

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Insuficiencia Renal, ceguera congénita y epilepsia en una mujer de 28 años*

HISTORIA CLINICA

Mujer de 28 años que consulta por primera vez en 1963, a la edad de 6 años, por sarampión. Se consigna entonces "padres sanos, 4 hijos vivos, 3 de ellos con ceguera congénita incluida la paciente". Consulta por segunda vez en 1982 por un síndrome anémico de 5 años de evolución, que no respondió a sales de Fe. Se agrega el antecedente de una epilepsia desde 1975, con crisis de "petit" y "grand" mal. En tratamiento con anticonvulsivos desde hace 5 años (Rivotril, Fenitoína, Carbamazepina). Se comprueba una anemia megaloblástica. Un hemograma de control muestra leucopenia y trombopenia moderadas y un mielograma, hipoplasia medular. Se detecta además una insuficiencia renal (creatinina plasmática 2,1 mg% y clearance de creatinina 31 ml/min). La paciente era normotensa y el examen de orina normal. Se consigna el antecedente de que dos hermanos fallecieron por insuficiencia renal crónica. Una tomografía axial computada (TAC) informa riñones pequeños. En la evolución posterior des-

taca, anemia progresiva e intensificación de las crisis convulsivas. En junio de 1985 se practica una fístula arterio-venosa para un programa de hemodiálisis crónica. La rehabilitación es satisfactoria. Ingresa a la lista de espera del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile como receptora de trasplante renal de donante fallecido. En marzo de 1986 aparece un donante compatible (grupo sanguíneo y cross match negativo). Al ingreso su estado general es satisfactorio, algo enflaquecida. Presión arterial 140/90 Corazón: soplo sistólico de eyección grado II-III en mesocardio y ápex. Abdomen sin visceromegalia. Examen neurológico sin hallazgos significativos. El trasplante renal se efectúa el mismo día del ingreso sin inconvenientes. El tiempo total de isquemia del injerto fue de 8 horas. Se inició tratamiento inmunosupresor con Prednisona, Azathioprim y bolos de metilprednisolona. La evolución postoperatoria es satisfactoria con diuresis ascendentes. El día 18 de marzo, luego de una única diálisis postoperatoria, presenta crisis convulsiva generalizada. Se agregan ácido valproico y fenobarbital. Los cintigramas seriados muestran una buena perfusión del injerto renal. Al 8° día postoperatorio el clearance de creatinina es de 70 ml/min. Al 10° día postoperatorio presenta alza febril, se

*Hospital Clínico-Pontificia Universidad Católica de Chile.

compromete el estado general con mialgias generalizadas. El riñón trasplantado se palpa aumentando el volumen y sensible. La cintigrafía revela deterioro de la función renal. La ecografía descarta hidronefrosis y colección perirrenal. La radiografía de tórax es normal y los hemocultivos negativos. El cuadro es interpretado como un rechazo agudo. Se agrega metilprednisolona 1.000 mg diarios, intravenosos, por 3 días. Se agregan Penicilina y Cefazolina. Al 11º día postoperatorio aparece exantema máculo-papular, tipo morbiliforme, no pruriginoso y asociado a inyección conjuntival. Hay deterioro del estado general y compromiso de conciencia oscilante hasta el sopor, respuesta fotomotora ocular lenta, opsoclonus, hipotonía. No hay signos de focalización ni meníngeos. Presenta varios episodios de crisis convulsivas. El grave estado no permite practicar punción lumbar ni TAC. Aparece pancitopenia y ulterior agranulocitosis. El tratamiento inmunosupresor se suspende al 13º día postoperatorio. Se agrega falla respiratoria por lo que es intubada y conectada a ventilador mecánico. Hay acentuado compromiso hemodinámico refractario al aporte de volumen y drogas vasoactivas. Se encuentra un status epilepticus y requiere go-teo intravenoso de Pentotal. En este momento está en coma profundo. La función renal decayó rápidamente y se desestimó el apoyo con

diálisis debido a su estado crítico. Fallece a los 17 días del trasplante.

HLA

Receptor: A28 - B14 -B35 -DRw6 -DRw8

Donante: A2 - A3 - B14 - B35 -DR4 - DR5

COMENTARIO PRE-NECROPSIA

(Dr. Atilio Vaccarezza*)

El primer aspecto de interés de este caso que merece comentario es el diagnóstico de la nefropatía original. Destacan en esta paciente mujer una insuficiencia renal identificada a los 24 años de edad, que llega a la fase terminal en 4 años. Portadora de ceguera congénita y antecedentes familiares de dos hermanos que padecieron ceguera y fallecieron de insuficiencia renal. Estas características del cuadro clínico permiten proponer el diagnóstico de una nefropatía congénita, con toda probabilidad un síndrome de Alport.

La frecuencia de estas nefropatías congénita ha sido subestimada. Se han descrito lesiones compatibles con glomerulopatía familiar en el 70% de las biopsias renales de adultos con glo-

*Departamento Nefro-urología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

EXAMENES DE LABORATORIO RELEVANTES

EXAMEN	18.03.1986	01.04.1986
Hematocrito	21,5%	27 %
Hemoglobina	7,1 g%	9,5 g%
Leucocitos	11.400	500
Na	137 mEq/l	148 mEq/l
K	5,1 mEq/l	7,2 mEq/l
Ca	9,8 mg/dl	8,6 mg/dl
P	10,75 mg/dl	9,0 mg/dl
Nitrógeno ureico	76 mg/dl	sobre 100 mg/dl
Proteínas totales	6,8 g%	4,3 g%
Albumina plasmática	4,1 g%	2,6 g%
Bilirrubina total	0,1 mg/dl	1,9 mg/dl
FA	75 U/l	85 U/l
SGOT	108 U/l	236 U/l

merulopatías y en el 13% de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal secundaria a glomerulopatía. El síndrome de Alport es de transmisión dominante autosómica, ligada al sexo. Se caracteriza por la presencia de sordera neural. Defectos oculares son frecuentes, especialmente alteraciones de cristalino (lenticono bilateral anterior) y lesiones de la mácula retiniana. El síntoma de presentación clásico suele ser la hematuria aislada. Progresar a la insuficiencia renal crónica de los 20 a 40 años de edad. Se han descrito variantes con y sin sordera. En su patogenia se ha invocado una alteración metabólica congénita que afecta a la membrana basal glomerular con formación ulterior de auto-anticuerpos anti-membrana basal. Un defecto en el locus de una proteína estructural de la membrana basal, común en composición al glomérulo, cristalino y oído interno, explicaría el síndrome.

¿Cabe discutir otras nefropatías en el diagnóstico diferencial? Destacan hechos negativos, aunque no excluyentes, a saber la ausencia de hipoacusia y de hematuria. Cabría plantear una nefritis intersticial, pues la Fenitoína, que la paciente recibió durante muchos meses, puede producirla. No hay fundamentos clínicos para plantear otras nefropatías.

El segundo aspecto que merece comentario es la naturalza del cuadro que complicó el trasplante renal y causó la muerte.

Parece evidente la existencia de un cuadro infeccioso de aparición precoz y curso rápido, que coexiste con signos de rechazo. El tratamiento inmunosupresor es responsable de la alta incidencia de complicaciones infecciosas en el trasplante renal (40-80%).

El diagnóstico de rechazo se basa en los síntomas y signos clásicos: fiebre, retención hidrosalina, hipertensión arterial, dolor y aumento de volumen del injerto; muchas veces puede detectarse precozmente con algunos parámetros de laboratorio: ascenso de la creatinemia sobre 20% en ausencia de otros factores que lo compliquen. La ecografía seriada es de ayuda para apreciar el aumento de tamaño del riñón y la cintigrafía de útil información sobre la perfusión renal. Sin embargo, las alteraciones men-

cionadas son inespecíficas y habitualmente debe llegarse a la biopsia renal.

La situación más frecuente es la aparición de infección en relación con las altas dosis de corticoides. También puede ocurrir que la infección, especialmente por virus, puede gatillar la aparición de un rechazo, como podría plantearse en este caso. Se ha descrito un cuadro general característico de las infecciones en el receptor de un trasplante renal. Durante el primer mes las causas mayores de infección son las bacterias en la herida operatoria, pulmón, catéter intravenoso. Las infecciones oportunistas son raras en este período. La etapa más crítica y con mayor riesgo vital ocurre entre 1 y 6 meses post-injerto. Destacan la infección por citomegalovirus (CMV) y las oportunistas en general. En esta paciente el cuadro infeccioso se caracterizó por ser precoz. La ausencia de signos meníngeos no tiene valor diagnóstico si consideramos el acentuado compromiso de conciencia. El fondo de ojo no pudo realizarse por las alteraciones oculares. Me parece que habría sido útil la punción lumbar y una TAC.

Me parece razonable el diagnóstico de un cuadro viral con probable encefalitis, cuya etiología podría ser CMV. Sin poder descartarla me parece menos probable una infección bacteriana como hecho inicial. Un hemocultivo efectuado el día antes del fallecimiento fue positivo para *Enterobacter*. Puede traducir una sepsis sobreagregada, hecho no frecuente en las infecciones por virus graves en trasplantados. Las infecciones por CMV tienen una alta incidencia en receptores de trasplante renal. Es un virus DNA del grupo herpes. El 60-90% de los casos tienen evidencias clínicas y de laboratorio de infección. El virus puede estar latente y reactivarse por la inmunosupresión, o bien, adquirirse con el injerto mismo o por transfusiones. El síndrome clásico de tipo mononucleosis se caracteriza por fiebre, neumonitis, hepatitis, leucopenia, trombopenia y coriorretinitis. Habitualmente es de curso benigno. El compromiso neurológico es infrecuente y puede manifestarse como polineuritis aguda tipo Guillain-Barré o como una encefalitis. En la literatura se encuentra un informe de 8 casos de infección por CMV, todos de curso fatal en semanas. Se ca-

racterizan por importante compromiso de conciencia, convulsiones, falla hemodinámica refractaria, leucopenia y ausencia de títulos para CMV. Todas estas características las presentó esta paciente. Debe señalarse que otros virus del grupo herpes adquieren importancia en el trasplantado Epstein-Barr (herpes 4), Herpes simplex (herpes 1 y 2), Varicela-zoster (herpes 3). También adenovirus, virus de la hepatitis y Papovavirus. Este último ha sido destacado como el agente causal de leucoencefalitis multifocal. Consecuentemente, me parece mandatorio plantear en este caso un compromiso infeccioso del sistema nervioso central. Según la literatura, un 5-10% de los receptores de trasplante renal lo presentan, siendo una causa mayor de morbilidad y mortalidad. Se han descrito los siguientes tipos:

- encefalitis aguda por *Listeria monocytogenes*
- meningoencefalitis viral
- meningitis subaguda o crónica, habitualmente secundaria o *Cryptococcus neoformans*
- infección cerebral focal, comúnmente debida a infección metastásica por *Aspergillus*.

Salvo la encefalitis viral, las entidades nombradas no tienen asidero diagnóstico en este caso. La ausencia de compromiso pulmonar hace imposible la última condición. Sin el líquido céfalo-raquídeo ni la TAC la discusión se ve limitada.

DIAGNOSTICO ANATOMO PATOLOGICO

(Dr. Helmar Rosenberg*)

Nefronophthisis juvenil familiar (Figuras 1 y 2)
 Ceguera congénita (displasia reno-retiniana)
 Displasia cerebral cortical difusa con fibrosis leptomeníngea suprayacente.
 Rechazo agudo reciente del trasplante renal
 Aplasia de la médula ósea hematopoyética
 Necrosis hepatocelular multifocal extensa, reciente

*Departamento Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

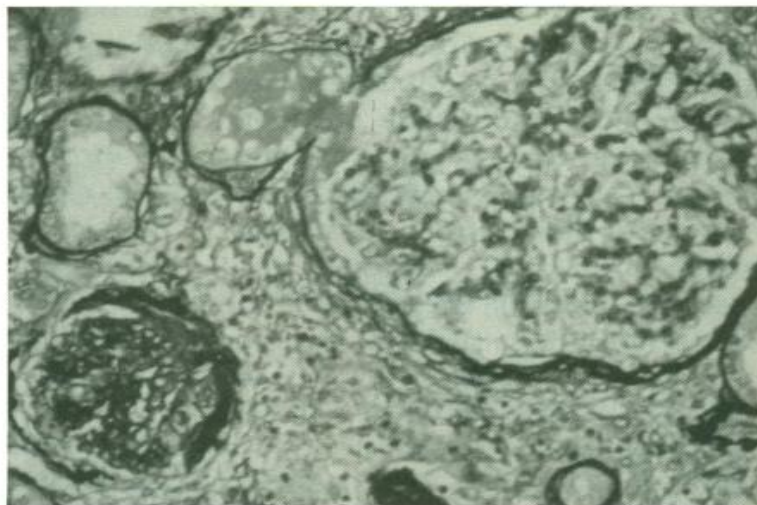


FIGURA 1: Riñón original de la paciente, que muestra un glomérulo obsoleto junto a otro bien conservado. PASM, $\times 200$.

Síndrome hemorragíparo (hemorragias mucosas y serosas)
 Embolias pulmonares de colonias bacterianas
 Quiste folicular ovárico derecho
 Apendicectomía

COMENTARIO

La enfermedad descrita corresponde a un subtipo de malformación renal con quistes medulares (enfermedad renal medular quística). Se distinguen dos grupos: a) el complejo de la nefronophthisis (nefronophthisis juvenil familiar, Fanconi 1951) en el cual la transformación quística afecta a los túbulos distales y colectores; es bilateral y se asocia a una fibrosis intersticial con atrofia tubular cortical; frecuentemente se asocia a malformaciones oculares, del esqueleto y fibrosis hepática. Pronóstico malo. b) el riñón en esponja medular Cacchi-Ricci, 1949; Lenarduzzi, 1939). Descrito por radiólogos italianos no siempre es bilateral ni difuso. Se observan pequeños quistes en la papila, frecuentemente con litiasis, aparece a los 50-60 años de edad y es a veces familiar. Pronóstico relativamente bueno.

El cuadro descrito no corresponde a un síndrome de Alport.



FIGURA 2: Microscopía electrónica del mismo, que muestra una estructura relativamente bien conservada, sin las alteraciones del síndrome de Alport. $\times 4.000$.

COMENTARIO POST-NECROPSIA

(Dr. Salvador Vial*)

El caso presentado tiene muchos puntos de interés y corresponde a una nefronofthisis, una nefropatía rara. Este caso nos permite discutir un punto que seguramente recibe poca atención de los médicos, a saber el de la toxicidad hepática de algunas drogas. Habitualmente uno piensa en los efectos favorables que co-

noce de las drogas y puede descuidar los aspectos negativos, que han influido tan importante-mente en esta paciente. Me parece asimismo que el caso debe ser completado con un estudio genealógico del grupo familiar dados los antecedentes. La nefronofthisis es una enfermedad que puede tener carácter hereditario y se han descrito formas recesivas y dominantes. Clínicamente esta enfermedad se caracteriza por evolucionar gradualmente a la insuficiencia renal. Aparecen inicialmente defectos de concentración con poliuria y pérdida de sal, sin importantes alteraciones del sedimento de orina. Esta enfermedad debe distinguirse de otras enfer-

*Departamento Nefro-urología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

medades quísticas de la médula ósea, como el síndrome de Cacchi-Ricci, que se acompaña generalmente de litiasis e infecciones urinarias. El 30% de estos enfermos puede tener hipertensión arterial concomitante. La paciente fue sometida a una biopsia renal en 1965, pero el resultado se desconoce. Debe destacarse que esta enfermedad afecta fundamentalmente a la médula renal, lo que dificulta el diagnóstico en la biopsia. Se han descrito casos de nefronofthisis asociada a otras malformaciones y algunos, como esta paciente, a epilepsia. Pero el aspecto que merece nuestros comentarios es el de la toxicidad hepática.

La existencia de un archivo de toxicidad de drogas permite al clínico consultarlo periódicamente ante la sospecha de un grave daño hepático por drogas. En este caso se ha revisado y encontrado que diversas drogas de las empleadas pudieron ser causantes de las lesiones hepáticas encontradas, que contribuyeron a la muerte. En el hígado centenares de drogas pueden causar daño. Generalmente aparecen estos efectos entre las 2 y 6 semanas, pero hay otras que producen efectos tardíamente como 6 meses después del uso de la droga. Esto dificulta enormemente relacionar el uso de determinada droga y el daño hepático. Las drogas hepatotóxicas tienen dos grandes formas (mecanismos) de producir el daño: por hepatotoxicidad o por hipersensibilidad. Esta reacción no tiene relación directa con la cantidad administrada. En los casos de acción tóxica se elevan las transaminasas, que permiten el diagnóstico, y disminuye la protrombina, que sirve como elemento pronóstico. El daño por hipersensibilidad puede ser directamente sobre las células hepáticas o sobre las células de los canalículos biliares (colestasia). La interacción de drogas favorece la potenciación del efecto tóxico al sumarse los efectos individuales y al dificultarse la excreción de otras drogas tóxicas. Un caso conocido es el de la interacción fenobarbital-álcohol. En este caso debemos considerar además del hígado que hubo un efecto tóxico sobre la médula ósea hematopoyética. La enferma tenía antecedentes de daño por Fenitoína. Si revisamos las diferentes sustancias que se usaron, varias de ellas son tóxicas. El fenobarbital puede produ-

cir daño hepático por hipersensibilidad y también anemia megaloblástica y neutropenia. Las benzodiazepinas puede producir, en casos aislados, neutropenia e ictericia, por daño celular y canalicular. La Carbamazepina produce agranulocitosis y trombopenia. En general, el daño es rara vez fatal. El Clonazepam produce exantema, hepatotoxicidad, anemia y trombopenia. La Fenitoína produce daño por hipersensibilidad con exantema morbiliforme, y lesiones hepáticas multifocales. La mortalidad por la hepatitis secundaria es de hasta un 50%, pero además produce trombopenia, leucopenia y pancitopenia. El valproato de sodio produce cambio mental, exantema, ictericia, coagulopatía y aumento de las convulsiones, como si se escaparan al tratamiento anticonvulsivo. El daño hepático es una necrosis difusa con acentuada elevación de las transaminasas. Se ha descrito que en algunas enfermedades congénitas el riesgo puede ser mayor y también que la interacción con el fenobarbital puede subir los niveles de éste hasta producir sopor. Se ha descrito también una acción tóxica sobre la médula hematopoyética. En esta paciente también se usaron esteroides anabólicos, que pueden producir alteraciones hepáticas con colestasia. La Azathioprim y la Cimetidina pueden producir también daño hepático mixto. Diferentes antibióticos, incluidas las cefalosporinas, pueden producir daño canicular y agranulocitosis y trombopenia. Pueden producir reacciones de hipersensibilidad semejantes a la de la penicilina, y a veces cruzada. Se han descrito reacciones tóxicas con la Ciclosporina, que en este caso no se empleó, pero también puede producir daño hepatocelular.

¿Cuál de todas estas sustancias es la responsable del daño hepático en este caso? No me parece que pueda considerarse la Fenitoína, pues al iniciarse el uso ya había leucopenia. De todas, el ácido valproico parece ser la más sospechosa.

En este caso no se encontraron virus ni signos de shock, de tal manera que la acción tóxica sobre el hígado puede ser secundaria a la combinación de las drogas mencionadas, especialmente ácido valproico.

¿Se necesitaba el trasplante? Mirando retrospectivamente, esta paciente que se encontraba desde hace un año en muy buenas condiciones de diálisis extracorpórea, parece no haber sido beneficiada con el trasplante renal. Tal vez la necesidad del uso de drogas anticonvulsionantes más las necesarias post-trasplante debió

considerarse de alto riesgo al discutirse la indicación del trasplante. En todo caso, debemos señalar que la paciente fue trasladada de Concepción para aprovechar la oportunidad de obtener un trasplante de donante fallecido, hecho que pareció promisorio a los médicos que la controlaban. □