



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL GENERAL "CENTRO MEDICO LA RAZA"
IMSS., CURSO DE ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA MEDICA.

**GLOMERULONEFRITIS COMO COMPLICACION DE
LA ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES.**

TESIS RECEPCIONAL
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A:
Dr. Manuel Jesús Melendez Rascón

MEXICO, D. F.

1978



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CON INFINITO AMOR Y GRATITUD

A MIS PADRES

BENJAMIN MELENDEZ BEJAR

DOLORES RASCON DE MELENDEZ

POR HABERME DADO LO MAS PRECIADO:

LA VIDA

A MI ESPOSA Y COMPAÑERA

OEDULIA

Con amor y agradecimiento
por su respaldo en mi lucha
por superarme.

A MIS HIJOS

IVAN y MONICA

Estímulo para mi superación.

A MIS HERMANOS

Con cariño.

AL DR BENJAMIN MORENO GOMEZ

**Como agradecimiento por sus
enseñanzas y la dirección de
esta Tesis.**

A MIS MAESTROS

**DE LA DIVISION DE PEDIATRIA
DEL CENTRO MEDICO LA RAZA**

**Con agradecimiento por sus
enseñanzas.**

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES

Porque perdure la amistad.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES

Porque perdure la amistad.

CONTENIDO

| | PAG. |
|-------------------------------------|------|
| I.- INTRODUCCION | 1 |
| II.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS | 3 |
| III.- MATERIAL Y METODOS | 11 |
| IV.- PRESENTACION DE CASOS | |
| Caso Nº 1 | 15 |
| Caso Nº 2 | 19 |
| Caso Nº 3 | 23 |
| Caso Nº 4 | 26 |
| V.- RESULTADOS | 29 |
| VI.- DISCUSION | 34 |
| VII.- CONCLUSIONES | 38 |
| VIII.- BIBLIOGRAFIA | 40 |

I.- INTRODUCCION

La anemia de células falciformes es un padeci---
miento poco frecuente en México dado el caracter racial -
del mismo, sin embargo, por la gran variedad de complica-
ciones que puede presentar y que pueden poner en peligro-
la vida del paciente, adquiere mayor importancia.

En los últimos años han sido cada vez mas fre--
cuentes los reportes de complicaciones renales respecto a
lesiones glomerulares del tipo de la glomerulonefritis --
membranoproliferativa, la mayor parte de las veces detec-
tada en el curso de un cuadro clínico de síndrome nefr^otí-
co. Pero lo mas importante es que esta glomerulopatía ha
sido demostrada mediante biopsia renal, aún antes de que-
se presenten datos clínicos de nefropatía, o inclusive an-
tes de que haya alteraciones sugestivas en las pruebas de
función renal.

En vista de lo anterior y dada la gravedad que implica la presencia potencial de esta nefropatía en los pacientes afectos de anemia drepanocítica controlados por el Servicio de Hematología Pediátrica de la División de Pediatría del Hospital General del Centro Médico La Raza se emprendió la realización de este trabajo, con la intención de detectar en algunos de ellos habría lesiones glomerulares y en caso afirmativo, tratar de determinar hasta que punto pudiera existir una correlación clínica y de laboratorio con los hallazgos en la biopsia renal y de esta manera establecer si existen, o no, los parámetros útiles que puedan orientar hacia una sospecha diagnóstica -- precoz en casos subsecuentes.

II.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La anemia de células falciformes (drepanocítica) es una enfermedad hemolítica hereditaria que se presenta principalmente en los individuos de raza negra, pero que puede presentarse en algunos de raza blanca en los que evidentemente ha habido antecedentes de mezcla con -- sangre negra, aun cuando esto es relativamente poco frecuente. Es debida a la presencia de hemoglobina falciforme (HbS) en los hematíes, cuyos genes determinantes se encuentran en estado homocigoto. En el estado heterocigoto encontramos la combinación del gen causante de la falciformidad y el gen determinante de la hemoglobina normal (HbA), resultando con ello el llamado rasgo falciforme o drepanocítico y en este caso solo un pequeño número de -- esos individuos padecen la anemia drepanocítica.

La enfermedad se manifiesta por anemia, episo-

dios febriles y dolorosos, crisis aplásicas y una variedad de manifestaciones debidas a la deformación de los hematíes y que dependen del tejido u órgano afectado⁽¹⁾.

Las principales lesiones orgánicas, o complicaciones, secundarias a esta hemoglobinopatía que se describen⁽¹⁾ son las siguientes: infartos óseos, necrosis de médula ósea y embolismo graso con degeneración grasa de varios órganos, necrosis aséptica de cabeza femoral; esplenomegalia congestiva o atrofia fibrótica del bazo, "asplenia funcional"; en hígado, necrosis focal, pérdida de células hepáticas, cicatrización y cirrosis (tipo postnecrótico) y colelitiasis; en sistema nervioso central lo mas notable son infartos de la substancia blanca y hemorragias perivasculares; otras complicaciones comprenden úlceras crónicas de las piernas y aumento en la susceptibilidad a infección bacteriana, sobre todo a meningitis neumocócica.

Las manifestaciones renales de la enfermedad de células falciformes conocidas hasta el inicio de los años 50, eran principalmente una incapacidad para la concentración de la orina en deprivación de agua. Estos conocimientos se ampliaron con los trabajos de Etteldorf y cols.^(2, 3), los cuales demostraron en niños: a) aumento significativo en la tasa de filtración glomerular, flujo plasmático y sanguíneo renal efectivos y de la capacidad excreto-

ra máxima para PAH y b) reducción en la fracción de filtración glomerular y la proporción entre la tasa de filtración glomerular sobre flujo sanguíneo renal efectivo. Encontraron también que a partir de los 20 años de edad aquellas funciones que estaban incrementadas iniciaban su descenso y que después de los 30 años de edad todas las funciones estaban afectadas, sobresaliendo un descenso progresivo de la tasa de filtración glomerular. Tratando de explicar todos esos cambios consideraron que el aumento del flujo plasmático y sanguíneo renal eran secundarios a la anemia con sus ajustes cardiovasculares asociados, a alteraciones renales secundarias a anoxia y la posibilidad de cortos circuitos yuxtamedulares y que la reducción en la fracción de filtración indicaba que la cantidad de filtrado glomerular formado en relación a la cantidad de plasma aprovechable para filtración es menor de lo normal, aun cuando la tasa de filtración glomerular es mayor de normal, sin poder establecer si esa reducción en la fracción de filtración era secundaria a alteraciones de la presión de filtración, de la permeabilidad capilar-glomerular o a daño glomerular.

Otra de las manifestaciones mas frecuentemente encontradas era hematuria, generalmente unilateral, descrita principalmente en aquellos pacientes con el rasgo drepanocítico y en los cuales los estudios histopatológicos demostraron alteraciones circunscritas a la médula y

papila renal, que incluían congestión, hemorragia, fibrosis y necrosis (4,5). Mas recientemente⁽⁶⁾, con el uso de mejores técnicas en la urografía excretora se ha enfatizado la presencia de necrosis papilar renal en pacientes con diversas formas de hemoglobinopatías S, demostrando una incidencia hasta del 65%.

Hasta fines de los años 50 los reportes sobre --glomerulopatía eran limitados e incluían solamente cambios inespecíficos o de poca significancia clínica, tales como crecimiento e incremento en la vascularidad glomerular en pacientes menores de 10 años de edad con drepanocitosis --sin patología, o sintomatología, renal asociada⁽⁷⁾. Sin --embargo en ese mismo reporte se ilustra el caso de un niño de 15 años de edad con historia clínica de nefritis crónica, con hematuria, en el cual la biopsia renal demostró lesiones compatibles con glomerulonefritis al encontrar: fibrosis, esclerosis y obliteración glomerular, con formación de medias lunas, pero sin que se observara engrosamiento de la membrana basal. A partir de entonces empezó a reportarse en niños, al microscopio de luz, cambios histológicos compatibles con glomerulonefritis membranoproliferativa, pero solo en pacientes con síndrome nefrótico asociado a la enfermedad de células falciformes^(8,9), sin que la naturaleza de las lesiones glomerulares se hubiera definido claramente.

En 1969, McCoy⁽¹⁰⁾ estudiando biopsias renales de tres pacientes con enfermedad de células falciformes y síndrome nefrótico con microscopio electrónico, encontró proliferación de matriz mesangial, fusión de podocitos y duplicación de la membrana basal glomerular en todos los glomerulos, lo que corresponde al cuadro histológico de glomerulonefritis membranoproliferativa según los parámetros establecidos posteriormente por otros autores⁽¹¹⁾, demostrando además la presencia de partículas electrodensas en mesangio y epitelio tubular a las que consideró como complejos hierro-proteína, sugiriendo la posibilidad de que esta nefropatía estuviera asociada a complejos proteína-hierro-circulantes. Un año después Pitcock y cols.⁽¹²⁾ utilizando microscopía electrónica también, encontraron cambios similares, aunque considerablemente menos prominentes, en pacientes jóvenes con anemia drepanocítica sin evidencia clínica de enfermedad renal.

En 1971, otro reporte⁽¹³⁾ utilizando microscopía de luz, demostró la presencia de "Glomerulonefritis proliferativa" además de áreas con engrosamiento de la membrana basal, en 8 de 9 pacientes con anemia de células falciformes con edades entre los 15 y 30 años, de los cuales solo uno presentaba síndrome nefrótico, y en todos los casos -- las pruebas de función renal no reflejaban el grado de daño glomerular, sin embargo esas lesiones sí parecían correlacionarse con el número de crisis drepanocíticas, sugi---

riendo los autores que podían haber sido debidas a isquemia arteriolar renal.

En una extensa revisión sobre el tema, hecha por Buckalew⁽¹⁴⁾ en 1974, aún no se tenía una adecuada explicación sobre la patogénesis del síndrome nefrótico y las alteraciones glomerulares descritas hasta ese momento en los pacientes con drepanocitosis. Por otra parte, ya se reportaba que los individuos afectados por esa hemoglobinopatía tenían una incidencia incrementada para las infecciones bacterianas, sobre todo a meningitis neumocócica, con pobre producción de anticuerpos. Varios autores^(15,16) demostraron que estos pacientes son deficientes en un factor, o factores, necesarios para la opsonización a través de la vía alterna del complemento, sugiriendo que la causa de esta deficiencia podría ser debida a que la síntesis de una parte del sistema de properdina está deprimida como consecuencia de disfunción esplénica.

Estas últimas observaciones ya sugerían la probabilidad de que los complejos inmunes podían jugar un papel en la patogénesis de los cambios glomerulares asociados con el síndrome nefrótico, lo cual fue comprobado con los estudios publicados de 1973 a 1975 por Pardo y Strauss y cols.^(17,18,19,20) quienes estudiaron biopsias renales y/o material de autópsias de 7 pacientes entre los 9 y 26 años de edad con enfermedad de células falciformes y síndrome .-

nefrótico, con microscopio de luz, electrónico, de inmunofluorescencia y estudios de inmunohistología. Estos autores encontraron una glomerulonefritis membranoproliferativa en grados variables, similar a la reportada por McCoy - (10) y que consistía en: aumento de núcleos y matriz mesangial, membrana basal glomerular desdoblada, depósitos electrodensos en los glomerulos, fibrosis intersticial, atrofia tubular y depósitos de hemosiderina. Demostraron además la presencia de IgG, IgM, C3, C1q y antígeno epitelial tubular renal, distribuidos en un patrón granular a lo largo de la membrana basal glomerular. Detectaron complejos crioprecipitables de antígeno epitelial tubular renal y anticuerpos específicos en la circulación de algunos pacientes y no encontraron evidencia de activación de la vía alterna del complemento. Estos estudios demostraron una nefritis normocomplementémica asociada a la enfermedad de células falciformes, sugiriendo que es mediada por los depósitos de complejos inmunes de antígeno epitelial tubular renal-anticuerpos para antígeno epitelial tubular renal. Estos antígenos posiblemente son liberados después de isquemia renal o algunos otros fenómenos causantes de daño tubular renal asociados con la enfermedad drepanocítica.

Aun cuando estas observaciones se habían detectado solamente en pacientes en los que electroforéticamente se había demostrado Hb SS (homocigotos), Ozawa y cols. (21) en el año de 1976 reportaron el caso de un paciente con --

rasgo falciforme AS, quien presentaba hematuria asintomática, la presencia de una nefritis por complejos inmunes autólogos similar a lo reportado por Pardo y Strauss.

Por otra parte, en 1976, Wilson y cols.⁽²²⁾ ratificaron los hallazgos previos acerca de deficiencias en la vía alterna del complemento^(15,16), al encontrar que en los pacientes con anemia de células falciformes hay una disminución de la actividad de la vía alterna del complemento por deficiencia del factor B.

En cuanto al tratamiento del síndrome nefrótico, solo en un reporte⁽⁹⁾ se describe que el uso de esteroides, en dos pacientes, logró la remisión clínica, pero no de las alteraciones del laboratorio ya que persistían con niveles elevados de proteínas en la orina. En cambio, otros reportes^(8,10,20), en los cuales se describe el uso de ACTH, esteroides y ciclofosfamida, los resultados han sido nulos.

III.- MATERIAL Y METODOS

En el presente trabajo se incluyeron a 4 pacientes, que son la totalidad de los pacientes con anemia drepanocítica controlados por la consulta externa del Servicio de Hematología Pediátrica de la división de Pediatría del Centro Médico La Raza. Un quinto paciente, de 2 años de edad, (hermano del paciente enumerado como caso 4 de este trabajo) al que se le detectó como portador del rasgo falciforme por electroforesis de hemoglobina, fue excluido ya que desde su nacimiento hasta la fecha ha cursado sin manifestaciones hematológicas, e incluso fue dado de alta de la consulta de Hematología.

Todos los pacientes provienen de 3 familias. En ambos padres de cada uno de los niños se detectó el rasgo drepanocítico por electroforesis de hemoglobina, sin que -

hasta el momento hayan presentado datos clínicos de anemia

La edad de los 4 paciente incluidos en el estudio fluctuó de 5 a 11 años, con promedio de 8 años.

Tres fueron del sexo femenino y uno del sexo masculino.

Se revisó el expediente clínico de cada uno de ellos y se hizo un resumen de la historia clínica y la evolución de su padecimiento. Dicho resumen se presenta en el apartado siguiente.

Los exámenes de laboratorio que se les realizaron fueron: biometría hemática, exámen de orina, glucosa, urea y creatinina séricas, colesterol, electroforesis de proteínas, complemento hemolítico total y su fracción C3 y C4, cuenta minutada en orina de 3 horas, depuración de creatinina endógena, albúmina en orina de 24hs, osmolaridad sérica y urinaria y determinación de capacidad de concentración urinaria con ayuno y privación de agua por 12 horas y finalmente se les tomó biopsia renal percutánea para estudio al microscopio de luz e inmunofluorescencia, -- previa urografía excretora (a la paciente referida en el caso N°3 no se le tomó biopsia).

Todos estos exámenes se les efectuaron durante -

un ingreso a hospitalización expresamente programado (excepto en el caso N°1) y elaborados en forma rutinaria por el laboratorio general del Centro Médico La Raza.

Es necesario mencionar que en el caso N° 1, la sintomatología renal se presentó antes de protocolizar este trabajo, e incluso fue su complicación renal la que despertó el interés para el estudio. De tal manera que en él no se efectuó la determinación de capacidad de concentración urinaria y el material de biopsia renal se estudió solamente al microscopio de luz, ya que en ese año aún no se hacía microscopía con inmunofluorescencia en este centro hospitalario.

El material de las biopsias renales fue examinado por el nefropatólogo de la unidad.

IV.- PRESENTACION DE CASOS

CASO N° 1

Nombre: S.M.P.

Cédula: 165-40-1503 H

Sexo: femenino.

Edad actual: 8 años.

Inició sus manifestaciones hematológicas a los 5 meses de edad con la aparición de palidez extrema de tegumentos y ataque al estado general, fue transfundida en su clínica de adscripción, siguiendo control posterior en otra unidad en donde le aplicaron transfusiones sanguíneas con promedio de 2 por año, debido a "acentuamiento de su anemia" sin haberse llegado a un diagnóstico definitivo.

Vista por primera vez en el Centro Médico La Raza a los 4 años de edad, se le encontró anemia severa, ictericia+, hepatomegalia moderada y esplenomegalia importante, diagnosticandosele Talasemia; desde entonces a la fecha ha presentado crisis aplásicas múltiples con frecuencia de cada 2 meses en promedio, la mayor parte de las veces sin otras manifestaciones clínicas que las secundarias al agravamiento de la anemia, con acentuamiento de la ictericia y visceromegalias, algunas veces acompañadas de cuadros gripales.

El diagnóstico de Drepanocitosis se estableció -

definitivamente hasta los 6 años de edad por inducción de drepanocitos y electroforesis de hemoglobina.

En agosto de 1976, a los 7 años de edad, ingresa al hospital por cuadro de 3 días de evolución con tos, hipertermia y edema facial discreto. A la exploración se le encontró pálida+++ con edema facial moderado, hiperemia faríngea, hepatoesplenomegalia y edema leve de miembros inferiores hasta tercio superior de piernas y con tensión arterial de 115/80. Días después aparece oliguria, el edema se generaliza con producción de ascitis y derrame pleural, aumento notable de la hepatoesplenomegalia e hipertensión arterial de 160/130. En los exámenes de laboratorio se encontró hematuria microscópica, retención azoada moderada con 158mg% de urea y 1.0mg% de creatinina, colesterol normal, proteínas totales en límites inferiores normales, con relación A/G conservada, complemento hemolítico total 1:10 y fracción C3 no detectable, albúmina en orina de 24 horas negativa y depuración de creatinina de 28 ml/min que correspondía a una filtración glomerular de 50% de acuerdo a su superficie corporal. Se trató con antihipertensivos, diurético y digital con lo que desaparecieron los edemas y derrames y disminuyó notablemente la hepatoesplenomegalia y se normalizó la tensión arterial a 90/50, en el término de una semana. Se le tomó biopsia renal percutánea y se dió de alta para seguir su control como externa.

Actualmente la paciente tiene 8 años de edad, se encuentra asintomática desde el punto de vista renal, a excepción de discreto edema de miembros inferiores, y normotensa.

Los últimos exámenes de control que se efectuaron son:

Junio de 1977: Depuración de creatinina= 50 ml/ min. que corresponde a una filtración glomerular del 94% para su superficie corporal.

Septiembre de 1977: Cuenta minutada en orina de 3 horas: leucocitos= 64,904 x min., celdillas= 5,303 x min.

Noviembre de 1977:

Urea= 20 mg%, Creatinina= 0.6 mg%, Colesterol= 126 mg%

Electroforesis de proteínas: proteínas totales= 7.30 g%, albúmina= 3.80 g%; globulinas: Gama 1.53 g%, Beta 0.62 g%, Alfa 2= 0.91 g%, Alfa 1= 0.44 g%.

Complemento hemolítico total= 1:10, FC3= 72 mg% - FC4= 27.9 mg%.

Diciembre de 1977: exámen de orina: D= 1010, pH=6 leucocitos= 5 x campo.

En la biopsia renal al microscopio de luz: "Se observan alrededor de 15 glomerulos, todos presentan proliferación endocapilar difusa moderada, basicamente de células mesangiales; en ciertas asas capilares existen algunos polí

morfonucleares y escasos depósitos anormales intermembrano epiteliales, pequeños, refringentes, con aspecto de "jorobas". Las tnciones de plata y PAS revelan aumento ligero - de la matriz mesangial que desborda en algunas asas capilares y da la impresión de pequeñas dobles contornos o depósitos subendoteliales. En general la membrana basal es normal. No se advierten otros cambios dignos de mencionarse - ni en los glomérulos ni en el resto de las estructuras, excepto muy escasos depósitos de pigmento hemático en los túbulos."

Conclusión: "Glomerulonefritis proliferativa endocapilar difusa moderada con escasos signos exudativos".

CASO Nº 2

Nombre: De la C. D.D.

Cédula: 83-57-40-1078 H

Sexo: masculino.

Edad actual: 11 años.

Se le diagnosticó anemia drepanocítica a los 14-- meses de edad mediante inducción de drepanocitos y electroforesis de hemoglobina. Inició su sintomatología a los 12 - meses de edad; desde entonces hasta la fecha presenta crisis hemolíticas en múltiples ocasiones, con frecuencia de - cada 3 meses en promedio, casi siempre manifestadas por incremento de la anemia, dolores óseos, dorsolumbar y abdominal y acentuamiento de ictericia. Recibió transfusiones de paquete globular en cada una de ellas.

A los 2 años de edad presentó bronconeumonía y en las radiografías de tórax se encontraron lesiones destructivas de varias costillas bilateralmente. Desde entonces se - refiere también la presencia de hepatomegalia moderada, pero no se logra palpar el bazo, situación que persiste hasta el momento.

A los 7 años de edad presenta neumonía.

A los 10 años de edad cursó con infección de vías

urinarias y en la orografía excretora se demuestra ectasia-
pielocalicial izquierda. Ese mismo año nuevamente presenta-
neumonía apical derecha y datos que hacen sospechar en car-
diopatía congénita. Se le efectúa estudio hemodinámico me-
diante cateterismo cardíaco, concluyéndose en Cor anémico.

En agosto de 1977, a los 10 años de edad, se le
efectúan pruebas de función renal y exámenes complementa-
rios, que mostraron:

Biometría hemática: Hb= 7.7 g%, Hto= 27%, CMHG= -
28, reticulocitos= 25.2%, recuento leucocitario= normal.

Exámen de orina: D= 1015, pH= 6, bilirrubina=+,
leucocitos= 3 x campo.

Glucosa= 90 mg%, Urea= 26 mg%, Creatinina= 0.4mg%

Complemento hemolítico total= 1:100, FC3= 90 mg%-
FC4= 34.5 mg%.

Osmolaridad sérica= 257 mOsm/l

Osmolaridad urinaria en orina de 24hs= 580 mOsm/l

Cuenta minutada en orina de 3 horas: leucocitos =
3,777 x min., celdillas= 1,888 x min.

IgG= 1,700 mg%, IgA= 421 mg%, IgM= 91 mg%

Electroforesis de proteínas: proteínas totales= =
6.50 g%, albúmina= 3.45 g%; globulinas: Gama=1.41 g%, Beta=
0.69 g%, Alfa 2= 0.63 g%, Alfa 1= 0.33 g%.

Depuración de creatinina endógena= 106.2 ml/min.-

C3= + en filamentos glomerulares y + en algunos --
tubos.

Albúmina= negativo.

Granos anaranjados en epitelio tubular.

Conclusión: "Cambios glomerulares segmentarios y-
discretos. Depósitos de pigmento hemático en epitelio tubu-
lar".

CASO Nº 3

Nombre: De la C. D.L.

Cédula: 83-57-40-1078 H

Sexo: femenino.

Edad actual: 9 años.

Inició sintomatología de tipo hematológico a los 6 meses de edad con palidez de tegumentos progresiva, ictericia y coluria. Desde entonces ha presentado múltiples crisis hemolíticas con una frecuencia de cada 1.6 meses en promedio, la mayor parte de las veces acompañadas de dolor abdominal, que han ameritado corrección de su anemia mediante transfusiones de paquete globular. El diagnóstico de drepanocitosis se estableció por inducción de drepanocitos, además del cuadro clínico, al año de edad y fue corroborado a los 2 años de edad por electroforesis de hemoglobina. Desde los 2 y medio años de edad se le había detectado gran esplenomegalia y hepatomegalia menos notable.

a los 6 años de edad presenta infección de vías urinarias por E. coli, demostrándose en la urografía excretora dilatación pielocalicial izquierda con riñón lobulado de ese lado y riñón derecho disminuido de tamaño y en el -- uretrocistograma miccional se encontró reflujo vesicoureteral derecho grado III e izquierdo grado II. Sin alteraciones en la tensión arterial.

A los 7 años de edad se efectúa esplenectomía por persistencia de gran esplenomegalia y crisis hemolíticas -- muy frecuentes. Además ese mismo año se realiza reimplante ureteral izquierdo y dos meses mas tarde reimplante ureteral derecho.

Posterior a la esplenectomía ha persistido con -- crisis hemolíticas, pero un poco menos frecuentes que previamente a dicha intervención quirúrgica. Actualmente se -- presentan cada 3 meses en promedio.

En diciembre de 1977, a los 9 años de edad, se interna para efectuarle pruebas de función renal y complementarias, las cuales reportan:

Biometría hemática: Hb= 8.5 g%, Hto= 28%, CMHG=30

Exámen de orina: D= 1010, pH= 6, leucocitos 5 x -

campo.

Glucosa= 87 mg%, Urea= 30 mg%, Creatinina= 0.6mg%

Colesterol= 118 mg%

Proteínas por electroforesis: proteínas totales== 7.70 g%, albúmina= 3.95 g%; globulinas: Gama= 1.51 g%, Beta 1.04 g%, Alfa 2= 0.82 g%, Alfa 1= 0.38 g%.

Complemento hemolítico total= 1:100, FC3= 70 mg%- FC4= 30.3 mg%.

Cuenta minutada en orina de 3 horas: leucocitos== 8,333 x min., celdillas= 833 x min.

Osmolaridad sérica= 272 mOsm/l

Osmolaridad urinaria en orina de 24hs= 530 mOsm/l

Albúmina en orina de 24hs= negativa.

Depuración de creatinina endógena= 52 ml/min. que corresponde a una filtración glomerular del 87.5% de acuerdo a su superficie corporal.

Determinación de la capacidad de concentración --
urinaria con ayuno y deprivación de agua por 12 horas: =

Osmolaridad sérica= 257 mOsm/l

Osmolaridad urinaria (muestra de 19:00 a 7:00hs)=567 mOsm/l

Osmolaridad urinaria (muestra de 7:00 a 8:00hs)=552 mOsm/l

Osmolaridad urinaria (muestra de 8:00 a 9:00hs)=559 mOsm/l

Osmolaridad urinaria (muestra de 9:00 a 10:00hs)=516 mOsm/l

El uretrocistograma miccional ya no muestra reflujó vesicoureteral, sin embargo en la urografía excretora --
persiste dilatación del sistema pielocalicial bilateralmente.

En vista de los hallazgos en estos últimos estudios radiológicos se consideró que no era prudente efectuar la biopsia renal en esta paciente.

Finalmente es de interés señalar que recientemente, en enero de 1978, es internada en el servicio de Cirugía Pediátrica por cuadro de litiasis vesicular y se le ---
efectuó colecistectomía.

CASO Nº 4

Nombre: G.G.V.

Cédula: 169-48-7562 H

Sexo: femenino.

Edad actual: 5 años.

Fue vista por primera vez en este hospital a la edad de 1 año, por presentar cuadro infeccioso de vías aéreas superiores y anemia severa con 3.0 g% de hemoglobina y 16% de hematocrito, así como reticulocitosis de 42%. En esa época se le diagnosticó anemia drepanocítica en base al cuadro clínico y a inducción de drepanocitos positiva. A partir de entonces, hasta la actualidad, ha presentado crisis hemolíticas múltiples, con frecuencia de cada 3 meses en promedio, que han ameritado transfusiones de paquete globular en cada una de ellas, la mayoría de las veces sin otra sintomatología que la debida a la exacerbación de su anemia y en otras concomitantemente con cuadros gripales o enterales banales.

A la edad de 2 años se corrobora el diagnóstico de drepanocitosis mediante electroforesis de hemoglobina.

En septiembre de 1977, a los 5 años de edad, se le efectuaron pruebas de función renal y se le toma biopsia

renal percutanea. Los resultados mostraron:

Biometría hemática: Hb= 7.1 g%, Hto= 25%, CMHG=28
reticulocitos= 55%, recuento leucocitario=normal.

Glucosa= 87 mg%, Urea= 28 mg%, Creatinina= 0.7mg%
Colesterol= 127 mg%.

Exámen de orina: D= 1017, pH= 8, leucocitos= 5 x
campo.

IgG= 2260 mg%, IgA= 304 mg%, IgM= 238 mg%.

Electroforesis de proteínas: proteínas totales= 8.40 g%, albúmina= 4.10 g%; globulinas: Gama 2.18 g%, Beta= 0.77 g%, Alfa 2= 0.93 g%, Alfa 1= 0.42 g%.

Complemento hemolítico total= 1:112, FC3= 65 mg%,
FC4= 16.8 mg%.

Albúmina en orina de 24hs= negativa.

Depuración de creatinina endógena= 27.0 ml/min. -
que corresponde a una filtración glomerular del 56% de ----
acuerdo a su superficie corporal.

Capacidad de concentración urinaria con ayuno y -
deprivación de agua por 12 horas:

Osmolaridad sérica= 270 mOsm/l

Osmolaridad urinaria (muestra de 19:00 a 7:00hs)= 900 mOsm/l

Osmolaridad urinaria (muestra de 7:00 a 8:00hs)= 715 mOsm/l

Biospia renal: "Al microscopio de luz se identi--
fica cápsula fibrosa y 22 glomerulos los cuales se observan
grandes y con congestión; algunos espacios intercapilares -
se ven prominentes, con escaso aumento de la matriz mesan--

gial. El epitelio tubular muestra abundante pigmento hemo-
siderino."

Immunofluorescencia: negativa.

Conclusión: "Hemosiderosis tubular".

V.- RESULTADOS

De los 4 pacientes estudiados solamente uno (25%) presentó sintomatología renal (ver tabla 1), con cuadro compatible con glomerulonefritis, en el cual se sospechó la presencia de síndrome nefrótico debido a la magnitud de los edemas (caso N° 1), sin embargo, se descartó al no encontrar alteraciones químicas propias de este síndrome.

En solo 2 de los pacientes se presentaron complicaciones que se consideraron secundarias a su hemoglobino-patía. En el caso N° 1 infartos óseos detectados en las radiografías de tórax como lesiones destructivas de costillas y en el caso N° 2 colecistitis litiásica que ameritó-colecistectomía (ver tabla 1).

En todos los casos la frecuencia de crisis drepa

nocíticas fue muy alta (tabla 1).

Las pruebas de funcionamiento renal, solamente mostraron alteraciones constantes en la capacidad de concentración urinaria y en la cuenta minutada, a excepción del caso N° 1 en quien, obviamente, las alteraciones fueron mayores al cursar con sintomatología renal bien establecida (ver tabla 2).

El material de biopsia renal mostró glomerulonefritis proliferativa endocapilar difusa en el caso N° 1: - cambios glomerulares segmentarios discretos en el caso N° 2 con presencia de IgG, IgM y C3 en asas y filamentos glomerulares así como en túbulos demostrada a la microscopía -- con inmunofluorescencia (ver tabla 3); considerandose normal, con inmunofluorescencia negativa en el caso N° 4.

No hubo correlación clínica ni de laboratorio -- con los hallazgos histológicos y de inmunofluorescencia en el caso N° 2.

TABLA 1.- RESUMEN DE DATOS CLINICOS

| Datos clínicos | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3* | Caso 4 |
|---------------------------------------|---------|---------|-----------|---------|
| EDAD ACTUAL | 8 años | 11 años | 9 años | 5 años |
| EDAD AL DIAGNOSTICO DE DREPANOCITOSIS | 6 años | 1 año | 1 año | 1 año |
| SEXO | F | M | F | F |
| FRECUENCIA CRISIS DREPANOCITICAS (&) | 2 meses | 3 meses | 1,6 meses | 3 meses |
| SINDROME NEFROTICO | NO | NO | NO | NO |
| HEMATURIA MACROSCOPICA | NO | NO | NO | NO |
| HEMATURIA MICROSCOPICA | SI | NO | NO | NO |
| INSUFICIENCIA RENAL | NO | NO | NO | NO |
| HIPERTENSION ARTERIAL | SI | NO | NO | NO |
| OTRAS COMPLICACIONES | NO | SI | SI | NO |

* Este paciente no fue biopsiado

& Promedio de meses entre una y otra crisis drepanocítica.

TABLA 2.- DATOS DE LABORATORIO

| Exámenes de laboratorio | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| DEPURACION DE CREATININA | ↓ | N | N | ↓ |
| CAPACIDAD DE CONCENTRACION URINARIA | NE | ↓ | ↓ | N a ↓ |
| ALBUMINA EN ORINA DE 24 HORAS | Neg | Neg | Neg | Neg |
| CUENTA MINUTADA EN ORINA DE 3 Hs. | ↑ | ↑ | ↑ | NE |
| UREA | ↑ | N | N | N |
| CREATININA | ↑ | N | N | N |
| COMPLEMENTO HEMOLITICO TOTAL | ↓ | N | N | N |
| FRACCION C3 | ↓ | N | N | N |
| FRACCION C4 | NE | N | N | N |
| PROTEINAS POR ELECTROFORESIS | N | N | N | ↑ |
| COLESTEROL | N | N | N | N |

Claves: N= normal, NE= no se efectuó, Neg= negativo.

TABLA 3.- BIOPSIA RENAL. INMUNOFLUORESCENCIA

| Casos | IgA | IgG | IgM | C3 | Albúmina |
|-----------|-----|-----|-----|-----|----------|
| CASO Nº 2 | Neg | + | + | + | Neg |
| CASO Nº 4 | Neg | Neg | Neg | Neg | Neg |

VI.- DISCUSION

La presencia de alteraciones glomerulares como complicación de la anemia drepanocítica ya está bien establecida, aun cuando su incidencia no se ha determinado, ya que la mayoría de los reportes son de casos aislados, no tomados como encuesta estadística y casi siempre asociados a síndrome nefrótico, aunque esto último no es la regla ya que también se demuestran lesiones glomerulares bien definidas en pacientes asintomáticos desde el punto de vista renal (12,13), y en otros la sintomatología renal no se presentó en forma de un síndrome nefrótico clásico (7,20).

Por otra parte la lesión histopatológica en la mayor parte de los casos, se describe como glomerulonefritis membranoproliferativa (8,9,10,17,18,19,20), lo que ha hecho que se considere fuertemente la posibilidad de que -

exista un mecanismo inmunológico común en estos casos, ---mas aún con la demostración en los últimos reportes de la presencia de inmunoglobulinas, componentes del complemento y antígeno epitelial tubular renal en la membrana basal --glomerular, apoyando la hipótesis de que esta nefropatía --es mediada por depósitos de complejos inmunes de antígeno-epitelial tubular-anticuerpos específicos en la membrana --basal glomerular, sugiriéndose que la liberación de este --antígeno se debe a daño tubular secundario a alteraciones-hemodinámicas y de la oxigenación, producidas por la hemo-globinopatía.

Sin embargo, los hallazgos histológicos no siem-pre corresponden a glomerulonefritis membranoproliferativa ya que en algunos casos⁽²⁰⁾ se describe glomerulonefritis-proliferativa, con antígeno epitelial tubular renal y anti-cuerpos específicos en la circulación y en los glomérulos--en asociación con IgG y C3, en pacientes con enfermedad de células falciformes. Además, estos mismo autores han encon-trado que este anticuerpo, algunas veces en asociación con el antígeno, solamente se detecta en pacientes con hemoglo-bina S, con o sin evidencia clínica o morfológica de enfer-medad renal.

Todas estas observaciones están de acuerdo con --los hallazgos en nuestros pacientes, pues en uno de ellos--

detectamos una glomerulonefritis proliferativa endocapilar difusa, aunque desafortunadamente no contamos con la microscopía con inmunofluorescencia. Pero también, se debe destacar el hecho de que esta paciente presentó consumo del complemento, situación que no se encuentra en los casos reportados en la literatura y para la cual no tenemos una explicación adecuada, ya que tampoco hay datos en la historia clínica para apoyar una etiología postinfecciosa.

En el otro caso, en el cual la lesión histológica no es tan aparente si se demostró la presencia de IgG, IgM y C3 en los glomérulos, con niveles séricos normales de complemento hemolítico total y sus fracciones C3 y C4, lo que está de acuerdo con los demás autores.

La presentación muy frecuente de crisis hemolíticas en nuestros pacientes, es una situación que también está de acuerdo con los reportes en la literatura, siendo de vital importancia por el mecanismo patogénico a que da lugar para la producción de las lesiones glomerulares, como ya se describió. De lo que resulta que conforme avanza la edad, el mayor número de crisis, aumenta la posibilidad de desarrollar la nefropatía, lo que en cierta manera se refleja en este trabajo, ya que en la paciente de menor edad no se detectaron cambios significativos en la biopsia renal, con negatividad en la inmunofluorescencia.

Finalmente la presencia de lesiones glomerulares en 2 de los 4 pacientes que se reportan en este trabajo, - nos hace pensar seriamente que la glomerulonefritis es una complicación frecuente de la drepanocitosis, sin que esos hallazgos nos permitan establecer la incidencia de la misma, debido en primer lugar a que el número de nuestros pacientes es reducido y en segundo lugar a que en uno de --- ellos no se pudo tomar biopsia renal, procedimiento diagnóstico definitivo en esta situación, sobre todo si tomamos en cuenta que en el paciente que se demostraron alteraciones estructurales y depósitos inmunes en los glomérulos no tenía sintomatología renal y las pruebas de función renal no fueron de ayuda diagnóstica.

Es necesario mayor número de estudios, tanto retrospectivos como prospectivos en cuanto a la determinación de antígeno epitelial tubular renal y anticuerpos circulantes en estos pacientes, lo que apenas empieza a determinarse en este centro hospitalario, para tener un mejor parámetro de laboratorio, ya que todos los demás exámenes como ya se mencionó previamente, no son concluyentes.

VII.- CONCLUSIONES

1.- La lesión glomerular, ya sea con imágen histológica de glomerulonefritis membranoproliferativa o proliferativa endocapilar, parece ser frecuente como complicación de la drepanocitosis.

2.- Estas alteraciones se hacen mas aparentes -- conforme avanza la edad del paciente y se correlacionan -- con la mayor frecuencia de crisis drepanocíticas.

3.- Todo paciente con drepanocitosis debe estudiarse desde el punto de vista renal.

4.- Se debe determinar la capacidad de concentración urinaria, así como cuenta minutada, en forma seriada y correlacionar la evolucion de sus alteraciones en forma-

progresiva.

5.- Es conveniente identificar antígeno epitelial tubular renal y anticuerpos específicos circulantes.

6.- Se recomienda practicar biopsia renal en pacientes mayores de 10 años de edad, como promedio, aun cuando se encuentren asintomáticos desde el punto de vista renal y/o que las pruebas de función renal no sean sugestivas de daño renal y definitivamente, por supuesto, cuando esté indicada independientemente de la edad.

VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Smith C.H.: Hematología Pediátrica. 2ª edición, Barcelona, Salvat Editores S.A., 386, 1975.
- 2.- Etteldorf J.N., Tuttle A.H., and Clayton G.W.: Renal - function studies in pediatrics: I. Renal hemodynamics - in children with sickle cell anemia. Am. J. Dis. Child 83:185, 1952.
- 3.- Etteldorf J.N., Smith J.D., Tuttle A.H., and Diggs L.W. Renal hemodynamic studies in adults with sickle cell - anemia. Am. J. Med. 18:243, 1955.
- 4.- Mostofi F.K., and Diggs L.W.: Lesions in kidneys removed for unilateral hematuria in sickle-cell disease. - Arch. Pathol. 63:336, 1957.
- 5.- Lucas W.M., and Bullock W.H.: Hematuria in sickle cell disease. J. Urol. 83:733, 1960.
- 6.- Pandya K.K., Koshy M., Brown N., and Presman D.: Renal papillary necrosis in sickle cell hemoglobinopathies.- J. Urol. 115:497, 1976.
- 7.- Bernstein Y., and Whitten Ch.F.: A histologic appraisal of the kidney in sickle cell anemia. Arch. Pathol. 70:407, 1960.
- 8.- Berman L.B., and Tublin L.: The nephropathies of sickle cell disease. Arch. Intern. Med. 103:602, 1959.
- 9.- Sweeney M.J., Dobbins W.T., and Etteldorf J.N.: Renal-disease with elements of the nephrotic syndrome associated with sickle cell anemia. J. Pediat. 60:42, 1962
- 10.- McCoy R.C.: Ultrastructural alterations in the kidney-of patients with sickle cell disease and the nephrotic syndrome. Lab. Invest. 21:85, 1969.
- 11.- Cameron J.S., Glasgow E.F., Ogg C.S., White R.H.R.: -- Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementaemia. Br. Med. J. 4:7, 1970.
- 12.- Pitcock J.A., Muirhead E.E., Hatch F.E., Johnson J.G.: Early renal changes in sickle cell anemia. Arch. Pathol. 90:403, 1970.
- 13.- Walker B.R., Alexander F., Birdsall T.R., and Warren - R.L.: Glomerular lesions in sickle cell nephropathy. - JAMA 215:437, 1971.

- 14.- Buckalew V.M., and Someren A.: Renal manifestations of sickle cell disease. Arch. Intern. Med. 133:660, - 1974.
- 15.- Johnston R.B., Newman S.L., and Struth A.G.: An abnormality of the alternate pathway of complement activation in sickle cell disease. New. Engl. J. Med. 288: 803, 1973.
- 16.- Rosen F.S.: Sickle cell disease and the properdin system. New. Engl. J. Med. 288:845, 1973.
- 17.- Pardo V., Kramer H., Levi D., et al: Glomerular changes in patients with sickle cell disease and the nephrotic syndrome (abstract). Am. J. Pathol. 70:4a, - 1973.
- 18.- Strauss J., Koss M., Griswold W., et al: Cryoprecipitable immune complexes, nephropathy, and sickle-cell-disease. Ann. Intern. Med. 81:114, 1974.
- 19.- Strauss J., Pardo V., Koss M.N., Griswold W., and McIntosh R.M.: Nephropathy associated with sickle cell anemia: An autologous immune complex nephritis. I. -- Studies on nature of glomerular-bound antibody and antigen identification in a patient with sickle cell disease and immune deposit glomerulonephritis. Am. J. Med. 58:382, 1975.
- 20.- Pardo V., Strauss J., Kramer H., Ozawa T., and McIntosh R.M.: Nephropathy associated with sickle cell anemia: An autologous immune complex nephritis. II. - Clinicopathologic study of seven patients. Am. J. Med. 59:650, 1975.
- 21.- Ozawa T., Mass M.F., Guggenheim S., Strauss J., and McIntosh R.M.: Autologous immune complex nephritis -- associated with sickle cell trait: Diagnosis of the haemoglobinopathy after renal structural and immunological studies. Br. Med. J. 1:369, 1976.
- 22.- Wilson W.A., Hughes G.R.V., and Lachmann P.J.: Deficiency of factor B of the complement system in sickle cell anaemia. Br. Med. J. 1:367, 1976