

Síndrome nefrótico y fracaso renal agudo en puérpera con drepanocitosis

SESIÓN GENERAL HOSPITAL DE ELDA

Elda, 7 de Noviembre de 2013

Servicios de Hematología, Neurología,
Anatomía Patológica y Nefrología

•CASO CLÍNICO

MOTIVO DE CONSULTA

- Proteinuria e insuficiencia renal en mujer de 30 años

ANTECEDENTES PERSONALES

- Alergia a ASPIRINA
- Drepanocitosis en seguimiento por Hematología
- Primera gestación en 2009 sin complicaciones
- Segunda gestación en curso sin complicaciones hasta el 05/02/2013 (SG 26):
 - Ingresó por infección respiratoria (probable NAC LII) y crisis hemolítica/drepanocítica asociada
 - Cefotaxima i.v. y azitromicina v.o (3 días)
 - Amplia hidratación
 - Se transfundieron 2 CH
 - A las 24h del ingreso clara mejoría clínica
 - En todo momento afebril y normotensa

ENFERMEDAD ACTUAL

- Segunda gestación


- SG 35:

- Ingresa el 19/04/13 con datos bioquímicos, hematimétricos, inmunohematológicos y morfológicos de crisis hemolítica asociada a su drepanocitosis
 - Al ingreso presentaba síndrome febril de 38°C de probable origen respiratorio y dolores óseos en extremidades, más localizados en MSI
 - Antibiótico (cefotaxima y posteriormente imipenem), hiperhidratación, O₂ en gn y analgesia

- Parto espontáneo sin complicaciones (20/04/13)

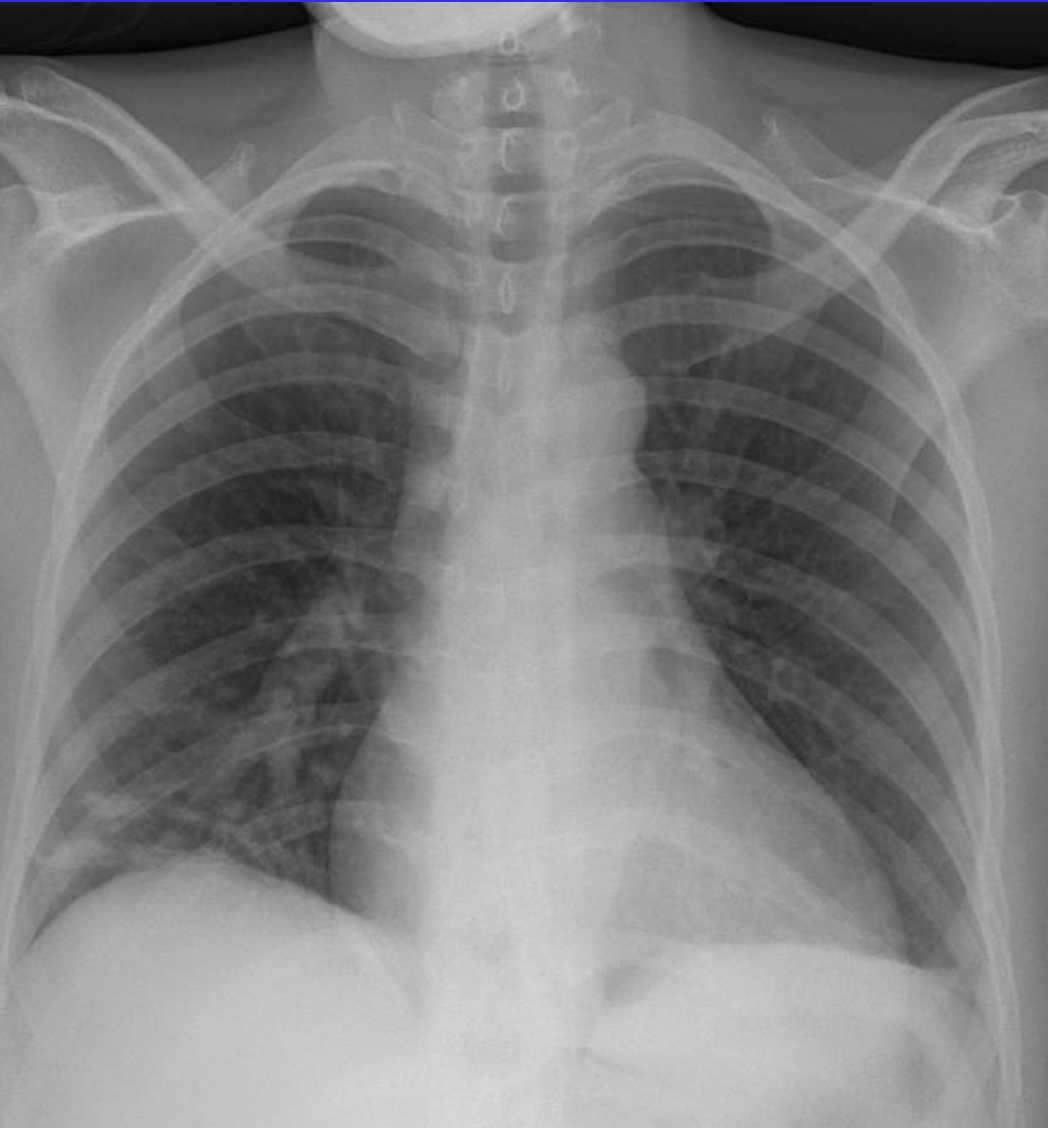
- Se inicia profilaxis antitrombótica Hibor 3500 UI

ENFERMEDAD ACTUAL

- El 21/04/13 presenta nuevo pico febril (38°C)
 - Se añaden levofloxacino y teicoplanina
- Queda afebril* a las 12h, por 5 días
 - Se transfunde en 2 ocasiones (4 UCH)
 - Rx tórax: atelectasia en LID + infiltrado asociado a ese nivel 
 - Lesiones pseudo-herpéticas en labio inferior y comisuras; aciclovir
 - Muguet oral: fluconazol
 - No datos hematimétricos ni morfológicos de crisis drepanocítica
 - Todos los hemocultivos y urocultivos realizados hasta ese momento son NEGATIVOS

* Paracetamol 1 g/8h por la UDO

Rx Tórax 30/04/13



ENFERMEDAD ACTUAL

- El 21/04/13 presenta nuevo pico febril (38°C)
 - Se añaden levofloxacino y teicoplanina
- Queda afebril* a las 12h, por 5 días
 - Se transfunde en 2 ocasiones (4 UCH)
 - Rx tórax: atelectasia en LID + infiltrado asociado a ese nivel
 - Lesiones pseudo-herpéticas en labio inferior y comisuras; aciclovir
 - Muguet oral: fluconazol
 - No datos hematimétricos ni morfológicos de crisis drepanocítica
 - Todos los hemocultivos y urocultivos realizados hasta ese momento son NEGATIVOS

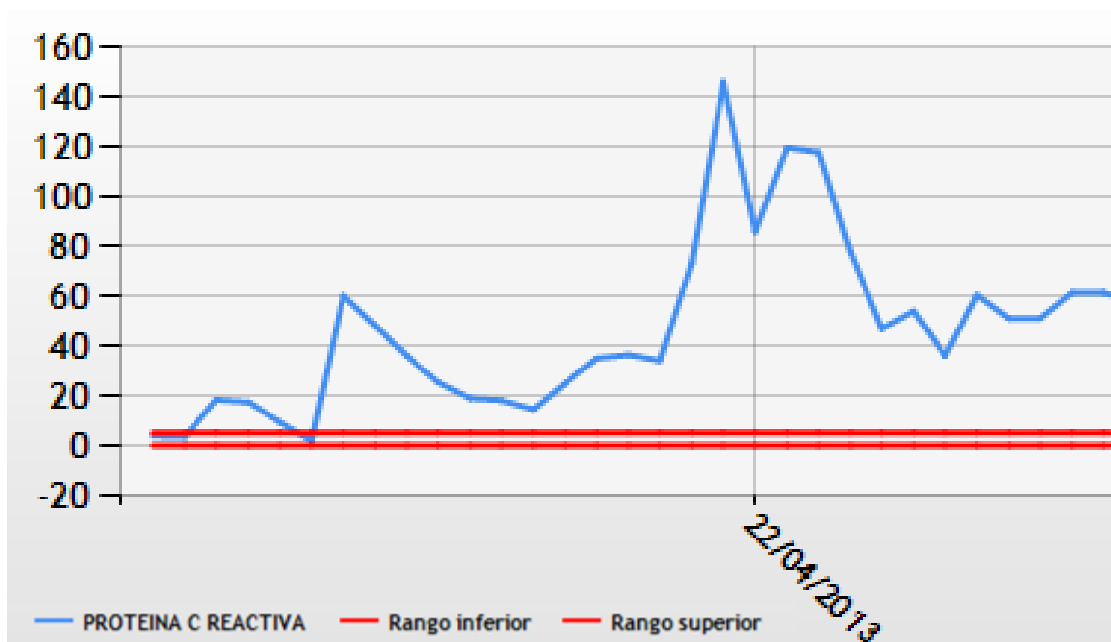
* Paracetamol 1 g/8h por la UDO

ENFERMEDAD ACTUAL

- El 27/04/13 comienza con picos febriles de hasta 39°C
- Cambio de antibioterapia
 - Se suspenden imipenem y levofloxacino
 - Se inician tazocel y amikacina
- Se solicitan Ag de neumococo y legionella en orina y se amplia el estudio serológico (CMV, VHS, VVZ, VEB, VIH, VHB, VHC, parotiditis, virus de la gripe)
- Tras 5 días de fiebre con picos de hasta 39°C se añade metronidazol
- Se solicitan TC Tx-Ab-P y HIC a la UEI y a Ginecología

ENFERMEDAD ACTUAL

- Estudio y tratamiento del síndrome febril a cargo de UEI:
 - Sólo tazocel
 - Fondo de ojo y ecocardiografía **normales**
- Ginecología descarta origen ginecológico
- Hemocultivos y serologías **NEGATIVOS**



TAC 03/05/2013

- TC Tx-Abd-Pel con contraste: **Atelectasia basal posterior izquierda y leve infiltrado en vidrio deslustrado con atelectasia, en LID** en relación con proceso bronco neumónico en resolución. Adenopatías milimétricas axilares bilaterales. **Hepatomegalia** homogénea. Portas y suprahepáticas permeables. Vesícula de pared fina. No observo dilatación de la vía biliar. Páncreas sin hallazgos. Bazo de tamaño normal, eje vascular esplénico permeable, con **áreas hipodensas pseudonodulares parenquimatosas**, inespecíficas que si bien pueden corresponder a lesiones focales tipo hemangiomas, podrían también corresponder a lesiones de origen infeccioso. **Riñones** de tamaño normales, con realce parenquimatoso heterogéneo, hilios permeables. Hallazgos que pueden corresponder a una pielonefritis bilateral o estar en relación con una nefropatía secundaria a su patología, **sin visualizar infartos**. **Útero** puérpero, aumentado de tamaño con cavidad endometrial de 23mm de espesor, con contenido heterogéneo, denso, a valorar por Ginecología. Tracto gastrointestinal y colon sin hallazgos. No observo adenopatías significativas ni lesiones óseas.





ENFERMEDAD ACTUAL

- El 04/05/13 comienza con edema facial. En AS:
 - \uparrow Cr y \downarrow Pt. Ante la sospecha de síndrome nefrótico se contacta con Nefrología.
- Hematología inicia hidroxiurea ajustada a ClCr con el objetivo de minimizar los fenómenos hemolíticos
- Siguen sin objetivarse datos hematimétricos, bioquímicos ni morfológicos de crisis drepanocíticas
- Se ajusta la profilaxis antitrombótica a función renal:
 - Clexane 20 mg en lugar de Hibor 3500
- Un AMO descarta afectación medular por hemoparásitos
- Control hematimétrico y trasnfusión de CH según necesidad

ENFERMEDAD ACTUAL

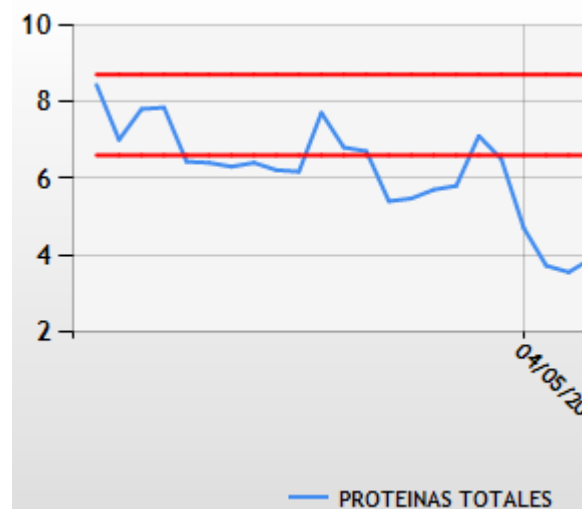
Nefrología

- Edemas importantes y progresivos
- Diuresis conservada hasta el momento
- Proteinuria nefrótica (negativa en abril/13)
- Descenso de los valores de albúmina y Pt séricas
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

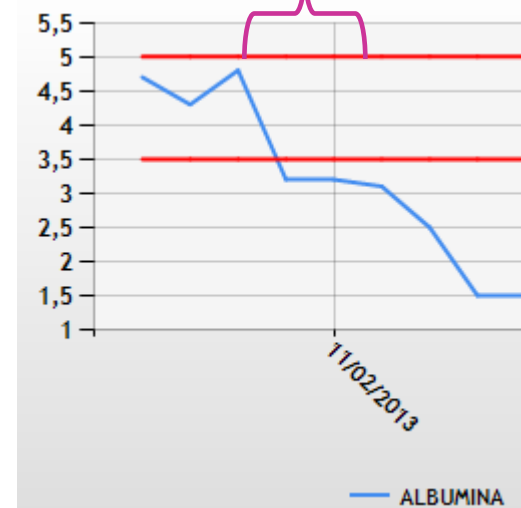
ENFERMEDAD ACTUAL

Nefrología

04/05/2013	0620025	↑	500 mg/dL
03/05/2013	0053423	↑	448 mg/dL
11/04/2013	0786051		Negativo
11/02/2013	0602512		Negativo
06/02/2013	0045556		Negativo
08/10/2012	0032655		Negativo
29/03/2011	0929575		NEGATIVO
30/08/2010	0204603		NEGATIVO
10/09/2009	0258608		NEGATIVO
01/07/2009	0028594		NEGATIVO
20/02/2009	0180720		NEGATIVO
03/11/2008	0153112		NEGATIVO

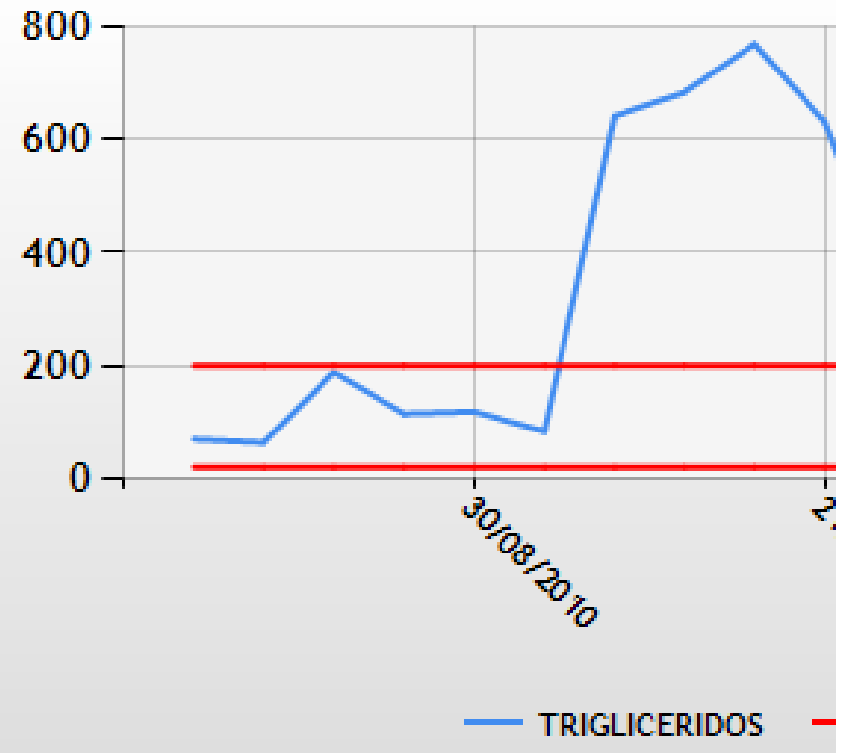
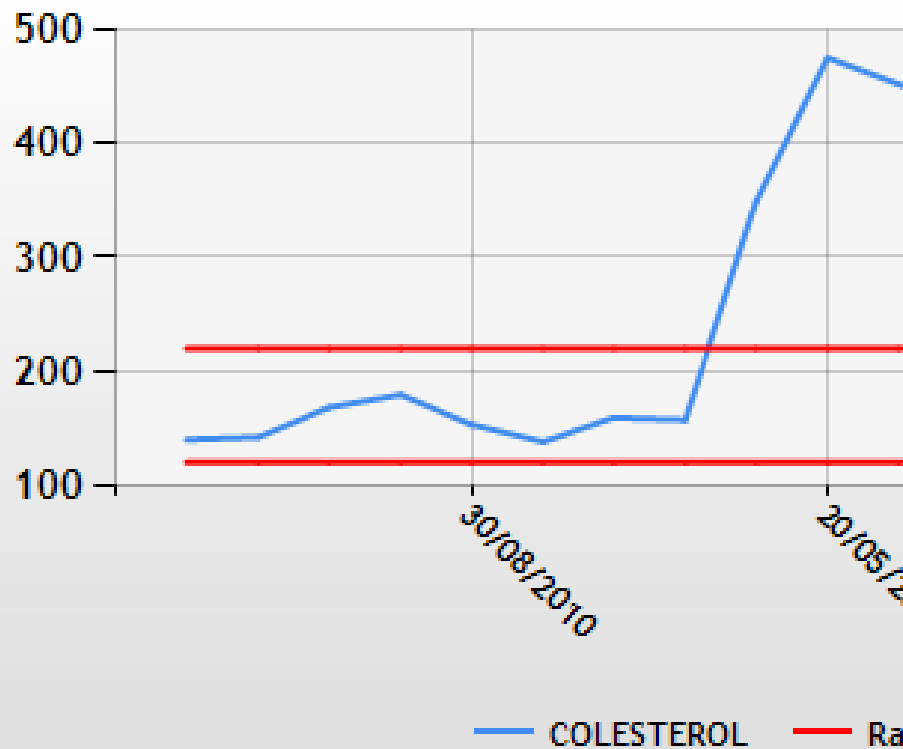


Gestación



ENFERMEDAD ACTUAL

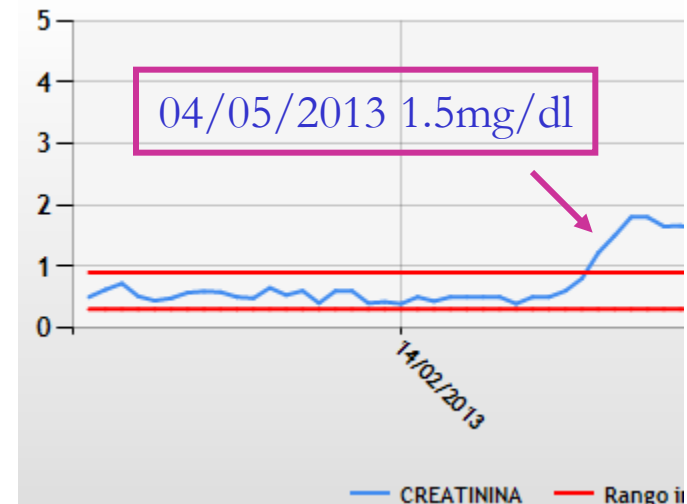
Nefrología



ENFERMEDAD ACTUAL

Nefrología

- Edemas importantes y progresivos
- Diuresis conservada hasta el momento
- Proteinuria nefrótica (negativa en abril/13)
- Descenso de los valores de albúmina y Pt séricas
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia
- Deterioro de la función renal
- **Síndrome nefrótico y FRA**



ENFERMEDAD ACTUAL

Nefrología

- Síndrome nefrótico y FRA, sospechas:
 - Preeclampsia
 - Drepanocitosis
 - Glomerulopatía
 - FRA asociado al SN + aminoglucósidos

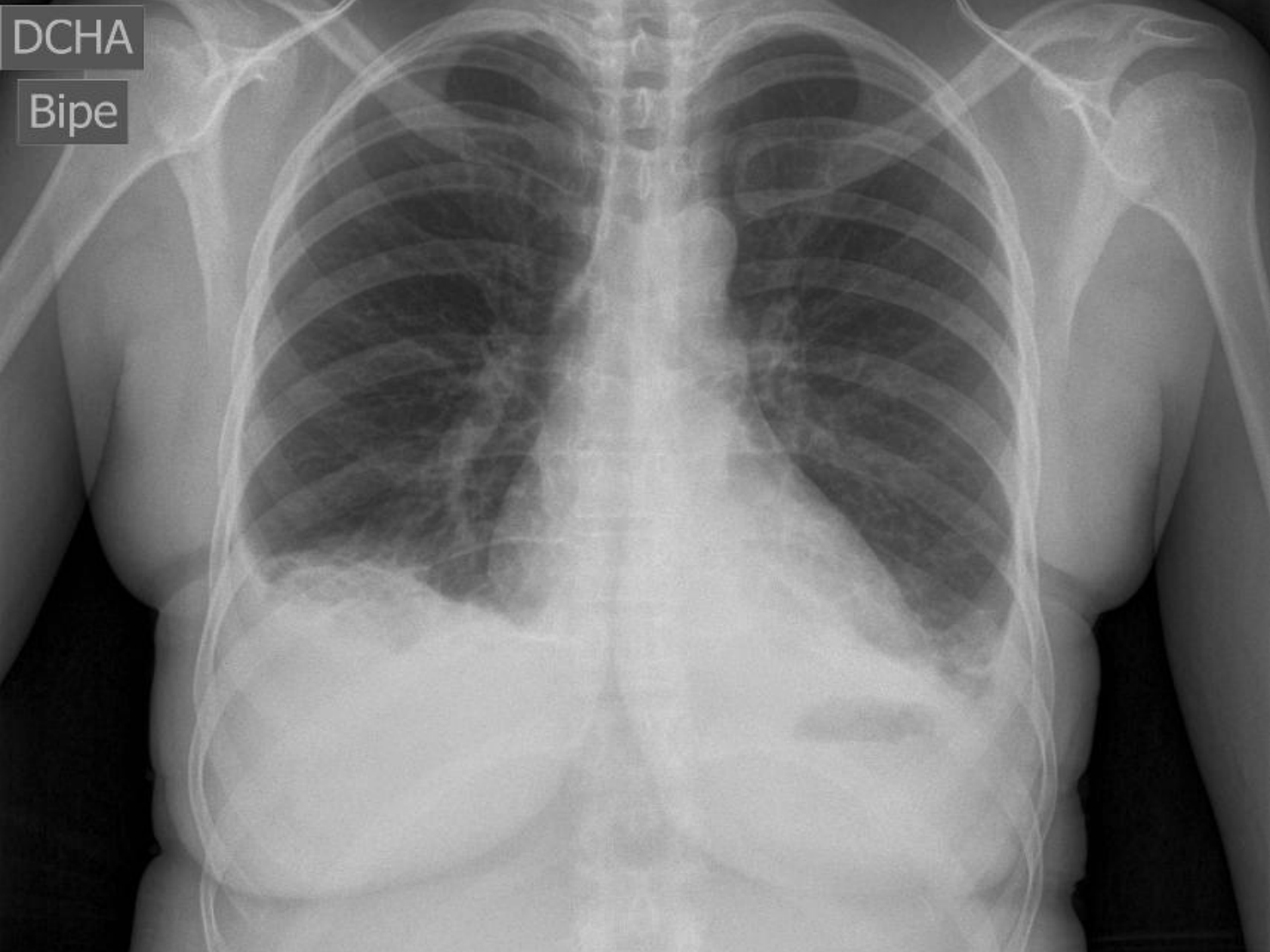
ENFERMEDAD ACTUAL

Nefrología

- Opción expectante y conservadora inicial
- Estudio complementario:
 - ANA + 1/160
 - ENA, anti-DNA, complemento (C3 y C4) NEGATIVOS
 - Estudio de coagulación y anticoagulante lúpico NEGATIVOS
 - Hipercoagulabilidad y Ac-antifosfolípido (posterior, 21/05/13): anti beta2-glicoproteina IgG (32 U/ml)
- Rx tórax (10/05/13)

DCHA

Bipe



ENFERMEDAD ACTUAL

Nefrología

- Sospecha de nefropatía de cambios mínimos e insuficiencia renal funcional más nefrotoxicidad por aminoglucósidos
- Descartado proceso infeccioso coadyuvante de acuerdo con UEI
- Recibió 3 bolus IV de 6-Metilprednisolona (13, 14 y 15 Abril 2013) manteniéndose prednisona oral 1mg/kg/d
- 14-05-2013 Se realizó biopsia renal

ENFERMEDAD ACTUAL

Nefrología

- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
 - PREECLAMPSIA
 - NEFROPATIA PREVIA (drepanocitosis)
AGUDIZADA POR LA GESTACION
 - NEFROPATIA GLOMERULAR DE
NOVO

SINDROME NEFROTICO

Definición

1. Proteinuria mayor de 3.5gr/24h
 2. Hipoalbuminemia
 3. Edema
- Otras manifestaciones:
 - Dislipemia
 - Trombosis arterial y venosa
 - Fracaso renal agudo
 - Infecciones

SINDROME NEFROTICO

Etiología

- En niños: GNC idiopáticas
 - N.Cambios mínimos (90% en < 10 años)
 - GEFS, G.Mesangial
- En adultos 15-40 años:
 - **GNC idiopáticas: GEFS/ N. Cambios mínimos**
 - **G. Membranosa**
 - **Nefropatía diabetica. Menos frecuentes 2ª a AINES, LES, linfoma**
 - **Preeclampsia severa (Causa mas frecuente de SN en gestación y puerperio)**
- En adultos mayores de 40 años
 - G. Membranosa idiopática o secundaria (descartar neoplasia), GEFS
 - Nefropatía diabetica
 - Amiloidosis (descartar mieloma)

SINDROME NEFROTICO

Patofisiología

- Lesión de podocitos de la pared de los capilares glomerulares por autoAc o mutaciones genéticas
- Aumento de la filtración glomerular de proteínas: Proteinuria
 - Hipoalbuminemia: Disminución de presión oncótica plasmática
 - Hipovolemia
 - Activación SRAA: retención tubular de Na: Edema intersticial,
 - Aumento de síntesis hepática de lipoproteínas: Dislipemia
 - Hipocalcemia con calcio iónico normal
 - Pérdida de inhibidores de coagulación: Hipercoagulabilidad
 - Pérdida de Inmunoglobulinas: Riesgo infeccioso aumentado
 - Pérdida de hormonas unidas a proteínas (disminución de T3, T4, vitD), con preservación funcional por mantenerse la concentración hormonal libre en suero en rango normal

FISOPATOLOGIA DEL FRACASO RENAL AGUDO ASOCIADO AL SÍNDROME NEFRÓTICO

- Alteración de los podocitos reduce un 30% la tasa de filtración glomerular
- Hipoalbuminemia e hipovolemia condicionan hipoperfusión renal y provocar NTA postisquémica. Mas riesgo en pacientes de mayor edad, con mayor TA y esclerosis arteriolar de base.
- Deplección volumétrica por exceso de diuréticos
- Alteración de autorregulación renal por IECA y/o ARAII
- Edema intersticial renal severo: nefrosarca provoca colapso tubular
- Obstrucción tubular por cilindros proteinaceos
- Trombosis venosa renal aguda bilateral

TRATAMIENTO SÍNDROME NEFRÓTICO

- Tratamiento específico:
 - Inmunosupresión de GN idiopáticas
 - Tratamiento de la enfermedad base en GN secundarias: finalizar gestación en preeclampsia
- Disminuir presión intraglomerular, para que descienda la proteinuria, con vasodilatadores de arteriola eferente: iECA y/o ARAII si no contraindicación
 - Control de función renal y suspender si FRA por alteración de autorregulación renal
- Tratamiento del edema: Objetivo reversión lenta evitando FRA por hipovolemia
 - Restringir aporte de sodio
 - Diuréticos: asa y asociaciones.

TRATAMIENTO SÍNDROME NEFRÓTICO

- Tratamiento de dislipemia si hipoalbuminemia prolongada: estatinas.
- Tratamiento hipercoagulabilidad: profilaxis con antiagregantes plaquetarios, anticoagulación si trombosis venosa profunda o evento tromboembólico 6-12 meses o más si persiste Sme nefrótico
- Tratamiento del FRA: Tto específico corrige el Sme nefrótico y el FRA
 - Evitar hipovolemia: restricción severa de Na y/o exceso diuréticos
 - Preservar autorregulación renal: evitar iECA y ARAII
 - Anticoagulación si trombosis venosa renal
 - Diagnosticar y corregir otras causas de FRA: AINES, aminoglicosidos, contraste radiológico, NTIA, obstrucción urinaria etc

ADAPTACION HEMODINAMICA y RENAL MATERNA A LA GESTACION

- Aumento del gasto cardiaco
- Disminución de resistencias periféricas:
 - Vasodilatación y disminución TA precoz, máximo descenso en 2º trimestre mantenido o con ligero ascenso en 3º
- Estimulación del SRAA:
 - Retención renal de Na y expansión volumétrica
- Aumento del flujo plasmático renal y tasa de filtración glomerular:
 - Descenso de concentración de creatinina sérica (Cr_s 0.4- 0.8 mg/dl)
- OBJETIVO:
 - Optimo crecimiento fetal
 - Reducir el riesgo hemorrágico materno

PREECLAMPSIA

- Desorden multisistémico DEFINIDO por:
 - HTA (igual o mayor de 140/90)
 - Proteinuria de intensidad variable (0.3 gr/24h hasta rango nefrótico)
 - Debuta entre 20^a semana gestación y 48 horas postparto
 - 85% entre 34 semana y parto
 - 10% entre 20 y 34 semana gestación
 - 5% en puerperio inmediato: 48 horas
- FORMAS ATÍPICAS DE PRESENTACION:
 - Precoz: Debuta antes de 20^a semana gestación (en nefrópatas o mola)
 - Retardada: Debuta después de 48 horas y hasta 6^a semana postparto
 - Cursa con HTA o proteinuria pero no ambos

PREECLAMPSIA

- AUMENTA MORBI-MORTALIDAD MATERNA Y FETAL
 - 1 muerte materna por preeclampsia por cada 100.000 nacimientos
 - Causa materna de FRA, hemorragia cerebral, fallo hepático, EAP, CID.
 - Causa de deficiente crecimiento fetal y nacimiento prematuro

PREECLAMPSIA

- Incidencia 7.5% de gestaciones
- Factores de riesgo:
 - Historia familiar de preeclampsia >>> MECANISMO HEREDITARIO
 - Primera gestación: intolerancia materna a Ag paternos >>> MECANISMO AUTOINMUNE
 - Preeclampsia severa previa (25-65% preeclampsia en 2^a gestación; 1% de preeclampsia en 2^a gestación si 1^a normal)
 - Antecedentes médicos maternos: obesidad, diabetes, HTA, Ac AFL
 - Edad avanzada
 - Gestación múltiple

PREECLAMPSIA

Patofisiología y Clínica

Factores fetales/placentarios

- Alteración desarrollo placentario
- Hipoxia/isquemia placentaria
- Liberación placentaria de factores antiangiogénicos:
 - sFlt-1: antagonista del VEGF
 - endoglina

Retraso del crecimiento fetal

Bajo peso al nacer

Factores maternos

Disfunción endotelial:

- Vasoconstricción
- Aumento permeabilidad vascular
- Hemólisis microangiopática: anemia hemolítica con trombopenia, esquistocitos, Estudio de coagulación normal (si no existe hepatopatía; Sd Hellp)

Microangiopatía de órganos diana:

- HTA
- Proteinuria, hipoalbuminemia, edema
- Fracaso renal agudo
- Alteraciones visuales
- Alteraciones hepáticas
- Encefalopatía, convulsiones (eclampsia)

PREECLAMPSIA

- BIOPSIA RENAL

- Técnicamente posible de realizar antes de 30^a semana y postparto
- Riesgo de sangrado incrementado.

- HISTOLOGIA RENAL

- MO: ENDOTELIOSIS GLOMERULAR
- Engrosamiento de las células endoteliales.
- Oclusión de los capilares glomerulares.
- INMUNOFLUORESCENCIA: sin depósitos relevantes

PREECLAMPSIA

- TRATAMIENTO:

- Dieta con restricción moderada de sal
- Reposo decubito lateral izquierdo. Evitar diuréticos e iECA/ARA II
- Tto antihipertensivo si TA igual/mayor de 150/100: hidralazina, labetalol
- Sulfato de magnesio para prevención convulsiones
- Evacuación uterina precoz.

- CURSO EVOLUTIVO

- Severidad progresiva desde el debut (> 20 semana) hasta el parto
- La eliminación de la placenta produce resolución completa.
- Poliuria postparto
- Normotensión entre 1-2^a semana postparto, raramente hasta 3 meses.
- Proteinuria negativa en semanas o meses

FRACASO RENAL AGUDO DURANTE LA GESTACION y PUERPERIO

Etiologia

- FRA PRECOZ:
 - Prerenal por hiperemesis gravídica
 - NTA por aborto séptico
- FRA TARDIO:
 - NTA/Necrosis cortical renal por complicaciones obstétricas: placenta previa, muerte fetal intraútero prolongada, embolismo líquido amniótico.
 - Preeclampsia severa con HELLP (Hemolysis Elevatad Liver Low Platelets) con elevación de transaminasas y alteración de coagulación
 - Microangiopatía trombótica: anemia hemolítica con trombopenia sin alteración coagulación; con o sin preeclapmsia
 - SHU por disfunción de proteínas reguladoras del complemento. Debut en postparto
 - Púrpura trombótica trombocitopénica asociada a deficiencia de ADAMTS 13.
 - Suele debutar en 2º- 3º trimestre
 - Otras causas de FRA: GN, NTIA, nefrotoxicidad, patología obstructiva
- Dx DIFERENCIAL CLINICO Y BIOPSIA RENAL SI PROCEDE

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Mujer gestante/puerperio con proteinuria

DIAGNOSTICO DE PRESUNCION por PRESENTACION CLINICA

- Preeclampsia:
 - Trastorno mas frecuente en nulíparas múltiparas con antecedentes preeclampsia
 - Debut >20 semana o puerperio inmediato
 - Resolución en 12 semanas postparto; 14% proteinuria > 3meses, 2% 2 años
 - La persistencia de HTA y/o proteinuria >3 meses postparto exige despistaje de otra enfermedad
 - Nuevo test sérico que permitira Dx precoz: niveles de factores antiangiogénicos
- Nefropatía previa a gestación
- Nefropatía glomerular que debuta durante la gestación: idiopática o secundaria
 - Menor incidencia
 - Despistaje de enfermedad sistémica: LES, infecciones, drogas
 - Inició durante toda la gestación
 - No resolución completa tras el parto.

PRUEBA DIAGNOSTICA: BIOPSIA RENAL

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Mujer gestante/puerperio con proteinuria

DIAGNOSTICO DE PRESUNCION por PRESENTACION CLINICA

- Preeclampsia
 - Riesgo escaso por 2ª gestación con gestación previa normal
 - Inicio del cuadro en postpart tardío : 13 días
 - Presentación atípica: síndrome nefrótico con normotensión inicial.
- Nefropatía previa a gestación: Drepanocitosis:
 - Sin expresión clínica: función renal normal sin proteinuria hasta puerperio
- Nefropatía glomerular:
 - Primaria o idiopática
 - Secundaria a betalactámicos

PRUEBA DIAGNOSTICA: BIOPSIA RENAL

GESTACION EN MUJER CON NEFROPATIA PREVIA

- Riesgo aumentado de preeclampsia:
 - Aparición precoz en segundo trimestre gestación.
 - Curso severo con complicaciones
- Exacerbación de la nefropatía:
 - Aparición o incremento de proteinuria
 - Aparición o peor control de HTA
 - Deterioro irreversible de función renal si existe insuficiencia renal previa (Crs mayor de 2mg/dl) y HTA

NEFROPATIA SECUNDARIA A DREPANOCITOSIS

- AFECTACION VASCULAR:
 - Trombosis de repetición: microinfartos, necrosis papilar
- AFECTACION GLOMERULAR:
 - **Glomeruloesclerosis focal y segmentaria**
 - Provocado por hiperfiltración
 - Curso insidioso, proteinuria de severidad lentamente creciente (20-25% casos) e insuficiencia renal crónica (5-30% casos)
- AFECTACION TUBULAR:
 - Hipostenuria, nicturia y poliuria; predisposición al fracaso renal agudo
 - Hiperfosfatemia por aumento de reabsorción en túbulo proximal
 - ATR con acidosis e hiperkaliemia
- CARCINOMA MEDULAR RENAL

HEMOGLOBINOPATÍAS

Drepanocitosis o
Anemia de Células falciformes

A microscopic image showing several red blood cells. One cell is prominently shown in the center, exhibiting a characteristic sickle or crescent shape. Other cells are visible around it, some appearing more normal but others also showing signs of deformation. The background is a dark, textured surface.

HEMOGLOBINOPATÍAS: CLASIFICACIÓN

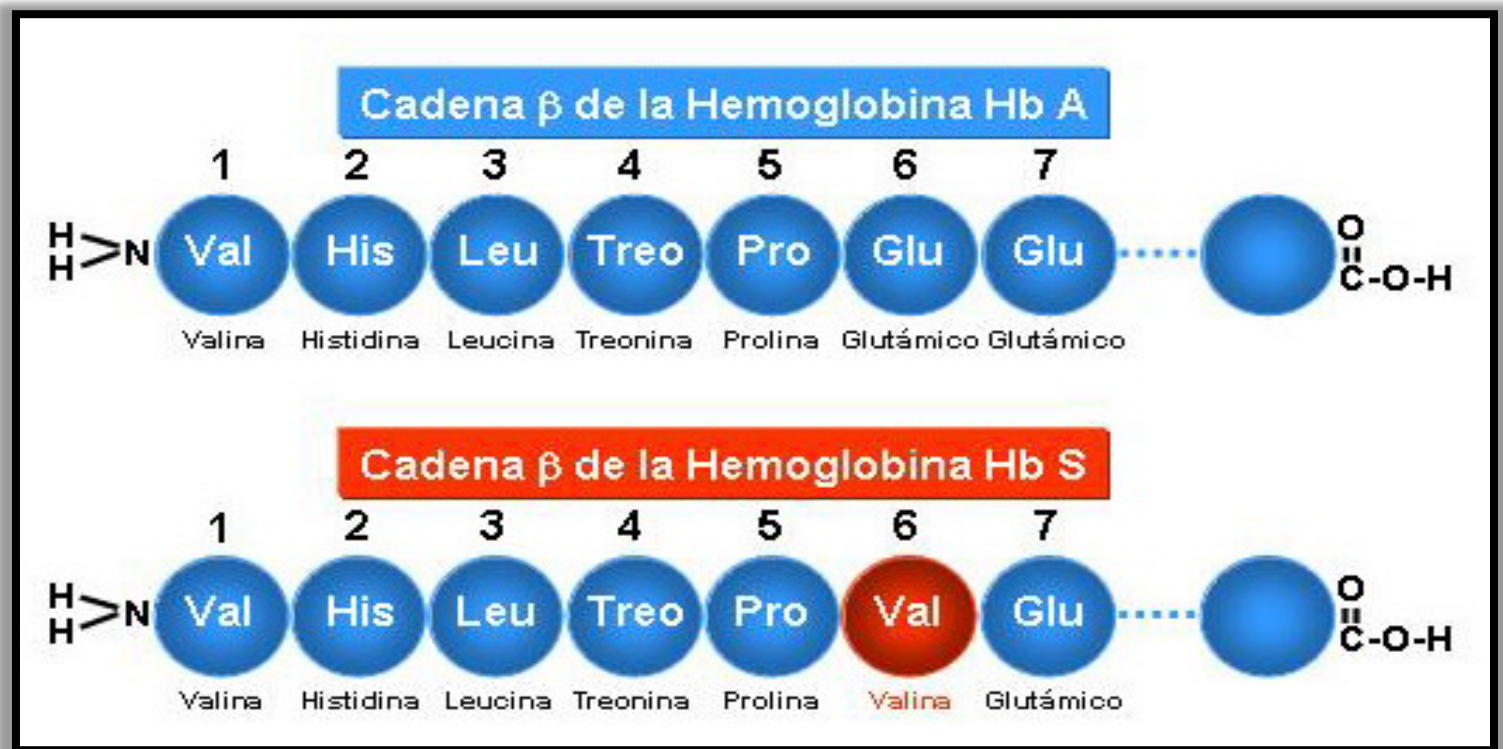
1. **Hemoglobinopatías estructurales:** hemoglobinas con alteraciones de la secuencia de aminoácidos que causan alteraciones de la función ó de las propiedades físicas ó químicas:
 - A. Polimerización anómala de la Hemoglobina: HbS, **Falciiformación de la Hemoglobina.**
 - B. Afinidad por el oxígeno alterada:
 1. Alta afinidad: Policitemia.
 2. Baja afinidad: Cianosis, Pseudoanemia.
 - C. Hemoglobinas que se oxidan fácilmente.
 1. Hemoglobinas Inestables: Anemia hemolítica, Ictericia.
 2. Hemoglobinas M: Metahemoglobinemia, Cianosis.
2. **Talasemias:** Biosíntesis deficiente de las cadenas de globina.
 - A. Talasemia α
 - B. Talasemia β
 - C. Talasemias $\delta\beta$, $\gamma\delta\beta$, $\alpha\beta$
3. **Variantes de la hemoglobina talasémicas:** Hb estructuralmente anormal, asociada con la herencia de un fenotipo talasémico.
 - A. HbE
 - B. Hb Constant Spring
 - C. Hb Lepore
4. **Persistencia hereditaria de hemoglobina Fetal,** persistencia en adultos de concentraciones elevadas de HbF.
5. **Hemoglobinopatías adquiridas.**
 - A. Metahemoglobina debida a exposición a tóxicos.
 - B. Sulfohemoglobina debida a exposición a tóxicos.
 - C. Carboxihemoglobina.
 - D. HbH en eritroleucemia.
 - E. HbF elevada en estados de estrés eritroide y displasia de la médula ósea.

GENERALIDADES

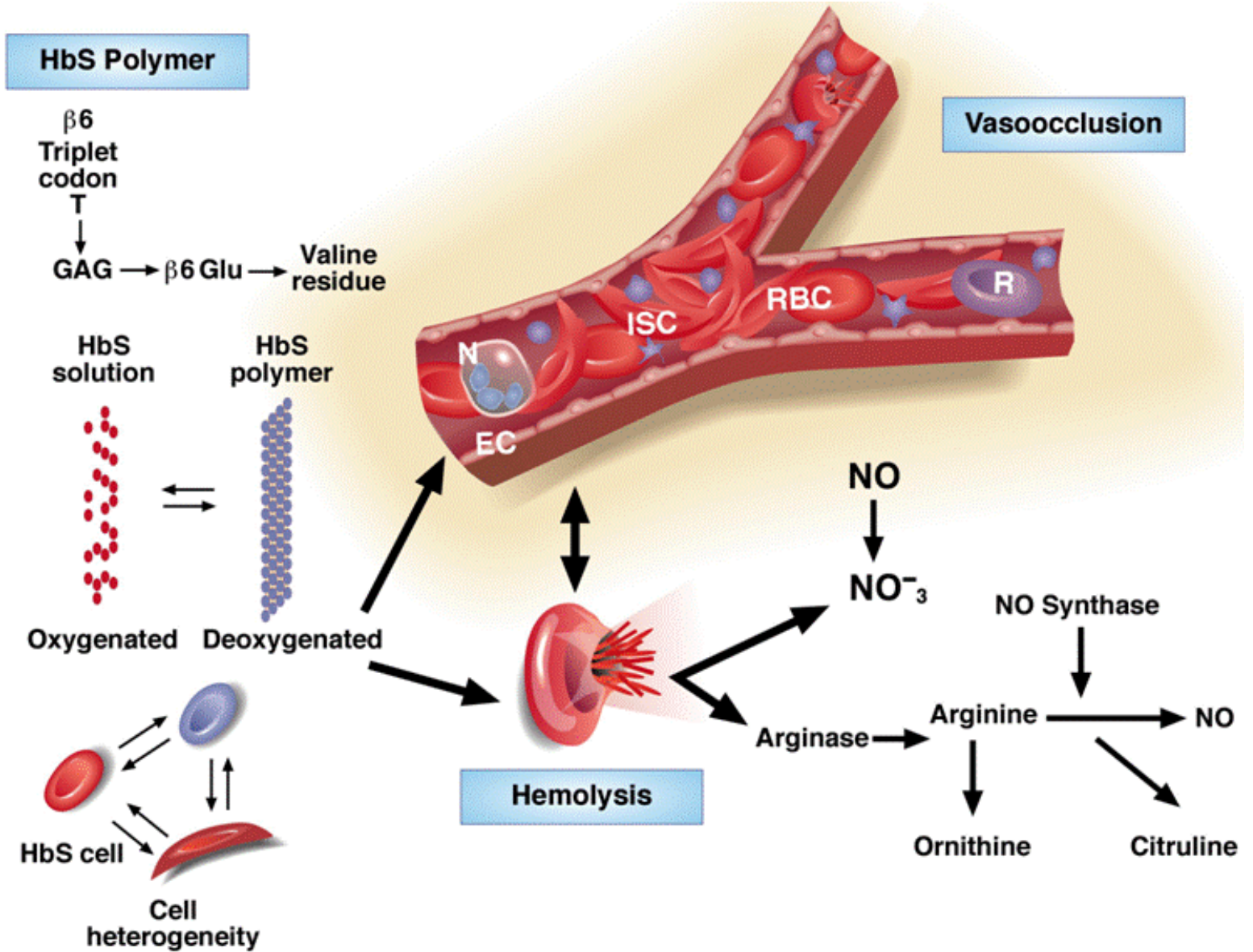
- ❑ Constituye la forma más frecuente y mejor conocida de hemoglobinopatía estructural.
- ❑ Es muy frecuente en la raza negra y afecta aproximadamente al 10% de la población americana y a más del 40% de algunas poblaciones del continente africano
- ❑ Clínicamente se caracteriza por **anemia, dolores óseos y articulares, úlceras en piernas y crisis dolorosas.**
- ❑ Genéticamente se transmite como un rasgo autosómico dominante incompleto.

FISIOPATOLOGÍA

- Sustitución de adenina por timina en el gen de la globina β (cromosoma 11)
→ mutación de ácido glutámico por valina en la posición 6.



FISIOPATOLOGÍA



DIAGNÓSTICO

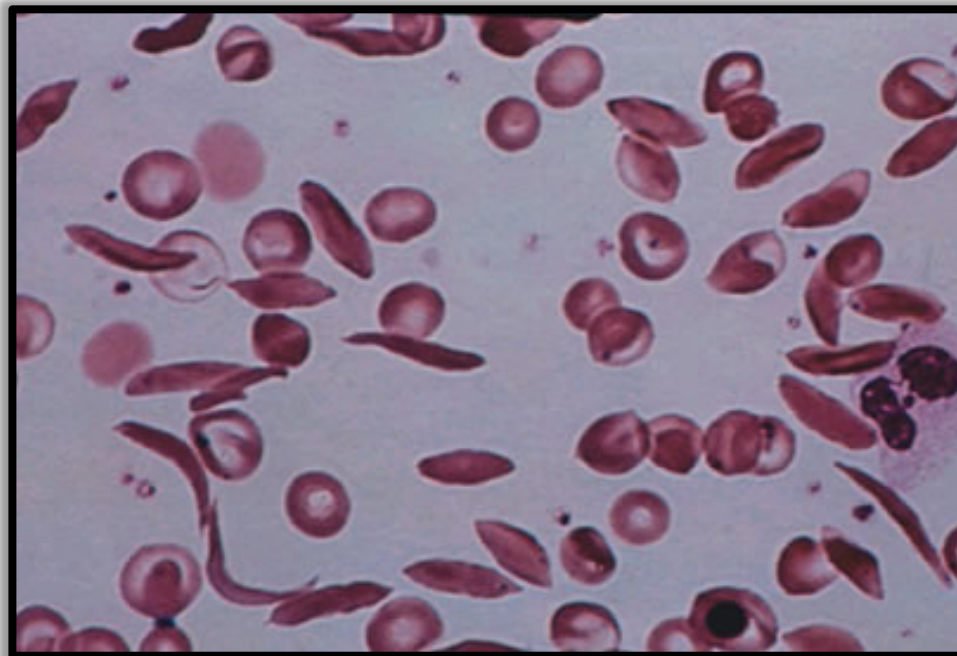
Indicaciones de estudio:

- Población neonatal (en las comunidades que lo contemplen).
- Antecedentes familiares de drepanocitosis.
- Anemia hemolítica aguda.
- Individuo de raza negra.
- Anemia + sepsis + meningitis + neumococo.
- Anemia + dolor.
- Anemia + ACVA.
- Anemia + Síndrome torácico agudo.
- Anemia + Priapismo.
- Anemia + Hiperesplenismo agudo.
- Anemia + úlceras.

DIAGNÓSTICO

Pruebas y técnicas diagnósticas:

1. Hemograma y BQ con perfil de hemólisis
2. Estudio de frotis de SP
3. HPLC (Cromatografía líquida de alta presión)
4. Test de falciformación.
5. Electroforesis de hemoglobinas a pH alcalino y ácido.



TRATAMIENTO DE BASE

- ❑ Ácido Fólico: (5 mgr) 1 comp/diario, 1 mes cada 3 meses de forma ocional o recomendar una dieta variada.
- ❑ Penicilina: (Penilevel®, sobres 250 mgs, cap 400 mgs):
 - Indefinida desde los 3 meses→5 años.
 - Opcionalmente hasta la edad adulta.
 - Esplenectomizados quirúrgicos→ obligatorio.
- ❑ Transfusión:
 - Hemoderivados irradiados
 - En general toleran bien Hto bajos→ NO indicación clara de transfusión con Hb>5g/dl.
 - Intentar no superar una Hb>10g/dl o Htc 30%).
 - * *Transfusión simple aislada.*
 - * *Hipertransfusión.*
- ❑ Terapia quelante: en caso de ferritina >1.000 ng/dl.
 - Desferoxamina
 - Deferasirox (>2 años)
- ❑ Trasplante de médula ósea:
 - ACVA previo y/o alteraciones en la función neuropsicológica con RMN cerebral anormal.
 - STA recurrente o enfermedad pulmonar crónica
 - Crisis de dolor invalidante o recurrente.
- ❑ Hidroxiurea: en adultos→ Aumenta HbF.

CLÍNICA

COMPLICACIONES

AGUDAS

- Infecciones
- Crisis vaso-oclusivas
- Dolor abdominal agudo
- Secuestro esplénico
- Infarto cerebral
- Crisis aplásica serie roja
- Síndrome torácico agudo
- Priapismo

CRÓNICAS

- Manifestaciones:
 - Hepatobiliares
 - Renales
 - Cardíacas
 - Oftalmológicas
- Necrosis avascular
- Retraso del crecimiento y maduración
- Hemosiderosis

COMPLICACIONES AGUDAS

SIGNOS DE ALARMA

- Temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
- Dolor moderado o severo
- Síntomas respiratorios
- Dolor abdominal, distensión y/o aumento agudo del bazo
- Signos o síntomas neurológicos
- Aumento de palidez, fatiga o letargia
- Priapismo de $>2-3$ hs de persistencia

COMPLICACIONES AGUDAS

Síndrome febril:

1. Analítica: Hemograma + Reticulocitos, BQ (perfil hemólisis), Coagulación, Pruebas cruzadas, Hemocultivo, Urocultivo, Rx Tórax.
2. Antibióticos:
 - Ceftriaxona o Cefotaxima
 - Si enfermedad grave → añadir Vancomicina.
 - Si beta-lactámicos no posibles → Clindamicina

COMPLICACIONES AGUDAS

Table 2: Pathogens To Be Covered by Empiric Therapy

Empiric therapy for:	Should include coverage for:	Consider broadening to include:
Fever without source (rule out sepsis)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Hemophilus influenzae</i>	<i>Salmonella</i> Gram-negative enterics
Meningitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Hemophilus influenzae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
Chest syndrome	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Legionella</i> Respiratory syncytial virus
Osteomyelitis/septic arthritis	<i>Salmonella</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Urinary tract infection	<i>Escherichia coli</i> Other gram-negative enterics	

COMPLICACIONES AGUDAS

Síndrome febril:

1. Analítica: Hemograma + Reticulocitos, BQ (perfil hemólisis), Coagulación, Pruebas cruzadas, Hemocultivo, Urocultivo, Rx Tórax.
2. Antibióticos:
 - Ceftriaxona o Cefotaxima
 - Si enfermedad grave → añadir Vancomicina.
 - Si beta-lactámicos no posibles → Clindamicina

Dolor vaso-oclusivo:

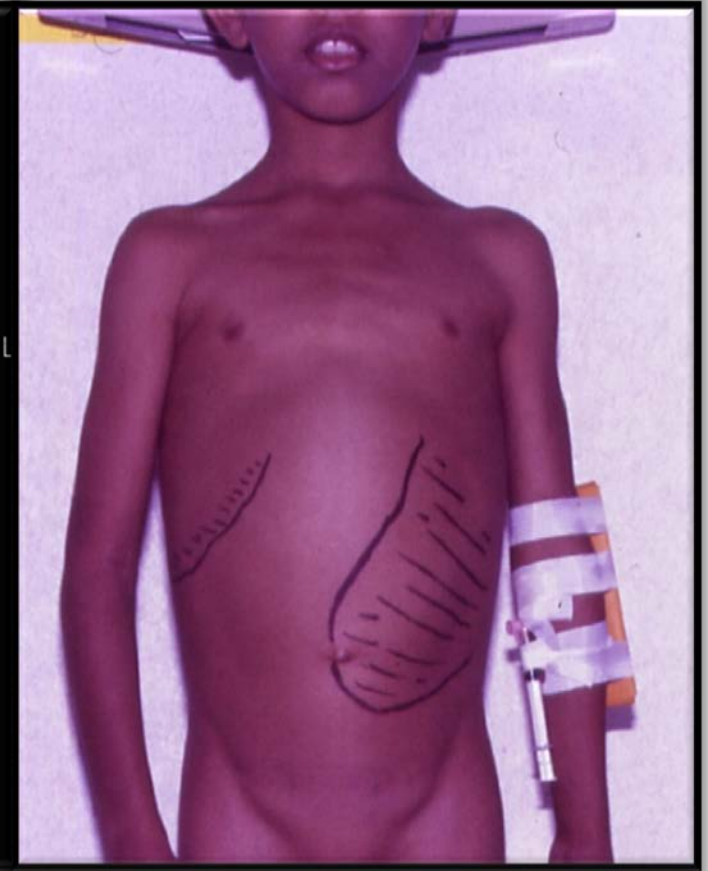
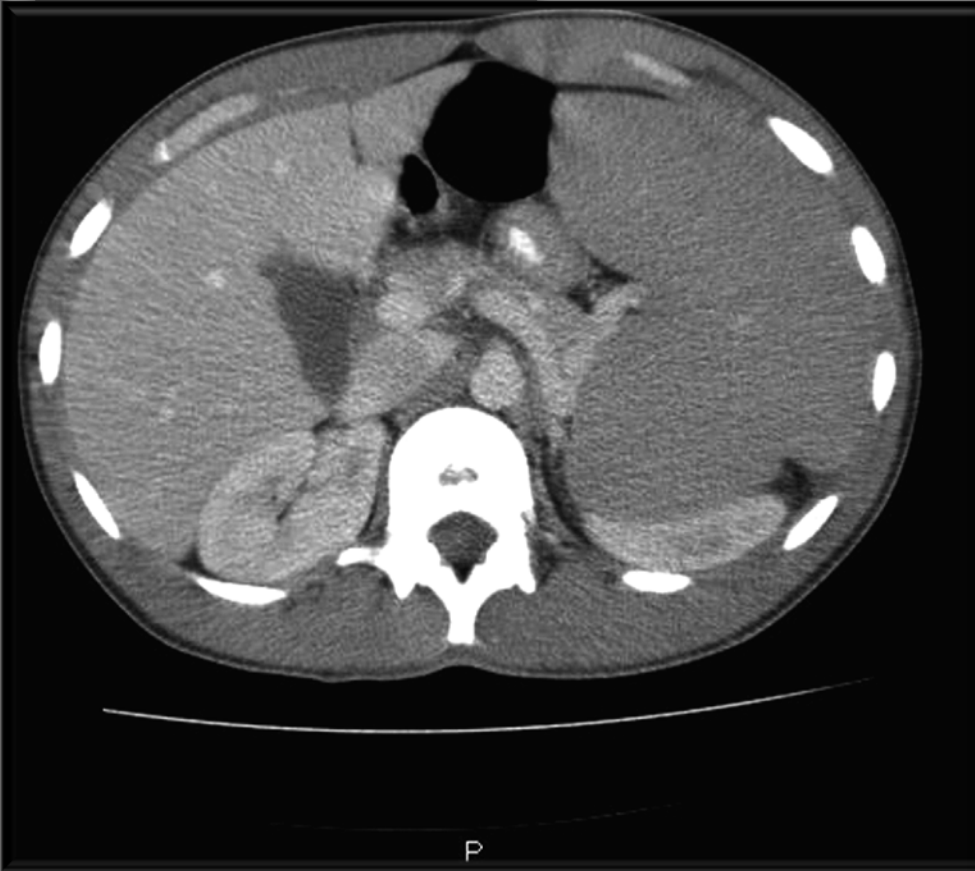
1. Hiper-hidratación: 1.5 las necesidades basales.
2. Oxigenoterapia
3. Analgesia: Mórficos +/- AINEs (Ibuprofeno, Ketorolaco)
4. HBPM
5. Si crisis muy severa valorar transfusión de CH vs. Exanguinotransfusión.
6. Corticoides: en casos muy severos y valorando clínica infecciosa.

Dolor abdominal agudo:

1. Valorar **colecistitis** y clínica de **isquemia mesénterica**.
2. Tto: Igual SIN dosis altas de analgesia
3. Valoración por Cirugía.

COMPLICACIONES AGUDAS

Secuestro esplénico:



COMPLICACIONES AGUDAS

Accidente Cerebrovascular Agudo (ACVA):

1. Síndrome agudo neurológico por vasooclusión (infarto) o a hemorragia → sintomatología ≥24 horas.
2. TC SIN contraste.
3. RNM en evolución.

Crisis aplásica de serie roja:

1. Hemograma con reticulocitos → Reticulocitos bajos.
2. Serología parvovirus B19 (causa más frecuente).
3. Transfundir si es preciso según clínica.
4. Suplementar con folato.
5. Descartar secuestro esplénico.

Priapismo:

1. Recurrente:

- Duración <4h
- Hidratación, analgesia, baños
- Hydrea y pseudoefedrina

2. Grave:

- Duración >4h
- Hidratación, analgesia ↑
- Urología: aspiración/irrigación
- Transfusión/exanguino

COMPLICACIONES AGUDAS

Síndrome torácico agudo:

1. Criterios:

- a) Infiltrado pulmonar nuevo (que afecte al menos un segmento pulmonar completo, sin atelectasia).
- b) Síntomas respiratorios (tos o taquipnea, dolor torácico o sibilancias).

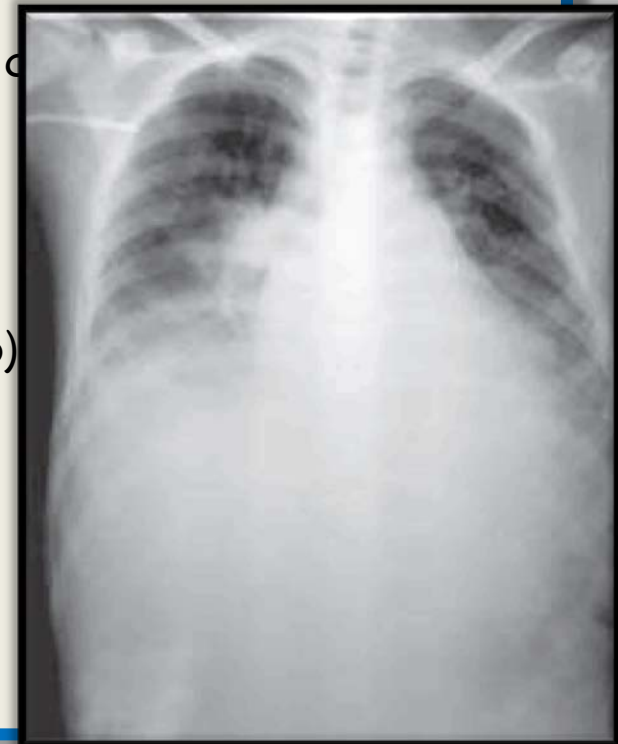
2. Etiología:

- Isquemia
- Embolismo graso desde MO
- Infeccioso: *Chlamydia*, *Mycoplasma* o virus de inmunodeficiencia humana posterior

3. Manejo:

- Monitorización cardiorrespiratoria.
- O₂.
- Antibioterapia IV (cefotaxima + macrólido)
- Analgesia.
- Hidratación. Evitar balance positivo.
- Valorar necesidad de transfusión.
- Salbutamol inhalado.
- Fisioterapia respiratoria

4. Secuelas: Hipertensión Pulmonar



COMPLICACIONES CRÓNICAS

LESIÓN CRÓNICA DE ÓRGANOS:

1. **Hipertensión de arteria pulmonar** (30%): hipoxia, disnea, síncope.
2. **Osteonecrosis femoral/humeral**: 50% a los 35 años (60% a los 60 años).
3. **Retinopatía proliferativa** (50%).
4. **Nefropatía** (5-10%).
5. **Úlceras crónicas en MMII** (10-25%).
6. **Priapismo** (10-40%).
7. **Colelitiasis** (42%).

GESTACIÓN Y COMPLICACIONES

¿Cómo influye la gestación en la drepanocitosis?

- Anemia dilucional de la gestación → ↑ anemia basal
- Hiperemesis → Deshidratación
- Estrés/ sobreesfuerzo
- Suspensión de tratamiento con Hidroxiurea
- Complicaciones obstétricas: ITUs, pre-eclampsia

➤ Favorece la falciformación y complicaciones derivadas:

- Aumento de las crisis vasooclusivas.
- Aumento de crisis hemolíticas.
- Síndrome torácico agudo.
- Aumento requerimiento transfusional → sobrecarga férrica.
- Aumento riesgo infeccioso.

GESTACIÓN Y COMPLICACIONES

Table 1. Complications of Pregnancy in Women With Sickle Cell Disease

Maternal	Incidence (%)	Fetal	Incidence (%)
Preeclampsia	14	Miscarriages	6
Eclampsia	1	Stillbirth	1
Pyelonephritis	<1	Small for gestational age (<10th percentile)	21
Placenta previa	1	Premature (<37 weeks at birth)	27
Rupture of membranes	6		
Premature labor	9		
Acute anemic event (decrease in hemoglobin levels by 30 percent of baseline)	3		
Maternal mortality	0.45		

GESTACIÓN Y COMPLICACIONES

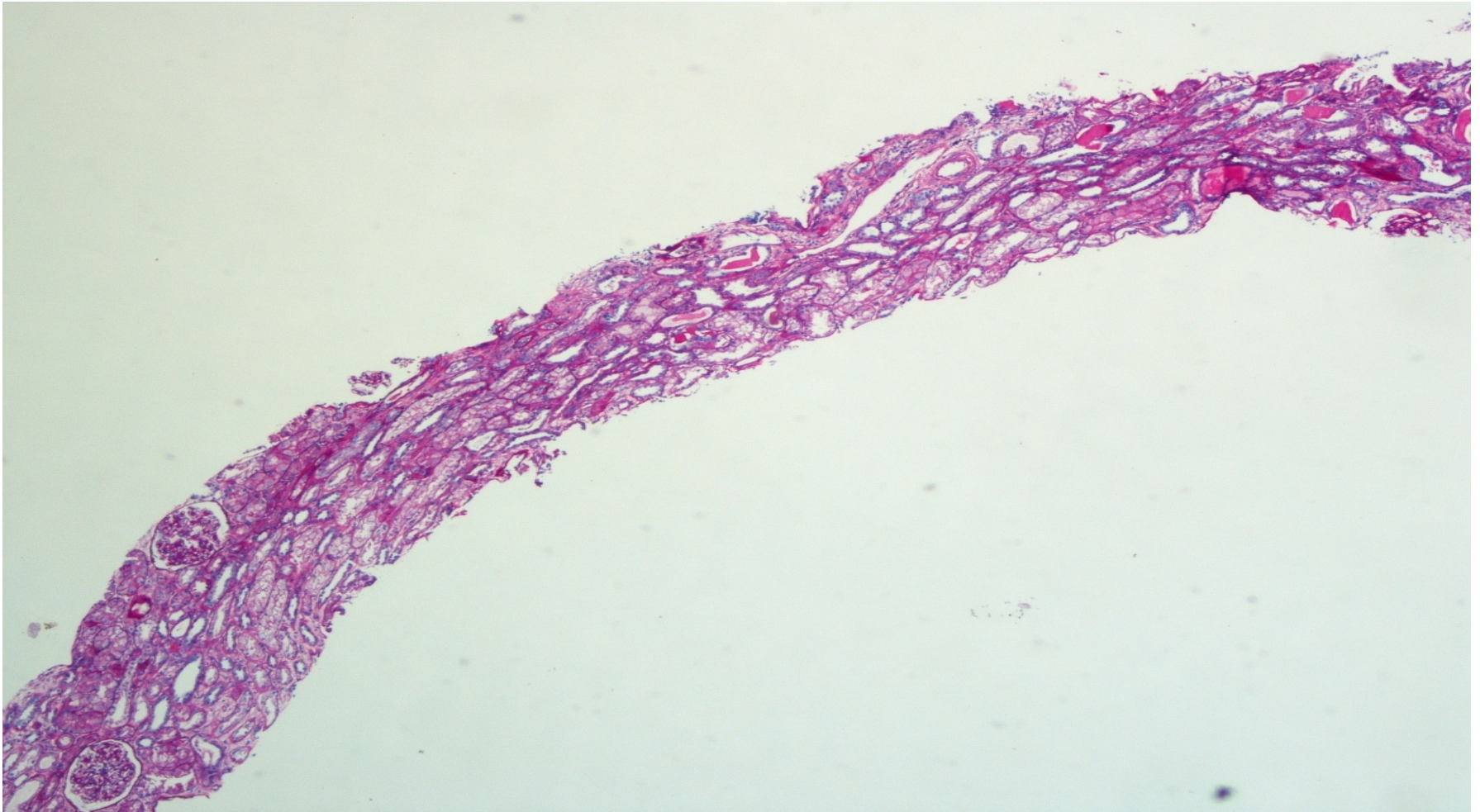
Events that complicate antepartum, delivery, and postpartum periods among women with SCD

Diagnosis	ICD-9 codes	OR	95% CI	P value
Stroke	431, 434, 436, 674.0	2.0	0.6-6.9	.25
Cerebral vein thrombosis	325, 671.5	4.9	2.2-10.9	<.001
Myocardial infarction	410	0		
Pneumonia	480, 481, 482, 483, 486, 487.1	9.8	8.0-12.0	<.001
Pyelonephritis	590.1, 590.8	1.3	1.0-1.8	.05
Pulmonary embolus	673.2, 415.1	1.7	0.9-3.1	.08
Deep venous thrombosis	671.3, 671.4, 451.1, 451.2	2.5	1.5-4.1	<.001
Transfusions	CPT codes 9900, 9902, 9904, 9907	22.5	18.7-27.0	<.001
Postpartum infection	670, 672	1.4	1.1-1.7	<.001
Postpartum hemorrhage	666, 669.1	0.5	0.3-0.6	<.001
Sepsis	790.7, 038	6.8	4.4-10.5	<.001
Systemic inflammatory response syndrome	995.92	12.6	2.1-13.6	.01

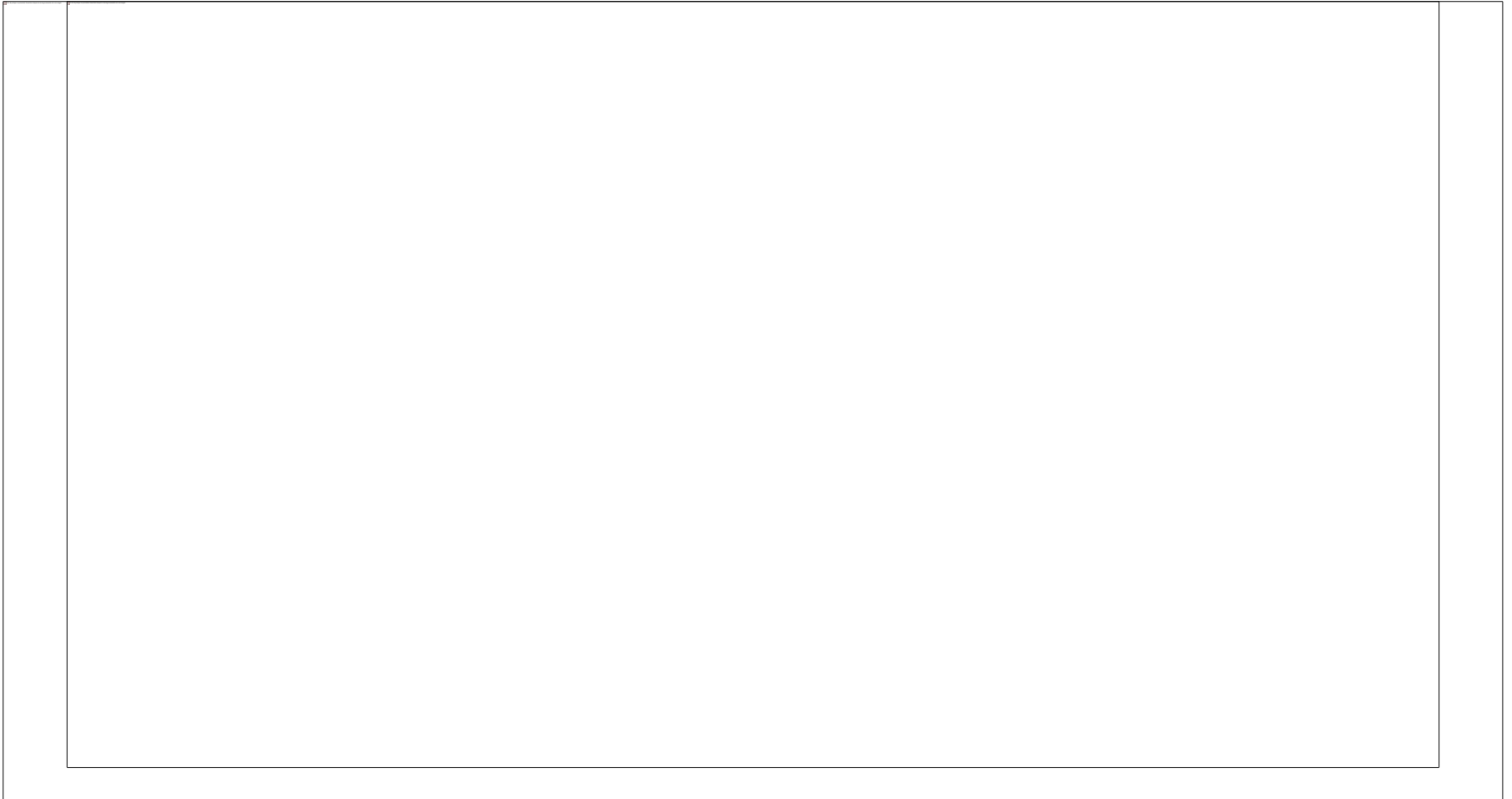
Villers. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008.

Biopsia renal

Biopsia renal

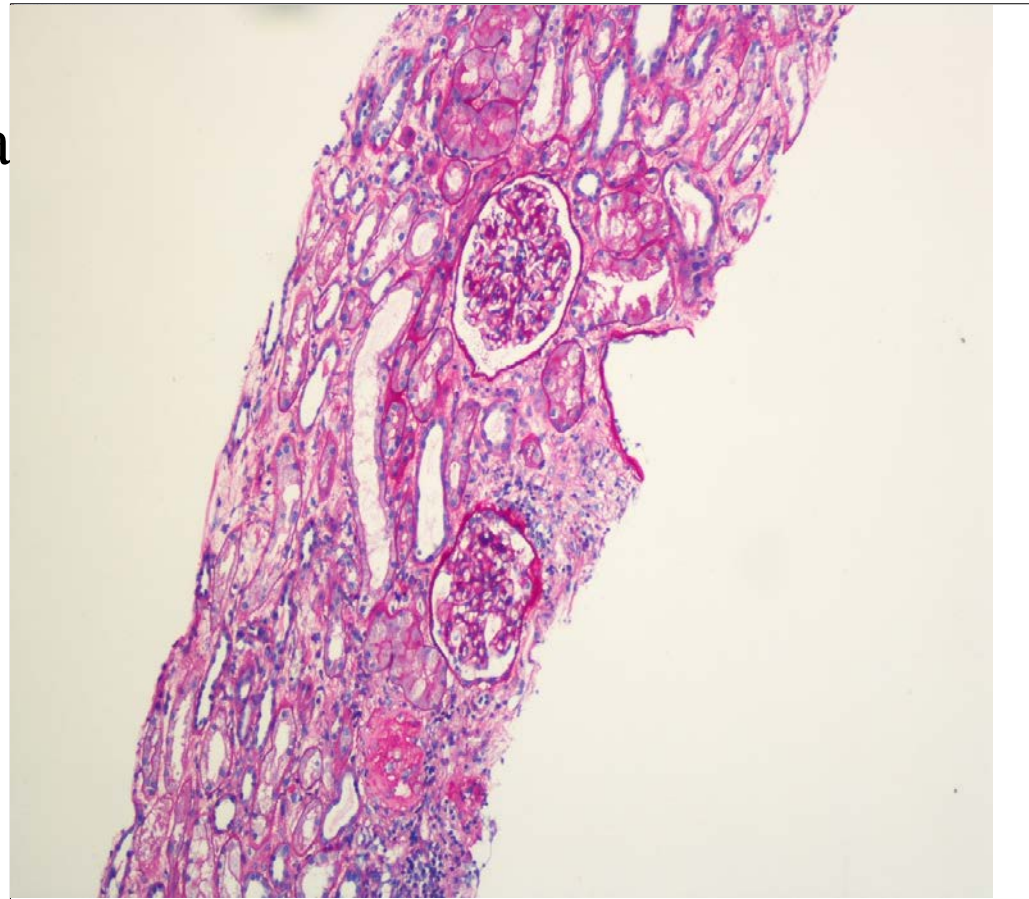


Biopsia renal

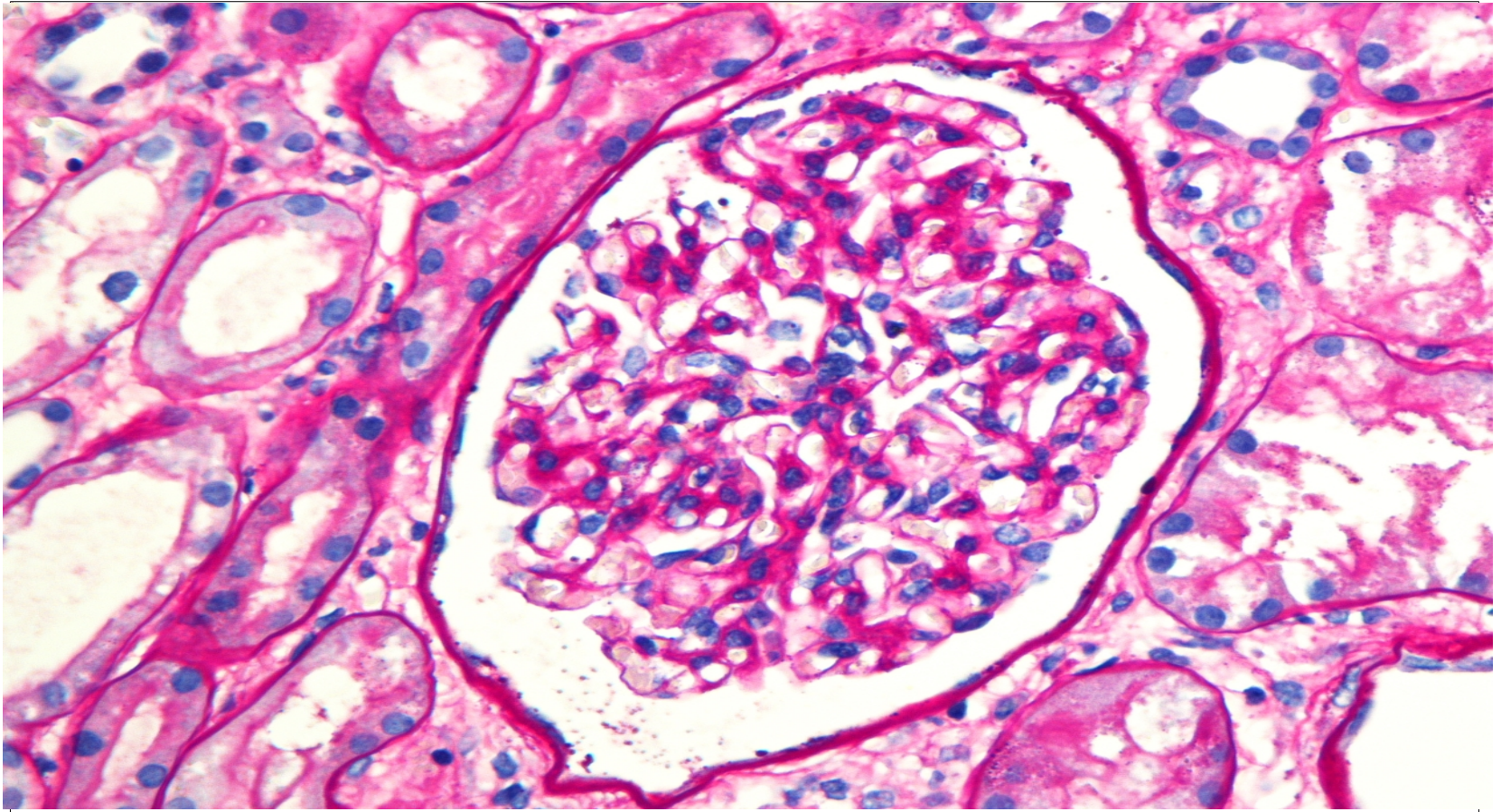


Biopsia renal

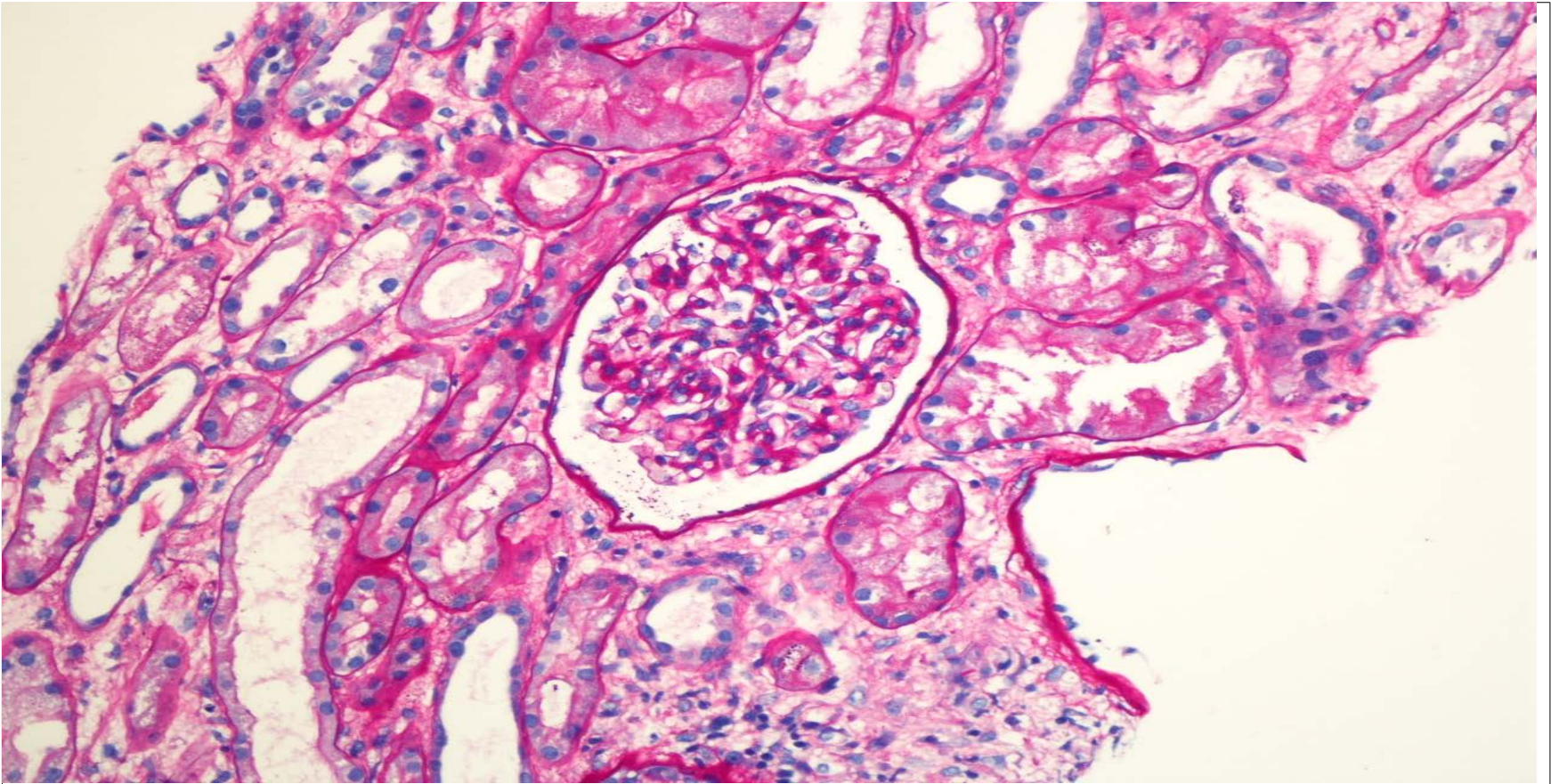
- Glomerulos de morfología conservada
- Dos glomerulos esclerosados



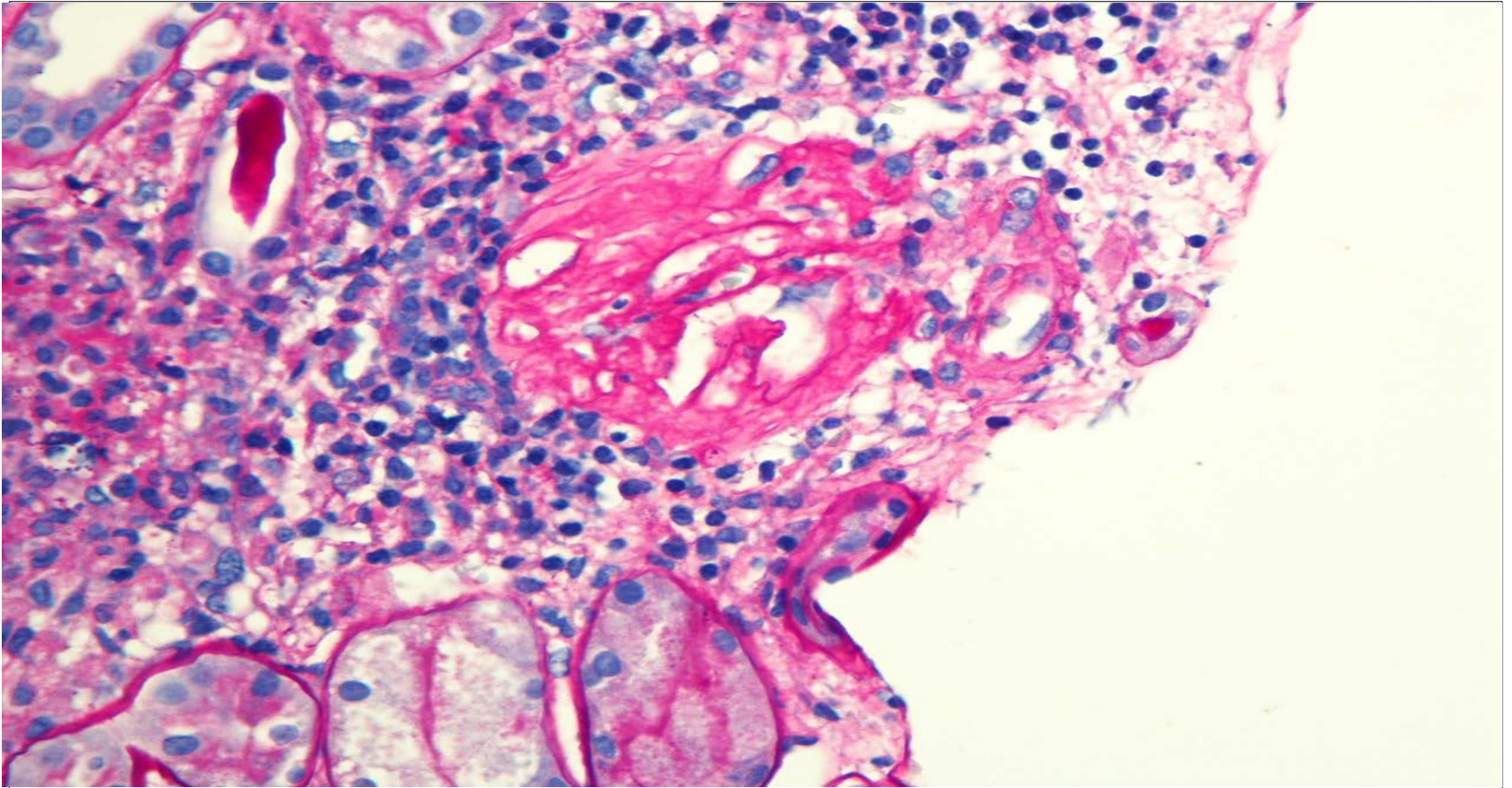
Biopsia renal



Biopsia renal



Biopsia renal



Diagnóstico

**-Compatible con nefropatía de cambios mínimos vs
Esclerosis glomerular focal y segmentaria**

Necrosis tubular aguda

**-Estudio inmunofluorescencia (IgG, igA, Ig M, C3,
C1q, Fibrinógeno,) negativo**

Diagnóstico diferencial

- Esclerosis focal y segmentaria
- Nefropatía de la preeclampsia

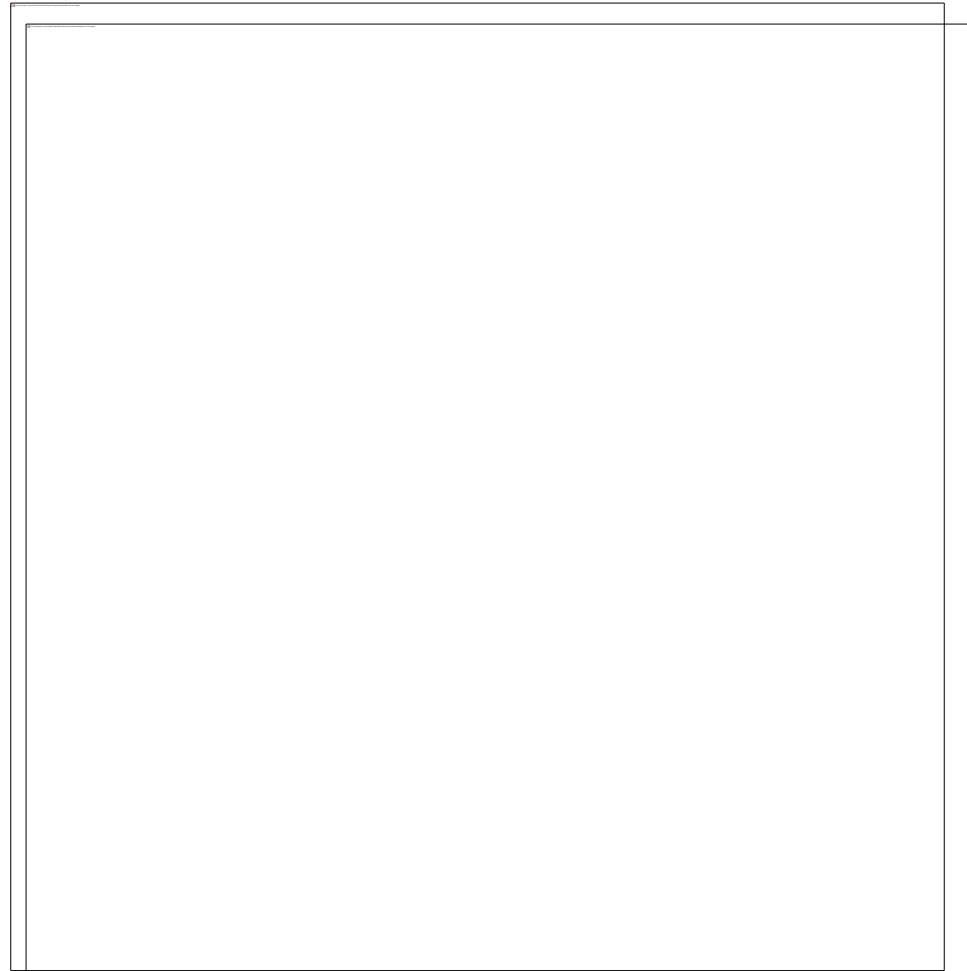
Esclerosis focal y segmentaria

- Esclerosis de algunos glomérulos
- Esclerosis de un segmento del glomérulo
- Depósitos de IgM/C3



Nefropatía de la preeclampsia

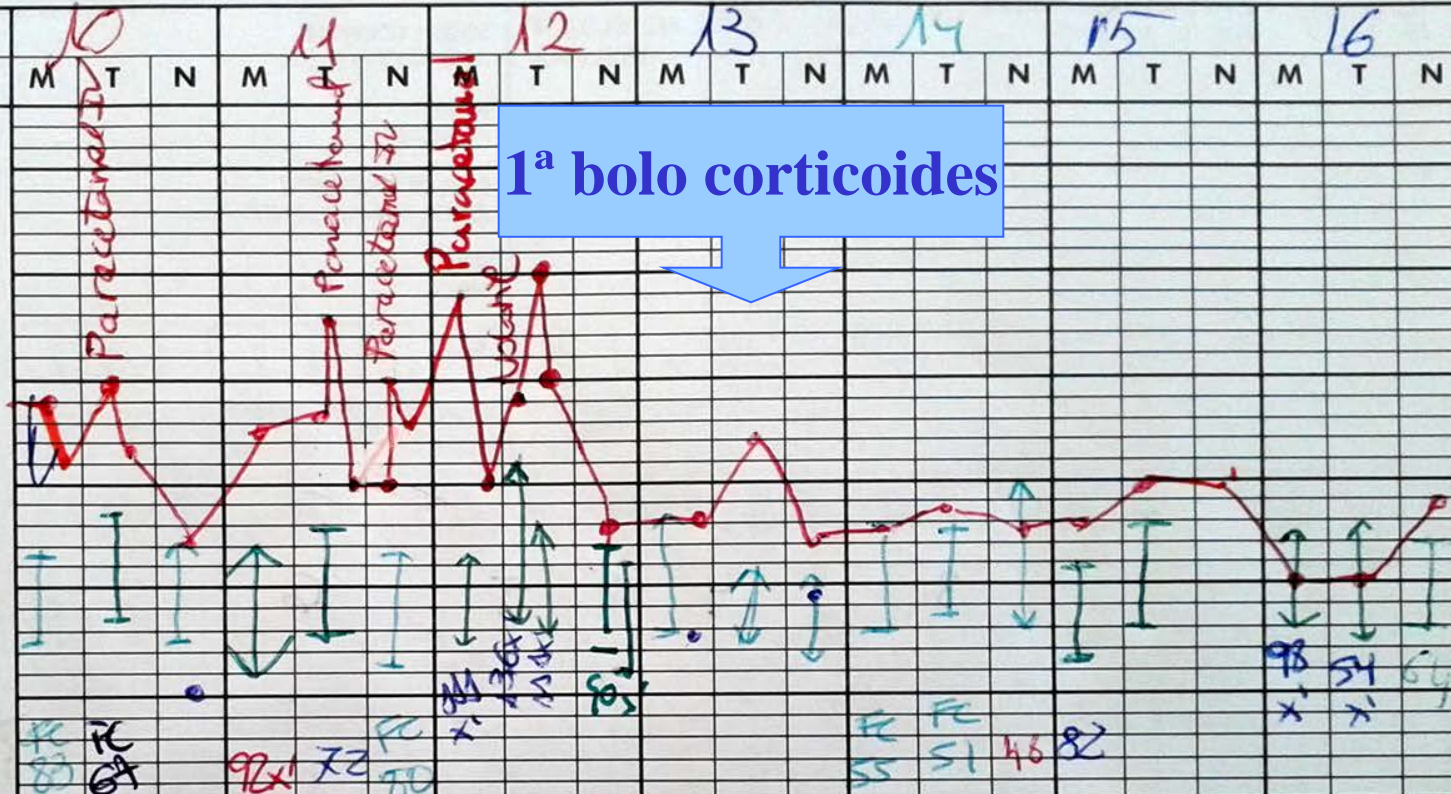
- Luces capilares obliteradas con células endoteliales hinchadas (endoteliosis)



FULL DE CONSTANTS / HOJA DE CONSTANTES

DATA / FECHA			10			11			12			13			14			15			16		
F.C.	T.A.	Temp	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N
175	300	40°C																					
150	250	39°C																					
125	200	38°C																					
100	150	37°C																					
75	100	36°C																					
50	50	35°C																					
F. respiratòria / F. respiratoria																							
P.V.C.			Sat	Sat	Sat																		
Pes / Peso			96% / 97% / 98%	96%	95% / 95%	94%	92%	96%	98%	97%	98%	98%	96%	100%	98%						99%	99%	
Dieta / Dieta			2l	2l		2l	2l	2l	3l	3l	2l	2l	2l	2l	2l			7l	2l			2l	
APORTACIÓ APORTE	Parenteral / Parenteral																						
	PESO →								80'300			80'800											
D N	Diüresi / Diuresis		2500			3000			1200+?			950			1000			500					1500
	Aspiració / Aspiración								Desde fai														
	Vòmits / Vómitos								2h a 24h														
	Deposició / Deposición					Si			Si			Si			Si			Si					NO

1ª bolo corticoïdes



EVOLUCIÓN

- A partir del 14/05/13 HTA moderada 150-140/90-100 mm Hg (¿corticoides?)
 - Calcioantagonistas y doxazosina neo
- Ganancia de mas de 20 Kg de peso y oliguria
 - El 16/05/13 se inició furosemida iv
 - Suspendida el 21/05/13 por ↑ progresivo de diuresis

EVOLUCIÓN

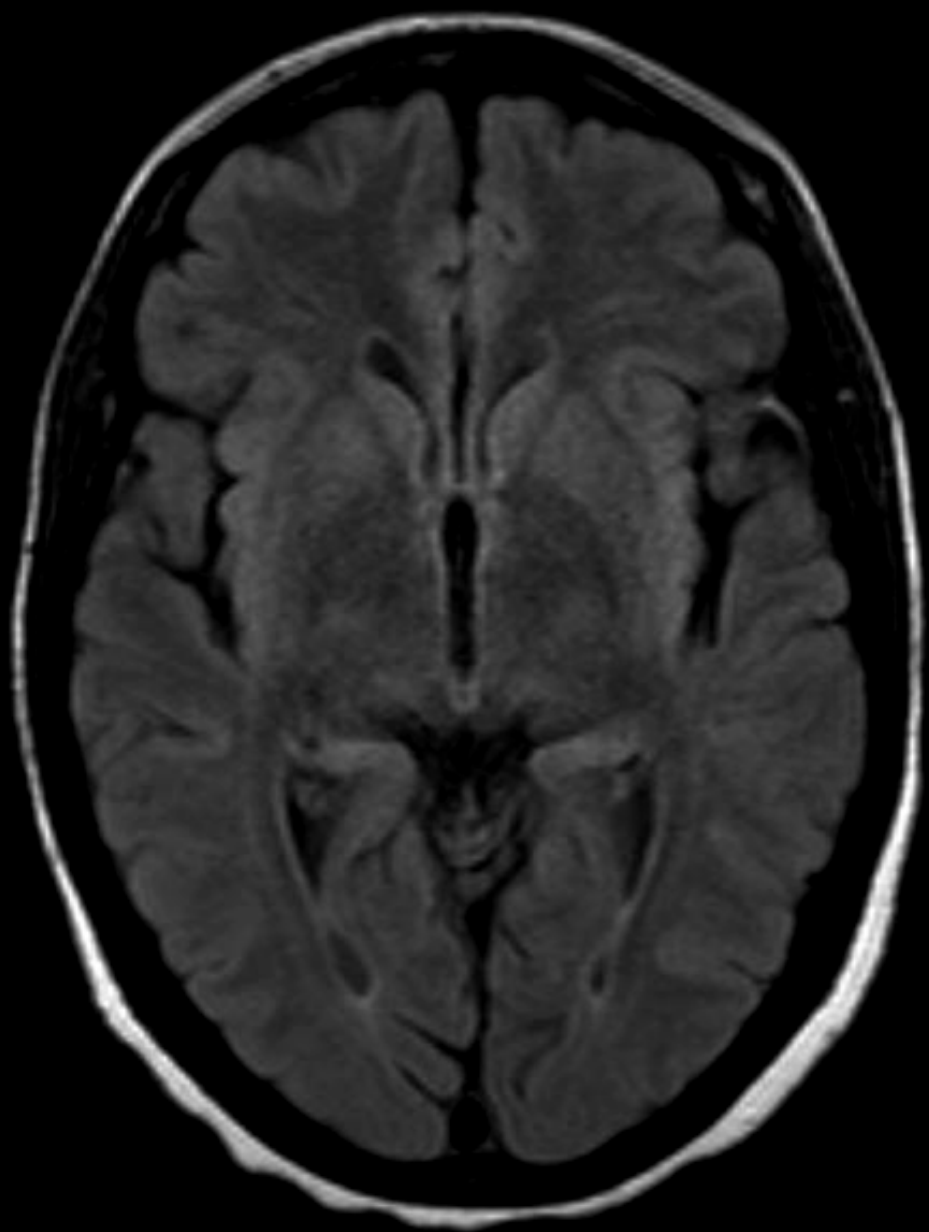
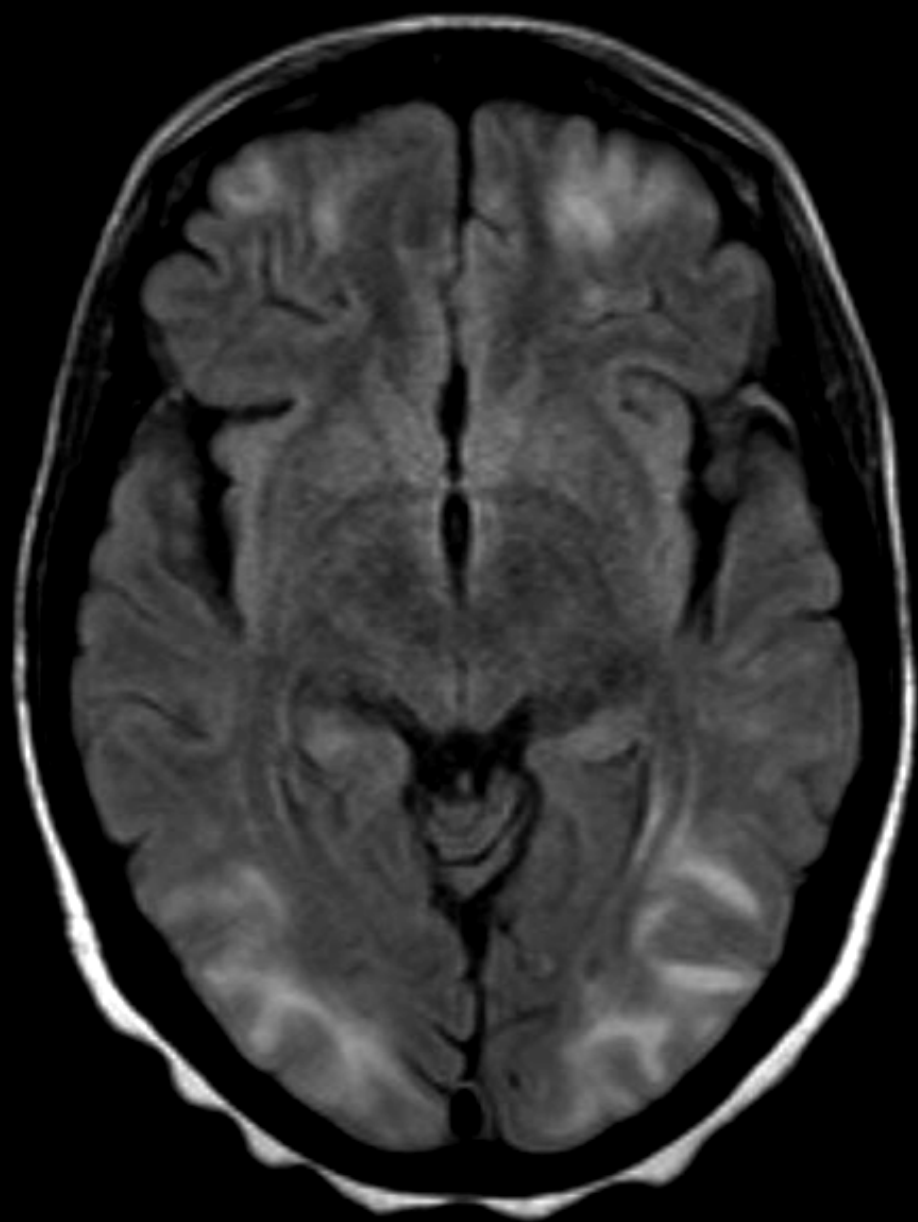
- El 22/05/13 amaurosis fugax bilateral y a continuación episodio de convulsiones tónico-clónicas de unos minutos cesando espontáneamente con recuperación neurológica completa
 - Ingresa en UCI
 - TA 140/60 mm Hg, FC 70 lpm, T^a 36.5°C
 - TAC craneal sin hallazgos
 - Tratamiento anticomicial con Keppra iv, 500 mgr/12h
 - Estable y asintomática sin nuevos episodios convulsivos y sin déficits neurológicos
 - A las 48 h de su ingreso en UCI se repite TAC:
 - Múltiples áreas subcorticales de baja atenuación de nueva aparición en ambos hemisferios cerebrales, que dado el antecedente clínico referido cabría considerar que se traten de lesiones isquémicas periféricas por afectación distal de pequeños vasos. No se observan hemorragias ni colecciones intra o extraxiales. La línea media aparece centrada y las cisternas basales preservadas. Talla ventricular y patrón de surcos acorde a la edad de la paciente
 - Se recomienda completar estudio con RM

EVOLUCIÓN

- HIC Neurología:
 - Mantener Keppra
 - RNM (27/05/13) Cambios de señal a nivel cortico-subcortical de ambos hemisferios cerebrales, que podrían estar en relación con encefalopatía hipertensiva sin descartar por completo lesiones isquémicas. Sutiles focos de alteración de la señal en el hemisferio cerebeloso izquierdo, inespecíficos.
 - Angio-RMN de polígono de Willis sin hallazgos significativos
 - Juicio clínico de leucoencefalopatía focal reversible
 - Mantener Keppra y nueva RMN en 2 semanas

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

- Entidad clínico-radiológica de presentación aguda o subaguda
- Los síntomas más frecuentes son: cefalea , vómitos, alteración del estado mental, disminución del nivel de conciencia, trastornos visuales y convulsiones
- La característica radiológica es la presencia de lesiones cerebrales reversibles que afectan predominantemente a la sustancia blanca de la regiones posteriores del cerebro de forma bilateral
- Se relaciona con edema vasogénico



PRES

Se asocia principalmente con HTA severa de rápido desarrollo y/o inmunosupresión

- Encefalopatía Hipertensiva
- Eclampsia
- Fármacos (Metotrexato, eritropoyetina, esteroides, IG, ciclosporina, tacrolimus)
- Transfusiones de sangre
- Crisis epilépticas prolongadas
- Insuficiencia renal (nefritis lúpica, glomerulonefritis aguda, síndrome hepatorenal)
- Enfer. Hematológicas (PTT, Síndr. Hemolítico-urémico, anemia cel. Falciformes)
- Conectivopatías y vasculitis (LES, PAN, Enfer. mixta, Esclerodermia, SH)
- Hipercalcemia, porfiria aguda

PRES

Asociado a HTA

- Vasoespamo en respuesta a un incremento severo y repentino de la t.art. sistémica originando hipoperfusión y áreas de isquemia y edema citotóxico y extracelular
- Pérdida de la autorregulación dilatación de las arteriolas y disrupción de la barrera hematoencefálica con edema vasogénico

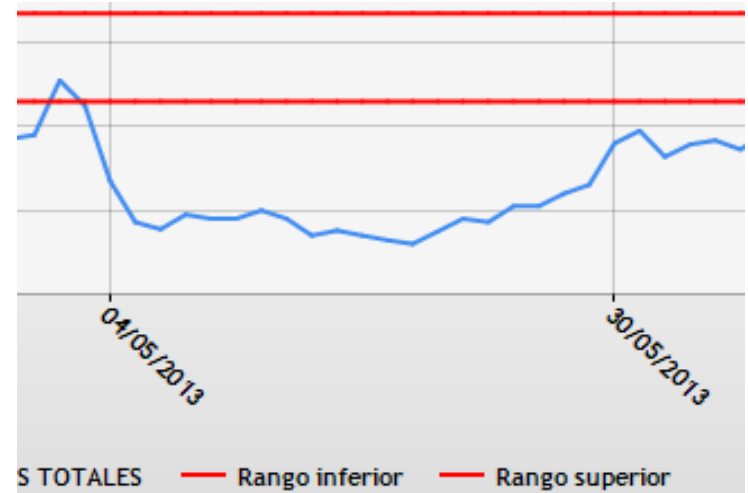
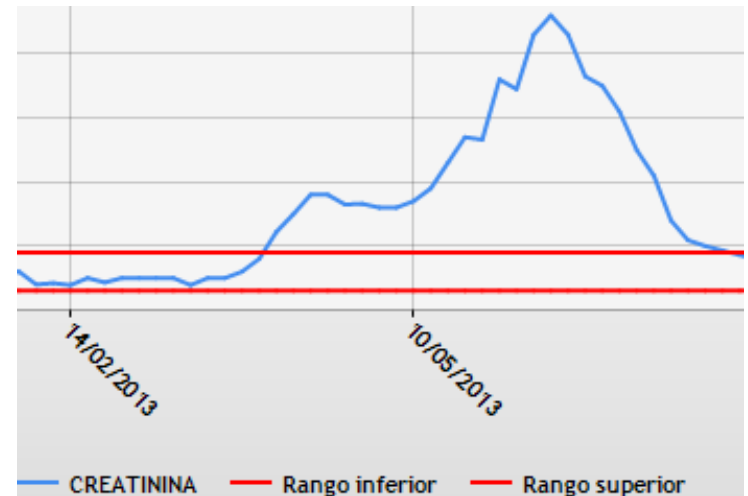
Asociado a inmunosupresores

- Efecto tóxico directo sobre el endotelio vascular, que origina vasoespamo y extravasación de líquido.

En la neurotoxicidad de algunos fármacos puede influir hipocolesterolemia, hipomagnesemia, tratamiento con dosis altas de esteroides

EVOLUCIÓN

- En UCI recibe 2 UCH (23 y 24/05/2013)
- Recuperación progresiva de función renal y de Pt
- Diuresis abundante con ↓ edemas y peso a 58.7 Kg
- Normotensa con carvedilol y amlodipino
- HBPM e Hydrea



EVOLUCIÓN

JUNIO-ACTUALIDAD

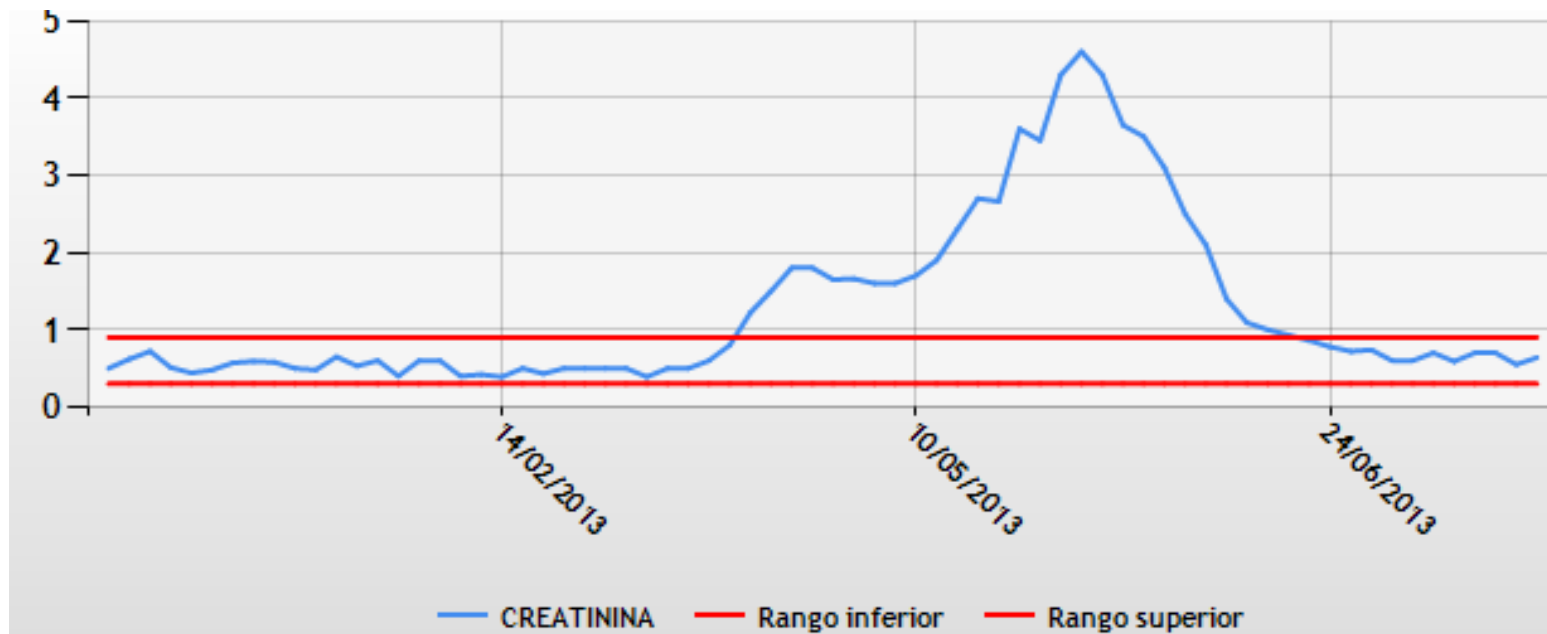
- Dolor coxo-femoral izquierdo
- Neuro:
 - RM cabeza 17/06/13, CONCLUSIÓN: Desaparición de las áreas de alteración de la señal cortico-subcortical en ambos hemisferios cerebrales y en el cerebelo, en probable relación con la resolución del síndrome de la leucoencefalopatía posterior reversible.
Únicamente persiste un foco de alteración de señal de la sustancia blanca subcortical frontal derecha, inespecífico
- Síndrome nefrótico

CASO CLINICO

Evolución

Fracaso renal agudo con recuperación completa de función renal

- Debut FRA el 3 mayo 2013: Crs 1.2 mg/dl.
- Inicio corticoterapia 13 mayo 2013
- Máximo Crs 4.6 mg/dl 18 mayo 2013
- Recuperación progresiva de función renal: Cr normal 0.8mg/dl 12 Junio 2013

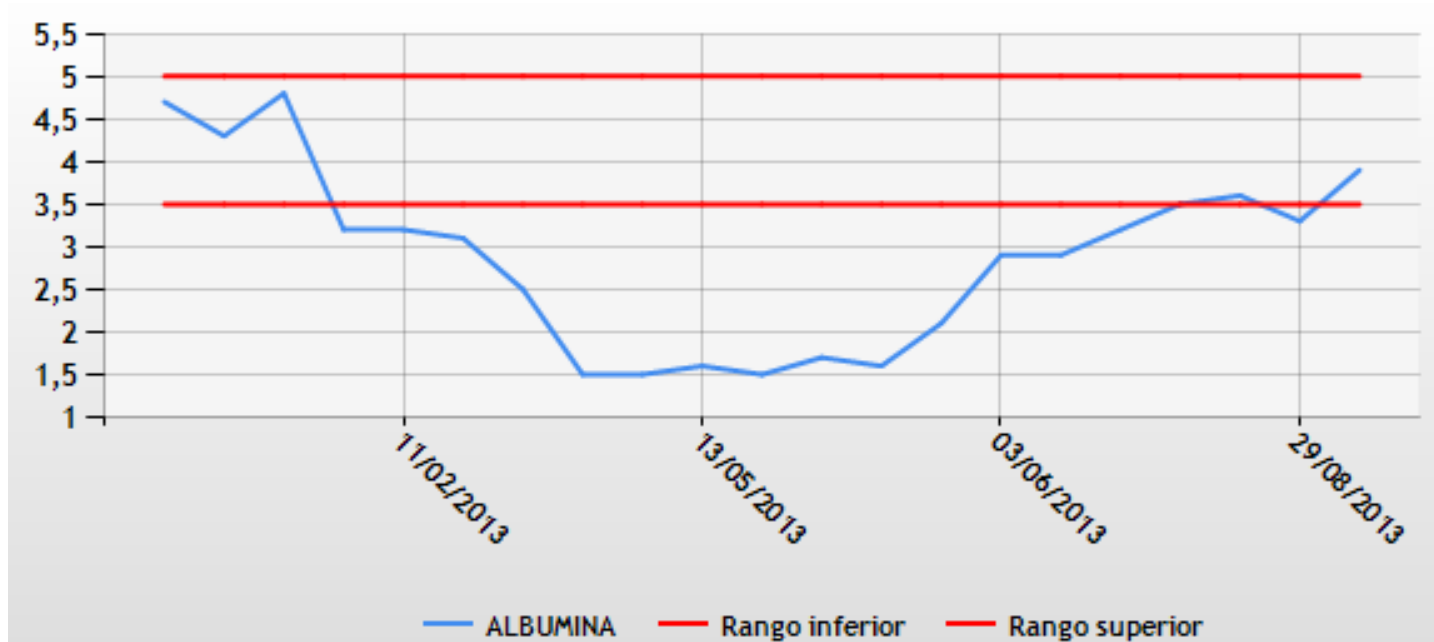


CASO CLINICO

Evolución

Remisión completa sérica del síndrome nefrótico:

- Normalización de concentración de albúmina sérica
 - Nivel mas bajo 1.5 gr/dl el 7 mayo 2013
 - Incremento progresivo hasta rango normal 3.5 gr/dl desde 24 Julio 2013

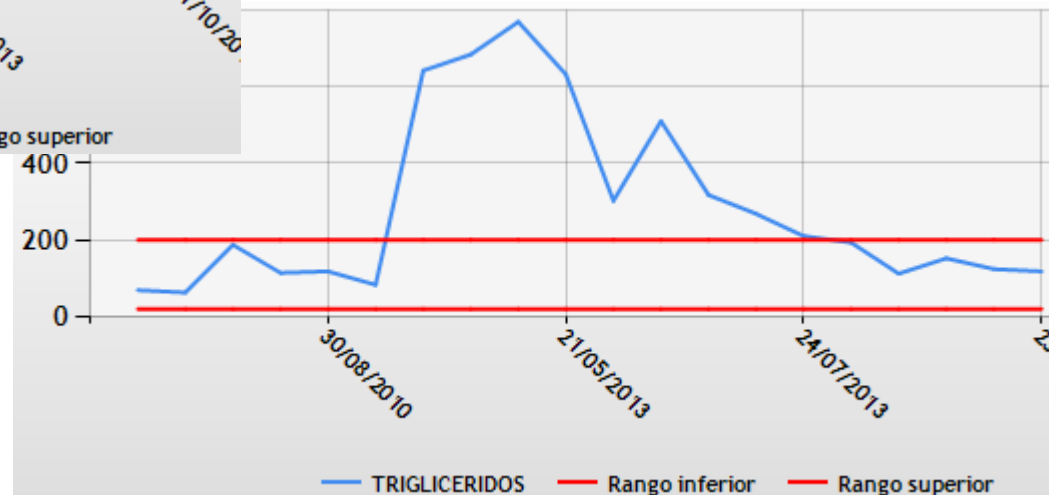
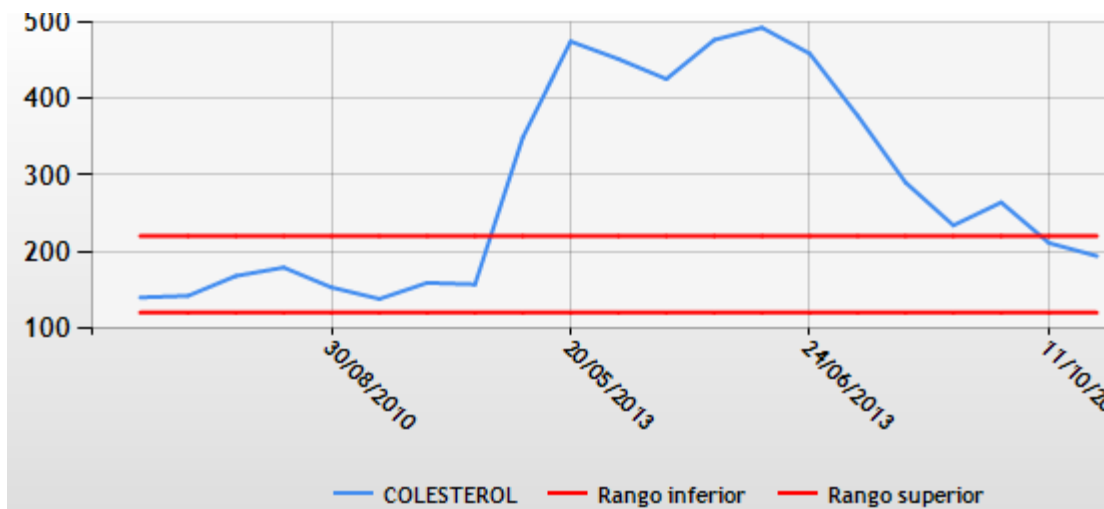


CASO CLINICO

Evolución

- Corrección de dislipemia:

- 20 mayo 2013: TG 763 mg/dl , Colesterol T 474
- 24 julio 2013: TG 200 mg/dl, Colesterol 377; 23 Octubre 2013: 197mg/dl



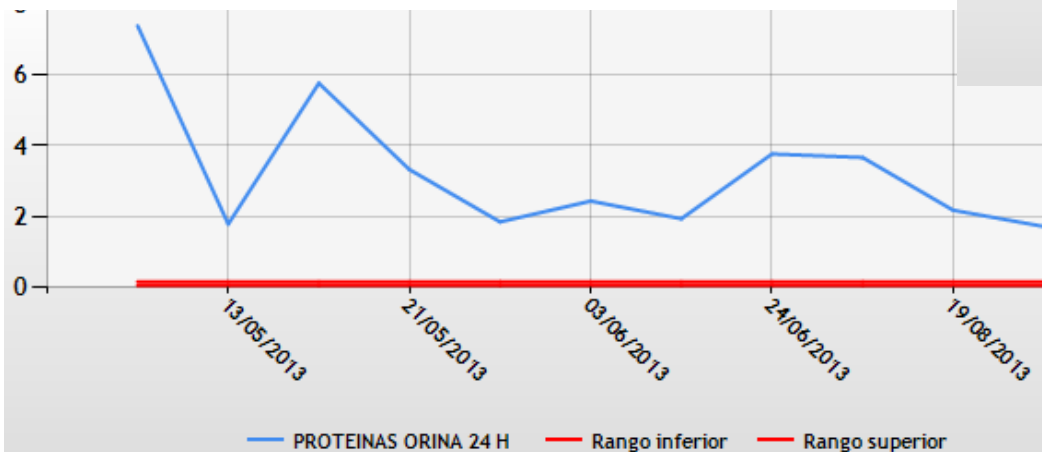
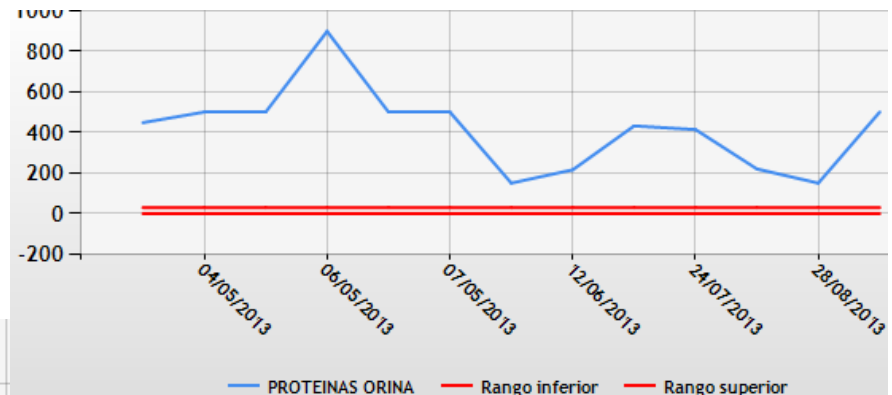
CASO CLINICO

Evolución

- Remisión parcial de proteinuria:

- Superior a 10gr/24h al inicio del tratamiento (13 mayo 2013), se objetiva remisión parcial progresiva durante los 4 meses de corticoterapia:

- 25 Septiembre 2013: 4.5 gr/24h
- 23 Octubre 2013: 3.2 gr/24h



CASO CLINICO

Evolución

- La persistencia de proteinuria, con recuperación de las alteraciones séricas del síndrome nefrótico, sugieren proteinuria residual favorecida por glomeruloesclerosis secundaria a drepanocitosis
- Tratamiento: ARA II para disminuir presión intraglomerular y reducir proteinuria
- Normalización de TA tras suspensión de corticoterapia

DCHA

Bipe



NEFROPATIA DE CAMBIOS MINIMOS (NCM)

- Nefropatía glomerular por lesión primaria de podocitos
- Clínica:
 - Síndrome nefrótico
 - En niños la NCM es la causa del 90% de Sme nefrótico en menores de 10 años.
 - En adultos jóvenes (15-40 años) es también frecuente
- Etiología :
 - Primaria: Debut brusco de sme nefrótico precedido en días o semanas por infección respiratoria o sistémica
 - Secundaria:
 - Anomalías genéticas: formas familiares de NMC
 - Drogas: AINES, cefalosporinas, ampicilina, rifampicina, litio, pamidronato
 - Neoplasias hematológicas. Linfoma
 - Infecciones: sífilis, TBC, micoplasma, equinococo, VHC, VIH
 - Otras: LES, sarcoidosis, Enf Graves, miastenia, Sme Guillen-Barré, cirrosis biliar

NEFROPATIA DE CAMBIOS MINIMOS

Patogenia

- Disfunción de linfocitos T que producen un factor circulante que aumenta la permeabilidad glomerular
- Papel coadyuvante de los linfocitos B. Eficacia terapéutica de inmunosupresores depletores de linfocitos B (rituximab)

NEFROPATIA DE CAMBIOS MINIMOS

Anatomia Patologica

- MO: Estructura renal normal
 - Glomérulos con luces capilares abiertas, grosor normal de la MBG, sin expansión ni hiper celularidad mesangial y sin focos de esclerosis
 - Diagnóstico diferencial con otros tipos de glomerulonefritis (GS focal y segmentaria) y la endoteliosis de la preeclampsia.
- IF: Ausencia de depósitos inmunes
- ME: Fusión de los pedicelos de los podocitos glomerulares

NEFROPATIA DE CAMBIOS MINIMOS IDIOPATICA

Tratamiento

- Corticoterapia
 - Prednisona oral 1mg/kg/día hasta remisión, máximo 4 meses
 - Retirada progresiva en 2-3 meses
 - Remisión en 90% adultos. Recaídas en 50-65%
- Ciclosporina o tacrólimus: en casos corticorresistentes (sólo 5-10%) o recaídas. Mantener 18-24 meses
- Ciclofosfamida en casos corticosensibles con recaídas frecuentes
- Rituximab si recaídas frecuentes a pesar de ttos previos.
- Si evolución tórpida repetir biopsia por posible progresión a GS focal y segmentaria o error diagnóstico previo.

CASO CLINICO

Diagnóstico

- Síndrome nefrótico secundario a nefropatía de cambios mínimos idiopática corticosensible, en fase de remisión completa sérica
- Glomeruloesclerosis secundaria a drepanocitosis, agudizada por la gestación y nefropatía de cambios mínimos, con proteinuria residual
- Fracaso renal agudo asociado al síndrome nefrótico y aminoglucosidos, con recuperación completa
- Leucoencefalopatía reversible

FIN