para las porfirinas.

El paciente recibió durante todo el tiempo que estuvo ingresado un tratamiento antianémico (hierro y extracto hepático). A partir del día 12 de octubre se le administró EDTA cálcico por vía endovenosa gota a gota. Cada infusión consistía en 1 gramo de EDTA cálcico disuelto en 250 cc de suero salino. La cantidad total administrada fue de 14 gramos de EDTA cálcico: 2 gramos diarios en dos perfusiones (mañana y tarde) en los días 12 al 17 y 1 gramo diario los días 20 y 21.

Desde el comienzo del tratamiento el enfermo aquejó pérdida del apetito asociada a un estado nauseoso con vómitos frecuentes. Los cólicos disminuyeron en intensidad. Sin embargo, el estado general del enfermo empeoró de modo sensible. La diuresis descendió progresivamente hasta establecerse un estado de anuria a la vez que las deposiciones se hicieron diarreicas. El día 22 se instauró un estado de precoma con intensa acidosis (la reserva alcalina fue de 10,3, 13,5 y 15,9. mEq/l los días 24, 25 y 26 respectivamente) y retención ureica (2,76, 2,69 y 2,57 g/l de urea los mismos días). El curso fue siempre afebril; el pulso, con pequeñas oscilaciones, se mantuvo en una frecuencia media de 70 por minuto y la tensión arterial no experimentó variaciones importantes. Había una franca taquiplea. El cuadro diarreico se intensificó en los mismos días y una prueba de la bendicina dio un resultado de ++++ el día 25. El examen hematológico dio ese mismo día los siguientes resultados: Hematíes, 2.450.000 por mmc, con 4,3 % de reticulocitos. Leucocitos, 5.300 por mmc, con un recuento diferencial de 1 eosinófilo, 18 cayados, 30 segmentados, 48 linfocitos y 2 monocitos. La velocidad de sedimentación globular era de 61 y 85 a la primera y segunda hora respectivamente. El enfermo presentó los días 25 y 26 un estado de intensa deshidratación con fuerte agitación, convulsiones y desfallecimiento cardíaco. El signo de Erb era positivo; los de Chvostek y Trousseau, negativos. El calcio en plasma era de 8,9 mg por 100 cc y el fósforo de 8,3 mg. La cantidad de orina eliminada en estos días fue de 155 y 210 cc, con densidad de 1.015. La muerte se produjo el día 27 a las 7,15 horas.

La autopsia se realizó a las 26 horas de la muerte. Los pulmones eran intensamente antracóticos y había edema en las bases. El corazón pesó 390 gramos, con ligera hipertrofia del ventrículo izquierdo. No había defectos valvulares, pero sí pequeñas esquimosis subendo-

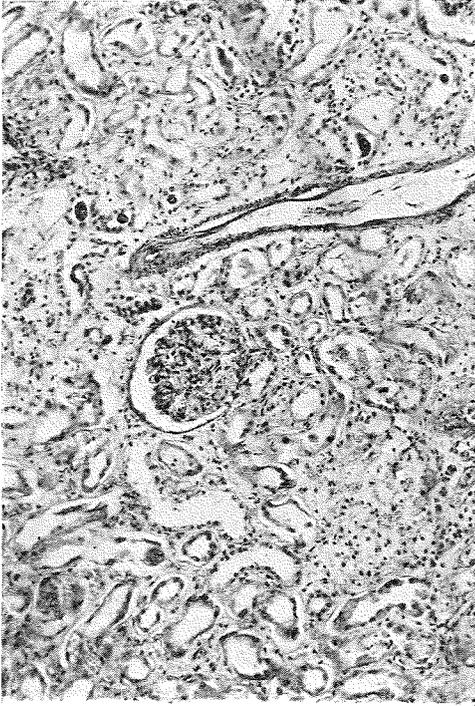


Fig. 1.—Riñón derecho. Profunda alteración de los túbulos, especialmente del segmento principal, con fenómenos de necrosis y regeneración típicos de la nefrosis aguda tóxica. Glomérulos y arterias aparentemente indemnes. (Hematoxilina-eosina)

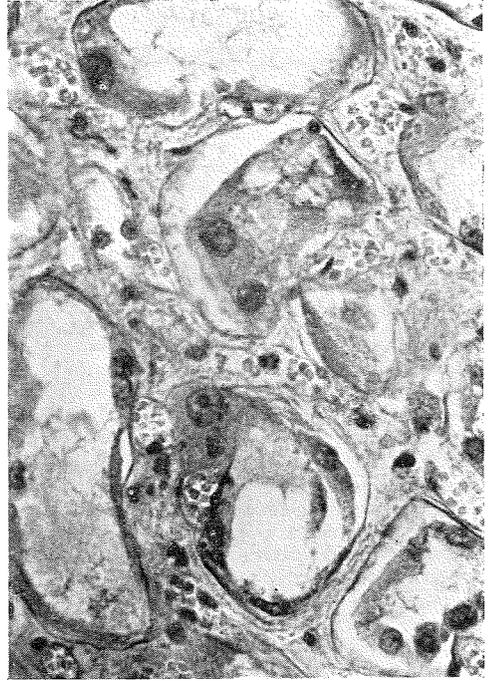


Fig. 2.—Riñón derecho. Detalle de la morfología celular de los túbulos contorneados proximales. Edema intersticial. (Hematoxilina-eosina)

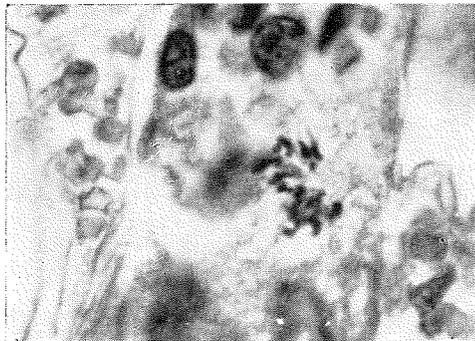


Fig. 3.—Riñón derecho. Figura de mitosis en una célula epitelial de segmento principal. (Hematoxilina-eosina)



Fig. 4.—Riñón derecho. Inclusiones intranucleares ácido-resistentes. (Ziehl-azul de metileno)

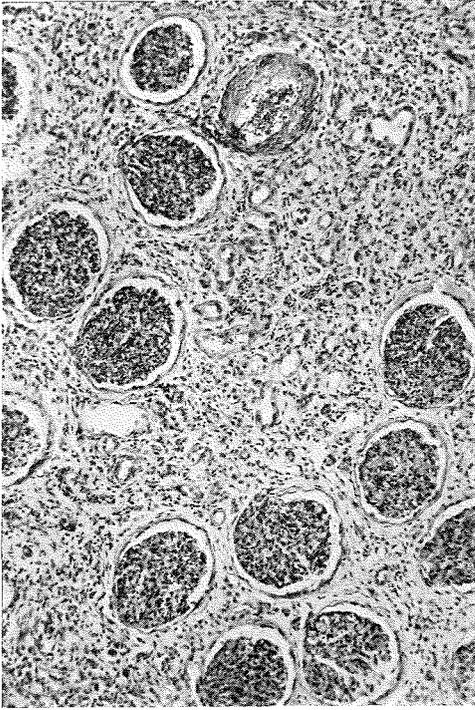


Fig. 5.—Riñón izquierdo. Imagen de pielonefritis crónica curada con marcada retracción. (Hematoxilina-eosina)

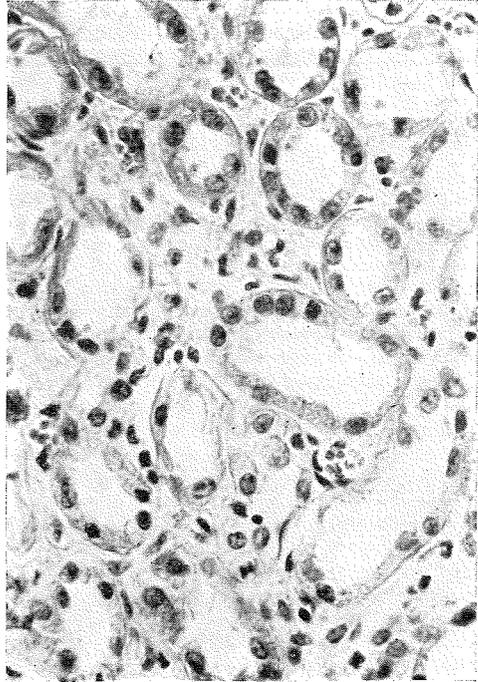


Fig. 6.—Riñón izquierdo. Túbulos atróficos y desdiferenciados. Faltan prácticamente los signos de necrosis tubular. Compárese con la figura 2. (Hematoxilina-eosina)

cárdicas a nivel de los músculos papilares del ventrículo izquierdo. La mucosa del tracto gastrointestinal estaba mal conservada: no obstante, podía apreciarse una inflamación aguda hemorrágica con formación de pseudomembranas en toda la longitud del colon. El hígado pesó 1.780 gramos; era de superficie lisa y color ligeramente azafranado. Contenía un quiste hidatídico de 6 cm. de diámetro, intensamente calcificado, en el borde posterior del lóbulo derecho. El bazo era de 210 gramos de peso.

El riñón derecho pesó 210 gramos. Su superficie externa era lisa, homogéneamente rojiza, desprendiéndose la cápsula con facilidad. La consistencia era más blanda de lo normal. La superficie de corte mostraba unos límites córticomedulares bien reconocibles. La transparencia de la corteza estaba disminuida, destacando una llamativa estriación amarilla de los radios medulares de la corteza y en las pirámides. El riñón izquierdo era pequeño: pesó 120 y 65 gramos respectivamente antes y después de vaciar la pelvis marcadamente hidronefrótica. La decapsulación se hizo con difi-

cultad. La corteza estaba adelgazada. La consistencia del riñón era dura. No se encontraron cálculos ni constricciones en toda la longitud de las vías urinarias. La vejiga contenía 15 cc. de orina.

No se pudo abrir la cavidad craneal. El resto de los hallazgos carece de interés.

El examen histológico mostró un cuadro muy dispar en cada uno de los riñones. En el riñón derecho, la estructura de los túbulos estaba profundamente alterada (fig. 1 y 2). La luz del segmento principal aparecía ensanchada a consecuencia de un notable aplanamiento de su revestimiento epitelial, el cual había desaparecido en algunos puntos. El citoplasma era intensamente granular y los núcleos, más escasos de lo normal, eran de aspecto variado. La mayor parte de ellos aparecían deformados, de contorno ovalado con su eje mayor paralelo a la basal del túbulo. Otros eran picnóticos y, finalmente, los había de gran tamaño, hipercromáticos, con gruesos nucleolos que, sin duda alguna, correspondían a células en regeneración. Ocasionalmente, y a pesar del largo plazo transcurrido entre la muerte y la

autopsia, se observaban figuras mitóticas en el epitelio del segmento principal (fig. 3). El segmento medio contenía en su luz gran cantidad de cilindros hialinos y granulados, masas albuminoideas y epitelios necróticos desprendidos. El citoplasma era en este sector intensamente vacuolizado.

La tinción por medio de la técnica del ácido peryódico-Schiff no reveló gotas hialinas ni en el epitelio glomerular ni en el tubular. El sudán negro demostró la presencia de pequeñas gotas adiposas, muy abundantes, en los epitelios descamados y en los cilindros granulados. Menor cantidad de esas gotitas se veían en el túbulo distal, y faltaban por completo en el epitelio en regeneración del segmento principal. En numerosas células se demostró la presencia de inclusiones nucleares ácido-resistentes, típicas de la intoxicación por el plomo (figura 4). Los glomérulos, lo mismo que las arterias, no presentaban alteraciones dignas de mención.

En contraste con estos hallazgos, el riñón

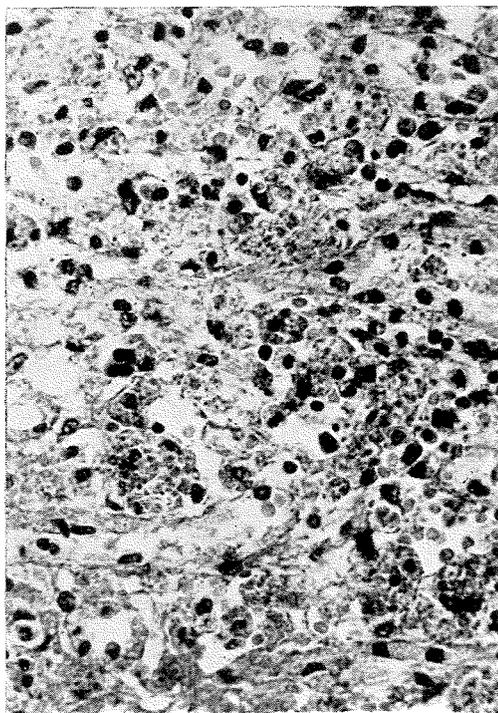


Fig. 7.—Bazo. Intensa granulación del citoplasma de las células reticulares de la pulpa y, en menor grado, de algunos elementos del revestimiento de los senos. (Hematoxilina-eosina)

izquierdo presentaba el cuadro de una pielonefritis crónica curada con marcada retracción. Los túbulos ofrecían el característico aspecto atrófico y desdiferenciado, pero no mostraban signos claramente definidos de lesión necrótica aguda (fig. 5 y 6).

El cuadro histológico que presentaban otros órganos era probablemente debido a la uremia. En los pulmones, aparte de edema, se encontraron pequeños focos de neumonitis urémica con engrosamiento de los septos alveolares y depósitos de fibrina en la luz alveolar sin apenas infiltración celular. La colitis, en la medida en que podía juzgarse por el material en avanzado estado de autólisis, se caracterizaba por la presencia de pequeñas ulceritas, trombosis de algunos vasos, intensa infiltración hemorrágica y formación de pseudomembranas constituidas por fibrina, moco, leucocitos y epitelios desprendidos.

Una mención especial merece la amplia distribución en diferentes órganos de células de tipo retículo-endotelial que presentaban un citoplasma muy agrandado y bien delimitado totalmente repleto de gránulos eosinófilos de tamaño variable, entre una y quince micras, esfé-

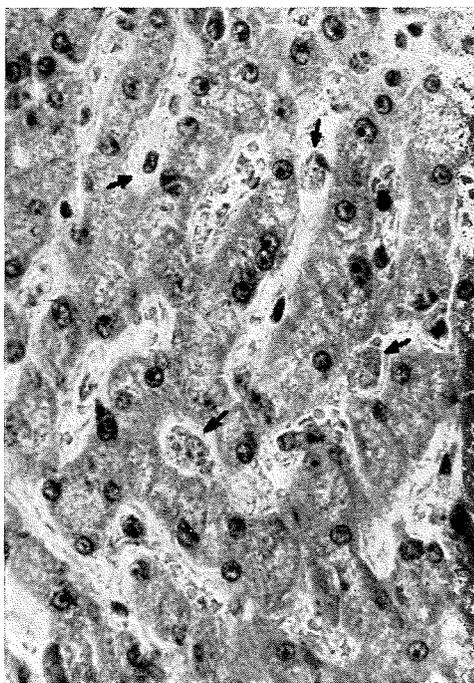


Fig. 8.—Hígado. Células de Kupffer (flechas) repletas de granulaciones eosinófilas (Hematoxilina-eosina)

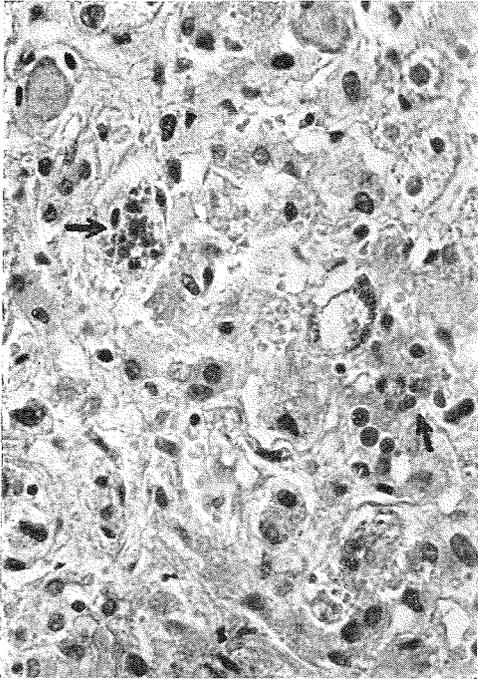


Fig. 9. Suprarrenal. Zona reticular de la corteza. Las flechas muestran la situación de células endoteliales cargadas de gránulos que, en esta localización, alcanzaban un gran tamaño. (Hematoxilina-eosina)

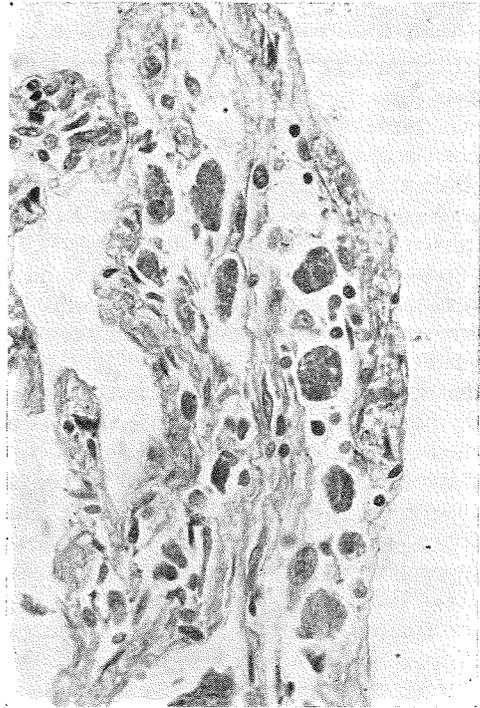


Fig. 10.—Duodeno. El epitelio se ha desprendido por completo. Numerosas células con gránulos PAS positivos en el eje conjuntivo de dos vellosidades vecinas. (PAS-Hematoxilina)

roidales, refringentes y que parecen idénticos a los descritos por Dudley y colaboradores en dos casos de hipercalcemia tratados con EDTA sódico. En el bazo eran extraordinariamente abundantes, hasta el punto de que prácticamente todos los esplenocitos de la pulpa habían adquirido esta morfología, lo mismo que muchos de los elementos endoteliales que limitan los senos (fig. 7). En consecuencia, estaba muy disminuído el número de eritrocitos contenidos en el bazo. La misma transformación habían sufrido las células de Kupffer del hígado (fig. 8), aunque aquí el cambio era menos universal que en el bazo. Un pequeño número de células similares se encontraron en las suprarrenales (fig. 9), ganglios linfáticos torácicos, en la médula ósea y en la lámina propia de la mucosa duodenal (fig. 10).

Los gránulos citados daban una positividad evidente, aunque no marcada, en la reacción del ácido periódico-Schiff. No se teñían con el sudán negro-etilenglicol ni en las reacciones de Perls y v. Kossa. Al examen con luz ultra-

violeta, en los cortes histológicos sin teñir, no mostraron fluorescencia propia.

DISCUSIÓN

En todos los casos en que se ha observado un efecto tóxico del EDTA cálcico en los intoxicados por el plomo, la muerte o la sintomatología clínica fueron debidas a un fallo renal agudo del tipo de la nefrosis aguda tóxica.

Las dosis administradas variaron notablemente. En el caso de Vogt y Cottier⁹ se aplicaron por error, durante cinco días, 600 mgr. de EDTA cálcico por kilogramo de peso y día, una cantidad diez veces mayor que la dosis deseada. En uno de los casos de Moeschlin⁶, con intoxi-

cación saturnina aguda, el primer tratamiento con EDTA cálcico intravenoso (16 gramos en 4 días, en dos infusiones cada día) fue mal tolerado. Dos meses más tarde se administró EDTA cálcico por vía oral (2,10 gramos diarios) durante 30 días. Antes de ser dado de alta, se procuró completar el tratamiento con EDTA cálcico intravenoso (un total de 13,75 gramos) que hubo de ser suspendido ante el fallo renal agudo que resultó mortal. El otro caso del mismo autor murió con un cuadro muy agudo de anuria al tercer día de comenzado el tratamiento después de haber recibido 8 gramos de EDTA cálcico a razón de 4 gramos diarios. Incluye Moeschlin en su artículo un tercer caso en el que no podía asegurarse una dependencia absoluta entre el tratamiento con EDTA cálcico y el fallo renal. La dosis fue de 2 gramos diarios por vía intravenosa durante 6 días. La muerte acaeció con un cuadro urémico a los catorce días de suspendido el tratamiento, el cual, de modo evidente, empeoró la evolución del enfermo. El caso publicado por Weinig y Schwed¹⁰ recibió un total de 15 gramos de EDTA cálcico, en dosis diarias de 3 gramos de solución al 10 % por vía intravenosa. Murió con un cuadro de uremia y de alteración de la coagulación sanguínea cuatro días después de aplicada la última dosis del medicamento. Finalmente, en 1960, Reuber y Bradley⁷, informaron del caso de una niña de un año de edad con intoxicación plúmbica que desarrolló igualmente un fallo renal agudo y una diátesis hemorrágica después de haber recibido 1 gramo diario de EDTA cálcico (125 mgs. por kilogramo de peso corporal y día) durante tres días. En nuestro caso la dosis total administrada fue de 14 gramos (2 gramos diarios, en dos infusiones intravenosas, durante seis días, seguidos por dos días sin tratamiento y, finalmente, 1 gramo diario por dos días más). La muerte se produjo a los 6 días de la última dosis.

El estudio patológico en los casos publicados mostró en todos ellos un cuadro similar caracterizado por la grave lesión del epitelio tubular del riñón en el sentido de una nefrosis tóxica aguda en la que los procesos de regeneración aparecían en diferente grado de desarrollo, dependiendo, aparentemente, del tiempo transcurrido desde la última aplicación del EDTA cálcico.

El epitelio del segmento principal es el más profundamente afectado y a su nivel los procesos de degeneración, necrosis y regeneración alcanzan su máxima expresión. Por el contrario, el segmento medio está, en general, mejor preservado y muestra constantemente un grado variable de vacuolización. Toda la porción distal de la nefrona contiene en su luz numerosos cilindros hialinos, granulados y epitelios desprendidos en los que, con gran frecuencia, se puede demostrar la presencia de grasa coloreable por el sudán. Los cambios glomerulares se han descrito de forma variada: desde la ausencia de alteraciones microscópicas o existencia de hinchazón del endotelio capilar hasta la presencia de un marcado almacenamiento de gotitas hialinas en el epitelio glomerular y capsular.

Junto a las lesiones renales se han observado, con notable constancia, otras alteraciones y cuyo origen es difícil de precisar, en el sentido de que pueden ser efectos tanto de la intoxicación por el EDTA cálcico como del cuadro urémico final. Concretamente, se ha señalado en las vías urinarias la presencia de hemorragias más o menos importantes y que traducirían probablemente una alteración de la coagulación sanguínea. Los hallazgos en otros órganos son de incidencia variable, habiéndose observado lesiones cerebrales (hemorragias perivasculares, edema e hinchazón de la oligodendrogliá), pulmonares (neumonía y pleuritis fibrinosa), pericarditis, hemorragias en las serosas y en la mucosa gástrica, etc. No es infrecuente la

existencia de una colitis aguda hemorrágica. Algunas de estas lesiones son indudablemente dependientes de la uremia y otras son, con toda probabilidad, debidas al defecto de la coagulación sanguínea inducido por el EDTA.

Es interesante señalar que lesiones semejantes a las descritas en los casos de fallo renal agudo en el curso del tratamiento con EDTA cálcico de casos de saturnismo se han visto en otros en los que no existía esta intoxicación y que fueron tratados con la sal disódica del EDTA, con el fin de corregir estados de intensa hipercalcemia de diferente causa, lo cual parece indicar que las lesiones presentes no pueden ser imputadas directamente al plomo, sino que parecen depender del EDTA. La gran semejanza entre el cuadro patológico del presente caso y el observado por Dudley y colaboradores² en dos casos de hipercalcemia: tanto en lo referente a los hallazgos renales como a la presencia de una granulación característica en las células del sistema retículo-histocitario son suficientes para sentar la firme sospecha de que la causa en ambas sea común, esto es, el EDTA administrado, ya que no se han descrito en casos de hipercalcemia per se, ni en el cuadro de la intoxicación crónica por plomo.

Aunque la toxicidad del EDTA ha sido comprobada experimentalmente³, existe un optimismo general acerca de la inocuidad de este agente quelante. Sin embargo, se han levantado voces contra el uso indiscriminado de la droga⁵ dada su potencial lesividad para el riñón, especialmente en aquellos casos en que existe una nefropatía previa. En el caso presente, la historia clínica hacía referencia a un padecimiento renal poco pronunciado cuya base anatómica resultó ser un riñón hidronefrótico con pielonefritis crónica curada en estado avanzado de retracción. Es curioso que, en este riñón atrófico, las lesiones directamente imputables a un efecto tóxico agudo como las

presentes en el riñón contralateral eran inexistentes o mínimas, lo cual constituye un argumento en favor de la hipótesis, hoy generalmente admitida, de que la acción de los agentes nefrotóxicos, que afectan directamente al túbulo, se realiza a través de la reabsorción del tóxico presente en el filtrado glomerular y no por una acción directa desde la sangre. Aunque para el EDTA se ha comprobado una eliminación secretora activa por parte de los túbulos⁴, esta es de pequeña cuantía en comparación con la eliminada a través del glomérulo. Por otra parte, dado que los agentes quelantes pierden su efecto secuestrante cuando el pH se desvía notablemente hacia el lado ácido³—concretamente el EDTA cálcico suelta todo su calcio cuando el pH desciende por debajo de 5—, no puede descartarse la posibilidad de que la lesión renal se debiera a un efecto directo del plomo liberado en tales circunstancias. Sin embargo, aparte de que se sabe acerca de la nefrosis aguda por plomo muy poco más que es muy semejante a la debida al mercurio, uranio u otros metales pesados⁶, no parece muy probable que la orina alcanzase ya en el túbulo proximal, y a pesar de la intensa acidosis, un pH tan bajo.

Un comentario especial merece la granulación de las células retículo-endoteliales. Su positividad al PAS indica que probablemente se trata de una glicoproteína o una mucoproteína. Los resultados de las restantes reacciones histoquímicas que se han practicado han sido negativos, lo cual concuerda con los hallazgos de Dudley y colaboradores² y contribuye a mantener en la oscuridad su naturaleza. No parece improbable que pudiera tratarse de un producto de copulación del EDTA con las proteínas: es conocida la apetencia de las células reticuloendoteliales por ciertos productos macromoleculares sintéticos (dextrano, polivinilpirrolidona) que, al almacenarse en las mitocondrias, transforman notablemente la morfología

celular de todo el sistema, caracterizada por una llamativa repleción de todo el citoplasma con pequeñas vacuolas claras¹¹.

SUMMARY

Pathologic findings in a case of lead intoxication treated with Na₂Ca EDTA (Acute tubular necrosis of kidney, granular engorgement of reticuloendothelial cells)

The clinical and pathologic findings in a man, 57 years old, treated with Na₂Ca EDTA for severe plumbism are presented. The right kidney showed an acute tubular necrosis while the left was the site of a chronic healed pyelonephritis. An outstanding feature in this case was the presence of a great number of coarse eosinophilic granules filling the cytoplasm of reticuloendothelial cells of liver, spleen, bone marrow, lymph glands, adrenals and intestinal mucosa.

Some comments are made on the little known toxicity of EDTA, on the pathologic changes found in 6 other published cases of EDTA induced toxic nephrosis during treatment of lead poisoning. No explanation has been found for the reticuloendothelial cell granulation fist reported by Dudley and coworkers in two cases of hypercalcemia treated with Na₂ EDTA and which was a conspicuous feature in the present case.

BIBLIOGRAFÍA

1. BRUGSCH, H. G. *A.M.A. Arch. Indust Hyg.* 20: 285, 1959.
2. DUDLEY, H. R., A. C. RICHTIE, A. SCHILLING y W. H. BAKER. *New. Engl. J. Med.* 252: 331, 1955.
3. FOREMAN, H., C. FINNEGAN, y C. C. LUSHBAUGH. *J. A. M. A.* 160: 1042, 1956.
4. FOREMAN, H., M. VIER y M. MAGEE. *J. Biol. Chem.* 203: 1045, 1953.
5. JOHNSTONE, R. T. y S. E. MILLER. *Occupational Diseases and Industrial Medicine.* W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1960.
6. MOESCHLIN, S. *Schweiz. med. Wschr.* 87: 1091, 1957.
7. REUBER, M. O. y J. E. BRADLEY. *J.A.M.A.* 174: 263, 1960.
8. STAEMMLER, M. *Die Harnorgane*, en E. Kaufmann: *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.* 11 y 12 ediciones. II tomo, 1.^a parte. Walter de Gruyter. Berlín, 1957.
9. VOGT, W. y H. COTTIER. *Schweiz. med. Wschr.* 87: 665, 1957.
10. WEINIG, E. y W. SCHWERD. *Münch. med. Wschr.* 100: 1788, 1958.
11. GABLER, G. *Virchows Arch. path. Anat.* 333: 230, 1960.