

MEDICINA AL DIA

CONCEPTOS ACTUALES ACERCA DEL SINDROME NEFROTICO

- * Dra. Carmen Celia de Jesús
- ** Dr. Emilio Mena Castro
- *** Dr. Mariano Defilló Ricart

PRIMERA PARTE

El síndrome nefrótico es una entidad clínica caracterizada por: Edema; proteinuria mayor de 40 mg/hora/m² de S. C. o un mínimo de 3.0 g/día; hipoalbuminemia, con albúmina sérica menor de 2.5 g/dl. e hipercolesterolemia, con colesterol sérico por encima de 250 mg/dl.

El síndrome nefrótico puede ser la expresión clínica de un número importante de enfermedades renales primarias o enfermedades sistémicas con involucración renal. En la edad pediátrica, la mayor parte de los casos se deben a enfermedades glomerulares primarias con características histológicas particulares. El síndrome nefrótico primario o idiopático, que será el tema de discusión de la presente comunicación, puede presentarse como enfermedad congénita, como resultado de reacciones de hipersensibilidad, infecciones, agentes tóxicos o de factores hemodinámicos (Cuadro 1). Sin embargo, en la gran mayoría de los casos no puede establecerse la causa aparente.

El estudio morfológico de la biopsia renal, ha permitido distinguir las diferentes variedades histopatológicas de la enfermedad y ha contribuido significativamente al conocimiento de la historia natural de cada una de ellas, así como al pronóstico de las mismas. En el cuadro 2 se exponen los diferentes tipos de lesiones glomerulares asociados a SNI. Vale destacar que el síndrome nefrótico infantil o del primer año de la vida incluye algunos tipos histológicos o modalidades clínicas que no se observan en niños de más edad o en adultos, con mayor frecuencia tiene carácter familiar y en general tiene peor pronóstico.

INCIDENCIA

Se estima que la incidencia de SNI en la población pediátrica de los Estados Unidos, es aproximadamente 1.3 a 2.8 por 100,000 niños menores de 16 años. Alrededor del 80 por ciento de los casos revelan lesiones glomerulares mínimas (LGM) en estudio de la biopsia renal.

- * Ex-Residente Servicio Cardiología Hospital Infantil Robert Reid Cabral.
- ** Jefe Servicio Nefrología Hospital Infantil Robert Reid Cabral.
- *** Jefe Servicio Cardiología Hospital Infantil Robert Reid Cabral y Departamento Medicina Interna UNPHU.

ANATOMIA PATOLOGICA

SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO DE LESIONES GLOMERULARES MINIMAS (Nefrosis Lipoidea)

El término "Nefrosis Lipoidea" fue propuesto por Munk¹ para describir a un grupo de pacientes con proteinuria masiva y sin anomalías glomerulares a la microscopía de luz; los depósitos de material lipídico detectados en los túbulos proximales le confirieron el nombre. Es el tipo de lesión glomerular más frecuentemente observado en niños con SNI y se observa en aproximadamente el 80 o/o de los casos.

El SNI de LGM se caracteriza por tres hechos fundamentales: 1) — La biopsia renal muestra, a la microscopía de luz, glomérulos normales o con lesiones mínimas y a la microscopía electrónica, fusión de las prolongaciones citoplasmáticas (pedicelos) de las células epiteliales del ovillo glomerular; 2) — Los esteroides, generalmente producen remisión completa de la proteinuria; y 3) — Aunque un gran porcentaje de casos después de remitir experimentan recaídas, ningún paciente evoluciona a insuficiencia renal.

En la biopsia renal, con el microscopio de luz, se observan glomérulos normales o con cambios mínimos, los cuales se caracterizan por prominencia de las células epiteliales, con o sin engrosamiento de las paredes capilares o hiper celularidad mesangial segmentaria y focal (no más de tres células por espacio intercapilar de algunos glomérulos). Los túbulos proximales pueden contener depósitos finos de lípidos, los que son doblemente refráctiles. Ocasionalmente pueden observarse áreas focales con túbulos atróficos, membrana basal tubular engrosada y fibrosis intersticial. El microscopio electrónico, pone de relieve anomalías de las células epiteliales, las que son típicas, aunque no específicas del síndrome nefrótico de LGM,^{2,3}. Hay fusión de los pedicelos de las células epiteliales viscerales del ovillo glomerular, la membrana basal glomerular es de grosor normal, con cambios menores e inconstantes en su estructura. Los estudios de inmunofluorescencia no muestran depósitos de inmunoglobulinas ni de complemento en los glomérulos. Ocasionalmente se pueden detectar pequeñas cantidades de IgM en mesangio.

ESCLEROSIS GLOMERULAR SEGMENTARIA Y FOCAL

La esclerosis glomerular segmentaria y focal constituye

el segundo tipo histológico observado con más frecuencia en niños con SNI. Los hallazgos característicos con el microscopio de luz son lesiones focales de esclerosis hialina afectando un número variable de glomérulos, principalmente yuxtamedulares, con aumento de la matriz mesangial. La lesión de esclerosis abarca segmentos de tamaños variables del ovillo y su extensión puede variar de glomérulo a glomérulo. Cuando la enfermedad progresa se pueden encontrar glomérulos totalmente esclerosados. Las alteraciones tubulares son comunes y consisten en engrosamientos focales de la membrana basal tubular y atrofiás tubulares. El hallazgo de estas alteraciones tubulares en una biopsia que demuestre cambios glomerulares mínimos es muy sugestivo de esclerosis glomerular segmentaria y focal. A la microscopía electrónica, la mayoría de los glomérulos muestran fusión difusa o segmentaria de los pedicelos, especialmente en los pacientes con proteinuria masiva. En los glomérulos en que hay alteraciones a la microscopía de luz, se pueden encontrar depósitos electrodensos sub- endoteliales y mesangiales y áreas de esclerosis y colapso de los capilares glomerulares. Con la inmunofluorescencia se pueden detectar IgM y fracciones del complemento, principalmente C1q y C3, en una distribución granular o nodular en las áreas de esclerosis y en los capilares colapsados. Los glomérulos sanos tienen inmunofluorescencia negativa.

PROLIFERACION MESANGIAL DIFUSA

Alrededor de un 10 o/o de los casos de SNI presentan a la biopsia renal, proliferación difusa de las células mesangiales, sin engrosamiento de las paredes de los capilares del ovillo ni proliferación extracapilar^{2,4}. Su incidencia podría ser mayor en los hospitales de concentración, ya que los pacientes con proliferación mesangial difusa frecuentemente son resistentes al tratamiento con esteroides y es entonces cuando son referidos a los servicios especializados.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA (GNMP)

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), también conocida como glomerulonefritis mesangiocapilar, se caracteriza por un aumento prominente de la celularidad mesangial y extensión circunferencial del citoplasma de estas células hacia las paredes de los capilares periféricos del ovillo glomerular. Al microscopio de luz, estos cambios dan la apariencia de un engrosamiento y reduplicación de la pared, lo que le ha dado el nombre de GNMP^{5,6}. Para evitar la confusión del término GNMP con el de glomerulonefritis extramembranosa, que es una entidad diferente, actualmente se prefiere el nombre de glomerulonefritis mesangiocapilar. En la GNMP se observa disminución prolongada de los niveles séricos de complemento, por lo que algunos autores han empleado el término de glomerulonefritis persistentemente hipocomplementémica, para diferenciarla de la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica en la que la disminución del complemento sérico es transitoria. A la biopsia renal, muchos casos de GNMP muestran un aumento marcado de la matriz mesangial y una tendencia a formar nódulos centrolobulares, a esta variedad se le ha llamado glomerulonefritis lobular.

Recientemente, sobre las bases de los hallazgos ultraestructurales, la glomerulonefritis mesangiocapilar ha sido clasificada en dos tipos: El tipo I está caracterizado por la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y comple-

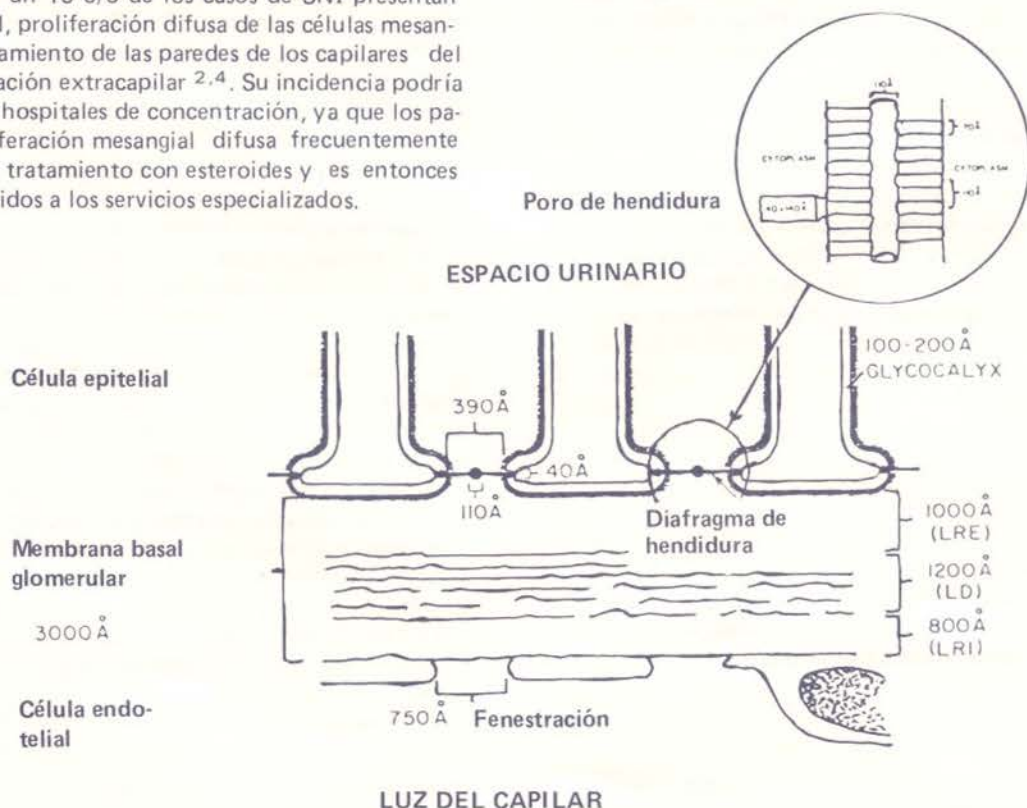


Fig. No.1: Representación diagramática de la microestructura de la pared de un capilar glomerular en el hombre. El recuadro muestra la microestructura del poro de hendidura de la membrana de una célula epitelial. De Rodewald y Karnovsky: J. Cell. Biol. 60:423, 1974.

LRI = Lámina rara interna; LD = Lámina densa; LRE = Lámina rara externa.

mentos de localización sub-endotelial y el tipo 2 caracterizada por la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y complementos muy electrodensos dentro de la membrana basal glomerular. Se le conoce entonces, como de tipo I o de depósitos sub-endoteliales y de tipo 2 o de depósitos densos.

Al microscopio de luz la principal característica de esta enfermedad es la proliferación de las células mesangiales con una tendencia variable a la expansión de la matriz mesangial. En algunas biopsias, la proliferación mesangial es obvia y se observa extensión circunferencial del citoplasma de las células mesangiales a las paredes de los capilares periféricos del ovillo glomerular. En algunos casos se puede encontrar infiltración de polimorfonucleares. La necrosis es rara, se pueden encontrar semilunas (proliferación extracapilar) focales y segmentarias en un 10-20 o/o de los casos, especialmente en el tipo 2. En el intersticio se puede detectar infiltración mononuclear, fibrosis y túbulos atróficos, particularmente en pacientes con disminución de la función renal. Ocasionalmente pueden encontrarse lipofagos (células espumosas) en el intersticio. Es importante señalar, que lesiones similares o idénticas a las descritas se pueden observar en la nefritis lúpica, la púrpura de Henoch-Schonleim, la nefrosis de la malaria, la nefropatía de la anemia falciforme, la nefritis por Shunt y en asociación con la infección a virus de la hepatitis B.

A la microscopía electrónica, la característica esencial es la extensión del citoplasma de las células mesangiales hacia las paredes de los capilares periféricos del ovillo, aumento de las células mesangiales y una tendencia excesiva a la formación de matriz mesangial. Se pueden reconocer las dos variantes ultraestructurales ya descritas.

En el estudio por inmunofluorescencia, se detectan depósitos de C₃ en una distribución granular, irregular a lo largo de las paredes de los capilares periféricos. Se puede demostrar la presencia de IgG e IgM en una distribución granular segmentaria en aproximadamente el 50 o/o de los casos, ^{7,8}. Los componentes iniciales del complemento, C₁q y C₄, se encuentran menos a menudo y ordinariamente su intensidad es débil cuando aparecen. Los antígenos relacionados con la fibrina, se pueden detectar en mesangio y en la cápsula de Bowman, sobre todo cuando hay semilunas.

GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA (Epi o Extramembranosa).

Este término se refiere a una entidad clínico-patológica comúnmente asociada a síndrome nefrótico. La designación de membranosa señala el engrosamiento difuso de las paredes de los capilares glomerulares. Originalmente se pensó que era la consecuencia de un aumento de material de la membrana basal glomerular, sin embargo, los demás sinónimos, epimembranosa, perimembranosa o extramembranosa, señalan el hecho real, el hallazgo de depósitos electrodensos de localización sub-epitelial, adyacentes a la membrana basal glomerular.

A la microscopía de luz se observa engrosamiento difuso y uniforme de las paredes de los capilares glomerulares, sin proliferación de las células endoteliales, mesangiales o epiteliales. La luz de los capilares es ancha y patente. La coloración de plata pone de evidencia la presencia de prolongaciones en forma de peine (spikes) de la membrana basal. Aún

con engrosamiento muy importante de la pared de los capilares glomerulares, las alteraciones tubulares son mínimas.

El tipo de lesión glomerular que caracteriza a esta entidad puede observarse además en enfermedades tales como lupus eritematoso sistémico, malaria, sarcoidosis, sífilis, lepra, etc.

Los hallazgos con el microscopio electrónico sirven para ampliar los observados con el de luz y pueden tener significación desde el punto de vista pronóstico. En los casos de poco tiempo de evolución la membrana basal puede verse normal en apariencia y grosor, pero pueden observarse depósitos sub-epiteliales de mayor electrodensidad que la lámina densa. Estos depósitos producen distorsión de los pedicelos. En los casos más avanzados, se observan proyecciones constituidas de mate similar al de la membrana basal, que corresponden a los "spikes" visto con el microscopio de luz empleando coloración de plata. A medida que la enfermedad progresa, los depósitos llegan a ser mayores y más heterogéneo y los pedicelos se observan muy distorcionados.

Los hallazgos a la inmunofluorescencia son típicos. Los depósitos de IgG están siempre presentes en una distribución granular uniforme, abarcando todas las asas capilares, pero respetando el mesangio. Los depósitos de IgM e IgA son escasos y los de C₃ tienen un patrón similar al de la IgG. Los antígenos relacionados con fibrina usualmente no son detectados.

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA FOCAL

La lesión glomerular proliferativa focal ha sido descrita ocasionalmente en pacientes con manifestaciones clínicas de síndrome nefrótico idiopático, ^{9,10}. Sin embargo, la glomerulonefritis proliferativa focal, se asocia con mayor frecuencia a síndrome nefrótico agudo o a proteinuria monosintomática.

SINDROME NEFROTICO INFANTIL

Lo que en la actualidad se reconoce como síndrome nefrótico infantil o del primer año de la vida, incluye algunos tipos histológicos y modalidades clínicas que no se observan en niños mayores o adultos, por lo que se ha tratado de justificar su estudio de manera independiente. Se presenta durante el primer año de la vida y en general se puede decir que tiene peor pronóstico que el que se presenta en edades posteriores.

En el Cuadro No.2 se presentan las diferentes modalidades histopatológicas del síndrome nefrótico infantil, el que puede ser primario o secundario a diversos factores.

El tipo finlandés o riñón microquístico es la variedad más frecuente, tanto en los países escandinavos como en otras partes del mundo. Se manifiesta por edema y proteinuria antes de los 2 meses de vida y en el 25 o/o de los casos desde el nacimiento, ¹¹. Es un trastorno hereditario, transmitido con carácter autosómico recesivo, para el cual no existe terapéutica efectiva y el pronóstico es fatal en la mayor parte de los casos antes de los 4 años, si el paciente antes no se ha beneficiado de un programa de diálisis o trasplante. Frecuentemente está asociado con prematuridad o peso bajo para la edad gestacional del paciente, la placenta es grande y

podría llegar a pesar más del 25 o/o del peso del producto. Son frecuentes las infecciones intercurrentes, las cuales ordinariamente son la causa de la muerte.

Los cambios patológicos visto a la biopsia renal son característicos y permiten la confirmación del diagnóstico. Se caracterizan por dilatación de los túbulos proximales, lo que le ha conferido el nombre de "riñón microquístico". Estas dilataciones quísticas pueden progresar con la edad. Posteriormente se observa fibrosis intersticial y glomerular progresiva. La mayoría de los pacientes con esta variedad de síndrome nefrótico evolucionan invariablemente a insuficiencia renal, pero la muerte sobreviene antes de los 2 años generalmente por infección y antes de que se haya desarrollado la insuficiencia renal.

El tratamiento es sintomático, recientemente Sudhir y cols.¹² han comunicado un caso de un niño con síndrome nefrótico tipo finlandés, demostrado tanto por microscopía de luz como por electrónica, que se recuperó, sin embargo, la madre del paciente había recibido dexametasona en los 6 meses previo al embarazo y durante las primeras 8 semanas de gestación. En conejos recién nacidos la administración prolongada de esteroides produce cambios quísticos en las nefronas de la zona sub-capsular. La diálisis y el trasplante parecen constituir la mayor esperanza en la actualidad para el control de estos pacientes.

La determinación en líquido amniótico de Alfa-fetoproteína, así como en el suero de la madre pueden ser de valor diagnóstico en este tipo de síndrome nefrótico,¹³ El hallazgo de niveles significativamente altos en una madre con el antecedente de haber tenido un hijo con síndrome nefrótico congénito sugiere fuertemente el diagnóstico. Esto permitiría establecer el diagnóstico prenatal en un niño que de todas maneras tiene muchas posibilidades de fallecer en caso de que el embarazo continúe su curso, lo que plantearía una alternativa diferente.

ESCLEROSIS MESANGIAL DIFUSA

Esta variedad de síndrome nefrótico del primer año de la vida es relativamente rara; fue descrita por Habib y Bois¹⁴ en 1973 y se caracteriza por esclerosis glomerular retráctil como característica fundamental. La mayoría de los casos fallecen en un período de 10 a 36 meses.

Los casos de lesiones glomerulares mínimas y los de esclerosis segmentaria no difieren de los observados a mayor edad. La mayoría de los que presentan LGM en la biopsia tienen carácter familiar y son resistentes al tratamiento con esteroides. Los pacientes con glomerulopatía extramembranosa, generalmente es secundaria a sífilis congénita, aunque se han descrito algunos casos de tipo primario.

FISIOPATOLOGIA

Se acepta generalmente que la alteración fisiopatológica fundamental en el síndrome nefrótico idiopático (SNI) es la proteinuria, debida a incremento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular. Desde 1961, Farquhar y Palade sugirieron que el aumento de permeabilidad era debido a trastorno en la organización macromolecular de la membrana basal glomerular. La observación de que la hemoglobina, con peso molecular de 65000, puede pasar a través del

capilar glomerular, mientras que la albúmina, con peso molecular de 68000 no lo hace, sugiere un límite de tamaño de las moléculas transportadas en condiciones normales.

Teóricamente, las tres capas que constituyen la pared del capilar glomerular, pueden constituir barreras para la filtración de proteínas. La capa endotelial de la pared de los capilares glomerulares es fenestrada, con espacio de 500 a 1000 Å de diámetro, mucho mayores que el tamaño de las proteínas plasmáticas; por lo tanto no constituye una barrera estricta para la filtración, aunque puede contribuir para determinar el área disponible total para que se lleve a cabo este fenómeno.

Para llegar al espacio urinario, las proteínas tienen que atravesar la membrana basal glomerular, con grosor de 2400 a 3600 Å en el adulto. Por microscopio electrónico, en la membrana basal glomerular se pueden distinguir tres capas: la lámina rara interna en el lado endotelial, la lámina densa en la parte media y la lámina rara externa inmediatamente por debajo del epitelio visceral (Fig. 1). Ambas láminas raras muestran pobre densidad electrónica y prácticamente ausencia de estructura. La lámina densa en cambio, está constituida por una gruesa malla electrodensa de finas fibrillas con diámetro que van de 12 a 100 Å. El análisis químico de la membrana basal glomerular normal purificada, muestra que esta malla se encuentra en un gel de glicoproteínas, parecidas antigénicamente al colágeno. Ultraestructuralmente no se han identificado poros en la membrana basal, con medidas fisiológicas que permitan su permeabilidad.

Las células epiteliales viscerales o podocitos, presentan prolongaciones citoplasmáticas hacia la membrana basal en forma de brazos, las que se denominan prolongaciones podálicas, estas se entrelazan entre sí con las prolongaciones de las células epiteliales adyacentes. Los espacios entre las prolongaciones podálicas se denominan poros de hendidura y contienen un puente paralelo a la membrana basal, en la parte adyacente a la lámina rara externa, denominado diafragma de hendidura (Fig. 1). En cortes perpendiculares, este diafragma se observa como una línea delgada con un punto central; tangencialmente se aprecia como un conjunto de barras alternas en relación al punto central, dando el aspecto de cierre de cremallera ("zipper"). Las áreas electrónlúcidas entre las barras tienen dimensiones de 50 a 120 Å en el humano. Las superficies de las prolongaciones podálicas y del diafragma de hendidura, están cubiertas por una capa glicoprotéica, el glicocalix, que contiene un denso paquete de filamentos de 12 a 25 Å de diámetro y esta cargado negativamente. Esta carga negativa probablemente sea debida a su contenido de sialoglicoproteínas. (Fig. 1).

Las evidencias actuales indican que en condiciones normales, la mayor parte de las proteínas plasmáticas, sobre todo las macromoléculas aniónicas, no pasan más allá del espacio intermembranoendotelial de la pared capilar, aunque es probable que en presencia de alteraciones del flujo sanguíneo el diafragma de la hendidura epitelial actúe como barrera secundaria al paso de algunas macromoléculas. En los casos con proteinuria de origen glomerular, aumenta el transporte de macromoléculas neutras como el Dextran o la Polivinilpirrolidona. Esto se ha relacionado con disminución de la concentración del polianión ácido siálico de la membrana basal glomerular y de la cantidad de sitios aniónicos de la pared capilar. Las principales evidencias que apoyan el signifi-

ficado de la carga eléctrica de las macromoléculas para su transporte glomerular son las siguientes: a)— El capilar glomerular normal se opone más al paso de macromoléculas aniónicas que a las neutras del mismo tamaño. b)— Las ferritinas cationizadas penetran más profundamente en el capilar glomerular normal que la ferritina aniónica. c)— Los animales de experimentación con proteinuria glomerular muestran mayor depuración del sulfato de dextran (aniónico) que los animales normales y d)— En las paredes capilares glomerulares de los casos con proteinuria glomerular, disminuye el número de sitios aniónicos que pueden ser coloreados con tinciones catiónicas. Por las evidencias anteriores, se ha concluido que la proteinuria se deriva del resultado neto del gran incremento de permeabilidad dependiente de cargas y la ligera disminución de la permeabilidad dependiente del tamaño.

Además de los cambios anteriores, en el SNI también se modifica la arquitectura normal de las prolongaciones podócicas y disminuye el número de hendiduras epiteliales, pero en el momento actual, no se comprende claramente la relación que existe entre todos estos cambios, así como tampoco cual es el fenómeno primario o causal.

Arisz y cols.,¹⁵ han sugerido recientemente la posibilidad de rupturas focales, estructurales o bioquímicas de la pared capilar, como evento primario para explicar la secuencia de hechos que llevan a la aparición de proteinuria de origen glomerular. En ratas nefróticas se observa aumento de permeabilidad de la membrana basal glomerular en los sitios con falta de recubrimiento glicoprotéico (glicocalix) de las células epiteliales, lo que se podría interpretar como ruptura bioquímica focal. A través de estas rupturas, las moléculas protéicas podrían llegar hasta el espacio urinario; esta "carga" protéica disminuiría el número de sitios aniónicos, disminuyendo la repelencia a las macromoléculas aniónicas. La pérdida progresiva de las cargas negativas de las paredes capilares produciría los cambios de la arquitectura normal de las prolongaciones podócicas y de los poros de la hendidura, con disminución de la conductividad hidrodinámica y de la velocidad de filtración glomerular. Sin embargo, a fin de regular la presión de filtración glomerular, se pueden echar a andar mecanismos secundarios como el sistema renina-angiotensina, las prostaglandinas y la presión oncótica del plasma, lo que compensaría esta situación.

Algunas observaciones han sugerido patogenia inmunológica para explicar el trastorno de permeabilidad de la membrana basal glomerular en el SNI. Esto estaría evidenciado por los hechos siguientes: 1)— remisión con esteroides y drogas inmunosupresoras. 2)— asociación con linfoma de Hodgkin y enfermedades atópicas. 3)— presencia de hipogammaglobulinemia con aumento de los niveles séricos de IgM, y 4)— recurrencia inmediata de la enfermedad original en algunos pacientes, después de trasplante renal.

Con relación a la posibilidad de patogenia inmunológica de tipo humoral, en el síndrome nefrótico de LGM, habitualmente no se observan depósitos glomerulares de inmunoglobulinas o complemento y los niveles séricos de complemento hemolítico son normales. El hallazgo de niveles séricos bajos de C3PA (Factor B) durante las recaídas, con normalización después de la remisión, probablemente sea debida a pérdidas urinarias. No ha podido precisarse el significado de la presencia de complejos inmune circulantes inespecíficos, detectados por Stuhlinger y cols. Todo lo anterior hace muy poco suges-

tiva la existencia de patogenia inmunológica de tipo humoral, por depósitos de complejos antígeno-anticuerpo en el SNI de LGM.

La observación de algunos casos asociados con enfermedades alérgicas-atópicas, como el asma bronquial, ha sugerido la participación de patogenia inmunológica por hipersensibilidad inmediata tipo IgE. Aunque se pueden encontrar niveles séricos altos de IgE, la mayor parte de las investigaciones al respecto han sido incapaces de demostrar esta inmunoglobulina en los glomerulos y no se ha podido aclarar si la atopía representa una condición predisponente o si el mecanismo alérgico está envuelto dentro de la patogenia misma de la proteinuria. El predominio de antígenos HLA-B12, encontrados por Thomson y cols.¹⁶, en pacientes con SNI corticosensible y problemas alérgicos, plantea la posibilidad de un factor genético asociado en este grupo de pacientes. Sin embargo, la rareza de casos familiares de SNI (2 o/o de los casos en niños) sugiere que los factores hereditarios no tienen mucha importancia en la mayoría de los casos.

En 1974, Shalhoub¹⁷, dió a conocer una hipótesis muy atractiva sobre la posible interrelación entre linfocitos T y el trastorno de permeabilidad de la membrana basal glomerular en la nefrosis lipoidea. Basado en la respuesta a la terapia, en la observación de casos asociados con linfoma de Hodgkin y en la detección de linfocitotoxinas c circulantes, planteó la posibilidad de un trastorno primario en la función de los linfocitos T con liberación de linfocinas tóxicas para la membrana basal glomerular. Como evidencias indirectas que apoyarían esta hipótesis estaría: a)— El aumento de permeabilidad vascular producido experimentalmente por Lagrue y cols.¹⁸, utilizando linfocina proveniente del sobrenadante de linfocitos de pacientes con nefrosis lipoidea. b)— la presencia de inmunidad celular en contra de antígenos provenientes de corteza renal humana de recién nacidos, demostrada por Mallick¹⁹ y otros autores con diferentes técnicas. c)— La demostración de Kallen y cols. sobre la activación del sistema plasmático generador de kininas durante las recaídas del síndrome nefrótico. d)— El efecto antilinfocítico de los glucocorticoides y de la ciclofosfamida. e)— La inhibición de la respuesta blastogénica de los linfocitos con el plasma de pacientes con SNI. f)— El hallazgo experimental de destrucción de células epiteliales renales con linfocitos de pacientes con SNI y g)— El informe de Giangiacomo y cols.²⁰, sobre la persistente disminución de los niveles séricos de IgG con aumento de IgM durante la remisión del SNI, sugiriendo un defecto primario en la conversión de IgM a IgG, la que es una función dependiente de los linfocitos T. A pesar de lo atractivo de la hipótesis, aún no se tienen pruebas concluyentes sobre el papel primario de la inmunidad celular y los linfocitos T en el desarrollo de la nefrosis lipoidea.

En la patogenia de la esclerosis glomerular segmentaria y focal, debido al colapso progresivo de los capilares glomerulares, se han implicado los siguientes factores: a)— Cambios estructurales de los podocitos; b)— Formación intraglomerular de fibrina y agregación plaquetaria y c)— Presencia de depósitos mesangiales e hipertrofia de la matriz mesangial.

La glomerulonefritis membranoproliferativa y la glomerulopatía extramembranosa son enfermedades mediadas por depósitos de complejos inmune a nivel de los capilares glomerulares.

En la patogenia de la nefrosis lipoidea parecen intervenir

numerosos factores. La presencia de factores circulantes asociados con respuesta inmunológica, especialmente aumento de IgE y alteraciones de linfocitos T, con producción de linfocinas que aumentan la permeabilidad vascular plantean estos caminos como las vías lógicas de investigación para llegar a conocer la causa y establecer tratamientos más apropiados.

El edema es el signo clínico más notable en el síndrome nefrótico y se relaciona con la retención de sodio y agua en el espacio intersticial. La salida de agua del espacio intravascular al intersticio se debe a diferencia entre la presión hidrostática por una parte y la presión oncótica más la presión tisular por la otra. La presión hidrostática favorece la salida de agua, mientras que la presión oncótica y la tisular se oponen a la salida de ésta. El retorno de este líquido hacia las vénulas del lecho capilar está disminuido en el edema nefrótico por la gran reducción de la presión oncótica, como resultado de la hipoalbuminemia. Sin embargo, el edema generalizado y la persistencia del mismo no se explican exclusivamente por la alteración de los mecanismos de Starling, ya que se ha descrito que pacientes con analbuminemia pueden no desarrollar edema y su volumen plasmático puede ser normal; por otra parte, es observación común que existen casos de SNI cuyo edema remite muy temprano durante el tratamiento con esteroides, aún antes de la desaparición de la proteinuria y cuando los niveles de albúmina sérica aún se encuentran reducidos.

Los mecanismos que intervienen en el desarrollo del edema en el SNI son en la actualidad motivo de controversias, habiéndose postulado que la disminución de la filtración glomerular es la causa del aumento de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal. Sin embargo, al medir la velocidad de filtración glomerular en pacientes con SNI se encuentra que es normal e inclusive puede estar aumentada; también se han comunicado evidencias que indican que el aumento en la reabsorción de sodio predomina en la porción ascendente del asa de Henle. Por otra parte, se ha demostrado que la contracción del espacio vascular constituye un estímulo para la secreción de aldosterona, la cual podría provocar aumento en la reabsorción distal de sodio. Diversos estudios han comprobado el aumento en los niveles séricos y urinarios de aldosterona en pacientes con SNI. Sin embargo, también se ha observado formación de edema en animales adrenalectomizados.

Existen datos experimentales que sugieren que el sistema renina-angiotensina puede ser una señal para la secreción de aldosterona. En los pacientes con SNI se ha demostrado un aumento de la actividad plasmática de renina durante las recaídas. Sin embargo, en estudios llevados a cabo en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y síndrome nefrótico se ha demostrado que aún cuando algunos de estos pacientes cursan con niveles plasmáticos elevados de aldosterona y renina la formación del edema ocurrió en otros pacientes que no presentaban esta elevación. Es posible que el aumento de la actividad de renina plasmática sea requerida en algunos pacientes edematosos para mantener la presión arterial, pero el aumento secundario de aldosterona no parece ser la causa primaria de la retención de sodio. La ausencia de respuesta al administrar antagonistas de aldosterona va a favor de que no sea el hiperaldosteronismo el mecanismo responsable primario.

En los pacientes con SNI se ha encontrado un aumento en los niveles séricos de hormona antidiurética (HAD) y la

acción de esta hormona puede provocar aumento en la reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo colector. El aumento de los niveles séricos de HAD en los pacientes nefróticos se ha asociado con la contracción del volumen plasmático y este hecho puede estar parcialmente relacionado con el desarrollo de hiponatremia y con la disminución en la depuración de agua "libre" de solutos observada en estos pacientes durante la recaídas.

Como se había señalado previamente, los diuréticos anti-aldosterónicos, cuya acción se realiza a nivel del túbulo distal, fracasan a menudo en producir diuresis en niños nefróticos con edema generalizado, fenómeno que pudiera explicarse por una disminución en la carga de sodio que llega a nivel del túbulo distal.

La inhibición de un "factor natriurético" pudiera jugar un papel importante en la formación del edema y su acción pudiera tener lugar a nivel del túbulo proximal. Knox y Ott,²¹ en perros con ahidremia, expandieron el volumen plasmático mediante la infusión de albúmina, observando natriuresis asociada a reducción del calcio iónico sérico, sin embargo, cuando infundieron albúmina más calcio, para evitar la reducción del calcio iónico, la natriuresis no se presentó. Como explicación a este hecho, propusieron que la natriuresis probablemente era provocada por aumento en la actividad de paratohormona secundaria a la hipocalcemia. Este hecho sugiere que la formación de edema probablemente esté relacionada con un factor hormonal retencionista de sodio que se inhibe al producirse hipocalcemia, permitiendo la natriuresis. Esta explicación podría sugerir el posible papel de la paratohormona como una hormona natriurética.

En conclusión, no se conoce con exactitud el sitio de máxima reabsorción de sodio que conduce a la formación de edema en el SNI. Es posible que en la formación del edema participen tanto factores hormonales como hemodinámicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Munk, F.: Die nephrosen. *Med. Klin.* 12: 1019, 1047, 1073, 1916.
- 2.— Habib, R., Klein Knecht, C. y Gubler, M. C.: The nephrotic Syndrome. In Royer, P.; Habib, R.; Mathieu, H.; Broyer, M.; y Walsh, A. (eds): *Pediatric Nephrology*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1974, p. 258.
- 3.— Lim, V. S., Sibley, R. y Spargo, B.: Adult lipid nephrosis: Clinicopathological correlations. *Ann. Intern. Med.* 81:314, 1974.
- 4.— Habib, R. y Klein Knecht, C.: The Primary Nephrotic Syndrome in Children. In S. C. Sommers (ed): *Pathology Annual*. Appleton-Century-Crofts, New York, 1971.
- 5.— Cameron, J. S., Glasgow, E. F., Ogg, C. S. y White, R.H. R.: Membrano-proliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementemia.
- 6.— Mandabekakis, N., Mendoza, N., Pirani, C. L. y Polta K. V.D.: Lobular glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Medicine* 50:319, 1971.
- 7.— Michael, A. F., Westberg, N. G., Fish, A. J. y Vernier, R. L.: Studies on chronic membranoproliferative glomerulonephritis with hypocomplementemia. *J. Exp. Med.* 134:208s, 1971.
- 8.— Westberg, N. G., Naff, G. B., Boyer, J. J. y Michael, A. F.: Glomerular deposition of properdin in acute and chronic glomerulonephritis with hypocomplementemia. *J. Clin. Invest.* 50:642, 1971.
- 9.— Heptinstall, R. H.: *Pathology of the kidney*, 2nd ed. Little Brown and Co., Boston, 1974.
- 10.— Heptinstall, R. H.: The present status of focal glomerulonephritis. In Kincaid-Smith, P., Mathew, T. H. y Becker, E. L. (eds):

Glomerulonephritis, Morphology, Natural History, and treatment, part I. John Wiley & Sons, New York, 1973, p. 287.

11.— Hallman, N., Norio, R. y Rapola, J.: Congenital Nephrotic Syndrome. *Nephron*, 11:101, 1973.

12.— Sudhir, K. A., Northway, J. D. y Vernier, R. L.: Congenital nephrotic Syndrome: Report of a patient with cystic tubular changes who recovered. *J. Pediatrics*, 95:265, 1979.

13.— Wiggelinkhuizen, I., Nelson, M. M., Berger, G. M. B. y Kaschula, R. C.: Alpha Fetoprotein in the antenatal diagnosis of the congenital nephrotic syndrome. *J. Pediatrics*; 89:452, 1976.

14.— Habib, R. y Bois, E.: Hétérogénéité des syndromes néphrotiques a debut précoce nourison (syndrome néphrotique infantile). *Helv. Paediatr Acta* 28:91, 1973.

15.— Arisz, L., Andres, G. A. y Brentjens, I. A.: The morphologi-

cal basis of the glomerular permeability to proteins. *La ricerca Clin. Lab.* 7:312, 1977.

16.— Thomson, P. D. y Cols. HLA Antigens and atopic features in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Lancet*. 2:765, 1976.

17.— Shalhoub, R. I.: Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*. 2:556, 1974.

18.— Lagrue, G. y Cols.: Lymphokines and nephrotic syndrome. *Lancet* 1:271, 1975.

19.— Mallick, N. P.: The pathogenesis of minimal changes nephropathy. *Clin. Nephrol.* 7:87, 1977.

20.— Giangiacomo, J. y Cols.: Serum Immunoglobulins in the nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 294:8, 1975.

21.— Knox, F. G., Cuche, J. L., Ott, C. E., Díaz-Buxo, J. A. y Marchand, G.: Regulation of glomerular filtration and proximal tubule reabsorption. *circulation (Suppl I)*. 36:107, 1975.