

CASUÍSTICA**VARÓN ADOLESCENTE CON SÍNDROME URÉMICO***TEENAGER MALE WITH UREMIC SYNDROME*

Matías Abuchanab, Luis Puello, Federico Fuentes, Fernando Segovia, Alicia Marini

División Nefrología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (1) Pág. 44 a 49

Se presenta el caso de un varón de 16 años de edad, oriundo de Baradero (provincia de Buenos Aires), sin antecedentes patológicos de relevancia, que comienza su enfermedad actual aproximadamente 2 meses previos a la internación en nuestro hospital, con un cuadro caracterizado por astenia, adinamia, somnolencia, hiporexia con pérdida de 4 kg de peso, náuseas, vómitos matinales y cefalea. Consultó a un centro de salud cercano a su domicilio de residencia, donde se constata que el paciente presentaba cifras elevadas de tensión arterial (220/120 mm Hg) y falla renal no oligúrica (Cr 11,19 mg/dL y Urea 166 mg/dL), motivo por el cual es derivado a este hospital para profundizar estudios diagnósticos, definir etiología e iniciar tratamiento el día 22 de octubre de 2014.

Al interrogatorio el paciente negaba consumo de drogas, productos homeopáticos y hierbas medicinales. Aproximadamente 2 semanas previas a la primera consulta a su hospital regional, el paciente había consultado a un centro de atención primaria por cefalea, y en dicha ocasión se le diagnosticó hipertensión arterial, por lo que fue medicado con enalapril 10 mg/día y se le indicó que consulte con su médico de cabecera. Por persistencia de la cefalea el paciente consumía además aspirina 500 mg cada 48 hs. Asimismo refería la presencia de orinas espumosas (principalmente la primera orina de la mañana. No refería edemas, hematuria, artralgias, úlceras orales ni fiebre.

Examen físico

TA 240/110 mm Hg FC 100 lpm FR 16 rpm
Temp 36,5 °C (axilar) peso 65 kg Talla 1.65 mts.

Buen estado nutricional y de desarrollo muscular. Palidez de mucosas y conjuntivas.

R1 y R2 en 4 focos, normofonéticos, soplo sistólico 2/6 en foco aórtico, sin signos de falla cardíaca.

Fondo de ojo: normal Diuresis: 2000-2500 mL/día.

Resto del examen físico sin particularidades.

Estudios Complementarios

Serologías virales (HCV, HBV, HIV, EBV): no reactivas.

Panel reumatológico (FAN, anti DNA, ANCA-MPO, ANCA-PR3, complemento total, C3, C4, crioglobulinas, factor reumatoideo, látex AR): valores dentro de parámetros normales.

Laboratorio: ver tabla 1.

Sedimento Urinario: densidad: 1.005; pH: 7; proteínas: ++; leucocitos: 15-20/campo, algunos en acúmulos; hematíes: 20-30/campo (isomórficos); Cilindros: granulosos 1/campo; lipiduria y cuerpos ovales grasos.

Tabla 1

Determinaciones bioquímicas solicitadas

LABORATORIOS

	22/8	23/8	24/8	25/8	26/8	27/8	28/8	29/8	30/8	31/8	01/9
Hto/Hb	17/5.9						27/9.4			30/ 10.5	
VCM	86.5										
Cr/CCr	11.19	11.9	11.3	10.3/9	9.8	4.3	2.9	5.12		5.43	6.6
Urea	166	181	204		246	114	70	138		148	200
K+	5.8	6.4	4.8			4.9	3.6	4.5		3.7	5
PH/ HCO ₃	7.28/ 18.6						7.4/26			7.3/ 25.3	7.3/ 25.4
PT/ Albúmina	6.6/3.7										
Proteinúria 24 hs				3.9 g							
Ca ⁺⁺ /Pi				7.3/7.2				8/4.4			

Ecografía y doppler de vasos renales:

Riñones de forma y tamaño conservado, ecoestructura alterada, a expensas de un marcado aumento de la ecogenicidad en forma difusa. Espesor parenquimatoso y diferenciación corticomedular no valorables, sin dilatación pielocalicial ni imágenes compatibles con litiasis. RD: 92x44x51 mm RI: 85x80x43 mm. Doppler de vasos renales: normal.

Ecocardiograma doppler: Ventriculo izquierdo de morfología esferoide con leve hipertrofia del SIV (15mm, normal hasta 11 mm). FSVI conservada, FEY: 65%. Ambas aurículas con diámetro conservado. Válvulas sin alteraciones morfológicas. Pericardio libre. Vena cava inferior de calibre normal con adecuado colapso inspiratorio.

Evolución

Para el control de la tensión arterial se optimizó la terapia antihipertensiva con enalapril 20 mg/día, amlodipina 10 mg/día y carvedilol 25 mg/día, con buena respuesta. Se adecuó el plan

alimentario con una dieta hiposódica (menos de 2 g de ClNa/día) e hipoproteica (menos de 0,8 g/kg/día).

Ante la sospecha de un cuadro clínico de insuficiencia renal de rápida progresión de causa glomerular y/o túbulointersticial, se decidió iniciar (desde su ingreso a nuestro hospital) tratamiento inmunosupresor con meprednisona: 500 mg/día endovenoso durante tres días, y luego 1 mg/kg/día vía oral.

En ateneo conjunto con el servicio de Pediatría se decide realizar una punción biopsia renal percutánea guiada por ecografía.

El día 23/08/14 se inicia hemodiálisis a través de un catéter transitorio, se transfunden 4 unidades de glóbulos rojos, se administran 20 mcg de desmopresina ev (30 minutos previos a la biopsia renal) y se realiza el procedimiento diagnóstico sin complicaciones.

Anatomía patológica

Examen macroscópico: Dos cilindros blanquecinos de 1.8 y 1.2 cm de longitud.

Examen microscópico: Dos cilindros renales entre los que se ven hasta 6 glomérulos, 5 de ellos con esclerosis global y tamaño reducido y el restante con esclerosis segmentaria y una semiluna fibrocelular. Severo daño tubulointersticial que incluye atrofia tubular, dilatación con cilindros hialinos y pigmentados, fibrosis intersticial e infiltrados mononucleares con tubulitis.

Arteriolas y arterias pequeñas con hipertrofia medial, engrosamiento intimal laxo y reduplicación de lámina elástica.

Inmunofluorescencia: Se realizan cortes en criostato que se incuban con anticuerpos anti IgG, IgA, IgM, C1q, C3 y fibrinógeno para inmunofluorescencia directa. La intensidad de la fluorescencia se mide de 1 a 3+ (1+=leve; 2+=moderada; 3+=máxima).

IgG (2+), IgA (3+), C3 (3+): depósitos difusos mesangiales, parietales y en acúmulos en los glomérulos esclerosados. IgM (2+) en esclerosis glomerular y paredes arteriolas. C1q: negativo. Fibrinógeno (2+) global en glomérulos.

DIAGNÓSTICO: Material Escaso. Nefropatía por IgA de grado avanzado.

Discusión y conclusiones

En niños y adolescentes, la enfermedad renal crónica (ERC) se define como:

- Filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min por 1,73 m² por más de tres meses, independientemente de si otros marcadores de ERC están presentes; o
- FG superior a 60 ml/min por 1,73 m² que se acompaña de daño estructural o de otros marcadores de anomalías funcionales renales que incluyen: proteinuria, albuminuria, trastornos tubulares renales o alteraciones patológicas detectadas por histología o por imágenes.

A su vez, los estadios para clasificar la severidad de la ERC en función del FG siguen criterios similares a los utilizados en la población adulta. Es importante también diferenciar los valores considerados como normales en las diferentes edades de la niñez y adolescencia (tabla 2).

Tabla 2

Filtrado glomerular (FG) normal en niños y adultos jóvenes

Edad (sexo)	FG ± DS (mL/min/1.73 m ²)
1 semana (ambos sexos)	40.6 ± 14.8
2 a 8 semanas (ambos sexos)	65.8 ± 24.8
más de 8 semanas (ambos sexos)	95.7 ± 21.7
2 a 12 años (ambos sexos)	133 ± 27
13 a 21 años (varones)	140 ± 30
13 a 21 años (mujeres)	126 ± 22

Frente a un paciente que presenta un cuadro de insuficiencia renal, los puntos que el nefrólogo y el internista deben intentar aclarar con la mayor rapidez posible son:

- 1)Tiempo de evolución: aguda, rápidamente progresiva, crónica.
- 2)Mecanismo fisiopatológico responsable de la falla renal.
- 3)Compartimentos funcionales renales afectados: glomerular, tubulointersticial, vascular y/o vía urinaria.
- 4)Estudios diagnósticos necesarios para arribar a un diagnóstico definitivo.
- 5)Posibilidad de intervención terapéutica.
- 6)Evolución y pronóstico.

Cuando los antecedentes, el examen físico y/o el interrogatorio no aportan datos sugestivos de enfermedad renal previa, los estudios complementarios pueden ser la clave diagnóstica. Resulta particularmente útil la ecografía renal ya que se trata de un método ampliamente disponible, de bajo costo y no invasivo; siendo el parámetro que mejor se correlaciona con la presencia de ERC subyacente la ecogenicidad renal, seguida por el tamaño longitudinal renal y el espesor

cortical. Finalmente, en muchos casos es necesario recurrir a la biopsia renal a fin de arribar a un diagnóstico de certeza y poder de ésta manera guiar el tratamiento y establecer un pronóstico.

Los pacientes de la población pediátrica presentan causas de IRA y ERC muy diferentes a los de la población adulta. Así, las anomalías estructurales renales y/o de la vía urinaria constituyen aproximadamente el 50% de los casos de ERC, seguido por las nefropatías hereditarias (17%) y glomerulopatías (17%). En cuanto a la etiología de la IRA en esta población, la frecuencia relativa de las distintas etiologías varía con la edad. En el período neonatal predominan las secundarias a asfixia perinatal y distrés respiratorio, seguidas de sepsis, malformaciones y cirugía cardíacas, administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) con o sin furosemida, nefrotoxicidad por aminoglucósidos, hemorragia neonatal y malformaciones renales. En el lactante, la sepsis y la cirugía cardíacas siguen siendo cuantitativamente importantes. La deshidratación secundaria a gastroenteritis, la causa más frecuente hace unos años, ha disminuido drásticamente. Aparecen, asimismo, nuevas etiologías, especialmente síndrome hemolítico-urémico. En pacientes de mayor edad predominan las glomerulonefritis y la nefritis intersticial idiopática u originada por nefrotóxicos.

En el caso del paciente presentado, se trataba de un adolescente previamente sano y sin antecedentes médicos de relevancia. No poseía historia familiar de enfermedad renal y había realizado los controles de salud habituales para su edad. La forma de presentación clínica fue con hipertensión arterial y síndrome urémico de 2 meses de evolución. Ante la falta de antecedentes y hallazgos sugestivos de ERC, se interpretó el cuadro como una IRA vs una Insuficiencia renal de rápida progresión (IRRP), probablemente secundaria a una glomerulonefritis y/o una nefritis tubulointersticial. Por tal motivo, se inició el tratamiento inmunosupresor con esteroides y con el fin de realizar una biopsia renal y de reducir las complicaciones vinculadas con la coagulopatía urémica, se colocó un catéter transitorio y se inició hemodiálisis.

La falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor fue concordante con el hallazgo his-

tológico. La nefropatía IgA (NIgA) fue descrita por Berger en 1968 como una enfermedad glomerular caracterizada por el depósito de IgA en el mesangio glomerular asociada con proliferación de células y matriz mesangial y clínicamente caracterizada por la presencia de hematuria microscópica, asociada o no a proteinuria y a episodios de hematuria macroscópica. Supone aproximadamente un 17% de todas las biopsias renales y se estima su incidencia anual en 6-7 casos por millón de población.

La NIgA tiene un curso clínico heterogéneo. En la mayoría de los casos (70%) sigue un curso benigno. Algunos de los pacientes mantienen una función renal normal durante muchos años e incluso alrededor del 8% llegan a normalizar las alteraciones presentes en la orina. Sin embargo, otros enfermos presentan una evolución hacia la insuficiencia renal. Un 10% de los pacientes requieren tratamiento sustitutivo de la función renal (TSR) a los 5 años del diagnóstico y este porcentaje se incrementa al 15, 20 y 30% a los 10, 15 y 20 años, respectivamente. La edad, la hipertensión arterial, la ausencia de brotes de hematuria macroscópica, el aumento en los niveles séricos de creatinina, la glomerulosclerosis y la fibrosis intersticial tienen un impacto negativo sobre el pronóstico.

Los mecanismos patogénicos implicados en la NIgA y en su progresión hacia la ERC son diversos y complejos. Se reconocen tres etapas bien definidas en el curso de la enfermedad:

1. Depósito de IgA en el mesangio.
2. Generación de la lesión mesangial mediada por la interacción de los complejos IgA1 con receptores específicos o mediante la activación del complemento.
3. Progresión de la lesión mesangial hacia la ERC (Esclerosis glomerular y fibrosis intersticial).

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, el mismo dependerá de: la presencia y magnitud de la proteinuria, grado de deterioro de la función renal y de los hallazgos histológicos.

Dentro de las recomendaciones generales y comunes a todos los estadios de la enfermedad, se incluyen medidas nefroprotectoras y tendientes a enlentecer la progresión hacia la ERC:

Tratamiento de la Hipertensión Arterial: (Objetivo: Presión Arterial (PA) < 125/75-130/80 mmHg). PA en niños \leq percentilo 90 para edad.

Tratamiento con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) ó Bloqueante del Receptor de Angiotensina II (BRA II): Beneficioso sobre la progresión de la enfermedad renal comparado con el uso de otros antihipertensivos. La combinación de IECA y BRA II: posee un efecto antiproteinúrico mayor que administrarlos como monoterapia en pacientes normotensos.

Dislipemia: Tratamiento con estatinas. No aconsejable en niños < 5 años.

Dieta Hipoproteica: Solo para adultos, no recomendada en la población pediátrica.

Tonsilectomía: Falta de evidencia para recomendarla.

Aceite de pescado: Resultados controvertidos respecto de su beneficio.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor (IS), el mismo se adecuará según el cuadro clínico. En líneas generales, las recomendaciones son:

Adultos

Micromacrohematuria (MH) aislada sin proteinuria y con FG > 60 mL/min: Control. Ningún tratamiento.

MH, sin proteinuria y con FG < 60 mL/min: nefroprotección.

MH + Proteinuria < 0.5 g/día, FG > 60 mL/min y cambios histológicos leves: Sin tratamiento específico. IECA y/o BRA II, estatinas.

MH + Proteinuria hasta 1 g/día, FG > 60 mL/min y cambios histológicos leves: Sin tratamiento específico, control estricto de PA, IECA y/o BRA II y estatinas.

Proteinuria 1-3 g/día, FG > 60 mL/min, con cualquier grado de lesión histológica: Nefroprotección + Corticoides (prednisona 60-80 mg/d vo inicial) por 6 meses.

Proteinuria 1-3 g/día, FG < 60 mL/min, con cualquier grado de lesión histológica: Nefroprotección + corticoides (prednisona 60-80 mg/d vo inicial) por 6 meses.

Síndrome Nefrótico o Proteinuria > 3 g/día, con FG > 60 mL/min y lesiones histológicas leves sin proliferación: Tratamiento con corticoides + Nefroprotección. Si luego de 1 año de iniciado

el tratamiento no hay mejoría y sospecha de progresión: Iniciar tratamiento con drogas citotóxicas.

Síndrome Nefrótico o Proteinuria > 3 g/día, con FG < 60 mL/min y lesiones histológicas graves, proliferativas, con semilunas: Tratamiento con corticoides + drogas citotóxicas: ciclofosfamida ev. + metilprednisolona pulsos ev., luego prednisona vo.

Proteinuria persistente > 3 g/día, FG < 60 mL/min con cualquier grado de lesión histológica (no semilunas): Tratamiento con citotóxicos + corticoides: ciclofosfamida vo / azatioprina + prednisona vo Beneficios: Efecto protector sobre la función renal, por lo que se recomienda su uso en formas severas de Nefropatía por IgA, estabiliza la FR y retraso de progresión a dos años de tratamiento.

ERC avanzada (FG \leq 25 mL/min), Proteinuria masiva y/o HTA severa no controlada: No está recomendado el uso de bloqueantes del SRAA ni el uso de corticoides asociados.

Niños

MH aislada, con FG > 70 mL/min y ausencia de Proteinuria: Control cada 6-12 meses.

MH con FG > 70 mL/min y proteinuria significativa: Nefroprotección (IECA-BRA II).

MH con FG > 70 mL/min y proteinuria masiva o síndrome nefrótico: Corticoides vo. + Nefroprotección. (IECA-BRAII).

MH con FG < 60 mL/min y Proteinuria significativa: Corticoides vo. + Nefroprotección. (IECA-BRAII).

MH con FG < 60 mL/min y proteinuria masiva o síndrome nefrótico: Corticoides vo. + nefroprotección. (IECA-BRAII) + estatinas + aceite de pescado.

Glomerulonefritis rápidamente evolutiva: Corticoides pulsos ev. + Ciclofosfamida vo, luego tratamiento prolongado 3-6 meses con CFM y corticoides en descenso.

Respecto a la recurrencia post trasplante renal, se reporta en promedio en un 33%, con un rango, entre las series más representativas, de 9 a 60%. La gran diferencia entre las cifras puede deberse a factores como la distribución racial y geográfica de la enfermedad, la duración del seguimiento y los criterios utilizados

para el diagnóstico. En el estudio de la biopsia se deben de observar cambios mesangioproliferativos y depósitos de IgA; clínicamente, las manifestaciones son hematuria microscópica persistente y proteinuria mayor de 1 g por día; en escasas ocasiones se asocia a infección de vías respiratorias y hematuria macroscópica. Se han reportado 10 casos de recurrencia agresiva de NIgA con proliferación extracapilar que ocasionaron la pérdida de nueve de los injertos. El impacto de la recurrencia a corto plazo no es distinto a la de controles, con una supervivencia del 86 al 90% a 10 años; sin embargo, en el seguimiento a 15 años realizado por Moroni y colaboradores, se encontró que la supervivencia del injerto en 190 pacientes con recurrencia de GMN IgA a comparación de 380 controles, en el período de 1981 a 2010, era considerablemente menor, 51.2 versus 68.3% ($p = 0.069$). Respecto al papel que juega la inmunosupresión en el riesgo de recidiva, Berthoux y colaboradores describieron 9% de recurrencia en aquellos pacientes que recibieron timoglobulina como terapia de inducción, en comparación con 41% de recurrencia en los que no la recibieron. Sin embargo, la intensidad de la inmunosupresión de mantenimiento no ha mostrado diferencia en la recidiva. La combinación de esteroides, ciclofosfamida, azatioprina (AZT) o plasmaféresis no ha mostrado modificación del pronóstico a largo plazo y lo mismo ha sucedido con el uso de micofenolato.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Boydston II. Acute renal failure. *Adolesc Med Clin* 2005; 16:1-9.
- Fayad A, Robaina Sindin J, Calvo Abeucci M, et al. Nefropatía por Inmunoglobulina A: Guía de práctica clínica. *Medicina Bs As* 2011; 71(Supl 2):1-26.
- Govantes JM. Insuficiencia renal aguda. *An Pediatr Contin* 2006; 4:151-8.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1-150.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:1-274.
- Merino Lopez M, Morales Buenrostro L. Enfermedades glomerulares recurrentes en trasplante renal. *Rev Mex Traspl* 2013; 2:64-72.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1):S1-266.
- Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10:445-54.
- Siddappa JK, Singla S, Al Ameen M, Rakshith SC, et al. Correlation of ultrasonographic parameters with serum creatinine in chronic kidney disease. *J Clin Imaging Sci* 2013; 30: 28.
- Wong CJ, Moxey-Mims M. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:1002-11.
- Yu HH, Chiang BL. Diagnosis and classification of IgA nephropathy. *Autoimmun Rev* 2014; 13:556-9.

Recibido en su forma original: 23 de enero de 2015
 En su forma corregida: 12 de febrero de 2015
 Aceptación final: 9 de marzo de 2015
 Matías Abuchanab
 División Nefrología, Hospital de Clínicas "José de San Martín"
 Buenos Aires
 e-mail: mabuchanab@gmail.com