



# *Fracaso renal agudo en pacientes con síndrome mielodisplásico y fenotipo de hemoglobinuria paroxística nocturna*

R. Santamaría\*, M. Espinosa\*, R. Ortega\*\*, F. López Rubio\*\*, J. Sánchez\*\*\*, A. Torres\*\*\* y P. Aljama\*

\*Servicio de Nefrología, \*\*Anatomía Patológica y \*\*\*Hematología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

## RESUMEN

*El pigmento heme y el hierro contenidos en la hemoglobina y mioglobina tienen un efecto nefrotóxico agudo y crónico, que es manifiesto en situaciones de hemólisis masiva y rhabdomiólisis. Describimos el caso de un paciente diagnosticado de síndrome mielodisplásico con fenotipo de hemoglobinuria paroxística nocturna que desarrolló un fracaso renal agudo tras una crisis hemolítica severa. No se encontraron evidencias de patología vascular renal, obstrucción de vías urinarias ni factores prerrenales. La biopsia renal mostró cambios compatibles con necrosis tubular aguda, intensos depósitos de hierro en las células tubulares, fibrosis y atrofia tubulo-intersticial. El paciente se mantuvo en oligoanuria durante las primeras semanas, precisando hemodiálisis, recuperando la función renal en la cuarta semana. En este caso se remarca el papel nefrotóxico del pigmento heme y del hierro y se revisan los mecanismos fisiopatológicos implicados en la toxicidad aguda y crónica de ambos agentes.*

**Palabras clave:** *Hemoglobinuria paroxística nocturna. Hemosiderosis. Insuficiencia renal aguda. Necrosis tubular aguda.*

## ACUTE RENAL FAILURE IN A PATIENT WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME AND PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA PHENOTYPE

### SUMMARY

*Hemoglobin and myoglobin heme pigments and iron have acute and chronic nephrotoxic effects, which are often associated to massive hemolysis and rhabdomyolysis. We report a patient with a myelodysplastic syndrome and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria phenotype who developed an acute renal failure after a severe haemolytic crisis. There was not evidence of renal vascular pathology, urinary tract obstruction or prerenal factors. Renal biopsy showed features of acute tubular necrosis, with extended iron deposits in tubular cells cytoplasm and tubulo-interstitial fibrosis and atrophy. The patient was oliguric requiring hemodialysis during three weeks, recovering renal function on the fourth week after ad-*

---

**Correspondencia:** Dr. R. Santamaría Olmo  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Avda. Menéndez Pidal, s/n.  
14004 Córdoba  
E-mail: rasaol@inicia.es

*mission. This case underlines the nephrotoxic role of heme pigment and iron, and possible pathophysiologic mechanisms involved in acute and chronic toxicity of both agents are reviewed.*

**Key words: Acute renal failure. Acute tubular necrosis. Hemosiderosis. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.**

### INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un raro desorden clonal de la célula madre pluri-potencial hematopoyética caracterizada clínicamente por hemólisis intravascular crónica y tendencia a fenómenos trombóticos. Se piensa que es secundaria a una anomalía de la membrana de los eritrocitos que los hace susceptibles a la acción lítica del complemento. Varias manifestaciones renales relacionadas con la hemoglobinuria paroxística nocturna han sido comunicadas en la literatura, siendo las más frecuentes las infecciones del tracto urinario incluyendo la pielonefritis crónica, la trombosis de la vena renal y la insuficiencia renal progresiva<sup>1-4</sup>. Además, aunque con menor frecuencia, pueden aparecer episodios de insuficiencia renal aguda<sup>2,5-9</sup>, que suelen relacionados con la acción tóxica de la hemoglobina liberada durante las crisis hemolíticas.

Comunicamos un caso de un paciente con un síndrome mielodisplásico con fenotipo de hemoglobinuria paroxística nocturna que presenta un fracaso renal agudo tras una crisis hemolítica severa, y revisamos los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en la nefrotoxicidad de la hemoglobina y el hierro.

### EXPOSICIÓN DEL CASO

Un varón de 72 años con antecedentes de síndrome mielodisplásico fue remitido al Servicio de Nefrología por presentar un fracaso renal agudo tras una crisis hemolítica severa.

Previamente el paciente había sido diagnosticado de diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía isquémica y síndrome mielodisplásico cinco años antes del presente ingreso. Durante este tiempo, presentó frecuentes crisis hemolíticas autolimitadas en relación con episodios infecciosos intercurrentes, precisando múltiples transfusiones sanguíneas.

Ingresó en otro hospital por un síndrome febril sin focalidad, recibiendo empíricamente dos dosis de 500 mg de vancomicina. Al tercer día del ingreso, el paciente experimentó una crisis hemolítica severa, con hiperbilirrubinemia y orinas colúricas. La

función renal empeoró rápidamente, desde una cifra basal de creatinina de 1 mg/dl al ingreso hasta 8,8 mg/dl en el quinto día, motivo por el que se remitió a nuestro servicio.

Al ingreso, la tensión arterial estaba dentro de cifras normales sin necesidad de fármacos hipotensores. En la exploración física destacaba una intensa palidez cutáneo-mucosa con tinte icterico en escleras y ausencia de edemas maleolares, siendo el resto normal.

Las determinaciones analíticas confirmaron la existencia de una anemia hemolítica intravascular no microangiopática (Hemoglobina 8,9 g/dl, hematocrito 25,7%, plaquetas 89.000; LDH 647 UI/l; bilirrubina total 2,5 mg/dl con bilirrubina indirecta 2,0 mg/dl; haptoglobina indetectable; folato y vitamina B<sub>12</sub> dentro de rangos normales; ferritina 1.000 µg/l; morfología eritrocitaria con anisopoquilocitosis y sin esquistocitos; dosificación de G6PDH y PK normales; no se realizó el test de Ham y sacarosa debido a las múltiples transfusiones recibidas) e insuficiencia renal (creatinina 7,2 mg/dl, urea 161 mg/dl) con cilindros granulosos en el sedimento urinario. El resto de parámetros (leucocitos, glucosa, albúmina, proteinograma, sodio, potasio, cloro, ALT, AST, calcio, fosfato, hierro, triglicéridos, colesterol y fosfatasa alcalina) se encontraban dentro de rangos normales. Las determinaciones de inmunoglobulinas fueron normales y la detección de anticuerpos antinucleares (ANA) y anticitoplasma de neutrófilos (ANCA's) fue negativa.

Dado que el paciente requería transfusiones de hemáties frecuentes, se realizó una punción de médula ósea siendo los hallazgos compatibles con un síndrome mielodisplásico tipo anemia refractaria con exceso de blastos. Con la sospecha clínica de una hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), se analizó mediante citometría de flujo la expresión de CD55 y CD59 en la membrana celular de PMN y linfocitos, así como la expresión de CD14 en población monocitaria. La expresión de estos marcadores celulares fue baja o prácticamente ausente (fig. 1), confirmando la existencia de un clon celular con fenotipo de HPN.

La ecografía abdominal mostró un riñón derecho de 12 cm y riñón izquierdo de 14,1 cm, con corti-

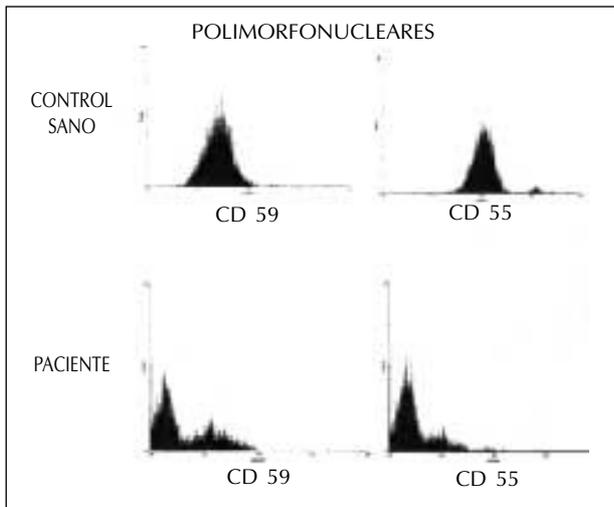


Fig. 1.—Expresión de CD59 y CD55 en la membrana de polimorfonucleares de un control sano y del paciente, analizada mediante citometría de flujo. La baja expresión de ambos marcadores confirma la existencia de un clon celular con fenotipo de hemoglobinuria paroxística nocturna.

cal conservada y ecogenicidad normal, sin signos de obstrucción de vías urinarias. El estudio con doppler mostró flujos arterial y venoso conservados.

Durante la primera semana del ingreso, el paciente se mantuvo en oliguria siendo necesario el tratamiento con hemodiálisis, realizándose una biopsia renal que mostró tres glomérulos, uno esclerosado y dos con refuerzo mesangial. El hallazgo más llamativo se presentó en el citoplasma de las células tubulares, observándose extensos depósitos de un pigmento parduzco (fig. 2), que con la tinción azul de Prusia se comprobó que eran depósitos de hierro (fig. 3). Junto a estos depósitos, las células tubulares mostraban cambios degenerativos y regenerativos, con desflecamiento del borde luminal y vacuolización (fig. 2), con aislados cilindros hialinos o con restos celulares en la luz de algunos túbulos. A nivel intersticial había edema y fibrosis con separación de túbulos y focos de infiltrado inflamatorio crónico y las arteriolas presentaban un moderado engrosamiento intimal. Rojo Congo negativo. En resumen, los hallazgos histológicos fueron compatibles con hemosiderosis tubular renal intensa y necrosis tubular aguda (NTA) sobre una nefropatía intersticial crónica.

El paciente fue tratado con hemodiálisis mientras se mantuvo el fracaso renal y con transfusiones de hematies cuando fue necesario. Progresivamente la función renal fue mejorando siendo dado de alta al mes del ingreso sin necesidad de hemodiálisis, con valores de creatinina de 3,7 mg/dl. En una revisión a los 4 meses del alta la creatinina había descendido hasta 2 mg/dl.

## DISCUSIÓN

Se trata de un paciente diagnosticado de síndrome mielodisplásico que presenta una NTA sobre una nefropatía tubulo-intersticial crónica y una hemosiderosis renal intensa.

Dos posibles factores podrían ser los responsables de la NTA que presentó este paciente: el empleo de vancomicina y una crisis hemolítica severa. Si bien no se puede descartar rotundamente el papel de la vancomicina en la NTA, parece poco probable que ésta fuese la responsable, ya que solo recibió dos dosis. El fracaso renal agudo severo asociado al uso de vancomicina es poco frecuente y generalmente está relacionado con el empleo simultáneo de aminoglucósidos o con dosis excesivas de vancomicina<sup>10</sup>.

La NTA en este paciente parece estar más en relación con la crisis hemolítica y el potencial nefrotóxico de la proteína heme. Se han descrito nefropatías agudas y crónicas en situaciones en las que el riñón es expuesto a proteínas heme, tales como rabdomiólisis, y hemólisis intravascular. Tres mecanismos parecen jugar un papel sinérgico en la toxicidad renal aguda del grupo heme<sup>11</sup>. En primer lugar, la proteína heme neutraliza el óxido nítrico, un importante vasodilatador endógeno<sup>12</sup>, que a su vez tiene un papel importante en el mantenimiento de la oxigenación medular<sup>13</sup>; por ello, la vasoconstricción renal inducida por el secuestro de óxido nítrico por el heme favorecería las lesiones tubulares isquémicas. En segundo lugar, la formación de los cilindros intraluminales con proteínas heme daría lugar a obstrucción y dilatación de los túbulos; y en

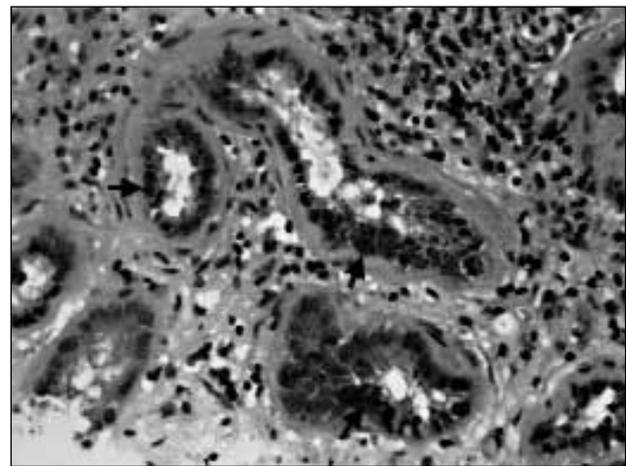


Fig. 2.—Necrosis tubular aguda junto con fibrosis peritubular e infiltrado inflamatorio intersticial crónico. Depósitos de pigmento parduzco (flechas). (Tinción con hematoxilina-eosina).

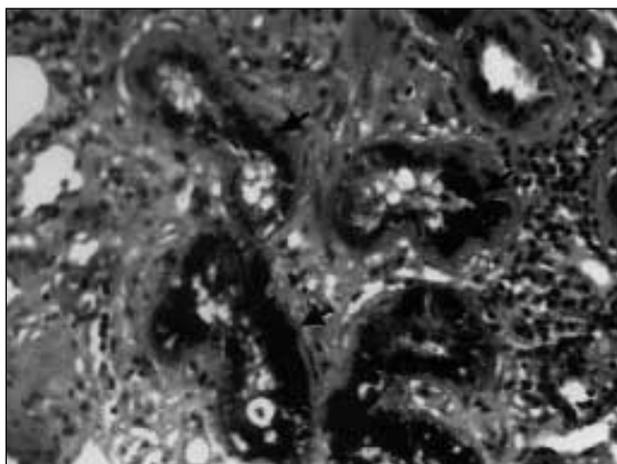


Fig. 3.—Tinción de los depósitos (flechas) con Azul de Prusia.

tercer lugar, el grupo heme tiene un efecto citotóxico directo que potencia las lesiones tubulares isquémicas<sup>14</sup>.

Además se confirmó que el paciente presentaba asociado al síndrome mielodisplásico un clon de células de HPN. En este sentido se ha descrito recientemente<sup>15</sup> que los síndromes mielodisplásicos tienen una predisposición a desarrollar clones de células HPN. La HPN es una enfermedad clonal adquirida de las células madre hematopoyéticas pluripotenciales que surge por una mutación del gen pig-A en el brazo corto del cromosoma X que es clave en la síntesis de la molécula de engarce de glucosil-fosfatidil-inositol (GPI). Este engarce es necesario para que varias proteínas puedan unirse a la membrana del hematíe. La ausencia parcial o completa del factor acelerador de descomposición (FAD, CD55) y del inhibidor de membrana de lisis reactiva (IMLR, CD59), que se unen al GPI, hacen a los hematíes más sensibles a la acción lítica del complemento activado provocando hemólisis intravascular. Las alteraciones renales asociadas a la HPN son poco conocidas y únicamente se han descrito 7 casos de NTA asociados a HPN<sup>2,5-9,16</sup> y solamente en 2 de ellos se confirmó con biopsia renal<sup>9,16</sup>.

El paciente también presenta una nefropatía intersticial crónica posiblemente secundaria a los depósitos de hierro en las células tubulares. Tales depósitos se han descrito en situaciones clínicas que cursan con frecuentes crisis hemolíticas (anemia de células falciformes y HPN) y en pacientes que han recibido múltiples transfusiones. En circunstancias en las que grandes cantidades de hemoglobina llegan al túbulo, la capacidad de reabsorción tubular es su-

perada y se produce hemoglobinuria<sup>17</sup>. A nivel tubular, el hierro del grupo heme es liberado, pudiendo generar radicales libres<sup>18</sup>. Estos radicales libres serían capaces de poner en marcha mecanismos inflamatorios a nivel local, liberando factores quimiotácticos, que darían lugar a un infiltrado celular inflamatorio crónico, fibrosis intersticial<sup>19</sup> y fracaso de la función renal a largo plazo.

Este caso ilustra el papel patogénico del hierro y de la proteína en la génesis de nefropatías agudas y crónicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins DE Jr: The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 57: 83-89, 1981.
2. Rubin H: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure. *JAMA* 215: 433-436, 1971.
3. Vanwalleghem J, Zachee P, Kuypers D, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y: Renal transplantation for end-stage renal disease due to paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nephrol Dial Transplant* 13: 3250-3252, 1998.
4. 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.
5. Botelho RJ, Ebrahim SB, Sainsbury R, Bendall MJ: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria with renal, infective and immunological abnormalities. *Postgrad Med J* 57: 736-738, 1981.
6. Jackson GH, Noble RS, Maung ZT, Main J, Smith SR, Reid MM: Severe haemolysis and renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Clin Pathol* 45: 176-177, 1992.
7. Mooraki A, Boroumand B, Mohammad ZF, Ahmed SH, Bastani B: Acute reversible renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol* 50: 255-257, 1998.
8. Sechi LA, Marigliano A, Tedde R: Venous thrombosis and acute renal failure in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nephrol Dial Transplant* 3: 708-709, 1988.
9. Zeidman A, Chagnac A, Wisnovitz M, Mittelman M: Hemolysis-induced acute renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nephron* 66: 112, 1994.
10. Frimat L, Hestin D, Hanesse B, Cao-Huu T, Kessler M: Acute renal failure due to vancomycin alone. *Nephrol Dial Transplant* 10: 550-551, 1995.
11. Zager RA: Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 49: 314-326, 1996.
12. Sharma VS, Traylor TG, Gardiner R, Mizukami H: Reaction of nitric oxide with heme proteins and model compounds of hemoglobin. *Biochemistry* 26: 3837-3843, 1987.
13. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S: Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest* 88: 390-395, 1991.
14. Zager RA, Burkhart KM, Conrad DS, Gmur DJ: Iron, heme oxygenase, and glutathione: effects on myohemoglobinuric proximal tubular injury. *Kidney Int* 48: 1624-1634, 1995.
15. Iwanaga M, Furukawa K, Amenomori T, Mori H, Nakamura H, Fuchigami K, Kamihira S, Nakakuma H, Tomonaga M: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 102: 465-474, 1998.

R. SANTAMARÍA y cols.

16. Chow KM, Lai FM, Wang AY, Chan YL, Tang NL, Li PK: Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Kidney Dis* 37: E17, 2001.
17. Bunn HF, Esham WT, Bull RW: The renal handling of hemoglobin. I. Glomerular filtration. *J Exp Med* 129: 909-923, 1969.
18. Halliwell B, Gutteridge JM: Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 186: 1-85, 1990.
19. Ward PA, Till GO, Kunkel R, Beauchamp C: Evidence for role of hydroxyl radical in complement and neutrophil-dependent tissue injury. *J Clin Invest* 72: 789-801, 1983.