

Proteinuria masiva en las nefropatías intersticiales crónicas

A. BARRIENTOS, J. ARTEAGA, L. RUILOPE, J. M. ALCAZAR, V. GUTIERREZ MILLET, G. USERAS, J. NAVAS y J. L. RODICIO.

Servicio de Nefrología. C. S. 1.º de Octubre. Madrid.

RESUMEN

Dieciocho enfermos diagnosticados de nefropatía intersticial crónica, en ausencia de hipertensión arterial, tenían proteinuria en el rango del síndrome nefrótico. En todos ellos existía insuficiencia renal marcada; reflujo vésico-ureteral se encontró en el 33 %; infección urinaria apareció en el 66 %; bioquímica plasmática de síndrome nefrótico sólo se evidenció en un caso, a pesar del grado importante de las proteinurias en los restantes. La lesión histológica predominante a nivel glomerular fue esclerosis segmentaria o difusa. Este tipo de lesión no fue encontrada en cinco casos de nefropatía intersticial crónica que no tenían proteinuria ni insuficiencia renal. En la inmunofluorescencia se encontró en 7 casos C3, IgG e IgA a nivel mesangial y de asas periféricas. En dos casos se encontraron depósitos densos intramembranosos y subepiteliales en la microscopía electrónica.

La proteinuria importantes en las nefropatías intersticiales es más frecuente de lo que hasta ahora se pensaba y su patogenia no es clara.

Palabras clave: Proteinuria, nefropatía intersticial.

SUMMARY

Eighteen patients with Chronic Interstitial Nephropathy showed proteinuria in the range of the nephrotic syndrome. They all had clear-cut renal insufficiency. Vesico-ureteral reflux was found in 33 %, and 66 % showed urinary infection. Biochemical alterations in plasma characteristic of the nephrotic syndrome were evident in only one patient, in spite of the significant proteinuria in all the cases.

The most commonly found histological lesion in glomeruli was segmental or diffuse esclerosis. This kind of lesion could not be found in five cases of chronic interstitial nephropathy without proteinuria or renal insufficiency. In seven cases immunofluorescence showed C3, IgG and IgA in the mesangium and peripheral loops. In two cases electronic microscopy revealed dense deposits of intramembranous and subepithelial location.

Significant proteinuria in interstitial nephropathy is more frequent than commonly reported. Its patogenia remains to be clarified.

INTRODUCCION

La aparición de proteinuria en el rango del síndrome nefrótico se ha considerado clásicamente, y se sigue pensando actualmente, que es expresión de afectación glomerular, ya sea por una glomerulonefritis primitiva o en el seno de enfermedades sistémicas. Al mismo tiempo, es un concepto generalizado que las pielonefritis crónicas o nefropatías intersticiales crónicas no tienen dentro de su espectro de manifestaciones clínicas al síndrome nefrótico y a la proteinuria importante. De hecho, en las clasificaciones

que en los libros de texto se hace del síndrome nefrótico, no es usual que se incluyan las nefropatías intersticiales crónicas¹⁻³. Ultimamente, sin embargo, por el contrario, existe una nueva corriente de opinión en el sentido, de que las nefropatías intersticiales ya agudas, y sobre todo crónicas, pueden manifestarse con proteinuria importante⁴⁻⁸.

Presentamos 18 enfermos con nefropatías intersticiales crónicas, en las cuales la proteinuria masiva en el rango del síndrome nefrótico no asociada a hipertensión arterial o a enfermedades sistémicas, es un rasgo descollante. En ellos existe en la microscopía

óptica, hechos diferenciales con respecto a otros casos se nefropatía intersticial sin proteinuria. Así mismo, en algunos de ellos hemos encontrado alteraciones en la microscopia electrónica y en la inmunofluorescencia que no hemos visto en los casos no asociados a proteinuria masiva.

MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado 18 enfermos diagnosticados de nefropatía intersticial crónica (NIC) por los criterios radiológicos de Hodson y que al mismo tiempo cumplan los siguientes requisitos: proteinuria de 24 horas superior a 3,5 gr; exclusión de enfermedades sistémicas (diabetes, amiloidosis, etc...) que pudieran producir afectación glomerular y proteinuria *per se*. En cada caso se recogió de la historia clínica, edad, sexo, creatinina sérica, proteinograma e inmunoelectroforesis en sangre y orina, así como cistografía. En aquellos casos en que no se dispuso de histología renal se hizo biopsia rectal en un intento de descartar amiloidosis.

En 9 casos se dispuso de tejido renal que fue procesado para microscopia óptica, inmunofluorescencia y microscopia electrónica. Para estudio microscópico óptico el material fue fijado en formol al 10 % incluido en parafina, y se practicaron las siguientes tinciones: hemetoxilina-eosina, PAS, plata metenamina y tricrómico de Masson.

El tejido seleccionado para microscopia electrónica fue fijado en solución de Karnovsky, postfijado en tetraóxido de

osmio tamponado con cacodilato. La inclusión se realizó en Epon 812 y los cortes finos fueron teñidos con acetato de uranilo y citrato de plomo.

En el tejido renal de otros cinco enfermos con nefropatías intersticiales no asociadas a proteinuria, en el rango de la arriba reseñada, y que tuvieron que ser nefrectomizados parcial o totalmente, se efectuaron las mismas técnicas de estudio anatomopatológico ya especificadas.

RESULTADOS

La edad de los pacientes osciló entre 18 y 76 años, con una media de 44 ± 18 (Tabla II). De ellos 13 eran varones y 5 hembras. Reflujo vesicoureteral lo encontramos en 6 casos, lo que supone un 33 % (Tabla I). El estudio electroforético de la proteína en orina mostró en todos los casos que la albúmina era superior al 60 %. Infección urinaria objetivada por cultivo de orina positivo lo encontramos en 12 casos, lo que constituye un 66 %. Síndrome nefrótico bioquímico con hipoproteinemia, hipoalbuminemia, etc..., sólo lo encontramos en un caso con un sustrato anatomopatológico de glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II.

Si bien no hemos medido individualmente la velocidad de progresión de la insuficiencia renal en cada

TABLA I
DATOS CLINICOS DE 18 ENFERMOS CON NIC Y PROTEINURIA MASIVA

Caso	Crs	RVU grado	Cultivo orina	Proteinuria g/24 h.	M. Óptica	Histología Inmuno	M. electrónica
1	2,7	No	—	5,5	—	—	—
2	4,0	Sí (III)	(+)	10,0	Esclerosis segmentaria. Ligera proliferación de células mesangiales	IgG, C3	Depósitos vesiculares extramembranosos. Depósitos densos en membrana basal de cápsula de Bowman
3	9,0	Sí (III)	(+)	7,6	—	—	—
4	2,8	No	(+)	3,6	—	—	—
5	3,0	No	(+)	5,2	—	—	—
6	6,5	No	(+)	4,4	Esclerosis segmentaria	—	—
7	4,0	Sí (III)	—	8,2	—	—	—
8	2,7	No	(+)	6,7	Esclerosis segmentaria con leve moderada proliferación de células mesangiales	—	—
9	6,1	No	—	5,5	Esclerosis segmentarias	C3 en asas	—
10	7,8	No	(+)	5,9	Esclerosis segmentaria moderada proliferación de células mesangiales	C3	—
11	10,9	Sí (III)	(+)	5	Esclerosis segmentaria con ligera proliferación de células mesangiales	—	—
12	9,0	No	(+)	4	—	—	—
13	9,5	Sí (III)	(+)	6	—	—	—
14	2,5	No	(-)	10	GN membrano proliferativa tipo II	IgG y C3	Depósitos densos intramembranosos
15	4,0	No	(-)	5	Esclerosis segmentaria	—	—
16	4,5	Sí (III)	(+)	4,2	—	—	—
17	5,7	Sí (III)	(+)	3,8	Esclerosis segmentaria y moderada proliferación de células mesangiales	IgG, C3, C4	—
18	3,4	No	(+)	7,3	—	—	—

TABLA II

DATOS CLINICOS MEDIOS EN LOS 18 ENFERMOS CON NIC y PROTEINURIA MASIVA

Varo- nes	Hem- bras	Edad media	R.V.U.	Creatinina sérica media	Infección urinaria
13	5	44 ± 18	33 %	5,36 ± 3,54 mg % *	66 %

* media ± DS
R.V.U. Reflujo vesicoureteral.

caso, porque la mayoría de los enfermos fueron vistos por primera vez cuando ya existía proteinuria masiva desconociendo cuando apareció ésta, sí podemos afirmar que aún con grados avanzados de insuficiencia renal y gran proteinuria, hemos seguido a varios enfermos con evolución muy lenta de la enfermedad renal. Otros han evolucionado más rápidamente, sin embargo es difícil poder afirmar con nuestros datos que la proteinuria es un signo de mal pronóstico en cuanto a evolutividad de la insuficiencia renal se refiere.

La media de la creatinina sérica, en el momento en que vimos a los enfermos con proteinuria, fue alta 5,36 ± 3,54, con un espectro que iba entre 2,2 y 15 mg. %.

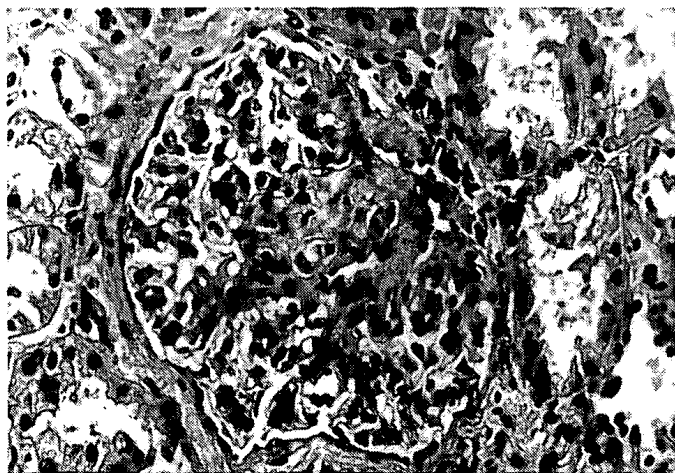


Fig. 1

H.E. × 250.—Glomerulos con zona segmentaria de esclerosis.

Anatomía Patológica

Microscopia óptica:

Salvo un caso con histología glomerular de glomerulonefritis membrano-proliferativa, en los restantes 8 casos existía hialinización segmentaria del ovillo alternando con glomerulos normales y otros en que la hialinización era difusa. En algunos casos existía proliferación de células mesangiales. Todo ello pudiendo observarse en el mismo riñón, y a veces en el mismo campo (Fig. 1-4. Tabla I).

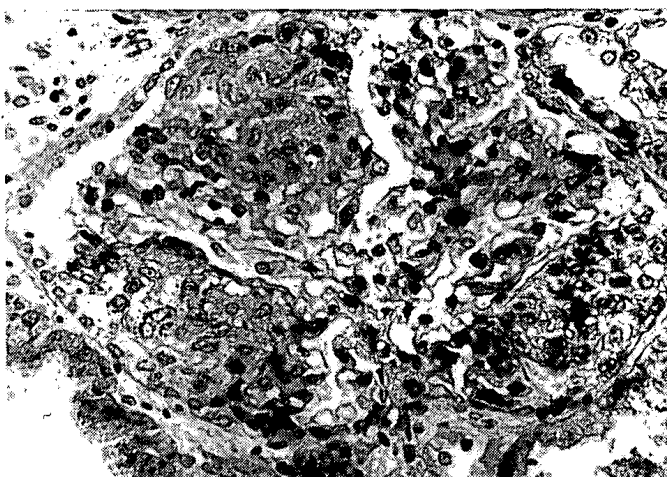


Fig. 2

H. E. × 250.—Glomérulo con varias zonas de esclerosis en el ovillo.

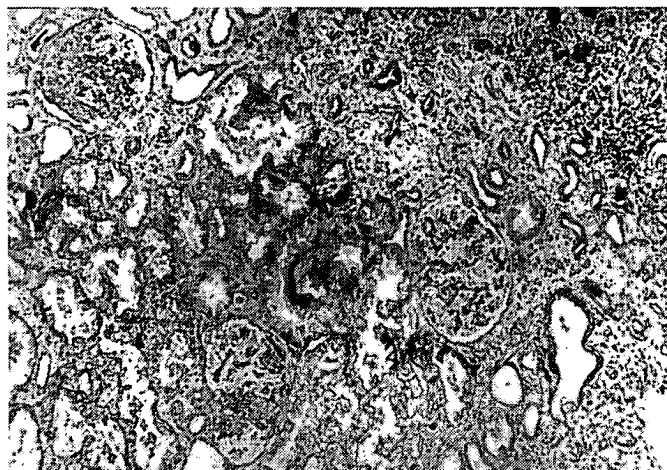


Fig. 3

H. E. × 100.—Panorámica con varios glomérulos alguno prácticamente normal; otro con esclerosis segmentaria y otro con esclerosis difusa.

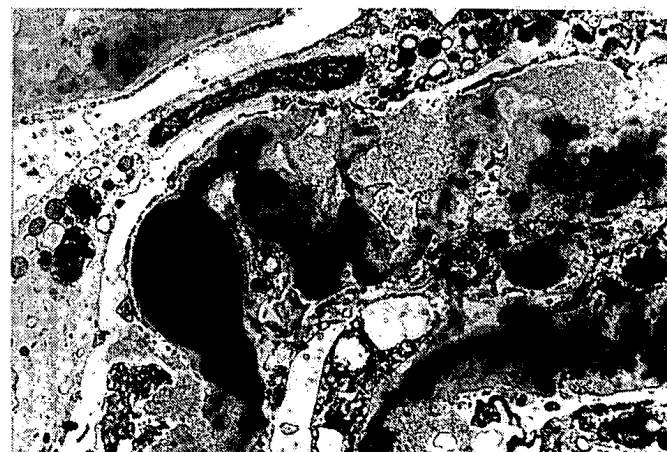


Fig. 4

M. E. × 8000.—Depósitos densos intramembranosos.

Aparte de esas lesiones a nivel glomerular, todos los enfermos tenían las lesiones propias de las NIC afectando a las otras estructuras renales, esto es, infiltración inflamatoria y fibrosis intersticial de intensidad variable, etc.

En los 5 casos de NIC sin proteinuria, no encontramos las lesiones glomerulares de hialinización difusa y segmentaria descritos y sí cambios glomerulares consistentes en fibrosis intracapsular y encogimiento del ovillo, más propio de cambios isquémicos.

Inmunofluorescencia:

En 7 casos pudo hacerse inmunofluorescencia, siendo negativa en 2 casos, apareciendo IgG y C3 en 3 casos y C3 sólo en otros 2 casos. Estos depósitos eran fundamentalmente mesangiales, aunque en 2 casos aparecieron también periféricamente en las asas.

En ninguno de los 5 casos sin proteinuria encontramos depósitos de inmunoglobulinas o complemento.

Microscopia electrónica:

Depósitos densos intramembranosos aparecían en un caso de glomerulonefritis membrano proliferativa tipo II. De los restantes 6 casos no hubo glomérulos en el espécimen destinado a esta técnica en 3 casos, de los 3 restantes en 2 sólo se encontró hipertrofia podocitaria y fusión pedicelar, en tanto que aparecieron depósitos vesiculares y densos subepiteliales en otro (Fig. 5). En los 5 casos sin proteinuria no se evidenciaron depósitos a ningún nivel.



Fig. 5

M. E. $\times 4000$.—Depósitos densos intramembranosos en membrana basal tubular.

DISCUSION

Entre las causas de síndrome nefrótico no se describen usualmente a las NIC. Por el contrario, es un concepto generalizado que las NIC, a diferencia de

las glomerulonefritis o enfermedades sistémicas con afectación glomerular, no producen proteinurias por encima de 2 gr. en 24 horas.

Muy recientemente, sin embargo, se empieza a confirmar de forma definitiva lo que ya de forma ocasional, excepcional podríamos decir, se había publicado^{4,5} por algunos autores, esto es, las NIC o pielonefritis crónicas podían producir síndrome nefrótico. En los casos publicados por TORRES⁶ en los de BATHENA⁷ o en los anteriormente señalados por KINCAID-SMITH⁹ se encuentra un gran número de enfermos con proteinuria por encima de 3,5 gr. en 24 horas. En la revisión de nuestra propia experiencia encontramos 18 enfermos de un total de 143 casos diagnosticados de NIC. Aquí es importante señalar el hecho de que hemos excluido aquellos enfermos hipertensos, ya que de lo contrario sería aún mayor la casuística de NIC con importante proteinuria. Lo primero que se pregunta uno es cómo un hecho en modo alguno excepcional, ha pasado durante tanto tiempo desapercibido o muy rara vez señalado. En revisiones de pielonefritis consideradas clásicas¹⁰ sorprende la escasa o nula reseña que se hace de este asunto. No parece, por otra parte, razonable pensar que la enfermedad se haya modificado en los últimos años. No sabemos en definitiva por qué se ha mantenido durante tanto tiempo vigente (aun lo está) el concepto de la escasa proteinuria de estas enfermedades renales. Es éste, sin embargo, un hecho que no nos debe extrañar, ya que algo similar ha ocurrido con otros problemas nefrológicos que aún estando evidentemente delante de nosotros, ha pasado tiempo antes de prestarles la debida atención, por ejemplo, ha ocurrido con la nefrotoxicidad de los contrastes radiológicos¹¹ o la frecuencia del fracaso renal agudo no oligúrico¹².

A pesar de los recientes avances en el conocimiento de la iniciación y progresión de las NIC, y más concretamente de la nefropatía de reflujo^{13,15} mucho queda por explicar todavía. En este sentido sería interesante saber cuál pueda ser la causa de las alteraciones glomerulares que nosotros y otros han encontrado en las NIC con proteinuria, y que no hemos visto en los casos que hemos estudiado que no tenían proteinuria. En esta misma línea también cabe preguntarse por la significación de los depósitos de complemento e inmunoglobulinas, así como por los depósitos densos de la microscopia electrónica. ¿Tienen realmente algún significado etiopatogénico, o son un mero hecho inespecífico? Se han publicado estudios en sujetos normales sin aparente enfermedad renal, que han mostrado depósitos de inmunoglobulinas y que de alguna forma hablarían de una cierta inespecificidad de estos depósitos¹⁶. Sin embargo, el que de 7 casos en los que se hizo inmunofluorescencia fuera positiva en 5, en tanto que en los 5 controles sin proteinuria no existieran depósitos, nos

introduce la duda de la existencia real de un posible mecanismo inmunopatológico subyacente, como ya ha sido señalado⁹. Cuando se han medido inmunocomplejos circulantes en la nefropatía de reflujo, no se han encontrado¹⁷.

Interesante por otro lado es el hecho de que todos los enfermos con proteinuria tenían insuficiencia renal instaurada, en tanto que los controles no la tenían. Recientemente se ha publicado evidencia experimental en el sentido de que ratas a las que se les produce insuficiencia renal por pielonefritis, desarrollan proteinuria cuando el filtrado glomerular es bajo, lo mismo se ha visto en ratas a las cuales la insuficiencia renal se les indujo mediante nefrectomías parciales^{18,19} y cuyas lesiones glomerulares son de glomeruloesclerosis focal. También en humanos con nefropatía gotosa se ha comprobado que a medida que la creatinina progresa lo hace también la intensidad de la proteinuria^{20,21}. ¿Apuntaría esto hacia un fenómeno inespecífico condicionado por el grado de insuficiencia renal? En este sentido algún autor ha sugerido que el aumento en el flujo plasmático por glomérulo podría condicionar las alteraciones en los glomérulos ya descritas y el aumento en la permeabilidad del capilar²². Es tentativo especular con la posibilidad de que las cargas negativas fijas de la membrana estén disminuidas quizás por el aumento en el flujo plasmático glomerular y por la presión de filtración, esto a su vez puede aumentar el depósito de inmunocomplejos y otros agregados no inmunológicos en el mesangio, con el consiguiente estímulo para la producción de matriz mesangial²³, siendo el resultado final, como ya se ha visto experimentalmente, una esclerosis glomerular focal o difusa²³. Si este mecanismo tuviese algún sustrato real, sorprende que en todos los enfermos con insuficiencia renal no sea evidente el aumento progresivo de la proteinuria.

Un hecho que merece ser resaltado es que sólo uno de nuestros casos, a pesar de la importante proteinuria que a veces llegó a alcanzar 12 gr. en 24 horas, desarrolló cuadro bioquímico de síndrome nefrótico. Lo mismo se deduce de los datos aportados por otros autores^{5,6}. La significación de este hecho es difícil de evaluar.

En definitiva, creemos que la proteinuria importante en el seno de las pielonefritis crónicas no es en modo alguno excepcional y que es expresión de una

afectación glomerular consistente principalmente en esclerosis focal, cuya patogenia no aparece clara.

BIBLIOGRAFIA

1. GLASSOCK, J. G.: En *The Kidney*. Ed. F. C. Rector y B. M. Brenner. Ed. Saunders. 1976, p. 941.
2. KLEINKNECHT, C., y GUBLER, M. C. En *Nephrology*. Ed. J. Hamburger, J. Crosnier, J.P. Grünfeld. Ed. Wiley-Flammarion 1979, p. 433.
3. SCHREINER, G. E. En *Diseases of the Kidney*. Ed. M. Strauss, L. G. Welt. Ed. Little Brown C.º 1971, p. 503.
4. KIBUKAMUSOHE, J. W.: «Pyelonephritis as a cause of the nephrotic syndrome.» *E. Afr. Med. J.*, 43: 515, 1966.
5. DELANO, B. G., GOODWIN, N. J., THOMSON, G. E.; MINKOWITZ, S. y FRIEDMAN, E. A.: «Chronic pyelonephritis as a cause of massive proteinuria.» *Arch. Intern. Med.*, 129: 73, 1972.
6. TORRES, V. E.; VELASA, J. A.; HOLLEY, K. E.; KELALIS, P. P.; STICKLER, G. B. y KURTZ, S. B.: «The progression of vesicoureteral reflux nephropathy.» *Ann. Intern. Med.*, 92: 776, 1980.
7. BHATHENA, D. B.; WEISS, J. H.; HOLLAND, N. H.; McMORROW, R. G.; CURTIS, J. J.; LUCAS, B. A., y LUKE, R. G.: «Focal and segmental glomerular sclerosis in reflux nephropathy.» *Am. J. Med.*, 68: 886, 1980.
8. HERNANDEZ, G. V.; KING, A. S., y NEEDLE, M. A.: «Nephrosis and papillary necrosis after pyelonephritis.» *N. Engl. J. Med.*, 293: 1347, 1975.
9. KINCAID-SMITH, P., y BECKER, G.: «Reflux nephropathy and chronic atrophic pyelonephritis. A review.» *J. Infec. Dis.*, 138: 774, 1978.
10. KLEEMAN, C. R.; MEWITT, W. L., y GUZE, L. B.: «Pyelonephritis.» *Medicine*, 39: 3, 1960.
11. BARRIENTOS, A.; GOMEZ TEJADA, E.; RUILOPE, L. M.; RODRÍGUEZ, J. L., y LEIVA, O.: «Fracaso renal agudo inducido por contrastes radiológicos.» *Act. Urol. Esp. II*, 115, 1978.
12. ANDERSON, R. J.; LINAS, S. L.; BERNS, A. S.; HENRICH, W. L.; MILLER, T. R.; GABOW, P. A., y SCHRIER, R. W.: «Nonoliguric acute renal failure.» *N. Engl. J. Med.*, 296: 1134, 1977.
13. RANSLEY, P. G., y RISDON, R. A.: «The renal papilla, intrarenal reflux and chronic pyelonephritis.» En *Reflux Nephropathy*. Ed. J. Hodson y P. Kincaid-Smith. Ed. Masson 1979, p. 119.
14. KINCAID-SMITH, P., y HODSON, C. J.: En *Reflux Nephropathy*. Ed. J. Hodson y P. Kincaid-Smith. Ed. Masson, 1979, p. 213.
15. BHATHENA, D. B.; HOLLAND, N. H.; WEISS, J. H.; LUCAS, B. A.; CURTIS, J. J.; McROBERTS, J. W., y LUKE, R. G.: «Morphology of coarse renal scars in reflux associated nephropathy in man.» En *Reflux nephropathy*. Ed. J. Hodson y P. Kincaid-Smith. Ed., Masson, 1979, p. 240.
16. LARSEN, V.: «Glomerular immune deposits in kidneys from patients with no clinical or light microscopic evidence of glomerulonephritis.» *Act. Path. Microbiol. Scand.*, 87: 313, 1979.
17. JONES, K. V.; SMITH, M., y ASSCHER, A. W.: «Immune complexes and reflux nephropathy.» *Clin. Nephrol.*, 13: 30, 1980.
18. ROBSON, A. M.; MOR, J., y ROOT, E. R.: «Mechanism of proteinuria in non glomerular renal disease.» *Kidney Int.*, 16: 416, 1979.
19. SHIMAMURA, T.; MORRISON, A. B.: «A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats.» *Am. J. Pathol.*, 79: 95, 1975.
20. GAROOD, A. B.: «Eczema and albuminuria in relation to gout.» *Tr. Internat. Med. Cong.*, 7: 99, 1981.
21. BATUMAN, V., MAESAKA, J. K.; HADDAD, B.; TEPPER, E.; LANDY, E., y WEDEEN, R.: The role of lead in gout nephropathy.» *N. Engl. J. Med.*, 304: 520, 1981.
22. VELOSA, J. A.; GLASSER, R. J.; NEVIN, T. E., y MICHAEL, A. F.: «Experimental model of focal sclerosis: II Correlation with immunopathologic changes, macromolecular kinetics and polyanion loss.» *Lab. Invest.*, 36: 527, 1977.
23. BRENNER, B. M.; HOSTETTER, T. H., y HUMES, D. M.: «Molecular basis of proteinuria of glomerular origin.» *N. Engl. J. Med.*, 298: 826, 1978.