

Kiyonori Ito^a, Susumu Ookawara^{a,*}, Yuichiro Ueda^a, Takayuki Uchida^b, Masaya Kofuji^b, Hideyuki Hayasaka^b, Taro Hoshino^a, Kaoru Tabei^c, Yoshiyuki Morishita^a

^a Division of Nephrology, First Department of Integrated Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan

^b Department of Clinical Engineering, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan

^c Minami-Uonuma City Hospital, Niigata, Japan

* Corresponding author.

E-mail address: su-ooka@hb.tp1.jp (S. Ookawara).

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.025>

Afectación glomerular en paciente con enfermedad falciforme

Glomerular involvement in patient with sickle cell disease

Sr. Director:

La nefropatía falciforme (NF) es una de las complicaciones que la enfermedad falciforme (EF) puede provocar por la propensión de la hemoglobina S desoxigenada a la polimerización en la médula interna renal, dadas sus condiciones fisiológicas especiales (hiperosmolaridad, hipoxia y acidosis)^{1,2}, que contribuye a los fenómenos vasooclusivos típicos de la enfermedad³.

La insuficiencia renal crónica y la proteinuria son los factores de riesgo asociados a un incremento de mortalidad en estos pacientes⁴, y la albuminuria, el marcador inicial de glomerulopatía asociada a la EF, cuya expresión más frecuente es en forma de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GME FyS)^{5,6}. La biopsia renal está indicada en los casos en los que se sospecha glomerulopatía.

Presentamos el caso de un varón de 30 años y raza blanca, con antecedentes de drepanocitosis homocigota que trata con hidroxiurea y deferasirox, desarrolla 1-2 crisis anuales, sin repercusión renal hasta ese momento. Fumador de 3 cigarrillos/día.

Es derivado a consulta por proteinuria de 2,75 g en orina de 24 h (microalbuminuria: 1,5 g/24 h). El sistemático de orina muestra densidad: 1006, ph: 5,5, proteinuria 100 mg/dl y sedimento normal; la función renal es *a priori* normal (Cr: 0,7 mg/dl y MDRD > 60 ml/min); presenta Hb: 10,8 g/dl; Hto: 30% (IST: 80%; ácido fólico: 8,2 ng/ml; VitB: 570 pg/ml) y PCR: 6,6 mg/l. El estudio ampliado con autoinmunidad y virus de la hepatitis C y B, así como VIH resulta negativo. En la ecografía abdominal, los riñones no tienen alteraciones morfológicas y el bazo es pequeño con aumento difuso de ecogenicidad sugiriendo fibrosis tras infartos esplénicos repetidos.

Comprobada por segunda vez el nivel de proteinuria, se decide biopsia renal objetivándose hipertrofia glomerular sin esclerosis, con expansión de los capilares glomerulares y presencia de hematíes falciformes en su interior (fig. 1). Los túbulos presentan células cargadas de hemosiderina con la

tinción de Perls y ocasionales áreas de atrofia asociadas a fibrosis con el tricrómico (fig. 2 A y B). Los vasos intersticiales no revelan alteraciones y la inmunofluorescencia directa ausencia de depósitos.

El paciente es diagnosticado de glomerulopatía específica de la EF. Inició tratamiento con valsartán 80 mg/día consiguiendo un descenso de proteinuria a 1,6 g/24 h (microalbuminuria: 1,1 g/24 h) después de un año y presión arterial media 111/63 mmHg por AMPA, no pudiéndose incrementar dosis de ARA-II ni hacer doble bloqueo del sistema renina-angiotensina por hipotensión sintomática. En la actualidad, la función renal se mantiene con Cr: 0,64 mg/dl (MDRD > 60 ml/min; CKD-EPI: 130 ml/min), fósforo sérico 5 mg/dl (reabsorción tubular de fosfatos: 0,9; reabsorción tubular de urato: 0,9) y sedimento urinario persiste normal.

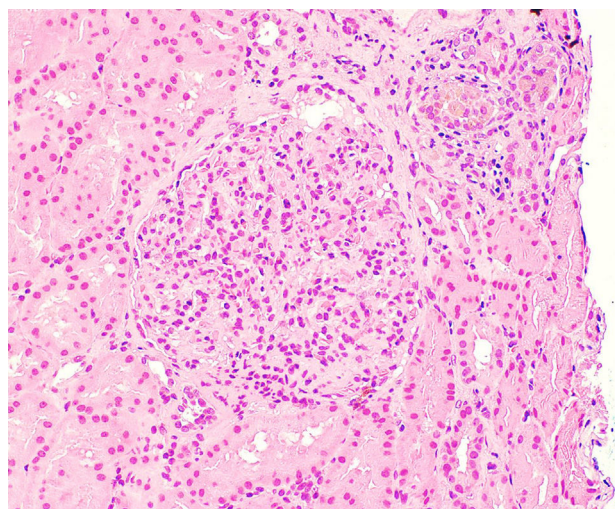


Figura 1 – Hematoxilina eosina. Hipertrofia glomerular.

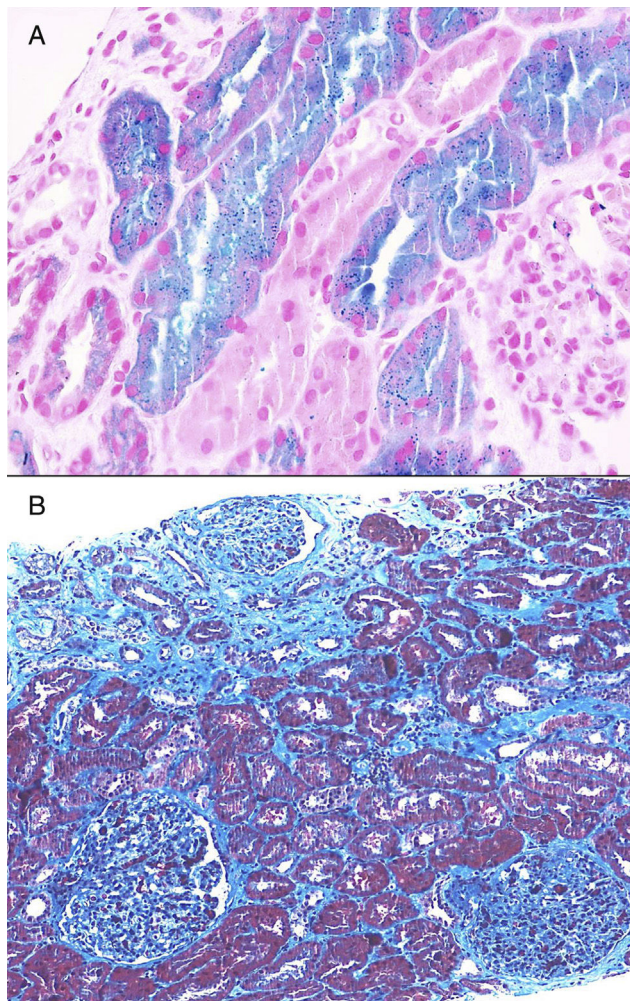


Figura 2 – Tinción de Perls y tricrómico. Células cargadas de hemosiderina, áreas de atrofia y fibrosis.

La EF es una de las enfermedades hematológicas hereditarias más frecuentes del mundo, encuadrada en el grupo de las hemoglobinopatías. Causada por una mutación puntual que cambia glutamina por valina en el gen de la globina del cromosoma 11, genera la hemoglobina S (HbS) que polimeriza en fibras largas cuando se desoxigena, disminuyendo la deformabilidad del eritrocito y dañando su membrana⁷. Incluye el estado homocigoto (HbSS), que es el más grave y afecta con más frecuencia a población africana, mediterránea e india y las formas heterocigotas HbSC y HbS-beta-talasemia⁸.

Desde el punto de vista nefrológico, hay que tener en cuenta la gran variabilidad que presenta. La NF se caracteriza por una afectación que puede ir desde la dificultad para concentrar la orina o hipostenuria, (orina con densidad 1006 en este caso), hasta el carcinoma medular renal como expresión más extrema de gravedad⁹. Pueden estar presentes una función tubular proximal supranormal (el paciente tiene hiperfosforemia y reabsorción tubular de fosfatos incrementada), microhematuria, microalbuminuria, proteinuria

de origen glomerular (detectada por Dipstick[®] o más fidedignamente, albuminuria en orina de 24 h), hipertensión arterial, fracaso renal agudo e insuficiencia renal crónica⁸. Esta y la proteinuria glomerular son factores de riesgo asociados a un incremento de mortalidad en pacientes con EF^{4,10}, estimándose una mortalidad global del 16-18% atribuida a la enfermedad renal.

Además de la forma más frecuente de glomerulopatía (GME FyS), puede manifestarse como glomerulonefritis membranoproliferativa, microangiopatía trombótica y la glomerulopatía específica de la EF^{2,8}. En la biopsia rara vez es utilizada para establecer el diagnóstico, pero en la NF temprana, puede observarse hipertrofia glomerular, descrita como parte de la EF en 1960, siendo su localización más frecuente a nivel yuxtamedular, además de depósitos de hemosiderina tubulares que juegan un papel relevante en la progresión de la NF⁹. Otros hallazgos anatómopatológicos pasan por la falciformación en *vasa recta*, congestión capilar, expansión mesangial y lesión endotelial expresada como expansión de la lámina rara interna. Es necesaria en casos de proteinuria importante (>1 g/día) o rápido deterioro de la función renal que sugiera una glomerulonefritis.

Concluimos que la aparición de proteinuria en un paciente con EF debe orientar a la existencia de una NF donde la hipertrofia glomerular es la consecuencia de una perfusión incrementada sobre este. Cuando alcanza el rango nefrótico se asocia a progresión de la ERC; es importante conocer el tipo de afectación dada la alta prevalencia de glomerulopatía en los adultos con EF, para lo cual la biopsia renal nos puede ayudar a marcar la evolución y pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharpe C, Thein S. How I treat renal complications in sickle cell disease. *Blood*. 2014;123:3720–6.
2. Nath KA, Heibel RP. Sickle cell disease: Renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:161–71.
3. Franklin H. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1997;337:762–9.
4. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330:1639–44.
5. Nasr SH, Markowitz GS, Sentman RL, D'Agati VD. Sickle cell disease, nephrotic syndrome and renal failure. *Kidney Int*. 2006;69:1276–80.
6. Maigne G, Ferlicot S, Galacteros F, Belenfant X, Ulinski T, Niaudet P, et al. Glomerular lesions in patients with sickle cell disease. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:18–27.
7. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1362–9.
8. López Revuelta K, Ricard Andres MP. Afectación renal en la enfermedad falciforme. *Nefrología*. 2011;31:591–601.
9. Saborio P, Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. *Disease of the month*. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:187–92.
10. Elmariah H, Garrett ME, de Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol*. 2014;89:530–5.

Roman Hernández-Gallego^{a,*}, Isis Cerezo^a, Sergio Barroso^a, Lilia Azevedo^a, María López^b, Nicolás Roberto Robles^a y Juan José Cubero^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: romanhg78@hotmail.com (R. Hernández-Gallego).

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.12.007>

Glomerulonefritis aguda por inmunocomplejos en mononucleosis infecciosa

Immuno complex mediated acute glomerulonephritis in a patient with infectious mononucleosis

Sr. Director:

Presentamos el caso de una mujer de 44 años sin antecedentes, que presenta cuadro febril de 38,7°C de predominio vespertino, sin foco, escalofríos ni tiritona, de 2 semanas de evolución; es tratado como cuadro seudogripal con AINE y antitérmicos. Posteriormente desarrolla exantema cutáneo generalizado no pruriginoso por lo que acude a urgencias, donde se objetiva anemia (11,7 g/dl hb) y leucopenia leve con ligera linfopenia (3.640 leucos/ul, 18% linfos), PCR 22 e hipertransaminemia leve. Función renal normal (creatinina 0,73 mg/dl, orina simple normal), exploración anodina salvo por una temperatura de 37,7°C y exantema confluyente que incluye palmas/plantas y blanquea tras vitropresión. Radiografía de tórax normal. Con el diagnóstico de síndrome febril exantemático con alteración hepática y hematológica ingresa para estudio, pautándose doxiciclina.

En días posteriores se detecta hepatoesplenomegalia y derrame pericárdico, VSG 110 y frotis sin atipias celulares pero células LUC 11%. Hierro, fólculo, B₁₂, IgA, IgG, C3-4, ANCA, ASLO, péptido citrulinico normales. Proteinograma: elevación policlonal de la fracción gamma, IgM elevada, FR 300 UI/ml y crioglobulinas negativas. ANA 1/80, DNA, ENA negativos salvo U1-RNP 24 UI/ml. Serología: VHB, VHC, VIH, Legionella, CMV, parvovirus B19, Leptospira, C. burneti, R. coronii, neumococo, hemocultivos negativos; VEB IgM dudoso/IgG positivo.

Permanece febril, presentando en el quinto día de ingreso intensificación de la fiebre con escalofríos/tiritona e insuficiencia respiratoria, detectándose atelectasia/condensación bibasal con derrame pleural simétrico (fig. 1A) y procalcitonina 4,39 ng/ml, recibiendo antibioterapia de amplio espectro.

Nefrológicamente, proteinuria 1,8 g/día, sedimento 40 H/C (28% dismorfias), colesterol normal, albúmina 2,2; mínimo edema pretibial simétrico, persistiendo la presión arterial y la creatinina normales, así como la ecografía. No presentaba ninguna otra clínica sistémica. La biopsia dérmica confirma proceso urticarial (fig. 1B). Se realiza entonces biopsia renal

que informa de una glomerulonefritis proliferativa mesangial con depósitos inmunes predominantes IgM/C1q. Se recibe PCR VEB+ en sangre, siendo negativa la hibridación in situ en riñón (fig. 2). Se diagnostica de mononucleosis infecciosa (MI) con afectación hematológica, pleuropericárdica, hepática y renal con glomerulonefritis proliferativa mesangial por inmunocomplejos. Evoluciona favorablemente, quedando asintomática y con negativización de la PCR-VEB. Al año del cuadro mantiene remisión, aunque persiste anti-U1-RNP+ y artralgias generalizadas tratadas con analgesia habitual que ya presentaba desde hacía años. No ha positivizado ningún otro autoanticuerpo ni presentado ninguna otra clínica sistémica.

La MI en adultos se presenta con frecuencia de forma atípica¹, en ausencia de faringoamigdalitis, adenopatías y linfocitosis/atipias linfocíticas. El derrame pleural o pericárdico son excepcionales, describiéndose tan solo aislados casos en la literatura². Todo ello, junto a la leucopenia-anemia, serositis y positividad de U1-RNP, hizo pensar en la coexistencia de infección y autoinmunidad.

La prevalencia de afectación renal en la MI no está bien filiada dado que suele pasar desapercibida con tan solo alteraciones urinarias asintomáticas (14-17%)³. Los casos floridos publicados son aislados y fundamentalmente de tipo tubulointersticial; le sigue una minoría de glomerulopatías varias, mediadas o no por inmunocomplejos, que pueden presentarse en solitario o coexistiendo con la afectación intersticial⁴. La presencia de insuficiencia renal se estima entre 1,6-4,8%³. En cuanto a su patogénesis, se han barajado varios mecanismos no excluyentes: daño por inmunocomplejos o daño tóxico-citopático directo, más encontrado este último en las lesiones intersticiales, en las que se ha aislado el virus y encontrado supremacía de las células CD8+. En nuestro caso no logramos encontrar el virus mediante hibridación in situ y apenas se describe daño tubulointersticial, por lo que deducimos que el daño fue mediado por anticuerpos/inmunocomplejos más que por citotoxicidad directa. Los depósitos encontrados