



## CASOS CLÍNICOS

# *Papel diagnóstico de la resonancia magnética en la afectación renal en la hemoglobinuria paroxística nocturna*

A. Rodríguez Jornet, J. Martín Martínez\* e I. Roig\*\*

Unidad de Nefrología. \*Unidad de Diagnóstico por Imagen de Alta Tecnología (UDIAT) y \*\*Unidad de Hematología. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell.

### RESUMEN

*La hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad de Machiafava-Micheli es una enfermedad caracterizada por una alteración adquirida clonal en la célula madre que ocasiona una defectuosa hematopoyesis y una hipersensibilidad de los eritrocitos al complemento. Todo ello ocasiona una hemólisis intravascular crónica. La afectación renal es frecuente pero normalmente subclínica, aunque puede llegar a la insuficiencia renal crónica; se debe a trombosis microvascular y a depósitos de hemosiderina en la cortical renal. La resonancia magnética abdominal es una exploración que puede ofrecer datos diagnósticos de la afectación renal. Presentamos un caso clínico con hemosiderosis renal cortical demostrada por resonancia magnética.*

Palabras clave: **Hemoglobinuria paroxística nocturna. Riñón. Resonancia magnética.**

### MAGNETIC RESONANCE IN RENAL DAMAGE DUE TO PAROXYSMAL NOCTURNAL HAEMOGLOBINURIA

### SUMMARY

*Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria or Machiafava-Micheli disease is an acquired clonal stem cell disorder characterized by defective haematopoiesis, which results in an increased sensitivity of the erythrocytes to complement-mediated intravascular haemolysis. Renal damage is rare but it can lead to chronic renal failure. Micro-infarctions due to repeated episodes of microvascular thrombosis and*

Recibido: 1-III-2000.

En versión definitiva: 12-IV-2000.

Aceptado: 12-IV-2000.

**Correspondencia:** Dr. A. Rodríguez Jornet  
Servicio de Nefrología  
Corporación Sanitaria Parc Taulí  
C/ Parc Taulí, s/n  
Apartado de Correos 196  
08208 Sabadell

*cortical haemosiderosis are thought to be the main contributors to the development of chronic renal failure in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Magnetic resonance imaging provides characteristic images of the kidney. We describe a patient with cortical haemosiderosis and show the magnetic resonance features.*

**Key words: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Kidney. Magnetic resonance.**

## INTRODUCCIÓN

Hemos tenido ocasión de leer recientemente el artículo de Ruiz-Laiglesia y cols. en Nefrología<sup>1</sup> que hacía referencia al diagnóstico de la Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) precisamente dentro de la especialidad de Nefrología. Cabría añadir el papel diagnóstico que puede tener la resonancia magnética (RM) en esta entidad clínica. Sin administración de contrastes yodados ni maniobras invasivas, esta exploración debe tenerse en consideración ante un eventual paciente con crisis hemolítica episódica. Dado que los hallazgos en RM no tan sólo son realmente espectaculares sino muy sugestivos de la enfermedad de Machiafava-Micheli, creemos oportuno comunicar el siguiente caso al que tratamos hace casi un año.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años de edad con antecedentes personales de síndrome depresivo, diagnosticada en 1991 de HPN a raíz de ser estudiada por anemia hemolítica. Tenía un test de Ham positivo, y ha sido tratada durante estos años con suplementos esporádicos de hierro, con ácido fólico continuadamente, y danazol desde hacía escasos meses. Presentaba de 2 a 3 episodios de emisión de orina oscura por año. Sus valores de hemoglobina estaban alrededor de 10 g/dl. No tiene ningún hermano histocompatible.

Ingresa en nuestro Centro por presentar desde cuatro días antes dolor lumbar, náuseas, vómitos, ictericia y emisión de orina hiperpigmentada. A exploración física destacaba un abdomen doloroso con puñopercusión lumbar bilateral positiva, subictericia de piel y mucosas, apirética, TA 110/70 mmHg. La diuresis estaba conservada.

En la analítica destacaba urea 184 mg/dl, creatinina 6,1 mg/dl, ácido úrico 7,6 mg/dl, Na 140 mEq/L, K 5,3 mEq/L, Ca 9,5 mg/dl, P 6 mg/dl, pH 7,27, bic 24 mEq/L. VSG 68 mm<sup>1</sup> h, Hto 27%, Hb 8,9 g/dl, VCM 102, reticulocitos 4,6%. Resto de hemograma, coagulación y analítica básica normal a excepción de:

bilirrubina 1,6 mg/dl, directa 0,6 mg/dl, GOT 121 U/L, GPT 25 U/L, LDH 4.432 U/L, haptoglobina < 5,8 mg/dl. Coombs negativo. Test de Ham +. Sideremia 99 microg/dl, ferritina 529 ng/ml, ácido fólico, 10,8 ng/ml, vitamina B12 376 pg/ml. Amilasas y proteinograma normales. En orina: proteinuria 0,27 g/24 horas, sedimento: 18-20 leucocitos y 4-5 hematíes/campo; urocultivo negativo. Amilasuria 116 U/L.

ECG normal, Rx tórax normal, Rx abdomen normal, Ecografía abdominal normal, con siluetas renales normales, sin hallazgos sugestivos de trombosis de venas renales.

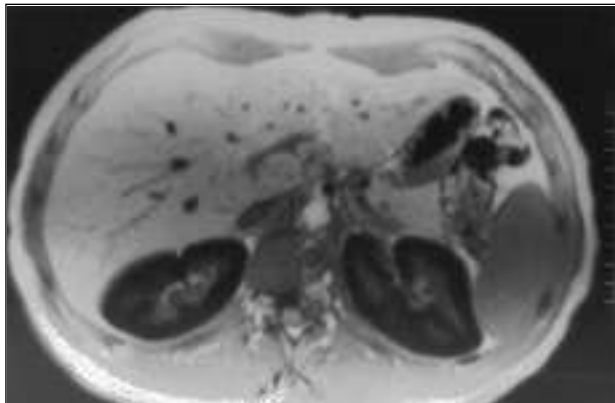
La evolución de la paciente con aporte hidrosalino ev y prednisona, fue correcta, siendo dada de alta hospitalaria con una función renal prácticamente normal. Llegó a precisar una transfusión sanguínea. Se practicó examen mediante RM para evaluar el depósito de hierro en las vísceras abdominales, especialmente los riñones. Las secuencias T1 y T2 mostraban una importante pérdida de señal en la cortical de ambos riñones (fig. 1) mostrándose esta parte del parénquima renal marcadamente hipointensa, lo que traducen un excesivo depósito de hierro en esta zona anatómica renal.

A los 10 meses de seguimiento, la paciente no ha vuelto a presentar crisis hemolíticas. Sigue tratamiento con danazol y ácido fólico. La función renal es normal con creatinina plasmática de 0,8 mg/dl y aclaramiento de creatinina de 70,1 cc/min. VSG 7 mm<sup>1</sup> h, Hto 43%, Hb 14,2 g/dl, VCM 104, haptoglobina < 5,8 mg/dl, test de Ham negativo, LDH 3.130 U/L. En orina: proteinuria 0,1 g/24 horas, sedimento: 0-2 leucocitos y 3-4 hematíes/campo.

## DISCUSIÓN

Tal y como describen Ruiz-Laiglesia y cols.<sup>1</sup>, la enfermedad de Machiafava-Micheli fue descrita en 1882 y su alteración fisiopatológica consiste en un defecto adquirido en el gen PIG-A<sup>2</sup>, siendo el resultado una deficiencia de grupos glucosilfosfatidil-inositol (GPI); estos grupos favorecen el anclaje de distintos inhibidores del complemento a la mem-

A



B

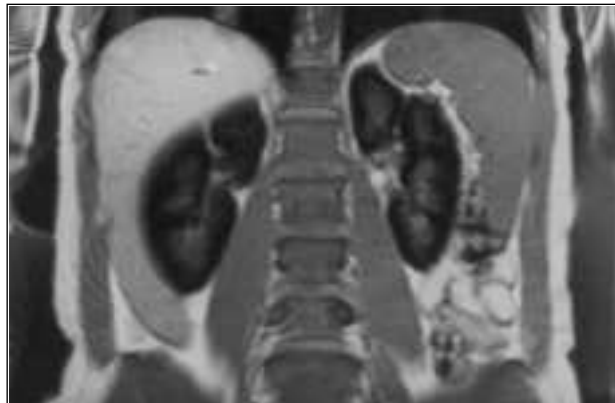


Fig. 1.—(A): Imagen axial de resonancia magnética obtenida con secuencia eco de gradiente en T1, en la que se observa la cortical de ambos riñones marcadamente hipointensa debido al depósito de hierro. (B): Imagen en sección coronal con la misma secuencia anterior que evidencia una afectación cortical renal bilateral.

brana celular<sup>1</sup>. La ausencia de GPI provoca descenso de estos inhibidores. Además de la característica clínica principal de la enfermedad que es la de cursar como un síndrome hemolítico crónico, existe una insuficiente y defectuosa hematopoyesis, cuyo resultado es el de un incremento de sensibilidad de los eritrocitos al complemento, pero con traducción en una hemólisis intravascular<sup>3</sup>.

El curso clínico es impredecible, pudiendo variar desde presentar severas crisis hemolíticas y episodios de trombosis venosa, a largos períodos silentes sin apenas manifestaciones clínicas<sup>4</sup>. La semiología radiológica o ecográfica que se puede hallar en la HPN varía: nefromegalia inespecífica, adelgazamiento de las corticales, imágenes de infarto renal, necrosis papilar, nefritis intersticial, etc.<sup>4,5</sup>, pudiendo llegarse a la insuficiencia renal crónica<sup>5,6</sup>. La HPN produce una siderosis cortical renal cuya característica en la RM es de apreciarse una inversión de la intensidad normal entre la cortical y la médula en T1. y una baja intensidad cortical en T2<sup>7</sup>.

Esta hipersensibilidad de los eritrocitos al complemento intravascular se traduce en crisis hemolíticas manifestadas predominantemente en edad adulta, entre los 30 y 40 años, y durante la noche<sup>8</sup>. La hemoglobina libre intravascular forma complejos con proteínas de la haptoglobina y hemopexina que, cuando están saturadas, permiten circular la hemoglobina en forma libre; entonces se disociará en dos dímeros, alfa y beta. Estos pequeños dímeros traspasan la membrana glomerular y una vez filtrados son reabsorbidos en el túbulo proximal donde en parte se quedan como depósitos de hemosiderina y en parte son excretados<sup>5</sup>. Seguimientos clínicos, ya

clásicos y prolongados, de pacientes con HPN, incluidos estudios necrópsicos, revelan la existencia de depósitos de hemosiderina en mayor o menor grado en los túbulos proximales, también en casos de pacientes afectados de HPN que había cursado no severamente<sup>9</sup>.

Pacientes con HPN pueden desarrollar insuficiencia renal crónica como resultado de varios factores, el principal de ellos probablemente son los microinfartos por repetidos episodios de trombosis microvascular (4). Pero también se ha aportado el papel de los depósitos de hierro<sup>10</sup> en esa insuficiencia renal.

La RM es la única exploración que puede demostrar el depósito de hierro en la corteza renal. El ión férrico tiene un efecto paramagnético sobre los átomos adyacentes de hidrógeno, lo que puede ser detectado en la RM<sup>7,11-13</sup>. En concreto, Tanaka y cols.<sup>12</sup> describen tres distintos patrones en la RM en los pacientes afectados de HPN, acordes a la distinta intensidad de la corteza renal. Posteriormente, Mathieu y cols.<sup>14</sup> demostraron un patrón de baja intensidad en once de doce pacientes estudiados con HPN. Está por ver si estos patrones en la RM serían específicos de la enfermedad de Machiafa-Micheli o podrían acontecer también en otras anemias hemolíticas. En la drepanocitosis se han descrito también patrones de atenuación de la cortical, pero no así, por ejemplo, en la talasemia mayor politrasfundida<sup>15</sup>.

En pacientes con HPN politrasfundidos podría esperarse encontrar patrones de sobrecarga férrica en órganos como el hígado o el bazo; de hecho, así ocurre<sup>14</sup>. Sin embargo, en estos, cambios de ate-

nuación magnética podrían ser debidos también a trombosis hepática o portal<sup>16</sup>. Con el tiempo, la misma tecnología podrá diferenciar las dos posibilidades.

Dado que la ecografía no puede demostrar la sobrecarga de hierro en los riñones y que la tomografía axial computarizada tampoco ofrece un patrón específico<sup>17</sup>, la RM será la exploración de elección para el diagnóstico de la afectación renal en la HPN. La paciente presentada estaría en este contexto tal y como acontece en experiencias previas<sup>13</sup>. Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad con el test de Ham<sup>18</sup>, estaría indicado realizar en esta entidad una RM abdominal para corroborar o no, la posibilidad de afectación renal por depósitos corticales de hemosiderina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Laiglesia JE, Abalde JA, Artola T, Aguado MJ: Hemoglobinuria paroxística nocturna: como sospecharla en nefrología. *Nefrología* XIX: 280-281, 1999.
2. Parker CL: Molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Stem cells* 14: 396-411, 1996.
3. Ebenbichler CF, Wurznier R, Sandhofer AD, Niederwieser D, Dierich MP, Patsch JR: Anti-thymocyte globin treatment of a patient for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria-aplastic anemia syndrome: complement activation and transient decrease of the PNH clone. *Immunobiology* 196: 513-521, 1996-97.
4. Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins Jr DE: The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 57: 83-89, 1981.
5. Zachee P, Henckens M, Van Damme B, Boogaerts MA, Rigauts H, Verberckmoes RK: Chronic renal failure due to renal hemosiderosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol* 39: 28-31, 1993.
6. Rubin H: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure. *JAMA* 215: 433-436, 1971.
7. Mulopulos GP, Turner DA, Schwartz MM, Murakami ME, Clark JW: MR1 of the kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Roentgenol* 146: 51-52, 1986.
8. Rosse WF: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. *Medicine (Baltimore)* 76: 63-69, 1997.
9. Braren V, Butler SA, Hartmann R, Jenkins Jr DE: Urologic manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Urol* 114: 430-434, 1975.
10. Paller MS: Hemoglobin and myoglobin induced acute renal failure in rats: role of iron in nephrotoxicity. *Am J Physiol* 255: 539-544, 1988.
11. Runge VM, Clanton JA, Lukehart CM, Partain CL, James AE: Paramagnetic agents for contrast-enhanced NMR imaging: a review. *Am J Roentgenol* 141: 1209-1215, 1983.
12. Tanaka YO, Anno I, Itai Y, Abe T: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 17: 749-753, 1993.
13. Verswijvel G, Vanbeckevoort D, Maes B, Oyen R: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. MR1 of renal cortical hemosiderosis in two patients, including one renal transplant. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1586-1589, 1999.
14. Mathieu D, Rahmouni A, Villeneuve P, Anglade MC, Rochant H, Vasile N: Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 85: 3283-3288, 1995.
15. Lande IM, Glazer GM, Sarnaik S, Aisen A, Rucknagel D, Martel W: Sick-cell nephropathy: MR imaging. *Radiology* 158: 379-383, 1986.
16. Roubidoux MA: MR of the kidneys, liver and spleen in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Abdom Imaging* 19: 168-173, 1994.
17. Kim SH, Han MC, Lee JS, Kim S: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Case report of MR imaging and CT findings. *Acta Radiol* 32: 315-316, 1991.
18. Rosse WF: Ham's test revisited. *Blood* 78: 547-550, 1991.