

Nefropatía en la enfermedad de células falciformes

L. Ramos Macías, R. Rial González, F. Calvo Hernández, B. Valenciano Fuente, A. Rodríguez González
Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 13 años de edad, de raza negra, afectado de anemia de células falciformes, que desarrolló una encefalopatía hipertensiva en el contexto de una glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I con síndrome nefrótico clínico. La presencia de microalbuminuria y proteinuria constituye un marcador precoz de la nefropatía en la enfermedad de células falciformes.

La prevalencia de hipertensión arterial en la población negra americana varía entre un 2 y un 28%. La hipertensión en la raza negra es más frecuente que en la caucásica, y constituye un serio problema de salud en este grupo poblacional.

No encontramos datos en la bibliografía sobre la encefalopatía hipertensiva asociada a esta enfermedad.

Palabras clave

Enfermedad de células falciformes, proteinuria, microalbuminuria, hipertensión arterial

Introducción

Las hemoglobinopatías constituyen un grupo de enfermedades genéticamente determinadas, con afectación de la hemoglobina de las células rojas de la sangre. Entre ellas se incluye la enfermedad de las células falciformes.

La enfermedad de células falciformes se caracteriza clínicamente por la presencia de anemia hemolítica, fenómenos venooclusivos de repetición, infecciones (principalmente de bacterias capsuladas) y accidentes cerebrovasculares.

La anemia de células falciformes se asocia a un amplio espectro de manifestaciones renales. Los pacientes con la enfermedad de células falciformes pueden desarrollar una afectación renal glomerular con proteinuria e insuficiencia renal progresiva, que puede desencadenar una insuficiencia renal crónica terminal. La presencia de microalbuminuria y proteinuria constituye un marcador precoz de la nefropatía, y antecede al desarrollo del síndrome nefrótico y la insuficiencia renal crónica. La afectación glomerular y el fallo renal son una importante causa de morbilidad para los pacientes afectados de esta enfermedad.

El manejo terapéutico para estas alteraciones sigue siendo motivo de estudio y controversia.

Los fenómenos venooclusivos son responsables de la mayor parte de las complicaciones graves en la enfermedad de las cé-

Abstract

Title: Nephropathy in the sickle cell disorder

We present the case of a thirteen years old black race male patient, affected by sickle cells anaemia, who developed hypertensive encephalopathy in the context of membranoproliferative glomerulonephritis type 1 with clinic nephrotic syndrome. The presence of microalbuminuria and proteinuria constitutes an early marker of the nephropathy in the sickle cell disorder.

The presence of blood pressure ranges between 2 and 28% in the black American population. Blood pressure in the black population is most frequent than in Caucasians, constituting a serious health problem in this population group.

We have not found any data in the available literature about hypertensive encephalopathy associated to this disease.

Keywords

Sickle cell disorder, proteinuria, microalbuminuria, blood pressure

lulas falciformes. El daño vascular se produce por oclusión de los vasos de menor tamaño; este fenómeno es complejo, debido a la cantidad de diferentes hemoglobinas presentes en los eritrocitos de estos pacientes, especialmente la hemoglobina fetal. No existe un único mecanismo que explique estos episodios vasoocclusivos, y su causa puede ser diferente en cada uno.

Caso clínico

Varón de 13 años y 10 meses de edad, que ingresa por un cuadro de varios meses de evolución de fatiga crónica y edemas. Recibe tratamiento con prednisona durante 3 meses por un síndrome nefrótico, así como hierro y amoxicilina por vía oral.

Se trata de un séptimo hijo de una gestación de evolución desconocida. Presenta una drepanocitosis homocigota y una insuficiencia aórtica y mitral, para las que no sigue tratamiento. Ha recibido varias transfusiones (en número desconocido). Refiere haber sufrido múltiples caídas bruscas al suelo por pérdida de conciencia, con recuperación espontánea de estos episodios.

Cuatro meses antes fue diagnosticado de síndrome nefrótico, para el que recibe tratamiento con prednisona. Quince días antes de su ingreso, fue trasladado desde Mauritania a nuestra comunidad para efectuarle una valoración y un posible tratamiento.

La exploración física muestra un peso de 39 kg (P 10-25), una talla de 159 cm (P 50), una presión arterial (PA) de 130/90

mmHg, una temperatura de 36,5 °C y una frecuencia cardíaca de 91 lat/min. Presenta un estado general regular, con sospecha de enfermedad, aunque no de gravedad; se muestra eutrófico, conectado y vigil. Se observan adenopatías cervicales, supraclaviculares y submandibulares. El paciente, de raza negra, presenta deshidratación y palidez de piel, con escleras subictéricas. En la auscultación cardiopulmonar se observa un murmullo vesicular conservado y un soplo sistólico en el foco mitral IV/IV. El abdomen está globuloso y distendido. Se palpa una hepatomegalia blanda con ascitis. Presenta edemas en las extremidades inferiores maleolares y pretibiales, con fóvea positiva. El sistema nervioso central aparentemente es normal.

A su llegada se detectó una anemia grave, con hemoglobina de 3,1 g/dL y una velocidad de sedimentación globular de 150 mm/h. En el análisis bioquímico se evidencian una acidosis metabólica, una insuficiencia renal con creatinina de 1,5 mg/dL y una proteinuria de 460 mg/día. El análisis sistemático de orina muestra la presencia de proteinuria con microhematuria.

La radiografía de tórax reveló la presencia de derrame pleural bilateral y cardiomegalia, y la ecografía abdominal una nefromegalia bilateral con aumento de la ecogenicidad bilateral.

A su ingreso, el paciente se estabilizó hemodinámicamente tras recibir una transfusión de hemoderivados; inició tratamiento con anticoagulación y esteroides (1 mg/kg/día) para su nefropatía. El paciente sufrió varios episodios de crisis convulsivas generalizadas sin focalidad neurológica, que no pudieron controlarse con ácido valproico y fenitoína, por lo que entró en estado convulsivo y precisó terapia intensiva.

Se registró una PA en torno a 180/100 mmHg, por lo que requirió una cuádruple terapia para su control (hidralacina, enalapril, furosemida e irbesartán).

El estudio cardiológico, que incluía un electroencefalograma y un ecocardiograma, mostró una insuficiencia aórtica moderada con insuficiencia mitral leve. El fondo de ojo fue normal.

El electroencefalograma mostró un patrón de bajo voltaje, sin apreciarse una patología irritativa focal.

En la angiorrisonancia cerebral se observó un árbol vascular de morfología y distribución dentro de la normalidad; la arteriografía renal por sustracción digital mostró las arterias renales normales.

Se realizó una biopsia renal por punción percutánea y con control ecográfico, sin que se apreciaran complicaciones, por lo que se diagnosticó una glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I.

En la anatomía patológica se identificaron 15 glomérulos por sección con un tamaño aumentado, una marcada hiperplasia y un patrón lobular del ovillo. La hiperplasia, a expensas de la proliferación mesangial, se plasmaba en un incremento de la matriz y una patente disminución de la luz vascular. Se observaban imágenes de interposición mesangial y áreas de desdoblamiento de la membrana basal glomerular. En todos los glomérulos se apreciaba una cápsula de Bowman engrosada, con adherencias, y en ocho de ellos se identificaban semilunas fibrosas. Mediante técnicas de inmunofluorescencia se

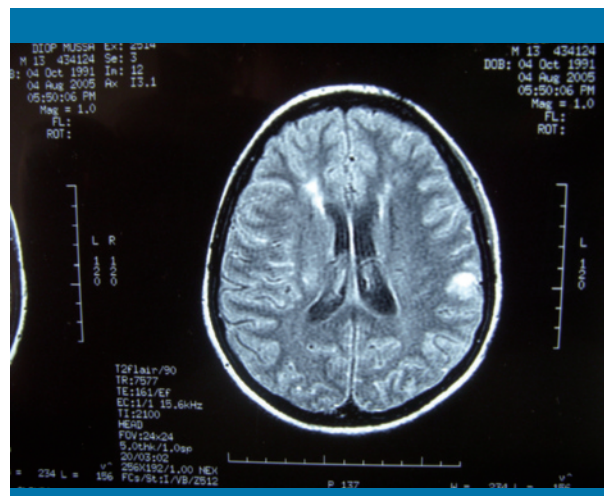


Figura 1

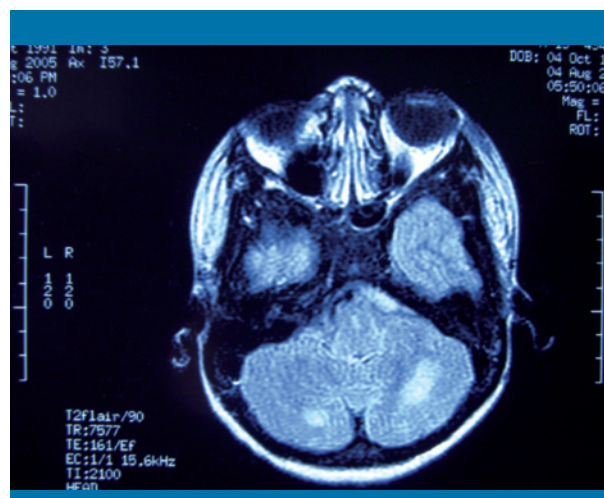


Figura 2

apreciaban depósitos granulares de complemento, difusos y periféricos, y de IgG, aunque de menor intensidad.

La resonancia magnética (RM) cerebral mostró una lesión focal, en ambos hemisferios cerebelosos, en la sustancia blanca profunda, así como lesiones corticales (temporal, parietal y occipital) en el hemisferio cerebral izquierdo, una lesión focal en el núcleo caudado izquierdo y derecho, y una pequeña lesión focal en la porción anterior de ventrículo bilateral (figuras 1-3). Se estableció el diagnóstico de múltiples lesiones isquémicas.

Tras una estancia hospitalaria de 40 días, el paciente fue dado de alta, con una función renal normal y una proteinuria en rango nefrótico; precisó cuatro fármacos para el control de la PA (irbesartán, enalapril, furosemida e hidralacina), profilaxis antibiótica con amoxicilina y ácido fólico.



Figura 3

El tiempo de seguimiento en nuestra consulta fue menor de un mes, y el paciente presentó una evolución estable de la función renal y la PA.

Discusión

Los avances en el manejo y el control de la enfermedad de células falciformes han ido en aumento en las últimas décadas, lo que ha dotado a los pacientes pediátricos de una mayor esperanza de vida.

La enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías se relacionan con un amplio espectro de alteraciones renales. Entre ellas, se han descrito hematuria macroscópica, infarto renal, necrosis papilar, síndrome nefrótico, alteraciones en la capacidad de concentración urinaria, defectos de acidificación urinaria y excreción de potasio, alteraciones en la función del túbulo proximal y carcinoma medular renal¹.

El daño renal asociado a la enfermedad de células falciformes se ha documentado ampliamente desde hace tiempo. Se observa un estado de hiperfiltración glomerular progresiva que evoluciona a glomerulosclerosis segmentaria y focal con insuficiencia renal²⁻⁶.

La proteinuria y, más raramente, el síndrome nefrótico constituyen manifestaciones de esta enfermedad.

La microalbuminuria precede a la aparición de la proteinuria en la nefropatía de células falciformes, y es un marcador precoz de daño glomerular en ausencia de clínica.

La proteinuria se ha asociado a la aparición de otras complicaciones y su presencia supone un riesgo elevado de daño en otros órganos⁴.

Desde el punto de vista histopatológico, se ha descrito un daño glomerular asociado a enfermedad por inmunocomplejos, glomerulonefritis membranoproliferativa o glomerulosclerosis segmentaria y focal⁴.

Existe una gran relación entre la edad del paciente y la prevalencia de la microalbuminuria. La prevalencia de la microalbuminuria en pacientes pediátricos menores de 10 años se cifra en torno al 20-26%. Esta prevalencia se eleva hasta un 43-46% en niños de 10-18 años de edad afectados, que se asemeja a la de la población adulta⁷.

La proteinuria se relaciona en un 6,2% de la población pediátrica con la anemia de células falciformes; la proteinuria aumenta con la edad, y afecta a un 12% de los adolescentes con anemia de células falciformes. La prevalencia de proteinuria en la población adulta con anemia de células falciformes se estima en un 25-30%^{6,8}.

Desconocemos el tiempo de evolución de la enfermedad renal en este paciente. A su ingreso en nuestro centro se confirmó la proteinuria en rango nefrótico por una glomerulonefritis membranosa proliferativa de tipo I, con confirmación anatómopatológica. Igualmente, queda la posibilidad de un abordaje terapéutico previo precoz, que no se realizó en este caso por las especiales condiciones sociosanitarias asociadas.

Los fármacos del tipo corticoides y ciclofosfamida son inefectivos en el tratamiento de estos pacientes con síndrome nefrótico. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) disminuyen la proteinuria, pero no se ha establecido su efecto a largo plazo en la prevención de la progresión de la enfermedad glomerular^{4-6,9}.

La disminución de la proteinuria con IECA sugiere que la hipertensión capilar glomerular puede ser un factor en la patogenia de la nefropatía de las células falciformes⁸.

En este paciente se mantuvo al alta el tratamiento esteroideo, al que se añadió enalapril e irbesartán, como antiproteinúricos y antihipertensivos. No hemos tenido la posibilidad de hacer un seguimiento del caso a medio-largo plazo.

Se han correlacionado como factores de mal pronóstico en la edad pediátrica unos niveles de hemoglobina <7 g/dL y la leucocitosis en ausencia de proceso infeccioso; unos bajos niveles de hemoglobina se han correlacionado con un elevado riesgo de muerte y accidentes vasculares agudos¹⁰.

Este paciente presentaba cifras de hemoglobina a su ingreso de 3 g/dL, con la serie blanca dentro de parámetros normales.

En cuanto a la PA en pacientes con una enfermedad de células falciformes, se ha publicado que éstos presentan cifras inferiores a los parámetros normales referidos para su edad, sexo y raza. Los pacientes con cifras tensionales altas, según referencias poblacionales, presentan un mayor riesgo de accidentes vasculares y mortalidad. El riesgo vascular de accidentes oclusivos se correlaciona más con la hipertensión arterial sistólica^{4,11}. Igualmente, la PA sistólica es un factor pronóstico de episodios hemorrágicos.

En el caso que presentamos, desconocemos los valores previos de la PA y el tiempo de evolución. La PA del paciente estaba elevada desde su ingreso, con el factor añadido de sobrecarga de volumen; para su control se precisaron altas dosis de varios antihipertensivos, dada la clínica neurológica tan abigarrada que desarrolló.

Los accidentes cerebrovasculares son una complicación que afecta a un 10% de los niños con una enfermedad de células falciformes; hasta un 23% de los niños con esta enfermedad, sin clínica neurológica previa, presentarán alteraciones en la RM cerebral compatibles con una lesión isquémica. Los factores de riesgo para el desarrollo de estas lesiones no se han identificado por completo, y el tratamiento sigue sin estar determinado^{12,13}. En el caso que mostramos, el paciente presentaba en la RM cerebral una lesión en ambos hemisferios cerebelosos, compatible con lesiones isquémicas.

Nuestra breve conclusión es que la microalbuminuria y la proteinuria aparecen con frecuencia en la nefropatía de la enfermedad de células falciformes en la infancia como marcadores precoces de la insuficiencia renal, por lo que debemos estar alerta para iniciar estrategias preventivas y de tratamiento en estos pacientes pediátricos. ■

Bibliografía

1. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2000; 63(4): 205-211.
2. McKie KT, Hanevold CD, Hernández C, Waller JL, Ortiz L, McKie KM. Prevalence, prevention and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29(3): 140-144.
3. Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(8): 2.228-2.235.
4. Rodgers GP, Walker EC, Podgor MJ. Is "relative" hypertension a risk factor for vaso-occlusive complications in sickle cell disease? *Am J Med Sci.* 1993; 305(3): 150-156.
5. Aoki RY, Saad ST, Brazil C. Enalapril reduces the albuminuria of patients with sickle cell disease. *Am J Med.* 1995; 98: 432-435.
6. Saborio P, Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 187-192.
7. Dharnidharka VR, Dabbagh S, Atiyeh B, Simpson P, Sarnaik S. Prevalence of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12(6): 475.
8. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette C. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med.* 1992; 326: 910-915.
9. De Santis Feltran L, De Abreu Carvalhaes JT, Sesso R. Renal complications of sickle cell disease: managing for optimal outcomes. *Paediatr Drugs.* 2002; 4(1): 29-36.
10. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Laura E, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2000; 342: 83-89.
11. Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, Wright EC, Smith J, Phillips G, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risk for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med.* 1997; 102: 171-177.
12. Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, Kinney TR, Sleeper LA, Bello JA, et al.; Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr.* 2001; 139: 385-390.
13. Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC, Zimmerman RA, Pegelow CH, Ohene-Frepong K, et al. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics.* 1999; 103(3): 640-645.