

## ESTUDIO DE LA FUNCION RENAL DE PACIENTES ANEMICOS POR HEMOGLOBINOPATIA S

HOSPITAL DOCENTE PEDIATRICO DEL CERRO

Dr. Julio López Benítez\*, Dra. Eloísa Martí Castelló\*\*, Dr. Rafael Planche Savón\*\* y Dra. María Caridad Duarte Pérez\*\*\*

López Benítez, J. et al.: *Estudio de la función renal de pacientes anémicos por hemoglobinopatía S.*

Se estudiaron durante el año 1984, 23 niños que padecían de hemoglobinopatía S (Hb S), entre las edades de 2 y 14 años. De estos pacientes 7 tuvieron el diagnóstico de enfermedad homocigótica (SS) y los 16 restantes heterocigóticos, de los que, 14 fueron SA y 2 SC. Al examen clínico predominaron la palidez, hepatomegalia y presencia de soplo cardíaco. Sólo 1 paciente en el momento del estudio tuvo ictero clínico. Se encontró una evidente incapacidad para la concentración urinaria en todos los pacientes homocigóticos y en 11 de los heterocigóticos. La dificultad para la concentración urinaria estuvo relacionada en general con las bajas cifras de hemoglobina al igual que con el número elevado de reticulocitos en el momento del estudio.

### INTRODUCCION

La hemoglobinopatía S es una enfermedad hereditaria que se presenta en una parte importante de la población cubana, más frecuentemente entre los ciudadanos de la raza negra y se puede asegurar que tiene una mayor incidencia entre los habitantes de las provincias orientales.

En los Estados Unidos se considera que el 8% de la población negra tienen hemoglobinopatía S (Hb S) y 1 de cada 625 de estos ciudadanos son homocigóticos.<sup>1</sup> Se ha señalado por diversos investigadores variadas lesiones renales en la hemoglobinopatía S.<sup>1, 11, 9, 16</sup> La mayor parte de los casos estudiados han comprendido a pacientes que comportan la forma homocigótica de la enfermedad, sin embargo, estudios más amplios han demostrado que numerosas alteraciones funcionales renales pueden descubrirse por investigaciones sencillas de laboratorio que someten al paciente a exámenes no cruentos con los que se obtienen resultados orientadores.

Se ha considerado que la Hb S altera las condiciones hemodinámicas intravasculariales en los tejidos con escasa tensión de oxígeno, este trastorno lleva a la modificación de la forma del eritrocito, se crea un aspecto falciforme, lo que produce aumento de la viscosidad sanguínea y facilita con ello los fenómenos microtrombóticos que afectan zonas determinadas del parénquima visceral y que la mayor parte de las situaciones en su

\* Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Titular de Pediatría. Miembro del Grupo Nacional de Pediatría.

\*\* Especialista de I Grado en Pediatría.

\*\*\* Residente de 3er año de Pediatría.

evolución hacia la curación crean zonas de fibrosis que interfieren con la función normal del órgano.<sup>2, 19, 18</sup>

En el transcurso de la enfermedad por hemoglobinopatía S se han descrito como alteraciones renales más frecuentes: la hematuria, el síndrome nefrótico,<sup>3</sup> la acidosis tubular renal distal<sup>4</sup> y la hiperuricemia. En algunas ocasiones insuficiencia renal progresiva y con gran frecuencia hipostenuria.<sup>5</sup>

La hematuria se ha visto en forma recurrente, tanto en pacientes homocigóticos como heterocigóticos.<sup>6</sup>

*Lucas y Bullack*, al estudiar 97 pacientes con hematuria macroscópica encontraron que el 68 % de ellos eran heterocigóticos y trataron de explicar la misma por mecanismos variables; pero consideraron que todo se iniciaba a partir de la congestión capilar y llevaba a la extravasación sanguínea en médula y pelvis renal y puede durar desde unos días hasta más de 4 semanas y en aquellos casos en que se hizo nefrectomía se encontró evidencia de necrosis papilar.<sup>7</sup>

Experimentos recientes con estudios escintigráficos han revelado áreas insospechadas con zonas de función decrecidas que indican que el proceso no es tan benigno como en ocasiones se ha pensado.<sup>7</sup>

*Hanou y colaboradores* describieron deformidades pieloográficas que ellos consideraron como necrosis papilar secundaria al infarto de las pirámides medulares.

Desde hace algunos años existe gran interés en el estudio de la uroquinasa, enzima que actúa en el sistema fibrinolítico y da por resultado la lisis de los coágulos ya formados, y aunque no desempeña un papel importante en la iniciación de la hematuria, puede hacerlo en la prolongación de la misma, interfiere así en el proceso normal de la coagulación en el lugar del sangramiento.<sup>3</sup>

*Berstein*, citado por *Harris*<sup>7</sup> encontró en el estudio microscópico compromisos glomerulares debidos al incremento de la vascularización, hemorragia glomerular focal, glomeruloesclerosis, necrosis tubular, degeneración tubular activa y otros hallazgos que ellos asociaron con la drepanocitemia.

*McCoy y Enfelbein* estudiaron un grupo de pacientes con síndrome nefrótico que al realizarse el estudio histológico renal mostraron desde lesiones mínimas hasta imágenes de afección membranoproliferativa.

La justificación para explicar estas alteraciones morfológicas, la encontraron en la posible sobrecarga de hierro a nivel glomerular por la hemólisis prolongada.

*Pardo y colaboradores*<sup>8</sup> han pretendido explicar estas lesiones histológicas al partir de la formación de inmunocomplejos con IgG e IgM debido a la isquemia renal provocada por los trastornos de falciformación.

Algunos investigadores han encontrado alteraciones transitorias de acidosis tubular renal distal en los pacientes drepanocíticos que han localizado a nivel del tubo contorneado proximal y del tubo colector.<sup>4</sup>

En el estudio de la exploración funcional renal, se ha detectado por algunos un aumento en el aclaramiento del ácido úrico que ha sido situado en un promedio de 14,8 mL/min en el adulto.

La explicación para fundamentar este aumento en la excreción de ácido úrico en el paciente drepanocítico es la incapacidad para concentrar la orina aun en respuesta a la privación de agua.<sup>9</sup>

Schilt y colaboradores<sup>10</sup> sugirieron que la hipostenuria en los pacientes con hemoglobinopatía SS es el resultado de un aumento de la falciformación en los vasos rectos debido a la hiperosmolaridad existente en la médula renal. En estudios experimentales tras la inyección de sulfato de bario en las arterias renales de animales de experimentación encontraron al realizar el estudio necrótico posterior, obliteración de numerosos vasos rectos y sugirieron que las lesiones básicas de la nefropatía en la enfermedad drepanocítica que lleva a la hipostenuria es debido a esta misma patogenia, ya que estos vasos rectos intervienen en el mecanismo de multiplicación contracorriente. Al mismo tiempo señalaron que las alteraciones son reversibles tras la transfusión de sangre con eritrocitos normales.

Crosby y Thomas<sup>11</sup> en un estudio de 16 pacientes SS hallaron pobre poder de concentración urinaria en el total de ellos, mientras que lo encontraron sólo en 32 de 36 individuos heterocigóticos.

El objetivo de nuestro trabajo trató de demostrar las alteraciones renales presentes en 25 pacientes afectos de hemoglobinopatía S al partir de las numerosas publicaciones y tratar de precisar el estado integral de estos enfermos.

## PACIENTES Y METODO

Se exploraron funcionalmente 23 pacientes drepanocitémicos controlados por el Servicio de Hematología del Hospital Pediátrico del Cerro, cuyo diagnóstico se basó en la prueba de solubilidad, de falciformación y electroforesis de la Hb. con edades entre 2 y 14 años que se encontraban asintomáticos en el momento del examen, a cada uno de los casos se les realizó: hemoglobinopatía, eritrocito, reticulocitos, eritrosedimentación, estudio radiográfico del tórax y examen óseo, urea, creatinina, ionograma clínico con dosificación de Na y K en sangre y orina, prueba de concentración y dilución con la determinación de osmolaridad de sangre y orina.

Para las pruebas de concentración y dilución se sometieron los pacientes a un período de privación de agua durante 12 horas colectando la orina, durante todo este período de la diuresis se realizó recuento de Addis y dosificación cuantitativa de proteinuria.

Terminado el período de privación de agua se le administró  $1\ 000\ \text{mL}/\text{m}^2$  de superficie corporal de agua por vía oral en el transcurso de 20 min y a partir de la hora de administración de esta cantidad de líquido se tomaron todas las muestras de orina que en micción espontánea realizó el paciente y se les dosificaron Na, K, osmolaridad y densidad.

Todos los exámenes se hicieron en un período de 24 horas.

Se extrajeron de las historias clínicas los datos positivos del examen físico incluyendo el estudio antropométrico.

A todos los pacientes se les realizaron 2 cultivos de orina por micción espontánea, se tomó la muestra del chorro intermedio.

## RESULTADOS Y COMENTARIOS

Los pacientes, para su estudio, los clasificamos en 7 enfermos con la forma homocigótica de hemoglobinopatía S y 16 heterocigóticos, entre los que se encontraban 2 dobles heterocigóticos SC.

Como puede verse en la tabla 1, en los homocigóticos hubo 4 menores de 5 años mientras que de los 16 heterocigóticos. 11 estaban comprendidos en este grupo de edad.

Así podemos decir que entre los 23 pacientes objetos de nuestro estudio sólo 8 fueron mayores de 5 años, donde se encontraban 3 homocigóticos.

Se ha establecido que los niños después de los 2 años son capaces de concentrar la orina en cifras que fluctúan alrededor de  $1\ 127\ mO\ sm/kg$  ( $\pm 128$ ) cuando se les somete a la privación prolongada de líquidos.<sup>12, 13</sup>

En algunas ocasiones se han señalado las dificultades que plantea la edad en este método de exploración, por los inconvenientes que crea el no aporte de agua durante varias horas continuadamente, sin embargo, a pesar de ello, con la estrecha observación a que fueron sometidos nuestros pacientes, no hubo en caso alguno necesidad de interrumpir el procedimiento.

De nuestros 23 casos 15 eran del sexo masculino (tabla 1).

Los signos encontrados al examen físico estuvieron de acuerdo con la severidad de la enfermedad, por lo que hallamos entre los pacientes homocigóticos datos más floridos que entre los enfermos heterocigóticos.

Predominaron en el examen físico la hepatomegalia, el soplo cardíaco y los dolores articulares, fundamentalmente, en los enfermos con hemoglobinopatía SS (tabla 2).

Tabla 1. Función renal en la anemia por hemoglobinopatía S

Edad	Homocigóticos	Heterocigóticos
1 a 5 años	4	11
+ 5 años	3	5
Total	7	16

Fuente: Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Ciudad de La Habana.

Tabla 2. Función renal en la anemia por hemoglobinopatía S

Sexo	Femenino	Masculino	Total
Homocigóticos	4	3	7
Heterocigóticos	4	12	16

Fuente: Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Ciudad de La Habana.

No se encontraron alteraciones al realizar el estudio radiográfico.

Al realizar el estudio hematológico los pacientes homocigóticos tuvieron un promedio de 78 g/L de Hb que fluctuaron entre el rango de 60 a 104 g/L a diferencia de los pacientes heterocigóticos que tuvieron un promedio de 109 g/L, que fluctuó entre 90 y 130 g/L.

El recuento de reticulocitos entre los pacientes con hemoglobinopatía SS, el día del estudio, se encontró en un promedio de  $147 \times 10^{-3}$ .

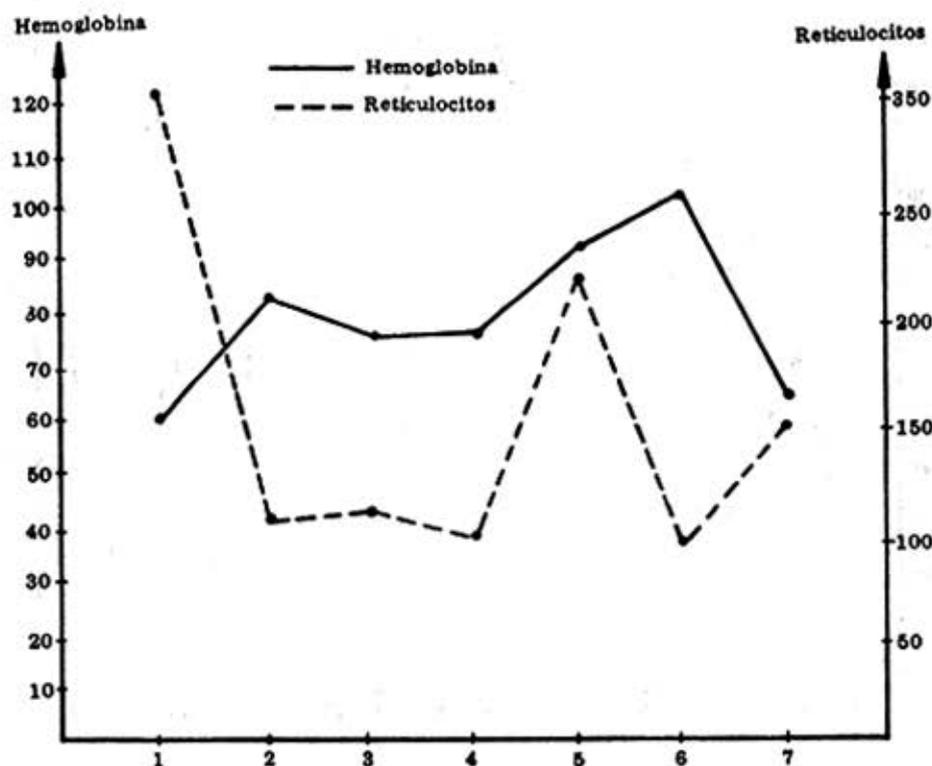
Existió gran diferencia entre los enfermos que padecían del carácter heterocigótico que tuvieron un promedio de  $34,5 \times 10^{-3}$  (tabla 3).

Tabla 3. Función en la anemia por hemoglobinopatía S

Sintomatología	Homocigóticos	Heterocigóticos	Total
Hepatomegalia	5	2	7
Soplo cardíaco	3	1	4
Subíctero	1	0	1
Dolores articulares	2	0	2
Cardiomegalia	1	1	2
Esplenomegalia	1	1	2

Fuente: Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Ciudad de La Habana.

Las cifras de bilirrubina en sangre se encontraron elevadas en un total de 5 de los casos estudiados, de los cuales 3 fueron enfermos homocigóticos que coincidieron con la presencia de reticulocitosis marcada.



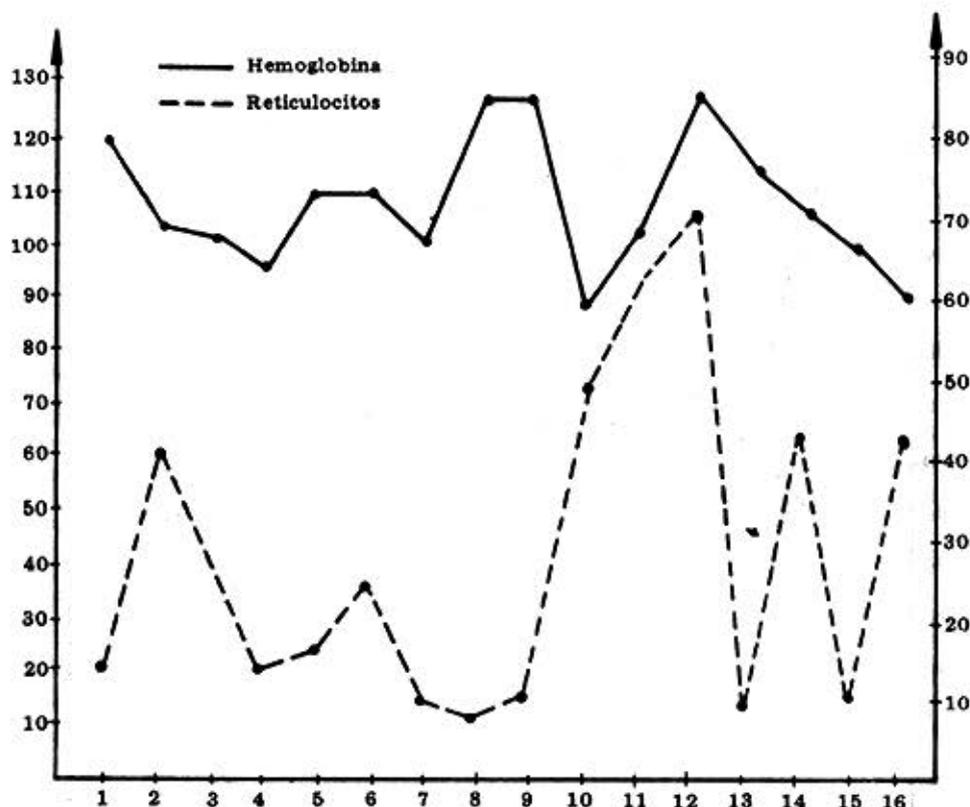
Fuente: Hospital Docente Pediátrico del Cerro, Ciudad de La Habana.  
 Figura 1. Función renal de la anemia por hemoglobinopatía S.

Como nuestro trabajo se realizó en pacientes libres del síndrome clínico que caracteriza a algunas de las diferentes crisis con las que evoluciona la drepanocitosis, el estudio trató de poner en evidencia la presencia de hematuria microscópica. Sólo 2 enfermos, precisamente heterocigóticos y que a su vez no tenían antecedentes de hematuria, presentaron recuentos de Addis anormales. En ninguno de los pacientes homocigóticos se descubrió hematuria microscópica.

Las variadas explicaciones que se han ofrecido para describir la fisiopatogenia de la hematuria en el paciente drepanocítico no nos ayudaron en el control de los casos estudiados, ya que no se consideró necesario someter a ninguno a exploraciones cruentas que precisaran la localización de dicha hematuria.<sup>14</sup>

Los exámenes de creatina y urea en sangre, todos estuvieron dentro de un rango normal.

No se halló proteinuria dosificable, como obtuvieron *Duuret y colaboradores*.<sup>17</sup> Los cultivos de orina fueron negativos en todos los casos.



Fuente: Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Ciudad de La Habana.

Figura 2. Función renal en la anemia por hemoglobinopatía S.

Los resultados de las pruebas de privación de líquidos durante 12 horas con el estudio de la osmolaridad y densidad de la orina, ofrecieron variablemente los 2 grupos de pacientes homocigóticos y heterocigóticos.

Ninguno de los pacientes homocigóticos alcanzaron cifras de osmolaridad de orina superior a 460 *mOsm/kg*. La densidad de la orina se comportó en forma semejante.

Entre los 16 pacientes heterocigóticos, 5 de ellos concentraron la orina durante la privación de agua en valores superiores a 800 *mOsm/L* con cifras de densidad mayores de 1 020. El resto de los 11 casos sometidos a la prueba no alcanzaron en momento alguno osmolaridad superior a 680 *mOsm/kg* y un rango de densidad que fluctuó entre 1 002 y 1 018.

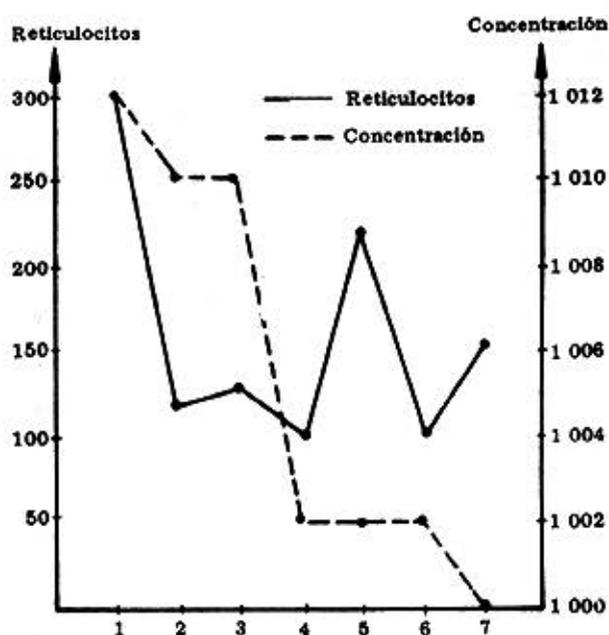
De todos es conocido la característica hipostenuria con que evolucionan los pacientes drepanocíticos y las explicaciones que se han publicado en relación con la fisiopatogenia de este trastorno.<sup>15, 10</sup>

Aunque numerosos investigadores han considerado en sus estudios que los trastornos de la concentración urinaria en paciente con anemia drepanocítica suceden con mayor frecuencia en adultos, no han faltado los informes que demuestran esta alteración en los enfermos del grupo pediátrico.<sup>12, 13</sup>

La gravedad de la evolución clínica de estos casos parece ser factor esencial en el daño renal que interesa el mecanismo tubulointersticial de contracorriente, como puede verse en nuestros 7 pacientes homocigóticos que se caracterizaron por estos indicadores en relación con los enfermos heterocigóticos. Esto no excluye los informes en los que algunos autores han encontrado con mayor frecuencia entre los heterocigóticos un mayor deterioro de la función de concentración urinaria,<sup>16</sup> lo que no fue el hallazgo de nuestra exploración, por encontrarse entre los pacientes heterocigóticos un tercio aproximado de los mismos con un poder de concentración urinaria que aunque pobre puede considerarse dentro de los límites normales.

La hemoglobinopatía C también ha sido informada como enfermedad causal de daño renal entre los pacientes que padecen la misma y a pesar que 2 de nuestros enfermos estaban enfermos al mismo tiempo de Hb C y S concentraron adecuadamente su orina durante la privación de líquidos.

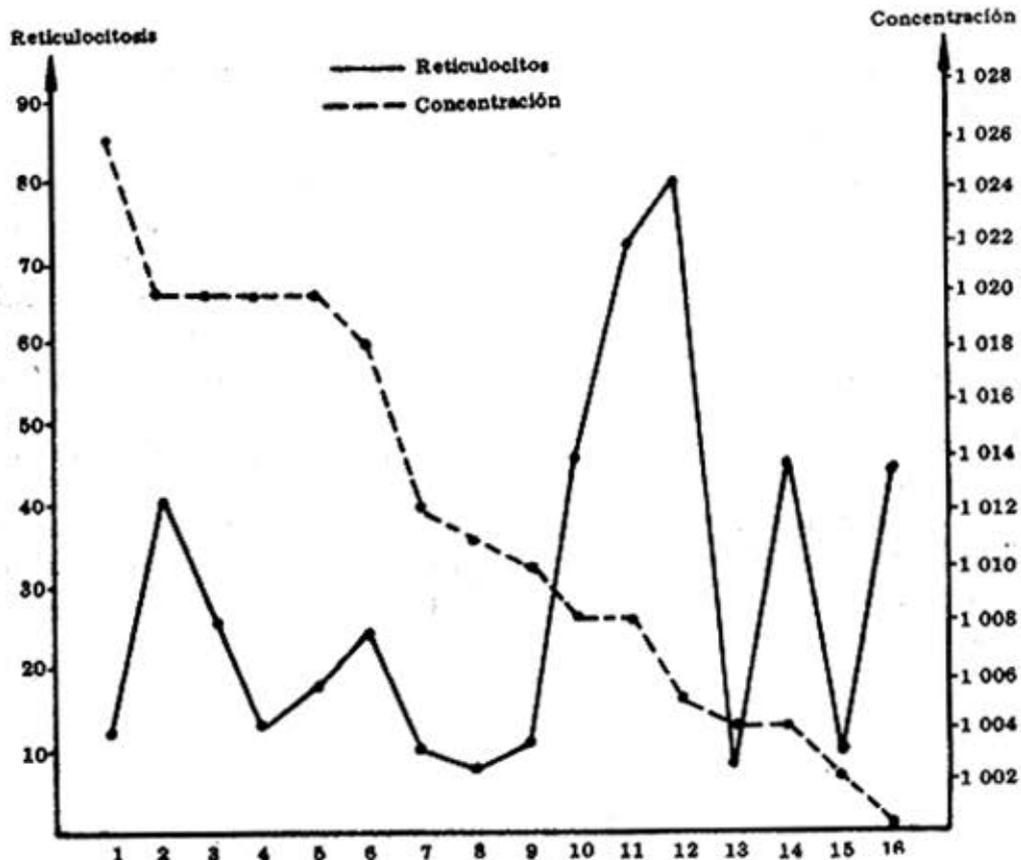
Cuando relacionamos la concentración de la orina con el recuento de reticulocitos en los pacientes homocigóticos encontramos precisamente una relación inversa entre las cifras comparadas que sólo pudo hallarse en un tanto por ciento no despreciable de los pacientes heterocigóticos (figuras 3 y 4).



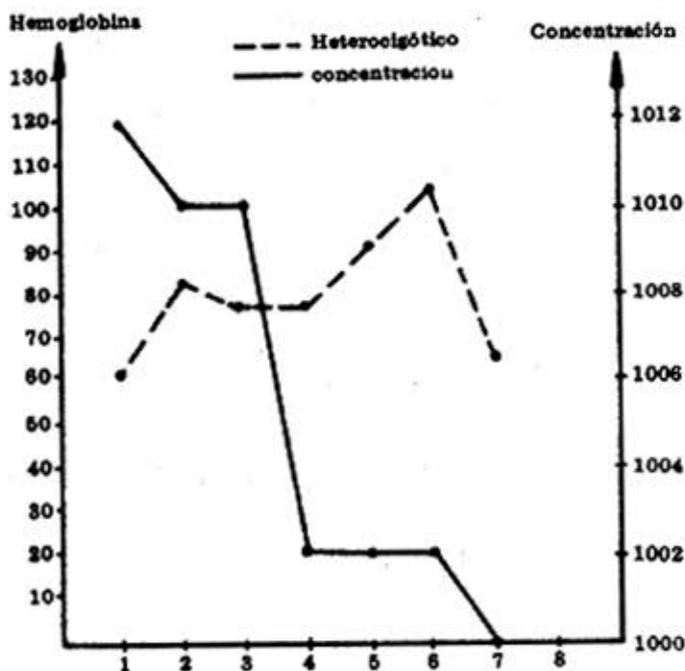
Fuente: Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Ciudad de La Habana.

Figura 3. Función renal en la anemia por hemoglobinopatía S.

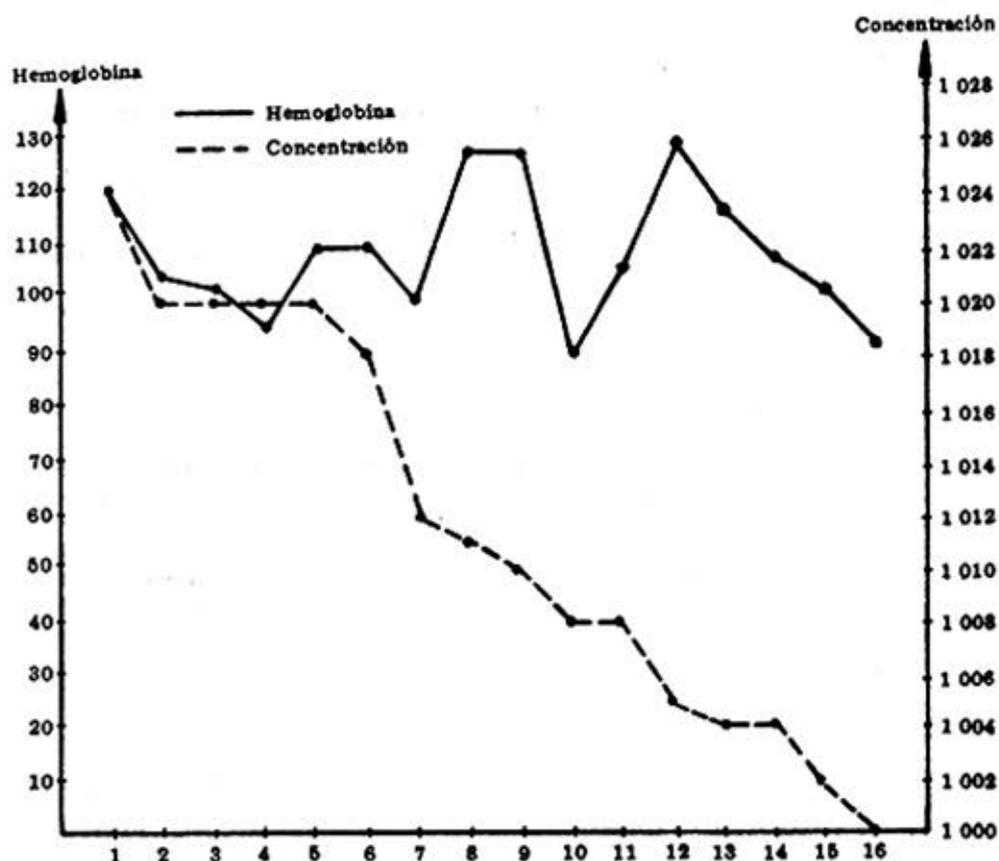
Al relacionarse la concentración urinaria con la Hb se obtuvieron también cifras inversamente proporcionales, pero entre los enfermos heterocigóticos las cifras más altas de hemoglobina coincidieron en la mayor parte de ellos con bajas densidades de la orina (figuras 5 y 6).



Fuente: Hospital Docente Pediátrico del Cerro, Ciudad de La Habana.  
 Figura 4. Función renal en la anemia por hemoglobinopatía S.



Fuente: Hospital Docente Pediátrico del Cerro, Ciudad de La Habana.  
 Figura 5. Función renal en la anemia por hemoglobinopatía S.



Fuente: Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Ciudad de La Habana.  
 Figura 6. Función renal en la anemia por hemoglobinopatía S.

## CONCLUSIONES

1. No hubo pacientes con hematuria macroscópica y sólo 2 casos heterocigóticos presentaron hematuria microscópica.
2. Ningún enfermo tuvo proteinuria dosificable.
3. No se encontraron datos de IR en ninguno de los pacientes.
4. Hubo falla en la concentración de la orina de todos los casos homocigóticos.
5. En 11 de los 16 pacientes heterocigóticos se demostró falla en la concentración de la orina durante el período de privación de líquidos.
6. Las cifras de hemoglobina y las de concentración de orina fueron inversamente proporcionales durante el estudio, entre los pacientes homocigóticos.
7. Entre los pacientes heterocigóticos los resultados fueron variados. Las dos terceras partes de los casos, a pesar de cifras normales de hemoglobina, presentaron dificultad en la concentración de orina.
8. El estudio radiográfico fue negativo.

## SUMMARY

López Benítez, J. et al.: *Study of renal function in patients with S hemoglobinopathic anemia.*

This paper studies 23 children with S hemoglobinopathy (Hb S), aged 2-14 years, in 1984. Seven of these patients had a diagnosis of homozygotic disease (SS) and the remaining 16 were heterozygotic, of which 14 were SA and 2 SC. Clinical examination showed a prevalence of pallor, liver enlargement, and heart murmur. Only one patient had clinical icterus at the time of the study. An apparent inability for urinary concentration was found in all homozygotic and in 11 heterozygotic patients. The difficulty for urinary concentration was related in general with the low hemoglobin figures such as the high number of reticulocytes at the time of the study.

## RÉSUMÉ

López Benítez, J. et al.: *Etude de la fonction rénale chez des sujets anémiques à hémoglobinopathie S.*

Pendant l'année 1984, 23 enfants porteurs d'hémoglobinopathie S (Hb S), âgés entre 2 et 14 ans, ont été étudiés. Sept de ces malades présentaient la maladie homozygote (SS) et 16 hétérozygote, dont 14 ont été SA et 2 SC. A l'examen clinique, il a été constaté une prédominance de la pâleur, l'hépatomégalie et la présence de souffle cardiaque. Au moment de l'étude seulement un malade présentait icterus clinique. Il a été observé une incapacité évidente pour la concentration urinaire chez tous les homozygotes et chez 11 hétérozygotes. La difficulté pour la concentration urinaire était en général en rapport avec les faibles chiffres d'hémoglobine, de même qu'avec le nombre élevé de réticulocytes au moment de l'étude.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cecil-Loeb: Tratado de Medicina Interna. 14ma ed., Vol. 2, Editora Interamericana, 1977. P. 1728.
2. Dudley Scoth, R.: Medicina Interna de Price's. Vol. 2, 12ma ed., Editora Espoxs SA, 1982. P. 1547.
3. Strom Terry et al.: Sickel cell anemia with the nephrotic syndrome and renal vein obstruction. Arch Intern Med Vol. 129, Jan., 1972.
4. Oster, J. R.: Renal acidification in sickel cell disease. Letter to the editor. J Lab Clin Med 88 (3): 389-401, Sept., 1976.
5. Friedman, E. A.: Uremia in Sickel-Cell Anemia Treated by maintenace Hemodialysis. N Engl J Med 291: 431-435, August 29, 1974.
6. Kempe, C. H.; H. K. Silver: Pediatric diagnosis and treatment. 5th. edition, Editor: Lang Medical Publications, 1978. P. 394.
7. Harris, V. J.: Papillary necrosis in a child with homozygous sickel-cell anemia. Radiology 121 (1): 156, Oct., 1976.
8. Pardo Méndez, V.: Nephropathy associated with sickel-cell anemia: an autologous immune complex Nephritis II Clinic pathologic study of seven patients. Am J Med 59: 650, 1975.
9. Hamburger, J.: Nefrología. Tomo 1. Fisiología renal, Concentración y dilución de la orina. Barcelona, Ediciones Toray, S. A., 1982. P. 79.
10. Schit, L.: Pathogenesis of hyposthenuria in persons with sickel-cell anemia or the sickel-cell trait. Pediatrics 26 (2): 249, August, 1960.
11. Crosby, W. H.: Sickel cell trait. JAMA 229, 1105, 1974.
12. Roger, R.: Nefrología Pediátrica. Madrid, Editorial Espaxas, 1972.
13. Rubin Barratt, M.: Enfermedades renales en el niño. Fisiología renal. Trastornos de la concentración y dilución. Barcelona, Editorial Pediátrica, 1978. P. 39.
14. Allen Terry, D.: Sickel cell disease and hematuria: A report of 29 cases. J Urol 2: 177-183, 1964.
15. Radcl, E. G.; I. A. Kocher: Finberg hyponatremia in sickel-cell disease. J Pediatr 88: 800, 1976.
16. Hamburger, J.: Nefrología. Tomo 2. El riñón en el curso de la drepanocitosis. Barcelona, Ediciones Toray, S. A., 1982. P. 808.

17. *Duuret, F.*: Glomérulo-Nephrite á lésion extra-membraneuse Chez un malade porteur J'une drépanocytose. Confirmation des dépôts en immunofluorescence. *La nouvelle Presse Médicale*, 16 avril, 6, No. 16, 1977.
18. *Hughes, J. G.*: *Synopsis of pediatrics*. 5th edition, Editora Mosby Company, 1980. P. 459.
19. *Gayton, A. C.*: *Tratado de Fisiología Médica*. La Habana, Editorial Pueblo y Educación, 1984. P. 559.

Recibido: 5 de junio de 1986. Aprobado: 28 de julio de 1986.

Dr. *Julio López Benítez*. Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Calzada del Cerro entre Santa Teresa y Monasterio, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.