



CASOS CLÍNICOS

Esclerosis múltiple y síndrome nefrótico por enfermedad glomerular de cambios mínimos: coincidencia de dos enfermedades autoinmunes

O. Benítez, Ch. Magrans y B. González

Instituto de Nefrología. Ciudad de La Habana. Cuba.

RESUMEN

La coincidencia de dos o más enfermedades autoinmunes ha sido ocasionalmente reportada en los últimos años. Mostramos a continuación el caso de un paciente joven con diagnóstico de esclerosis múltiple quien siete meses más tarde presentó un síndrome nefrótico con recaídas frecuentes por enfermedad glomerular de cambios mínimos. El tratamiento con ciclosporina en dosis de 3,8 mg/kg/día asociado con 10 mg/día de prednisona durante 18 meses evitó la aparición de nuevas recaídas. La documentación e investigación de tales casos contribuirá notablemente a una mejor comprensión de la inmunopatogénesis de estas enfermedades.

Palabras clave: **Esclerosis múltiple. Síndrome nefrótico. Enfermedad glomerular de cambios mínimos.**

MULTIPLE SCLEROSIS AND NEPHROTIC SYNDROME IN MINIMAL CHANGE DISEASE

SUMMARY

The coinciding suffering of two or more autoimmune diseases has been occasionally reported during the last years. We report a multiple sclerosis case in a young male patient who presented minimal-change nephrotic syndrome with frequent relapses seven months later. New relapses have been prevented with cyclosporine therapy in a dose of 3,8 mg/kg bw/day associated to prednisone 10 mg/day during eighteen months. Documentation and investigation of such cases will help to the best understanding of the immunopathogenesis of those diseases.

Key words: **Multiple sclerosis. Nephrotic syndrome. Minimal-change glomerular disease.**

Correspondencia: Dr. Orestes Benítez Llanes
Instituto de Nefrología
Avda. 26 y Boyeros
10600 Ciudad de La Habana (Cuba)
E-mail: orestes.benitez@informed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM), representa la enfermedad neurológica primaria más común de adultos jóvenes¹, y un problema de salud de considerable significado, tanto para los individuos afectados² por esta entidad como para la sociedad³. Con una evolución a veces impredecible⁴, la predisposición genética parece ser un prerrequisito para el desarrollo de esta enfermedad⁵ además de que probablemente se requiere de otros elementos contribuyentes como son la exposición a uno o más agentes patógenos ambientales y el desarrollo de una respuesta inmunopatológica del huésped dirigida contra el SNC⁶.

De etiología comúnmente glomerular, el síndrome nefrótico (SN) es generalmente categorizado en formas primarias y secundarias, mostrando el primer término una vaguedad similar a las causas que lo originan, entre estas, la enfermedad glomerular por cambios mínimos (EGCM). Aunque se desconoce su patogenia, en los últimos años se han acumulado evidencias, aunque no concluyentes, de una disfunción del sistema inmunorregulador, implicando mayormente a la inmunidad mediada por células⁷. También en los últimos años se ha reportado la coincidencia de diferentes desórdenes inmunológicos en individuos que sufren algún tipo de estas enfermedades^{8,9}.

En este contexto, mostramos a continuación la historia clínica de un joven con diagnóstico confirmado de EM quien siete meses más tarde presentó un SN primario por EGCM.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón, de piel blanca y 20 años de edad, sin antecedentes familiares de enfermedad renal, que ingresó en servicio de neurología (octubre/99) porque desde hacía aproximadamente seis meses venía presentando «cansancio fácil», «problemas con la memoria», vértigos, dificultad para la visión de «algunos colores», especialmente el rojo, y «debilidad» progresiva en miembros inferiores. Al examen neurológico se constató: joven normotrófico, con dificultad para la articulación de la palabra (disartria), aumento del tono y disminución de la fuerza muscular en ambos miembros inferiores, hiperreflexia osteotendinosa (patelar, aquileo), signo de Babinsky bilateral. El resto del examen resultó negativo. Entre las investigaciones realizadas se constató que: el fondo de ojo, estudio de potenciales evocados (visuales, auditivos, somatosensoriales) y los exámenes químico y citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron normales. La electroforesis de inmunoglobulinas (gel de agarosa) del LCR: presencia de bandas oligoclonales y resonancia magnética nuclear donde: Se realizan cortes axiales con técnica de T2 y densidad de protones, RARE sagital, apreciándose lesiones hiperintensas, ovoideas, en parénquima cerebral, periventriculares y tallo cerebral confirmaron el diagnóstico presuntivo de EM. Se in-

dicó tratamiento con metilprednisolona 1.000 mg/día en tres dosis consecutivas, continuando luego con prednisona 60 mg/día durante dos semanas, procediéndose más tarde a su reducción progresiva, dejando una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. Permaneció ingresado por espacio de 30 días en el Centro Nacional de Rehabilitación donde recibió tratamiento rehabilitador evolucionando satisfactoriamente. Siete meses más tarde se transferido a nuestro servicio por reducción del volumen de diuresis y edemas generalizados. Al examen físico pudo constatarse además: Peso 68 kg, afebril, tensión arterial 140/90, frecuencia cardíaca normal. Los estudios realizados arrojaron: hemoglobina 160 g/l, hematocrito 049 l/l, leucocitos $11,1 \times 10^9$, velocidad de sedimentación eritrocitaria 95 mm/h, proteínas totales 41,1 g/l, albúmina 18,1 g/l, Electroforesis de proteínas: albúmina 17,02 g/l, alfa 1 globulina 1,06 g/l, alfa 2 globulina 16,12 g/l, beta globulina 4,8 g/l, gamma globulina 3,2 g/l. Proteinuria 24 horas 5,54 g, Addis: P 3,98 mg/min L 26.249/min H 10.208/min C 12.031/min, Urocultivos³ negativos. Colesterol 11,78 mmol/L. El resto de los análisis de química sanguínea (glicemia, creatinina, ácido úrico, TGO, TGP) y el estudio inmunológico (ANA, inmunocomplejos circulantes, complemento y dosificación de inmunoglobulinas) fueron normales. Las células LE³ y las determinaciones serológicas para los virus de hepatitis B y C fueron negativos. Ultrasonido renal: ligero aumento de la ecogenicidad de ambos riñones. Radiografía de tórax: reforzamiento de los hilios. Biopsia renal: 23 glomérulos de apariencia normal compatibles con EGCM. Los estudios por inmunofluorescencia no revelaron depósitos de inmunoglobulinas. Se inició tratamiento con prednisona vía oral, a la dosis de 1 mg/kg/día durante cuatro semanas, pasando posteriormente a 1,5 mg/kg en días alternos durante seis semanas y luego a la reducción gradual de la dosis hasta alcanzar los 10 mg/día, lográndose obtener una respuesta adecuada. Posteriormente presentó en un período de 10 meses tres episodios de recaídas por lo que se decidió imponer tratamiento con ciclosporina (Cy) en dosis de 3,8 mg/kg/día asociado a los 10 mg/día de prednisona, manteniendo esta terapia por espacio de 18 meses. Después de 3 años de evolución por consulta, la proteinuria en orina se ha mantenido negativa y las cifras tensionales y la función renal global permanecen normales. Desde el punto de vista neurológico no se ha apreciado un empeoramiento en la evolución de su enfermedad.

DISCUSIÓN

La presencia simultánea o consecutiva de enfermedades autoinmunes diferentes en un mismo paciente, han sido reportadas en la literatura con una frecuencia que pone en duda la posibilidad de que estas observaciones puedan ser atribuidas a la simple casualidad⁸⁻¹¹ y aunque aun no se ha esclarecido que pueden estas enfer-

medades tener en común, ellas continúan siendo agrupadas en la categoría de autoinmunes, reflejando con esto la existencia de una disregulación de la respuesta inmune que conduce a la autoagresión y finalmente al daño de los tejidos propios en las personas afectadas. El componente genético de estas entidades se revela por el elevado riesgo de desarrollar estas enfermedades portado por gemelos y hermanos de los individuos afectados¹². Recientemente se ha reportado que el gen P53, el cual induce la detención del ciclo celular y la apoptosis, se encuentra con frecuencia menos expresado en pacientes con enfermedades autoinmunes, sugiriendo que la autoinmunidad podría estar asociada con una tendencia a un ciclo y supervivencia aumentadas en células del sistema inmune¹³.

Nosotros preferimos no utilizar ciclofosfamida como tratamiento de las recaídas frecuentes al prestar especial atención al hecho de que se trataba de un adulto joven en el que la probable toxicidad gonadal debía ser evitada. Por otra parte, se conoce a través de estudios de experimentación que la ciclofosfamida es capaz de activar desórdenes inmunes. Estudios *in vitro* han sugerido una inhibición relativamente selectiva de un subgrupo de células T con función supresora¹⁴.

La respuesta favorable de nuestro paciente a la terapéutica empleada, se constató por el hecho de la ausencia de recaídas de ambas enfermedades (neurológica y renal) durante este período. La Cy, un inhibidor calcineurínico que actúa reduciendo la síntesis de IL-2 y por tanto atenuando la respuesta inmune, ha emergido en los últimos años como una importante droga en el tratamiento de los pacientes con recaídas frecuentes y esteroideos dependientes. Cerca del 80-85% de los pacientes responden a la Cy¹⁵ aunque algunos necesitarán de una pequeña dosis adicional de esteroides para mantener la remisión¹⁶. Este péptido antiinflamatorio, cuya eficacia en el tratamiento de la EM ha sido investigada^{17,18} se reconoce que provee un beneficio terapéutico (Tipo C). Sin embargo, la ocurrencia frecuente de efectos colaterales, especialmente la nefrotoxicidad, hace necesario valorar la relación beneficios-toxicidad potenciales. Algunos autores consideran que estos efectos son infrecuentes cuando se administra en dosis moderada y es monitoreada la concentración de la droga¹⁹. Se ha demostrado, que el riesgo de toxicidad por Cy es más alto en pacientes que mantienen una proteinuria en rango nefrótico, a pesar del tratamiento y/o cuando la duración de este sobrepasa los 24 a 36 meses²⁰.

Finalmente, deseamos destacar que la observación en pacientes de la presencia simultánea o consecutiva de enfermedades autoinmunes ha dejado de constituir una rareza, tal vez por una mayor disponibilidad de técnicas diagnósticas. De hecho, el reporte de tales casos así como su documentación e investigación contribuirá de forma notable a una mayor comprensión de la inmunopatogénesis de estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 359: 1221-31, 2002.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG: Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343: 939-52, 2000.
3. Amato MP, Battaglia MA, Caputo D, Fattore G, Gerzeli, Pitaro M: The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. *J Neurol* 249: 152-63, 2002.
4. Achiron A, Barak Y: Multiple Sclerosis from probable to definite diagnosis: a 7-years prospective study. *Arch Neurol* 57: 974-79, 2000.
5. Kenealy SJ, Pericak-Vance MA, Haines JL: The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 143: 7-12, 2003.
6. Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R, Ulmer H, Mayringer I y cols.: Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after first demyelinating event. *N Engl J Med* 349: 139-45, 2003.
7. Falk RJ, Jennette Ch, Nachman PH: Primary glomerular diseases. En: Brenner & Rector's The Kidney, 7ª ed., Brenner BM (editor) Philadelphia, WB Saunders, 1293-1380, 2004.
8. Drube S, Maurin N, Sieberth HG: Coincidence of myasthenia gravis and antiglomerular basement membrane glomerulonephritis: a combination of two antibody-mediated autoimmune diseases on day 15. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1478-80, 1997.
9. Mündlein E, Greten T, Ritz E: Graves' disease and sarcoidosis in a patient with minimal-change glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 860-62, 1996.
10. Campos A, Gieron MA, Gunasakeran S, Garin EH: Membranous nephropathy associated with multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 9(1): 64-66, 1993.
11. Henderson RD, Saltissi D, Pender MP: Goodpasture's syndrome associated with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 98: 134-35, 1998.
12. Maas K, Chan S, Parker J, Slater A, Moore J, Olsen N, Aune TM: Cutting edge: molecular portrait of human autoimmune disease. *J Immunol* 169: 5-9, 2002.
13. Liu Z, Maas K, Aune TM: Comparison of differentially expressed genes in T lymphocytes between human autoimmune disease and murine models of autoimmune disease. *Clin Immunol* 112: 225-30, 2004.
14. Taube D, Brown Z, Williams DG: Long term impairment of suppressor-cell function by cyclophosphamide in minimal change nephropathy and its association with therapeutic response. *Lancet* 1:235-238, 1981.
15. Niaudet P, Habib R: Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 5: 1049-56, 1994.
16. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM: Long term cyclosporin A treatment of minimal change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 8: 401-3, 1994.
17. Kappos L, Patzold V, Dommasch D y cols.: Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis: results of the German multicenter study. *Ann Neurol* 23: 56-63, 1988.
18. The Multiple Sclerosis Study Group: Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Ann Neurol* 27: 591-05, 1990.
19. Sorth SR, Ritz E: The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 338(17): 1202-11, 1998.
20. Ijima K, Hamahira K, Tanaka R y cols.: Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 61: 1801-05, 2002.