

# Lesión glomerular mínima

Dres. Hena Caorsi, Cristina Verdaguer, Laura Solá, Nelson Acosta,  
Pablo Ambrosoni, Nelson Mazzuchi

*Se consideran la presentación clínica, la evolución, el tratamiento y el pronóstico de la lesión glomerular mínima (LGM) en el adulto y se analizan 43 pacientes con síndrome nefrótico idiopático por LGM.*

*Se describen las alteraciones histológicas que la caracterizan; glomérulos normales en microscopía óptica y fusión de los pedicelos de las células epiteliales en microscopía electrónica.*

*Se discute la etiopatogenia y se refiere como probable mecanismo patogénico una disfunción de las células T, con producción de linfokinas, que disminuirían la carga negativa de la membrana basal glomerular, con producción de proteinuria.*

*Se refiere que clínicamente se presenta como un síndrome nefrótico con excelente respuesta al tratamiento corticoideo, que en 80% de los casos evoluciona con empujes y recaídas y sin deterioro de la función renal.*

*Se discuten los resultados del tratamiento, la iatrogenia corticoidea en los pacientes recaedores frecuentes y corticodependientes y los beneficios de la asociación de drogas citotóxicas.*

**Palabras clave:**  
Glomérulos renales—lesiones.  
Síndrome nefrótico.

**Dra. Hena Caorsi**  
Docente Auxiliar del Depto. de Nefrología  
**Dra. Cristina Verdaguer**  
Médico Colaborador del Depto. de Nefrología  
**Dra. Laura Solá**  
Médico Colaborador del Depto. de Nefrología  
**Dr. Nelson Acosta**  
Médico Colaborador del Depto. de Nefrología  
**Dr. Pablo Ambrosoni**  
Prof. Adjunto Depto. de Nefrología  
**Dr. Nelson Mazzuchi**  
Profesor del Depto. de Nefrología.

A principios de la década de 1960, los estudios histopatológicos reconocieron como lesión glomerular mínima (LGM) una enfermedad más frecuente en la infancia, que se caracteriza por: clínica con síndrome nefrótico; glomérulos normales o alteraciones mínimas en la microscopía óptica; fusión de los pies de los podocitos en la microscopía electrónica y ausencia de depósitos de inmunoglobulinas o complemento en la inmunofluorescencia. La proteinuria así como las alteraciones de los podocitos habitualmente regresan con el tratamiento corticoideo y la enfermedad tiene un curso benigno.

Algunos autores consideran que la LGM es parte de un espectro de respuestas morfológicas a una única etiopatogenia y que conjuntamente con la hialinosis focal y segmentaria y la glomerulonefritis proliferativa mesangial son expresiones de una única enfermedad. Otros creen que las tres formas histológicas corresponden a entidades diferentes. Si bien este punto es aún debatido, creemos que las diferencias observadas en la respuesta al

tratamiento corticoideo y en la evolución clínica justifican el análisis por separado (1,2).

La LGM predomina en los niños y la mayor frecuencia se observa entre los 2 y los 6 años (3,4). Es la causa de más de 75% de los síndromes nefróticos de los niños y de alrededor de 27% de los síndromes nefróticos por glomerulopatía primaria en el adulto (3-6). En la experiencia del Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas en el período 1976-1989, en 256 biopsias de pacientes adultos, en las que se estableció el diagnóstico de glomerulopatías primarias, 22.3% correspondieron a LGM.

## Histopatología

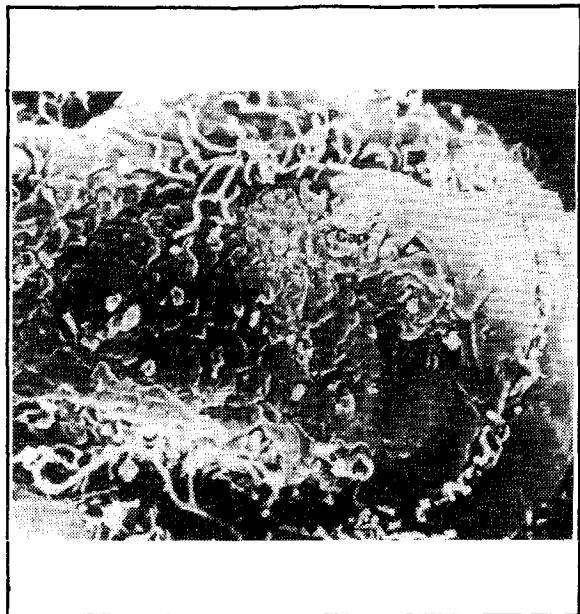
En microscopía óptica la LGM se caracteriza por presentar glomérulos normales o alteraciones mínimas. El porcentaje de glomérulos obsoletos es prácticamente cero en niños, no más de 5% en adultos y hasta 10% en pacientes añosos.

Si existe hipercelularidad mesangial, generalmente es leve y no mayor de 3 células por campo mesangial. La hipercelularidad refleja un daño no inmunológico del mesangio dando como resultado una disfunción del mismo. Puede existir un leve aumento de la matriz mesangial. Las células epiteliales viscerales generalmente están agrandadas con un citoplasma más basófilo y las células epi-

Trabajo realizado en el Depto. de Nefrología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo – Uruguay.

### Correspondencia:

Dra. H. Caorsi  
Dept. de Nefrología. Hospital de Clínicas. Av. Italia s/n.  
Montevideo – Uruguay.



**Figura 1.** Lesión glomerular mínima. Asas capilares glomerulares en microscopía electrónica de scanning. Nótense las prominentes microvellosidades y la fusión de los pedicelos de los podocitos (x 7000). Tomado de Churg J.: Renal Disease Ltd., Igaku – Shoin, Tokio, 1982.

teliales parietales son normales. La pared capilar glomerular es fina y las luces están permeables (7).

En el túbulo proximal se observan cambios debidos al aumento de la reabsorción de proteínas. Las células tubulares pueden contener vacuolas birrefringentes que una vez que degeneran, aparecen en la orina, denominándose cuerpos ovales grasos. Los cilindros hialinos son frecuentes en la luz tubular.

No existe atrofia tubular y el intersticio es normal, sin fibrosis. Si aparece alguno de estos dos últimos elementos, hay que sospechar una hialinosis focal y segmentaria y realizar cortes seriados del resto de la biopsia buscando la lesión característica.

A nivel vascular no existen alteraciones vinculadas a la enfermedad y pueden observarse las relacionadas con la edad del paciente o con una hipertensión arterial preexistente (8).

La microscopía electrónica muestra las lesiones típicas pero inespecíficas: yuxtaposición o borramiento de los procesos podocitarios de las células epiteliales viscerales y obliteración de los poros de la membrana quedando la célula epitelial en contacto directo con la membrana basal (Figura 1). Es frecuente la transformación microvellosa de la superficie libre de las células epiteliales. La membrana basal glomerular es normal y no existen depósitos electrónicos densos. En la etapa de remisión reaparecen los procesos podocitarios, con morfología normal o con algunas distorsiones (9).

La inmunofluorescencia es un examen imprescindible para diferenciar la lesión glomerular mínima de otras entidades, como la glomerulopatía membranosa estadio I. Habitualmente no existen depósitos de inmunoglobuli-

nas o complemento y algunos aceptan la presencia de pequeños depósitos de IgM en forma de coma en el mesangio. El significado de los mismos es motivo de controversia y se cree que sean debidos a alteración de la función mesangial con atrapamiento inespecífico de macromoléculas circulantes. Se considera que su presencia no predice falta de respuesta al tratamiento o mayor tendencia a la progresión de la enfermedad; algunos autores, sin embargo, han señalado que los depósitos mesangiales difusos de IgM asociados a proliferación mesangial leve se relacionarían con menor respuesta a los esteroides y mayor probabilidad de evolucionar a hialinosis focal y segmentaria (10).

Cohen y Border en 1978 describieron una entidad que llamaron, por las alteraciones inmunohistológicas, nefropatía mesangial IgM (11). Su aspecto histológico es similar al de la LGM, con leve expansión mesangial y a veces hipercelularidad leve. Para estos autores sería una entidad distinta con una mala respuesta al tratamiento esteroideo. Para otros, este hallazgo no predice la respuesta al tratamiento ni la evolución de la enfermedad y la consideran como una misma entidad que la LGM (12-14).

### Patogenia

La fisiología del pasaje de macromoléculas de la sangre del capilar glomerular al espacio urinario depende: de las características propias de las macromoléculas en cuanto a tamaño, forma y carga, de la estructura de la pared capilar glomerular y de factores hemodinámicos (8).

El estudio de los factores patogénicos causales de la proteinuria en el síndrome nefrótico por LGM es de gran interés y la microscopía electrónica así como las técnicas inmunoquímicas y bioquímicas han ayudado a esclarecer este punto. Estos estudios otorgan importancia, en el mantenimiento de la permeabilidad glomerular, a un grupo de moléculas con carga negativa, de la membrana basal glomerular (MBG), llamados sitios "aniónicos" o polianiones (15,16). Histológicamente se ha demostrado que la MBG es rica en sitios aniónicos ya que se tiñe intensamente con algunos reactivos policationicos como el hierro coloidal y el azul alciano.

La importancia de los polianiones en la permeabilidad glomerular fue sugerida por Michael y col. (17) en 1970 por la menor tinción observada con reactivos catiónicos de los glomérulos de ratas con proteinuria inducida por aminonucleósidos de puromicina. En 1975 Chang y col. (18) establecieron el valor funcional de los sitios aniónicos mostrando un clearance funcional reducido de los dextranes con carga negativa comparado con los dextranes neutros de igual tamaño. Este hecho fue corroborado por Bohrer y col. (19) que estudiaron el clearance de dextranes neutros y de dextranes cargados negativa y positivamente y comprobaron que, en ratas normales, el clearance de los dextranes negativos está retardado o disminuido, mientras que los dextranes catiónicos tienen un clearance aumentado, hechos que sugieren una carga fisiológica negativa en la barrera glomerular. En los animales nefróticos se pierde esta barrera electrostática.

Por otra parte, se ha mostrado que la penetración de las moléculas de ferritina catiónica a través de la pared del

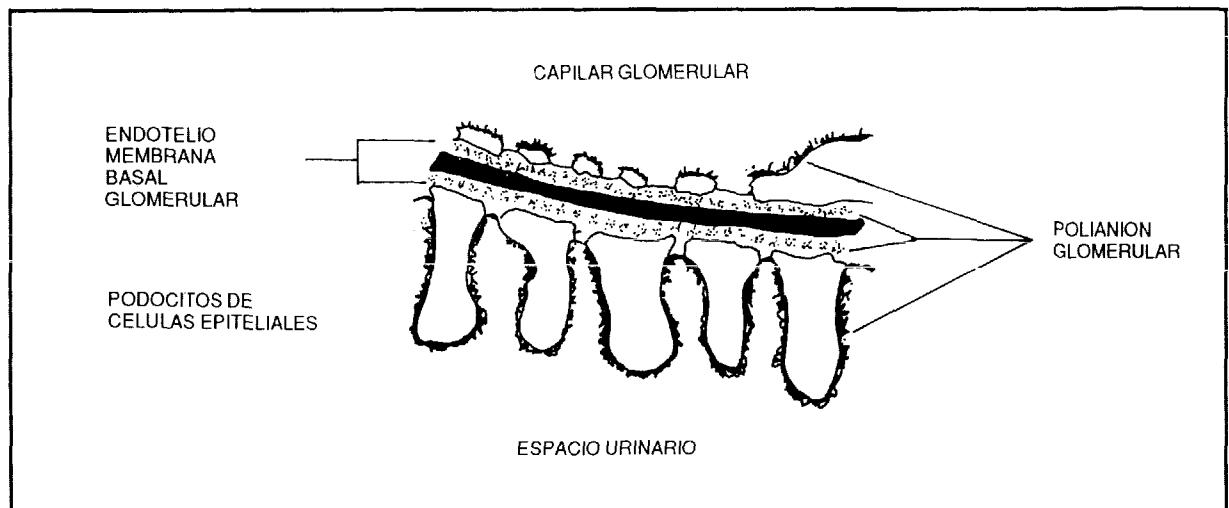


Figura 2. Distribución del polianión a nivel de la pared capilar glomerular.  
Tomado de Schnaper HW, Robson A.M. 1988 (24).

capilar glomerular es mayor que la de moléculas de igual tamaño de ferritina neutra o aniónica (15,20,21).

Estos hallazgos experimentales en modelos animales, que sugieren la existencia de una barrera electrostática en el capilar glomerular, han sido confirmados en estudios clínicos. Bridges y col. (22) en 1982 observaron resultados similares, estudiando y comparando el clearance fraccional de albúmina y dextran en pacientes nefróticos y controles normales.

Otros autores atribuyen valor patogénico al desprendimiento focalizado de las células epiteliales de la MBG, sitio donde con microscopía electrónica se encontró un mayor pasaje de macromoléculas al espacio urinario (23).

En la figura 2, se muestra la estructura de la pared del capilar glomerular, constituida por un endotelio fenestrado, la MBG con su lámina rara interna, la lámina densa central y la lámina rara externa, y el epitelio visceral con los procesos pediculares adherentes a la lámina rara externa de la MBG. Los polianiones se localizan sobre la lámina rara interna y sobre la externa así como sobre las células endoteliales y epiteliales (24).

Estudios bioquímicos y por digestión enzimática muestran que los sitios aniónicos están constituidos por glicosamino glicanos y que de ellos el más importante es el heparan sulfato. Vernier (25) mostró la presencia de heparan sulfato en los sitios aniónicos en el hombre, con una distribución similar a la encontrada en el perro y en la rata.

El síndrome nefrótico se produciría por la disminución de los sitios aniónicos en la MBG por diferentes causas. El síndrome nefrótico congénito podría ser secundario a una alteración genética en la composición de la MBG. En otras glomerulopatías, como se observó en ratas diabéticas, habría una alteración del turnover de los proteoglicanos. Es posible también que existan factores plasmáticos capaces de alterar, por mecanismos no bien conocidos, los sitios aniónicos y determinar la proteinuria.

Aunque hasta el momento el mecanismo patogénico del

o de los hechos que producen la LGM no está claro, es evidente que existen alteraciones del sistema inmunológico, que fueron sugeridas por Shaloub en 1970 (26), basado en la buena respuesta de la enfermedad al tratamiento con corticoides e inmunosupresores, a la remisión de la LGM con el sarampión, enfermedad que inhibe la inmunidad mediada por células, y a la alta incidencia de LGM en la enfermedad de Hodgkin.

Los inmunocomplejos circulantes han sido encontrados por algunos autores como Levinsky en niños y por otros en adultos (27,28), pero no han sido corroborados por todos. En los pacientes nefróticos es habitual observar una síntesis anormal de inmunoglobulinas con niveles bajos de IgG sérica y elevados de IgM, así como una disminución de los anticuerpos específicos contra antígenos bacterianos del estreptococo y del neumococo.

Las alteraciones de la inmunidad celular y en especial las linfokinas parecen tener el rol patogénico más importante en la génesis de la LGM. En los pacientes con LGM se ha encontrado una disminución de las reacciones cutáneas a antígenos comunes como el PPD, Candida o dinitroclorobenceno, que traducen una depresión de la inmunidad celular. Estas alteraciones se normalizan luego de la remisión.

Estudios "in vitro" han mostrado que los linfocitos de pacientes con LGM y no los de los controles normales o con síndrome nefrótico secundarios a otras glomerulopatías, son tóxicos a cultivos de células del epitelio tubular renal.

Taube y col. (29), estudiando la actividad de las células T supresoras en pacientes tratados con ciclofosfamida, encontraron diferencias en la actividad T supresora, entre los pacientes que tenían recaídas después del tratamiento y los que no tenían, y sugirieron que esta observación podría tener valor patogénico.

Los estudios de subpopulaciones linfocitarias, realizados por diferentes autores, no han encontrado diferencias entre el porcentaje de células B y T, ni de las diferentes

CUADRO I			
Características clínicas de la LGM en niños y adultos			
REVISIÓN de LEWIS (38)		CENTRO NEFRO- LOGIA n=34	
NIÑOS		ADULTOS	ADULTOS
EDEMAS			100%
ANASARCA			34%
HIPERTENSION ARTERIAL	10%	35%	12%
MICROHEMATURIA	20%	33%	47%
PROTEINURIA NO SELECTIVA	7%	51%	40%

subpoblaciones de células T. Se han encontrado linfocitos con marcadores de superficie T y B, similares a los hallados en la inmunodeficiencia vinculada al cromosoma X (30).

En contacto con un antígeno específico, los linfocitos sensibilizados segregarían sustancias altamente activas, llamadas linfokinas, que se postula serían las responsables de la alteración de los sitios glomerulares aniónicos y de la proteinuria del síndrome nefrótico.

Ooi (31) encontró linfocitotoxinas en el suero de 5 de 8 pacientes nefróticos con LGM y en 6 de 10 pacientes con glomerulonefritis proliferativas, no encontrando por el contrario en el suero de 13 pacientes con enfermedades no inmunológicas.

Más recientemente Schnaper y Aune (32) identificaron otra linfokina en sangre y orina de pacientes con síndrome nefrótico, que llamaron factor Soluble Supresor de la Respuesta Inmune (SIRS). Este factor se encuentra en los empujes de síndrome nefrótico y desaparece al iniciarse el tratamiento con corticoides antes de que la proteinuria disminuya significativamente, y sería segregado por las células T supresoras activadas.

La activación de las células T para producir SIRS es inhibida por los esteroides, sugiriendo que la desaparición de este factor del suero y la orina de los pacientes que reciben esteroides está directamente relacionada con la institución del tratamiento. Concomitantemente, Tejani y col. (33) encontraron altos niveles de otra linfokina, la interleukina 2, en el suero de pacientes nefróticos durante la recaída. Aunque ninguno de estos estudios establece claramente el rol de las células T como un efector, supresor o mediador de la permeabilidad glomerular alterada, éstos reflejan cambios en la función de las células T. La remisión del síndrome nefrótico en córticodependientes o corticorresistentes con ciclofosfamida o clorambucil y la respuesta favorable de este grupo a la ciclosporina, un conocido modulador de las células T, mantiene la hipótesis de la disfunción de las células T como uno de los factores patogénicos más importantes en el síndrome nefrótico de la LGM.

CUADRO II	
Síndrome nefrótico por LGM (n=43) Promedios de las alteraciones humorales	
	( $\bar{x} \pm DS$ )
PROTEINURIA	8.46 ± 6.2 mg/min.
ALBUMINEMIA	1.57 ± 0.6 g/dl
PROTEINEMIA	4.34 ± 0.6 g/dl
COLESTEROLEMIA	410 ± 146 mg/dl
LIPIDEMIA	1198 ± 308 mg/dl

### Presentación clínica

La presentación clínica del síndrome nefrótico por LGM en el adulto es similar a la del niño, con edemas, proteinuria masiva, hipoalbuminemia e hipコレsterolemia.

El análisis clínico de la LGM del adulto lo haremos considerando la población de adultos con síndrome nefrótico idiopático biopsiados en el Hospital de Clínicas en el período 1964 a 1989, cuya histopatología correspondía a una LGM. Durante ese período se registraron 43 pacientes con síndrome nefrótico idiopático con LGM. Treinta y cuatro pacientes comenzaron su enfermedad en la edad adulta y 9 pacientes habían comenzado en la niñez e ingresaron por recaídas luego de los 15 años de edad. En el análisis de la presentación clínica consideraremos solamente los 34 pacientes adultos, 31 de los cuales fueron biopsiados dentro de los 3 primeros meses de aparición del síndrome nefrótico.

La media de edad de los pacientes fue de  $34 \pm 18$  con un rango entre 14 y 83 años, algo menor que la que encuentran Nolasco y col. (34), pero similar a la referida por Coggins (35) y Nair (36). Se refiere que la incidencia de la enfermedad en el adulto disminuye con la edad, pero puede observarse en pacientes añosos (37). Tres de nuestros pacientes eran mayores de 70 años.

En nuestra serie, 20 pacientes eran hombres y 14 mujeres. El predominio en el sexo masculino se ha referido en los niños, pero no en los adultos, donde la distribución por sexos sería similar.

Se ha señalado la alta incidencia de antecedentes de síntomas alérgicos en los pacientes con síndrome nefrótico idiopático, incluyendo rinitis alérgica, asma y alergia cutánea. Tres de nuestros pacientes eran asmáticos. Aún se discute si la atopía tiene vinculación patogénica con la LGM.

En el cuadro I se muestra la frecuencia de síntomas clínicos en nuestros pacientes y los referidos en la revisión bibliográfica de Lewis (38). El síntoma más frecuente es el edema, que habitualmente comienza en la cara y aumenta gradualmente y se hace aparente en miembros y tronco. En algunos casos existe anasarca con acumulación de líquido en peritoneo y en pleuras. Todos nuestros pacientes presentaron edemas y 34%, anasarca. La proteinuria es intensa con valores superiores a 3 g/día; en nuestros pacientes la proteinuria promedio fue  $8.46 \pm 6.2$  mg/min. La selectividad de la proteinuria con franco predominio de albúmina se ha señalado como un hecho

**CUADRO III**

Definiciones. Respuesta a los corticoides

REMISION COMPLETA	→ DESAPARICION DE LA PROTEINURIA
REMISION PARCIAL	→ DISMINUCION DE LA PROTEINURIA A RANGO NO NEFROTICO
RECAIDA	→ REAPARICION DE LA PROTEINURIA
CORTICO-SENSIBILIDAD	→ REMISION COMPLETA CON UNA SERIE DE CORTICOIDEOS A DOSIS PLENA
RECAEDOR FRECUENTE	→ DOS o MAS RECAIDAS EN 6 MESES DE INTERRUMPIDO EL TRATAMIENTO o CUATRO o MAS EN EL 1er AÑO
RECAEDOR MULTIPLE	→ RECAEDOR SIN CUMPLIR LOS CRITERIOS ANTERIORES
CORTICO-RRESISTENCIA	→ SIN RESPUESTA A UNA SERIE DE CORTICOIDEOS A DOSIS PLENA (12 semanas)
CORTICO-DEPENDENCIA	→ RECAIDA AL DISMINUIR O SUSPENDER LOS ESTEROIDES EN UN PLAZO DE 15 DIAS

característico de la LGM, con valor diagnóstico diferencial respecto de otras nefropatías. Sin embargo en los casos individuales y particularmente en el adulto, este es un signo de valor limitado. Observamos una frecuencia de proteinuria selectiva de 60%, similar a la referida en otras series (38).

La hipoproteinemia, la hipoalbuminemia y la hiperlipidemia son frecuentes e integran la definición de síndrome nefrótico. Los promedios de estos parámetros en los pacientes estudiados fueron los siguientes: albuminemia  $1.57 \pm 0.63$  g/dl, proteinemia  $4.34 \pm 0.64$  g/dl, colesterol  $410 \pm 146$  mg/dl, lipidemia  $1198 \pm 308$  mg/dl (cuadro II).

La hematuria macroscópica es excepcional y su presencia sugiere el diagnóstico de HFS o glomerulonefritis proliferativa mesangial (38). La microhematuria por el contrario puede observarse en alrededor de un tercio de los pacientes y en nuestra serie estuvo presente en 47% de los casos.

La presión arterial es típicamente normal pero se ha comunicado hipertensión arterial en 10% de los niños y 35% de los pacientes adultos (38). Nosotros observamos hipertensión arterial en 4 de 34 pacientes adultos (12%).

La urea y la creatinina se caracterizan por ser normales y algunos pacientes pueden tener un infiltrado glomerular reducido en 20% a 30% de lo normal, vinculable a la hipovolemia. Tres pacientes de nuestra serie presentaron

**CUADRO IV**Lesión glomerular mínima.  
Respuesta al tratamiento corticoideo inicial  
(n=37 p)

	PACIENTES	%
REMISION COMPLETA	27	73.0
REMISION PARCIAL	1	2.7
CORTICORRESISTENCIA	9	24.3
<b>EVOLUCION DE LOS CORTICORRESISTENTES</b>		
REMISION ESPONTANEA	2	5.4
REMISION CON INMUNOSUPRESORES	3	8.1
SIN REMISION	1	2.7
SIN DATOS	3	8.1

aumentos moderados de la creatinina plasmática con valores entre 1.3 y 3.0 mg/dl, que se normalizaron en la evolución. La reducción del filtrado glomerular en el inicio de la LGM es reversible y no implica una mala evolución.

**Evolución y tratamiento**

La evolución habitual del síndrome nefrótico por LGM es con remisiones y recaídas, con una buena respuesta al tratamiento corticoideo. Se refieren también remisiones espontáneas hasta en 25% de los casos en el niño y 18% en el adulto, pero éstas son tardías y en plazos mayores de 2 años (39,40).

El comienzo del uso empírico de los corticoides en 1950, marcó una disminución de la morbilidad vinculada al síndrome nefrótico persistente y, aunque todavía no se conoce el mecanismo exacto de acción de estas drogas, continúa siendo en el momento actual la droga de elección (41,42).

La mayoría de los ensayos terapéuticos publicados son en niños, las publicaciones de ensayos en adultos son escasas y más difíciles de valorar porque no existen protocolos de tratamiento estandarizados, en relación a la dosis, duración del tratamiento y forma de disminuir la dosis, hechos que dificultan la valoración y comparación de los resultados.

La respuesta inicial al tratamiento corticoideo en la LGM del niño es excelente, con remisión en 95% de los casos a la cuarta semana de tratamiento. La respuesta que encontraron Nolasco y col. (34), en su serie de adultos, es algo menor y sobre todo más tardía, logrando a la octava semana una remisión en 59% de los casos y en 76% después de las 12 semanas. Nair y col. (36), en 52 pacientes adultos, utilizando dosis de prednisona de 2 mg/kg en días alternos, observaron una remisión de 82% a la sexta semana y 93% a las 12 semanas y consideran que los mejores resultados dependerían del uso de una dosis mayor de prednisona.

Para valorar el comportamiento clínico evolutivo de los pacientes con LGM es fundamental tener definiciones precisas de remisión completa y parcial y de las formas de respuesta a los corticoides. Entendemos que las definiciones del Estudio Cooperativo Pediátrico, que se muestran en el cuadro III, son las adecuadas para esta finalidad (39).

En nuestra experiencia, en el tratamiento de 37 pacientes, utilizamos prednisona vía oral 1 mg/kg/día durante un promedio de 8 semanas. El tiempo de tratamiento varió entre 2 y 40 semanas; nueve pacientes se trataron entre 2 y 8 semanas, 27 entre 8 y 12 semanas y un paciente recibió un tratamiento prolongado mayor a 12 semanas.

Como vemos en la cuadro IV, en 76% de los pacientes se obtuvo respuesta con el tratamiento corticoideo, con remisión completa en 27 y remisión parcial en uno. Este paciente recibió prednisona durante sólo 6 semanas y se obtuvo una remisión completa con clorambucil durante 8 semanas.

De los 9 pacientes que no respondieron, 3 se perdieron del seguimiento o tuvieron un corto tiempo de evolución y 2 tuvieron una remisión tardía después de 12 meses de evolución sin otro tratamiento, y la remisión se catalogó como espontánea. En 4 pacientes se asociaron inmunosupresores y se observó en 3 una remisión completa. Con la asociación de corticoides e inmunosupresores se obtuvo por lo tanto una remisión completa del síndrome nefrótico en 84% de los pacientes tratados.

En el paciente que evolucionó con síndrome nefrótico persistente, una nueva biopsia realizada tres años después demostró lesiones de HFS.

En las series de niños y adultos el porcentaje de pacientes que se mantienen en remisión y aquellos que evolucionan con recaídas frecuentes o múltiples es variable. La evolución en los adultos en relación a la de los niños, muestra una menor tendencia a las recaídas, con un menor número total de recaídas por paciente. Se observa también que el número de recaídas disminuye con la edad (38).

En 21 pacientes corticosensibles con un seguimiento mayor a un año (Cuadro V), observamos que 4 se mantuvieron sin recaídas y 17 evolucionaron con ellas; 6 con recaídas frecuentes, 9 con recaídas múltiples, con 2 a 6 recaídas, y 2 con una única recaída en un seguimiento de 13 a 15 años. La frecuencia de recaídas fue de 0.6 recaídas por paciente y por año.

El comportamiento de nuestros pacientes, con 71% de pacientes que evolucionan con recaídas frecuentes o múltiples, es similar a las series de niños. En otras series de adultos se han referido frecuencias mayores. En la serie de Nolasco y col. (34), la frecuencia de pacientes con recaídas frecuentes fue 76% y en la de Nair 31% (36). Este autor atribuye la diferencia a las mayores dosis de corticoides de su protocolo de tratamiento.

En el grupo de pacientes con recaídas frecuentes se ha ensayado el uso de prednisona con dosis bajas en días alternos por períodos prolongados de hasta 6 meses, con buenos resultados en algunas series pediátricas (43).

El tratamiento con inmunosupresores en la LGM tiene indicación en pacientes con corticoresistencia, corticode-

#### CUADRO V

Evolución de 21 pacientes con remisión completa inicial y seguimiento mayor de doce meses

	PACIENTES	%
SIN RECAIDAS	4	19.0
RECAEDOR UNICO	2	9.5
RECAEDOR MULTIPLE	9	42.9
RECAEDOR FRECUENTE	6	28.6

pendencia, recaídas frecuentes y cuando existe contraindicación del tratamiento corticoideo, por edad o por patología asociada.

Los inmunosupresores que más frecuentemente se usan son la ciclofosfamida, el clorambucil y la azatioprina (40,43,44), aunque no hay estudios protocolizados controlados que valoren la respuesta a estas diferentes drogas.

La ciclofosfamida ha sido la más utilizada tanto en el niño como en el adulto. La respuesta inicial con esta droga es similar a la de los corticoides, aunque se ha observado que la remisión es más tardía (45). Se ha señalado que las remisiones obtenidas con prednisona y ciclofosfamida asociadas son más prolongadas que las que se logran con 8 semanas de prednisona (46,47).

Aunque los resultados son variables en las diferentes series dependiendo del tiempo de seguimiento de las mismas, la respuesta sería favorable en 75% de los pacientes corticorresistentes con LGM, a diferencia de los pacientes con HFS, entre los que la respuesta de los pacientes corticorresistentes es mucho menor (40,48).

En la indicación de la ciclofosfamida se debe valorar los riesgos de un síndrome nefrótico persistente y los efectos secundarios de la medicación. Entre ellos señalamos la cistitis hemorrágica, la alopecia, la repercusión gonadal y la acción oncogénica.

El clorambucil usado inicialmente (49,50) en el síndrome corticorresistente del niño, tiene resultados similares a los de la ciclofosfamida y si bien los efectos secundarios inmediatos son menores, su alta acción oncogénica y su acción sobre las gónadas limitan su uso (51). Tanto la ciclofosfamida como el clorambucil tienen una toxicidad dependiente de la dosis y los niveles tóxicos son cercanos a los terapéuticos.

La azatioprina no ha sido muy utilizada en la LGM, quizás porque el primer ensayo pediátrico concluyó en que la droga era inefectiva en el niño (52). Recientemente Cade y col. (53), en 13 pacientes adultos, dos de los cuales habían comenzado en la niñez, encontraron resultados más alentadores, tanto en corticorresistentes como en pacientes con recaídas frecuentes, con tratamiento prolongado de 24 meses a dosis de 2 a 2.5 mg/kg/día. En vista de estos resultados, habría que rever la indicación de la azatioprina, que como sabemos ha demostrado tener efectos secundarios menos severos que los ante-

riores, como se ha observado en su uso prolongado en pacientes trasplantados.

Dos pacientes de nuestra serie recibieron ciclofosfamida como primer tratamiento, por ser añosos y asociar enfermedad vascular, obteniéndose en uno de ellos una remisión completa y en otro una remisión parcial que mantienen en un seguimiento de 9 y 17 meses.

En 5 pacientes con recaídas múltiples o frecuentes tratados con ciclofosfamida, se obtuvo una remisión completa. En uno de ellos se hicieron dos series con un intervalo entre las mismas de 15 meses y continúa con recaídas frecuentes a los 26 meses de seguimiento. En los 4 restantes no tenemos un seguimiento suficiente como para valorar la evolución posterior.

Con el tratamiento inmunosupresor convencional, con corticoides e inmunosupresores, habitualmente ciclofosfamida, queda un grupo de pacientes resistentes al tratamiento, en porcentaje variable, dependiendo de cada serie. Tales pacientes presentan un síndrome nefrótico persistente, con los riesgos de complicaciones tromboembólicas o infecciosas propias del síndrome nefrótico, y el grupo de los corticodependientes tiene además el riesgo del uso prolongado de los corticoides. Por este motivo se han ensayado otras drogas. El levamisol se ha utilizado en niños corticodependientes y con recaídas frecuentes, lográndose una disminución de la dosis de prednisona, aunque los resultados no han sido concluyentes.

Actualmente existe, en Francia, un estudio cooperativo pediátrico para evaluar los resultados y precisar su indicación (43,44,54).

Más recientemente se ha comenzado a usar la ciclosporina, inmunomodulador que puede tener acción terapéutica en el síndrome nefrótico por LGM. Los resultados preliminares de los primeros ensayos clínicos realizados en niños y en adultos con escaso número de pacientes, no permiten aún tener una idea definitiva del papel terapéutico de esta droga en la LGM (44,55-57).

Los estudios cooperativos de las Sociedades Española y Francesa de Nefrología (40,58,59) están de acuerdo en que la ciclosporina sería efectiva en los pacientes con LGM, corticosensibles, con recaídas frecuentes, pero su acción desaparecería al suspender la medicación.

Por otra parte se ha señalado que la ciclosporina permitiría disminuir la dosis de esteroides y sus efectos secundarios. El uso de una droga nefrotóxica en una enfermedad de evolución benigna nos hace ser cautos en su indicación hasta disponer de una evaluación a más largo plazo (43,44).

## Complicaciones

Las complicaciones de estos pacientes no son despreciables y están vinculadas a las alteraciones fisiopatológicas propias del síndrome nefrótico y a las provocadas por el tratamiento corticoideo e inmunosupresor. Nuestros pacientes presentaron las complicaciones referidas en otras series. Seis pacientes presentaron trombosis venosas como complicación del síndrome nefrótico, 3 de ellos con tromboembolismo pulmonar asociado; 2 con buena evolu-

ción y uno con trombosis de venas renales, insuficiencia renal aguda y muerte.

La insuficiencia renal aguda se observó sólo en un paciente y resultó una complicación poco frecuente, a diferencia de lo que refieren Nolasco y col. (60), que encontraron 10 episodios de insuficiencia renal aguda en la evolución de 87 pacientes.

La frecuencia de complicaciones infecciosas fue menor que la habitualmente referida, hecho probablemente vinculado a la menor duración del tratamiento con prednisona en relación con otras series de adultos. Dos pacientes presentaron neumopatías agudas y un paciente dos episodios de peritonitis neumocócica.

Ningún paciente presentó enfermedades malignas ni complicaciones vasculares. La menor frecuencia de estas complicaciones en esta serie podría vincularse al corto período de seguimiento, con un promedio de  $22 \pm 21$  meses.

## Résumé

*Les symptômes, l'évolution, le traitement et le pronostic de la lésion glomérulaire minimale (LGM) chez l'adulte sont ici étudiés; 45 patients à syndrome néphrotique idiopathique par LGM sont analysés.*

*On fait la description des troubles histologiques qui la caractérisent: glomérules normaux en microscopie optique et fusion des pédicelles des cellules épithéliales en microscopie électronique.*

*On envisage comme mécanisme pathogénique probable, une altération aux cellules T, avec production de lymphokines ce qui diminuerait la charge négative de la membrane basale du glomérule, accompagné d'une production de protéinurie.*

*Sa présentation clinique comme syndrome néphrotique répond très bien au traitement corticoïde; 80% des cas évolue sans troubler la fonction rénale.*

*On débat sur les résultats du traitement, la iatrogénie corticoïde surtout chez des patients qui font des rechutes fréquentes, corticoïdétendans et sur les bénéfices de l'association de drogues cytotoxiques.*

## Summary

*The clinical presentation, the course, the treatment and prognosis of the minimal glomerular lesion (MGL) in the adult are dealt with and 43 patients with idiopathic nephrotic syndrome by MGL are discussed.*

*The histologic alterations which characterize them are described: normal glomeruli in optic microscopy and fusion of the pedicellums of the epithelial cells in electron microscopy.*

*The etiopathogeny is discussed there being suggested as the probable pathogenic mechanism a dysfunction of the T cells, with production of lymphokines which are assumed to diminish the negative load of the glomerular basal membrane, with causation of proteinuria.*

*It is stated that clinically it occurs as a nephrotic syndrome*

with excellent response to corticoid treatment, that in 80% of cases courses with bouts and recurrences, with no deterioration of renal function.

A discussion is carried out of the results of treatment, the corticoid iatrogeny in patients with frequent recurrences and corticoidependants as well as of the benefits of the association of cytotoxic drugs.

## Bibliografia

1. Border W. Distinguishing minimal-change disease from mesangial disorders. *Kidney Int* 1988; 34:419–434.
2. Rosen S, Galvank E, Levy M, Habib R. Glomerular Disease. *Progress in Human Pathology* 1981; 12:964–977.
3. Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH. Primary glomerular diseases. En Brenner BM, Rector FC Jr, eds. *The Kidney*. 3rd ed. W.B. Saunders. Philadelphia, 1986: 929–1013.
4. Grupe WE. Minimal change disease. *Semin Nephrol* 1982; 2: 241.
5. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children. Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159.
6. Sharpstone P, Ogg CS, Cameron JS. Nephrotic syndrome due to primary renal disease in adults.<sup>a</sup> I. Survey of incidence in southeast England. *Br Med J* 1969; 2: 533.
7. Report of the ISKDC. Primary nephrotic syndrome in children. Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20:765–71.
8. Heptinstall RH. Pathology of the Kidney. 3rd. ed. Boston. Little Brown, 1983: 637–740.
9. Sven-Olof Bohman. Foot process fusion and glomerular filtration rate in minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1984; 25:696–700.
10. Michael A, Keane W, Raji L, Vernier R, Amauer SM. The Glomerular Mesangium. *Kidney Int* 1980, 17:141–54.
11. Cohen AH, Border VVA, Glasscock RJ. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest* 1978; 38:610–619.
12. Vilches AR, Cameron JS, Turner DR, Path FRC. Minimal-change disease with mesangial IgM deposits. *N Engl J Med*. 1980; 1480.
13. Yun YJ, Melvin T, Sibley R, Michael A. No evidence for a specific role of IgM in mesangial proliferation of idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1984; 25:100–106.
14. Vilches R, Turner DR, Cameron JS et al. Significance of mesangial IgM deposition in "minimal change" nephrotic syndrome. *Lab Invest* 1982; 46:10–15.
15. Cotran R. y Renke H. Anionic sites and the mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1050–1052.
16. Boulton-Jones, Williams GM, Chandrachud L. Variation in charge on red cells of patients with different glomerulopathies. *Lancet* 1986; 1:186–188.
17. Michael AF, Blau E, Vernier RL. Glomerular polyanion: Alteration in aminonucleoside nephrosis. *Lab Invest* 1970; 23:649–657.
18. Chang RLS, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Permselectivity of the glomerular capillary wall. Restricted transport of polyanions. *Kidney Int* 1975; 8:212–218.
19. Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, et al. Permselectivity of the glomerular capillary wall. Facilitated filtration of circulating polycations. *J Clin Invest* 1978; 61:72.
20. Carrie BJ, Salyer WR, Myers BD. Minimal change nephropathy: an electrochemical disorder of the glomerular membrane. *Am J Med* 1981; 70:262–268.
21. Levin M, Smith C, Walters MDS, Gascoyne P, Barratt T.M. Síndrome nefrótico con respuesta a los corticoides. Un trastorno generalizado de la carga negativa de la membrana. *Lancet* (ed.Esp.) 1985; 2:239–242.
22. Bridges ChR, Bryan D, Myers, Brenner BM, and Deen WM. Glomerular charge alterations in human minimal change nephropathy. *Kidney Int* 1982; 22:677–684.
23. Kanwar Y, Rosenzweig L. Altered glomerular permeability as a result of focal detachment of the visceral epithelium. *Kidney Int* 1982; 21:565–574.
24. Schnaper HW, Robson AM. Nephrotic syndrome: minimal change disease, focal glomerulosclerosis, and related disorders. En Schrier R.W and Gottschalk C.W eds: *Diseases of the Kidney*. 4<sup>a</sup> ed. Boston: Little, Brown 1988; 1949–2033.
25. Vernier RL, Klein DJ, Sisson SP, Mahan JD, Oegema TR, Brown DM. Heparan sulfate rich anionites in the human glomerular basement membrane. Decreased concentrations in congenital nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309:1001–1009.
26. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis. A disorder of T cell function. *Lancet* 1974; 2:556–560.
27. Levinsky RJ, Malleon PN, Barrat TM, Soothill J. Circulating immune complexes in steroid-responsive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298:126–129.
28. Abrass C, Hall CL, Border WA, et al. Circulating immune complexes in adults with idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1980; 17:545–553.
29. 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* 1981; 1: 235–238.
30. Kerpen HO, Bhat JG, Kantor R et al. Lymphocyte subpopulations in minimal change nephrotic syndrome. *Clin Immunopathol* 1979; 14:130.
31. Ooi BS. Lymphocytotoxins in primary renal disease. *Lancet* 1974; 2:1348–1350.
32. Schnaper HW, Pierce CW, Aune TH. Identification and initial characterization of concanavalin A and interferon-induced human suppressor factors: evidence for a human equivalent of murine soluble immune response suppressor (SIRS). *J Immunol* 1984; 132: 24–29.
33. Tejani A. Relapsing nephrotic syndrome. *Nephron* 1987; 45:81–85.
34. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg CS, William DG. Adult onset minimal change nephrotic syndrome a long term follow-up. *Kidney Int*. 1986; 29:1215–23.
35. Coggins CH. Minimal change nephrosis in adults. Proceedings of the 8 th. International Congress of Nephrology. Basel: Karger, 1981: 336.
36. Nair RB, Date A, Kirubakaran MG, Shastry JCM. Minimal-change nephrotic syndrome in adults treated with alternate-day steroids. *Nephron* 1987; 47:209–210.
37. Zech P, Colon S, Pointet PH et al. The nephrotic syndrome in adults aged overgo: etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clin Nephrol* 1982, 18:232–236.
38. Lewis EJ. Management of the nephrotic syndrome in adults.

- En Cameron JS, Glasscock RJ eds: *The nephrotic syndrome*. New York: Marcel y Dekker, 1988; 461-522.
39. **Report of ISKDC.** The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J. Pediatr.* 1981; 98:561-4.
  40. **Meyrier A, Simon P.** Treatment of cortico resistant idiopathic nephrotic syndrome in the adult: minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Adv Nephrol* 1988; 17:127-50.
  41. **Zucchelli P.** The advantages of immunosuppressive therapy in renal disease. *Ann Med Inter* 1988; 139:108-111.
  42. **Andrassy R, Ritz E.** Controversy. Immunotherapy in glomerulonephritis indicated or not?. *Ann Med Intern* 1988; 139: 75-9.
  43. **Broyer M.** La nephrose idiopathique de l'enfant et son traitement. *Arch Fr Pediatr* 1988; 45:1-4.
  44. **Niaudet P, Habib R, Gagnadoux MF, Tete MJ, Broyer M.** Treatment of severe child hood nephrosis. *Adv Nephrol* 1988; 17:151-172.
  45. **Cameron JS, Chantler C, Ogg CS et al.** Long term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *Br Med J* 1974; 4:7.
  46. **Barnat RM, Osofsky FG, Bercowsky A et al.** Cyclophosphamide mide treatment in esteroide sensitive nephrotic syndrome of child hood. *Lancet* 1975, 1:55.
  47. **Bergstrand A, Bollgreh I, Samuelsson A.** Idiopathic nephrotic syndrome of child hood: Cyclophosphamide induced conversion from steroid refractory to highly steroid sensitive disease. *Clin Nephrol* 1973; 1:302.
  48. **International study of Kidney Disease in children.** Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 1974; 2:423.
  49. **Grupe WE.** Chlorambucil in steroid dependent nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1973; 82:598.
  50. **Grupe WE, Makker SP, Ingelfinger JR.** Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976; 295:746.
  51. **Kleinknecht C, Guesry P, Lenoir G, et al.** Highcost benefit of chlorambucil in frequently relapsing nephrosis. *N Engl J Med* 1977; 296:48.
  52. **Abramowicz M, Barnett HL, Edelman CM, Jr et al.** Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. *Lancet* 1970; 1:959-961.
  53. **Cade R, Mars D, Privette M et al.** Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 1986; 2:186-188.
  54. **Tamphaichitr P, Tamphaichitr D, Sureeratanan J, Chatasinhg S.** Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J Pediatr* 1980; 96:490-3.
  55. **Lagruie C, Laurent J, Belgheti D et al.** Cyclosporine and idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet* 1986; 2:692-693.
  56. **Maher E, Sweny P, Chappel M, Varghese Z, Moorhead J.** Cyclosporin in the treatment of steroid-response and steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 1988, 3:728-732.
  57. **Hoyer P, Krull F, Brodehl J.** Cyclosporin in frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1986; 2:335.
  58. **Velo M, Egido J, Lozano L.** Tratamiento de las enfermedades glomerulares con ciclosporina A. *Nefrología* 1988; 3 (supl.1): 9-13.
  59. **Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Nefrología.** El empleo de ciclosporina en nefropatías glomerulares. *Nefrología* 1988; 3 (supl.1): 15-22.
  60. **Nolasco E, Cameron JS, Heywood EF, Hick SJ, Ogg CS, Williams DG.** Adult on set minimal change nephrotic syndrome: Response to corticoids and cyclophosphamide. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 1984; 21:588-593.

#### VIENE DE PAGINA 176

*evacuación y el tratamiento de urgencia de las víctimas.*

- *Que los gobiernos protejan los pulmones de todos sus ciudadanos con controles más estrictos de la emisión de aerosoles ácidos y otros polutos atmosféricos.*
- *Que los gobiernos promuevan el enfoque científico necesario en el control de la polución gracias a una mayor investigación sobre los peligros de la polución al interior y al exterior de los locales.*

#### Resolución sobre el Tabaquismo

Con un balance anual de 2,5 millones de víctimas, el tabaco supera a la guerra como una causa de muerte y de sufrimiento humano innecesario. El consumo de tabaco destruye los pulmones sanos transformando a los fumadores en víctimas de cáncer pulmonar, bronquitis crónica, enfisema y cardiopatía. El consumo de tabaco pasivo amenaza adultos

y niños en buen estado de salud con un riesgo muy alto de enfermedad pulmonar.

El conocimiento de la siniestra realidad del tabaco ha hecho disminuir las tasas de consumo en el mundo desarrollado. Para atraer las nuevas generaciones hacia el acostumbramiento a la nicotina, la industria del tabaco ha desplegado una campaña agresiva en los países en desarrollo. La publicidad dirigida a las mujeres y jóvenes presenta el consumo de tabaco como un elemento de sofisticación y de buena salud; los ingresos procedentes de la venta producen en los gobiernos una verdadera adicción a los impuestos al cigarrillo. La atracción a corto plazo del tabaquismo ha llevado a un aumento catastrófico de las tasas de tabaquismo: desde 1970, el consumo de cigarrillos en el mundo en desarrollo prácticamente se ha duplicado.

El costo a largo plazo es una epidemia de enfermedades provocadas por el tabaco, una plaga creada por el hombre que amenaza con asfixiar los sistemas de salud ya sobrecargados. Para responder a esta amenaza, la Conferencia Mundial sobre Salud Pulmonar pide a la Organización Mundial de la Salud y a los gobiernos y organizaciones no gubernamentales del mundo, suscribir las siguientes resoluciones:

- *Que los gobiernos coloquen las vidas de sus pueblos por encima del dinero del tabaco suspendiendo todas las formas de apoyo a la industria del tabaco.*
- *Que los gobiernos impidan las tentativas de inducir a los no fumadores al tabaquismo prohibiendo toda publicidad y toda promoción del tabaco y de sus marcas.*
- *Que los gobiernos cesen de contribuir a aumentar el peso de las enfermedades en otras naciones retirando el apoyo a los programas de importación y exportación de los productos del tabaco.*
- *Que los gobiernos y las ONG protejan los pulmones de los no fumadores a través de políticas que restrinjan o prohíban fumar en los lugares públicos, con severas restricciones en los centros de atención médica, transporte público y escuelas.*
- *Que los profesionales de la salud reconozcan su deber personal de luchar contra la adicción a la nicotina ayudando a los fumadores a eliminar su dependencia del tabaco, y sirviendo como ejemplo público de una sociedad sin tabaquismo.*

CONTINUA EN PAGINA 156