

Insuficiencia renal aguda secundaria a hemoglobinuria paroxística al frío

L. Hermida Vergara, M.C. Costa Mota, A. da Gloria Sarmento, C.A. Lourenço Duarte y J.M. Barbot

Servicios de Hematología y Nefrología. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia. Oporto. Portugal.

La hemoglobinuria paroxística al frío es una forma de anemia hemolítica que afecta principalmente a niños. La toxicidad tubular renal del pigmento hemo en situaciones de hemólisis intravascular constituye una etiología rara de insuficiencia renal.

Se presenta el caso de un paciente de 5 años que presenta deshidratación y orina oscura horas después de exponerse al frío. Una semana antes había un antecedente de infección de las vías aéreas superiores. En su evolución desarrolla anemia e insuficiencia renal aguda. El test de Coombs directo es positivo con anti-C3c y C3d. La presencia de anticuerpos bifásicos queda demostrada con la prueba de Donath-Landsteiner, lo que confirma el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística al frío.

Palabras clave:

Hemoglobinuria paroxística. Frío. Anemia hemolítica. Niños. Insuficiencia renal aguda.

ACUTE RENAL FAILURE SECONDARY TO PAROXYSMAL COLD HEMOGLOBINURIA

Paroxysmal cold hemoglobinuria is a type of hemolytic anemia that mainly affects children. Tubular renal injury induced by the heme pigment in intravascular hemolysis is a rare cause of renal failure.

We describe the case of a 5-year-old boy who presented with dehydration and dark urine a few hours after exposure to cold. The child had had an upper respiratory infection the previous week. He developed anemia and acute renal failure. The direct antiglobulin test was positive with anti-C3c and C3d. The diagnosis of paroxysmal cold hemoglobinuria was confirmed by the presence of biphasic antibody in the Donath-Landsteiner test.

Key words:

Paroxysmal hemoglobinuria. Cold. Hemolytic anemia. Children. Acute renal failure.

INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística al frío (HPF) es una forma poco común de anemia hemolítica autoinmune que aparece con mayor frecuencia en la infancia. Se caracteriza por hemólisis intravascular, con anemia y hemoglobinuria, de aparición minutos u horas después de exposición al frío. Su duración es corta y las recidivas raras. Está asociada, predominantemente, con infecciones víricas inespecíficas. Hoy en día su asociación con la sífilis ha disminuido, en gran medida, por la menor incidencia de esta enfermedad^{1,2}.

La fisiopatología de la HPF se debe a la formación de la hemolisina de Donath-Landsteiner, que es un autoanticuerpo IgG que se une al antígeno P de los glóbulos rojos a bajas temperaturas. Este anticuerpo fija grandes cantidades de complemento y provoca la lisis de los hematíes cuando la temperatura se eleva².

La toxicidad tubular renal del pigmento hemo, resultante de la hemólisis, constituye una etiología poco frecuente de insuficiencia renal aguda (IRA). La obstrucción intratubular por cilindros pigmentados, la toxicidad tubular mediada por el hierro quelado libre, la vasoconstricción renal debida a la inhibición del efecto vasodilatador del óxido nítrico y la depleción concomitante de la volemia existente en algunos pacientes^{3,4} son los mecanismos responsables de la patogénesis de IRA asociada a hemólisis intravascular.

Se presenta el caso de un paciente que desarrolló IRA tras una crisis de hemólisis intravascular por HPF.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Un niño de 5 años es ingresado por diarrea, vómitos, deshidratación y orina color coca-cola. Esta clínica surgió horas después de haber estado en una piscina. En los antecedentes era de resaltar una infección respiratoria de

Correspondencia: Dra. L. Hermida Vergara.
Sierra, 7, 3º izqda. 36002. Pontevedra. España.
Correo electrónico: luciahermida@netcabo.pt

Recibido en agosto de 2005.
Aceptado para su publicación en diciembre de 2005.

las vías aéreas superiores una semana antes. Los exámenes complementarios iniciales mostraron: hemoglobina, 11,5 g/dl; leucocitos, 30.130/ μ l con el 97% de neutrófilos y plaquetas, 202.000/ μ l. En la bioquímica destacaban: creatinina, 0,6 mg/dl; urea, 63 mg/dl; transaminasa glutamicooxalacética (GOT), 210 U/l; transaminasa glutamicopirúvica (GPT), 35 U/l y lactato deshidrogenasa (LDH), 2.319 U/l. Las pruebas de coagulación fueron normales. La tira de orina era reactiva en la zona hemoglobinuria/hematuria. El sedimento urinario no revelaba eritrocituria, al mismo tiempo que el sobrenadante de la orina centrifugada continuaba coloreando la tira. Este hecho llevó a la conclusión de que el pigmento urinario era la hemoglobina.

La situación evolucionó de forma rápida hacia una insuficiencia renal aguda oligúrica (diuresis 0,5 ml/kg/h) acompañada de anemia, con normalización del recuento de leucocitos (12.680/ μ l). Ante la eventual necesidad de diálisis y con la sospecha diagnóstica de síndrome hemolítico urémico (SHU), fue transferido a la unidad de cuidados intensivos de nuestro hospital. El nadir de hemoglobina fue de 8,8 g/dl a las 24 h, mientras que el valor máximo de creatinina alcanzado fue de 4,9 mg/dl a las 48 h.

La extensión de sangre periférica no mostró esquistocitos y el número de plaquetas permanecía normal. El test de Coombs directo era positivo, selectivamente con sueros específicos anti-C3c y C3d. Estos resultados, que excluían tratarse de un SHU, nos llevaron a la sospecha diagnóstica de HPF, que fue confirmada a través de la positividad de la prueba de Donath-Landsteiner (test directo e indirecto).

Las serologías para adenovirus, virus de Epstein-Barr, hepatitis B y C, micoplasma, parvovirus, *Campylobacter jejuni*, sífilis y virus de la inmunodeficiencia humana no evidenciaron la presencia de infección aguda por ninguno de estos agentes.

En las primeras horas del ingreso y todavía ante la sospecha de SHU, se llevó a cabo una transfusión de plasma fresco congelado.

Con respecto a la IRA se optó por una terapéutica conservadora forzando la diuresis (hidratación intravenosa, medicación diurética con furosemida) y alcalinización de la orina (bicarbonato de sodio). En las 48 h subsiguientes, los criterios de hemólisis desaparecieron y el paciente entró en fase poliúrica. Al décimo día del ingreso se evidenció la presencia de hemosiderina urinaria. A los 11 días fue dado de alta con función renal normal. Hasta el momento no han sido registradas recidivas o cualquier otra complicación.

DISCUSIÓN

Este paciente fue transferido a nuestro hospital con la sospecha diagnóstica de SHU. Presentaba un cuadro de diarrea aguda, acompañado de anemia, orina oscura e insuficiencia renal aguda. El conjunto de signos y síntomas era, en efecto, muy sugestivo de este diagnóstico. Hay que

destacar que la reactividad de la tira de orina en la zona de hematuria/hemoglobinuria fue correctamente interpretada como resultado de hemoglobinuria a través de un adecuado examen del sedimento urinario. Una LDH y GOT muy elevadas, con GPT normal, reforzaban la idea de estar ante un proceso de hemólisis intravascular.

Sin embargo, había dos elementos difíciles de encuadrar dentro de esta hipótesis diagnóstica: la ausencia de trombocitopenia, así como la ausencia de esquistocitos en sangre periférica⁵. La hemólisis intravascular del SHU es de carácter microangiopático y, como tal, difícil de asumir en ausencia de fragmentación eritrocitaria.

El test de Coombs positivo constituía otro elemento que, en este contexto, era de evaluación obligatoria, en el sentido de ponderar una etiología del foro inmune. Que el test de Coombs directo fuera positivo específicamente con sueros anti-C3c y C3d llevó a la sospecha diagnóstica de HPF, patología que figura en el ámbito de los diagnósticos diferenciales de un cuadro de hemólisis intravascular aguda⁵. Un interrogatorio más cuidadoso permitió identificar un episodio de exposición al frío, el baño en la piscina, cuya localización en el tiempo era compatible con la condición de factor desencadenante. La comprobación del carácter bifásico del autoanticuerpo, mediante el test de Donath-Landsteiner, confirmó este diagnóstico^{1,2,6}.

El diagnóstico serológico de HPF no siempre es sencillo y debe ser considerado ante un paciente con anemia hemolítica. Aunque el test de Donath-Landsteiner sea negativo, el diagnóstico no debe ser excluido de inmediato, ya que se trata de un test poco sensible. Pueden darse falsos negativos como consecuencia de niveles bajos de complemento o a la presencia transitoria y en título bajo del anticuerpo en cuestión^{2,6,7}. Están descritos algunos métodos que aumentan la sensibilidad del test como la mezcla de suero del paciente con suero normal como fuente de complemento (test indirecto)⁶ o la utilización de células de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (más sensibles a la acción hemolítica del complemento)⁷.

En este contexto, la fisiopatología de la IRA no se explicaría por la microangiopatía trombótica renal, como sucede en el SHU, sino por la toxicidad del pigmento de la hemoglobina en los túbulos renales^{3,4}. Se trata de una etiología de IRA pocas veces ponderada, lo que puede ser explicado por la propia rareza de las patologías susceptibles de provocar hemólisis intravascular aguda, sin ser los síndromes de fragmentación eritrocitaria. Destacar que los autores observaron crisis de hemólisis intravascular aguda, por ejemplo en situaciones de déficit de 6-fosfato deshidrogenasa, que, a pesar de su mayor gravedad con descenso del hematócrito que obliga a transfundir, no desencadenaron la IRA. Creemos que en la etiopatogenia de la IRA en este niño, además de la obstrucción intratubular por cilindros de pigmento hemo, tuvo un papel fundamental la depleción de volemia resultante de la gastroenteritis aguda.

El diagnóstico de HPF permitió establecer un buen pronóstico para la situación clínica de este paciente. El episodio de hemólisis intravascular fue de corta duración, lo que se refleja en la rápida normalización de la LDH. A pesar de esto, 10 días después, fue posible documentar hemosiderina urinaria, resultado de la descamación de las células tubulares que, entre tanto, habían incorporado el hierro de la hemoglobinuria en la molécula de hemosiderina.

Con la presentación de este caso clínico queremos llamar la atención sobre el riesgo de IRA en situaciones de hemólisis intravascular aguda. Es importante no sólo el reconocimiento del carácter intravascular de la hemólisis, sino también el diagnóstico diferencial entre SHU y otras situaciones de mecanismo fisiopatológico diferente, como la necrosis tubular aguda inducida por pigmentos de hemo. En esta última situación, es fundamental iniciar precozmente la hidratación, reforzar la diuresis y alcalinizar la orina para prevenir y/o minimizar la gravedad de la IRA⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor CJC, Neilson JR, Chandra D, Ibrahim Z. Recurrent paroxysmal cold haemoglobinuria in a 3-year-old child: A case report. *Transfusion Medicine*. 2003;13:319-21.
2. Wynn RF, Stevens RF, Bolton PHB, Maggs PH, Schwe K, Will AM. Paroxysmal cold haemoglobinuria of childhood: A review of the management and unusual presenting features of six cases. *Clin Lab Haem*. 1998;20:373-5.
3. Zager RA, Burkhardt KM, Conrad DS, Gmur DJ. Iron, heme oxygenase, and glutathione: Effects on myohemoglobinuric proximal tubular injury. *Kidney Int*. 1995;48:1624-34.
4. Andreoli SP. Endogenous toxin-induced acute renal failure including hemoglobinuria and myoglobinuria. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1239.
5. Dias CP, Resende A, Rocha C, Iglesias I, Costa E, Araújo R, et al. Hemólise intravascular. *Arquivos de Medicina*. 2000;14:37-41.
6. Wolach B, Heddle N, Baar RD, Zipursky A, Mohan Pai KR, Blajchman MA. Transient Donath-Landsteiner Haemolytic Anaemia. *Br J Haematol*. 1981;48:425-34.
7. Rosse WF, Hillmen P, Schreiber D. Immune-Mediated Hemolytic Anemia. *Hematology*. 2004. p. 48-62.