

Ver artículo original en página 162

Poliquistosis renal autosómica dominante y hemoglobina con rasgo falciforme

R. Peces¹, C. Peces²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

² Área de Tecnología de la Información. SESCAM. Toledo

Nefrología 2011;31(2):134-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jan.10773

La hematuria macroscópica derivada de la rotura de quistes renales es una manifestación habitual en la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Muchos de los pacientes con PQRAD presentan frecuentes episodios de hematuria o evidencias de hemorragias intraquísticas a lo largo de los años de evolución de la enfermedad¹. La presencia de hemoglobina con rasgo falciforme (Hb AS) se acompaña de manifestaciones renales, especialmente hematuria, y la necrosis papilar es la causa más frecuente de hematuria macroscópica en los pacientes heterocigotos portadores de esta hemoglobinopatía²⁻⁶. Así, en un estudio la hematuria macroscópica constituyó el 4% de todos los ingresos hospitalarios en afroamericanos con hemoglobina con rasgo falciforme⁷. Por lo tanto, no es de extrañar que la co-herencia de ambas enfermedades genéticas pueda originar una sinergia en cuanto a la aparición de estas complicaciones hemorrágicas. A pesar de que la asociación de estas dos enfermedades hereditarias, PQRAD y hemoglobina con rasgo falciforme, se comunicó por primera vez en los años noventa del pasado siglo, cuando un estudio sugirió que los pacientes afroamericanos con PQRAD y hemoglobina con rasgo falciforme podían desarrollar precozmente insuficiencia renal crónica (IRC)^{8,9}, no ha sido hasta hace poco tiempo cuando se ha señalado que la hemoglobina con rasgo falciforme representa un factor de riesgo, predisponente, para el desarrollo de enfermedad renal crónica en una población de afroamericanos con IRC^{10,11}.

La hemoglobina S resulta de la sustitución de una valina por ácido glutámico, como el sexto aminoácido de la cadena de

la betaglobina, que produce un tetrámero de hemoglobina ($\alpha 2/\beta S 2$) que es pobremente soluble cuando se desoxigena⁴. La polimerización de la desoxihemoglobina (Hb S) es esencial para los fenómenos vasooclusivos^{4,7,12,13}. El polímero asume la forma de una fibra elongada parecida a una cuerda que habitualmente se alinea con otras fibras, resultando en distorsión del hematíe afectado en la clásica semiluna o forma de hoz y en una marcada disminución en la deformabilidad del mismo. La manifestación renal habitual de la enfermedad, en los homocigotos (Hb SS), incluye defectos en la concentración de la orina (alteración del mecanismo de contracorriente), acidosis tubular distal, anomalías de la función tubular proximal y, en estadios precoces, aumento de la tasa de filtración glomerular^{14,15}. El evento primario parece ser la falciformación de los hematíes (adoptan forma de hoz) en los capilares *vasa recta* de la médula renal. Está bien establecido que la deshidratación, la acidosis, la disminución de la tensión de oxígeno y la osmolalidad alta son los principales desencadenantes de que los hematíes adopten la forma de hoz. El medio medular normal desempeña un papel importante en este proceso, ya que tiene una baja tensión de oxígeno y una alta osmolalidad. Además, dado que el flujo sanguíneo de los *vasa recta* es mucho más lento que en los vasos corticales, hay más tiempo de tránsito. La congestión y la estasis en los capilares *vasa recta* puede causar áreas focales de hemorragia o necrosis. Finalmente, estos hechos dan lugar a inflamación intersticial y fibrosis, atrofia tubular e infartos papilares debido a las lesiones vasculares. Estas lesiones son más intensas en los pacientes con Hb SS que en los portadores de Hb AS. Por otra parte, en estadios muy precoces, la fisiopatología de la hiperfiltración se cree que podría ser atribuible a la vasculopatía asociada a la hemólisis, más que a procesos vasooclusivos relacionados con la viscosidad^{14,15}. Para el control de las hematurias derivadas de la necrosis papilar se han utilizado diferentes tratamientos médicos como la administración de vasopresina, el ácido tranexámico y la administración de

Correspondencia: Ramón Peces

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid.

cpeces@varnetmail.com

urea oral, o la hemostasia directa sobre la misma papila, incluyendo el láser^{4,16-19}.

La enfermedad por anemia falciforme (Hb SS) afecta a unos 300.000 nacidos vivos por año^{4,7}. La prevalencia de la hemoglobina con rasgo falciforme (heterocigotos) es aproximadamente del 8-10% en afroamericanos⁴ y tan alta como del 25-30% en ciertas áreas del oeste de África^{4,7}. Hay aproximadamente 2,5 millones de personas en EE.UU. y 30 millones en el mundo que son heterocigotos para el gen de la drepanocitosis. La presencia de hemoglobina con rasgo falciforme (Hb AS), la hemoglobinopatía más frecuente en EE.UU., se estima que es 40 a 50 veces más común que la enfermedad por anemia falciforme (Hb SS), y es particularmente prevalente entre los individuos cuyos ancestros provienen del África subsahariana, India, Arabia Saudita y los países mediterráneos^{4,7}. Con los patrones de emigración global, el número de portadores se está incrementando en Europa y se estima que alrededor del 1% de la población total europea puede ser portadora del gen de la hemoglobina falciforme. Por esta razón, muchos países europeos han introducido programas de detección precoz de hemoglobinopatías en recién nacidos.

La hemoglobina con el rasgo falciforme (Hb AS) es un trastorno benigno del portador (heterocigoto), que no tiene manifestaciones hematológicas, ya que la morfología de los hematíes, los índices celulares, el recuento de reticulocitos y la extensión de sangre periférica son normales. A pesar de la naturaleza generalmente benigna de la hemoglobina con rasgo falciforme (Hb AS), se han descrito varias complicaciones potencialmente graves. Así, los pacientes portadores de Hb AS

pueden desarrollar rabdomiólisis, golpe de calor, insuficiencia renal aguda, necrosis papilar, infartos esplénicos y muerte súbita^{4,7,12,13,20}. Algunos de estos eventos pueden ocurrir bajo condiciones de estrés físico extremo y a menudo son atribuidos a crisis vasooclusivas, sugiriendo que aunque la hemoglobina con rasgo falciforme es frecuentemente quiescente, puede no ser siempre benigna. La hemoglobina con rasgo falciforme (Hb AS) se asocia con empeoramiento de la concentración urinaria, hematuria y necrosis papilar renal²¹. Otra causa más rara de hematuria en estos casos es el carcinoma medular renal, que es un tumor casi exclusivo de los pacientes con Hb AS²².

Aunque la existencia de hemoglobina con rasgo falciforme, por sí misma, puede no ser suficiente para el desarrollo de enfermedad renal crónica, podría contribuir a la progresión de la IRC en presencia de factores adicionales como la PQRAD, la diabetes y la hipertensión arterial. Debido a que los pacientes con hemoglobina con rasgo falciforme y diabetes mellitus son propensos a la necrosis papilar y a los episodios de hematuria^{23,24}, es posible que los cambios fisiopatológicos inducidos por la hemoglobina falciforme pudieran potenciar las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus. Por otra parte, se desconoce si los individuos con hemoglobina con rasgo falciforme se enfrentan con un riesgo aumentado para desarrollar las complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes mellitus. Recientemente, entre los indicadores de mal pronóstico se ha señalado su asociación con la hemoglobina con rasgo falciforme y que en los pacientes de raza negra la insuficiencia renal se alcanza como promedio 10 años antes que en los de raza blanca.

CONCEPTOS CLAVE

1. La hemoglobina con el rasgo falciforme (Hb AS) es un trastorno benigno del portador (heterocigoto) que no tiene manifestaciones hematológicas. La morfología de los hematíes, los índices celulares, el recuento de reticulocitos y la extensión de sangre periférica son normales.
2. La deshidratación, la acidosis, la disminución de la tensión de oxígeno y la osmolalidad alta son los principales desencadenantes de que los hematíes adopten la forma de hoz (falciformación) en los *vasa recta*.
3. La hemoglobina con rasgo falciforme (Hb AS) se asocia con empeoramiento de la concentración urinaria, hematuria y necrosis papilar renal.
4. La co-herencia de hemoglobina con el rasgo falciforme y PQRAD puede originar una sinergia en cuanto a la aparición de hematuria recidivante.
5. En pacientes afroamericanos con PQRAD debe descartarse la presencia de hemoglobina con rasgo falciforme.
6. Aunque la existencia de hemoglobina con rasgo falciforme, por sí misma, puede no ser suficiente para el desarrollo de enfermedad renal crónica, podría contribuir a la progresión de la IRC en presencia de factores adicionales como la PQRAD, la diabetes y la hipertensión arterial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Masoumi A, Reed-Gitomer B, Kelleher C, Bekheirnia MR, Schrier RW. Developments in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:393-407.
2. De Jong PE, Staius Van Eps LW. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney Int* 1985;27:711-7.
3. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1990;150:501-4.
4. Kiryluk K, Jadoon A, Gupta M, Radhakrishnan J. Sickle cell trait and gross hematuria. *Kidney Int* 2007;1:706-10.
5. Niang A, Diouf B, Ndiaye/Sene FS, Fall S, Moreira/Diop T. Sickle cell disease and the kidney. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2004;15:180-4.
6. WHO. Sickle-cell Anaemia. Report by the Secretariat. Fifty-ninth World Health Assembly. 2 April, 2006.
7. Shaw C, Sharpe CC. Could sickle cell trait be a predisposing risk factor for CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2403-5.
8. Yium J, Gabow P, Johnson A, Kimberling W, Martínez-Maldonado M. Autosomal dominant polycystic kidney disease in blacks: clinical course and effects of sickle-cell hemoglobin. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1670-4.
9. Kimberling WJ, Yium JJ, Johnson AM, Gabow PA, Martínez-Maldonado M. Genetic studies in a black family with autosomal dominant polycystic kidney disease and sickle-cell trait. *Nephron* 1996;72:595-8.
10. Derebail VK, Nachman PH, Key NS, Ansele H, Falk RJ, Kshirsagar AV. High prevalence of sickle cell trait in african americans with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:413-7.
11. Cavanaugh KL, Lanzkron S. Time to recognize an overlooked trait. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:385-6.
12. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med* 2009;122:507-12.
13. Funakoshi H, Takada T, Miyahara M, Tsukamoto T, Noda K, Ohira Y, et al. Sickle cell trait as a cause of splenic infarction climbing mt. Fuji. *Intern Med* 2010;49:1827-9.
14. Haymann JP, Stankovic K, Levy P, et al. Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:756-61.
15. Hirschberg R. Glomerular hyperfiltration in sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:748-9.
16. Baldree LA, Ault BH, Chesney CM, Stapleton FB. Intravenous desmopressin acetate in children with sickle trait and persistent macroscopic hematuria. *Pediatrics* 1990;86:238-43.
17. Moudgil A, Kamil ES. Protracted, gross hematuria in sickle cell trait: response to multiple doses of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin. *Pediatr Nephrol* 1996;10:210-2.
18. Pariser S, Katz A. Treatment of sickle cell trait hematuria with oral urea. *J Urol* 1994;151:401-3.
19. Herard A, Colin J, Youinou Y, et al. Massive gross hematuria in a sickle cell trait patient with renal papillary necrosis. Conservative approach using a balloon ureteral catheter to tamponade the papilla bleeding. *Eur Urol* 1998;34:161-2.
20. Scheinman JI. Sickle cell disease and the kidney. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009;5:78-88.
21. Connes P, Hardy-Dessources MD, Hue O. Counterpoint: sickle cell trait should not be considered asymptomatic and as a benign condition during physical activity. *J Appl Physiol* 2007;103:2138-40.
22. Dimashkieh H, Choe J, Mutema G. Renal medullary carcinoma: a report of 2 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:e135-e138.
23. Ajayi AA, Kolawole BA. Sickle cell trait and gender influence type 2 diabetic complications in African patients. *Eur J Intern Med* 2004;15:312-5.
24. Bleyer AJ, Reddy SV, Sujata L, et al. Sickle cell trait and development of microvascular complications in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1015-20.