



Caso Clínico 3

Glomerulonefritis de cambios mínimos

Jorge Mario Santa Cruz Mauricio	201010385
Jaquelyn Michel Chumil Castillo	201110223
Adriana Magalí Suhul Jolón	201210364
Luis Fernando Nájera Lazo	201310192
Perla Viviana Rodenas Sánchez	201321766
Mary André Méndez Alegría	201400089
Mabel Alejandra Román Gamboa	201400231
Cecilia Eunice Castillo García	201400252
Nikté Luisa Fernanda Ball Cap	201400279
Marlon David Moraga Pineda	201400303
José Manuel Juárez Ovalle	201407408

Hematología:

Laboratorio	Rango del valor normal	Valor en paciente	Análisis
Hemoglobina	12 – 16 g/dl *	10 g/dl	Por debajo de lo normal, el deterioro de la función renal, provoca que en conjunto con los eritrocitos la hemoglobina pase a través de la membrana capilar glomerular hacia la capsula de Bowman y el sistema de túbulos donde no son reabsorbidos, y posteriormente son excretados juntos con orina, además la baja de eritropoyetina no estimula la producción de nuevos eritrocitos. .
Glóbulos blancos	5,000 – 10,000 mm ³	9,400 mm ³	Valores normales.
Segmentados	40 – 60 %	48%	Valores normales.
Linfocitos	20 – 40 %	20%	Valores normales.
Eosinofilos	1 –4 %	2%	.
Basófilos	0.5 – 2 %	16%	Elevados. Están elevados como respuesta al proceso inflamatorio de la glomerulonefritis u otra causa.
Vel. de Sedimentación	Menos de 20 mm/h	60 mm /h	Elevada, mide de forma indirecta la presencia de inflamación en el cuerpo, su aumento es causado por la enfermedad renal.
Glóbulos rojos	4 – 5.5 millones/ml *	3.2 millones/ml	Por debajo de lo normal, debido al deterioro de la función renal, la sangre no es filtrada adecuadamente por los glomérulos, por tanto los eritrocitos pasan a través de la membrana capilar glomerular a la capsula de Bowman y al sistema de túbulos, posteriormente son excretados junto con la orina. Esto se debe también a la baja secreción de eritropoyetina.

Orina:

Color:

El color normal de la orina es amarillo paja. En el caso clínico, la paciente presenta orina color rojo. Tener una orina de dicho color se da por que los glomérulos que quedan “funcionales” se vuelven extremadamente permeables, esto a su vez causa que se filtren y excreten glóbulos rojos y proteínas.

pH:

Los valores normales fluctúan entre 4.6 y 8.0 en el pH. En la paciente del caso clínico está entre un rango normal con un pH de 6.9. Sin embargo, se tiene que tratar rápidamente a la paciente antes de que el riñón pierda su capacidad de excretar ácidos.

Densidad:

La densidad normal de la orina se basa principalmente en la cantidad de solutos en orina. Cuanto más concentrada es la orina mayor es su densidad. Los valores de densidad normales oscilan de 1.002-1.0028. La densidad de la orina de la paciente es de 1.008, es mayor ya que las nefronas que no son afectadas por la glomerulonefritis entran en un estado de “hiperpermeabilidad”.

Glóbulos Rojos:

No es normal que se encuentren glóbulos rojos en la orina. En un examen de orina se colocan de 1-4 cruces dependiendo de la cantidad de sustancia encontrada en la muestra. El laboratorio de la paciente muestra +++ para glóbulos rojos, esto es debido a que la filtración en el glomérulo está tan aumentada que se escapan incluso los eritrocitos.

Proteína:

Es normal algunas proteínas como la mioglobina e inulina entre otras se filtren a la sangre. Sin embargo, la cantidad de dichas proteínas es casi despreciable. En los resultados de la paciente del caso, se presentan +++ de concentración, ya que los podocitos no tienen ya la capacidad de evitar el filtrado excesivo de proteínas.

Proteína +++:

+1: 30mg/dl.

+2: 40 - 100 mg/dl.

+3: 150 - 350 mg/dl

+4: mayor a 350 mg/dl

Paciente con Proteinuria.

Glóbulos Blancos +:

Positivo, Proceso inflamatorio del Riñón por Glomerulonefritis.

Cilindros Leucocitarios y Hialinos:

Positivos. Inflamación renal por enfermedades como la Glomerulonefritis.

Cilindros Granulosos:

Presente en enfermos Renales. En este caso por la Glomerulonefritis.

Creatinina de Orina en 24Hrs:

0.1002 g/día Excreción en Valor Normal con relación a tabla 27-1. (Creatinina 1.8 g/día)

Volumen de Orina en 24 Hrs:

1200 ml/día Valores Normales de Excreción de Orina.

Química Sanguínea:**Creatinina:**

Valor normal de creatinina: 0.6 – 1.1 mg/dL

Valor del paciente: 1.3 mg/dL

El nivel de creatinina en la sangre de la paciente se encuentra elevado debido a la disminución de la filtración glomerular, causado por el daño a la mayor parte de los glomérulos.

Sodio:

Valor normal de Sodio: 136 – 144 mEq/L

Valor del paciente: 143 mEq/dl

La concentración de sodio en la sangre en el paciente se ve elevada debido a que varios de los glomérulos estarán bloqueados haciendo que no se pueda eliminar la cantidad excesiva de sodio de la sangre hacia la orina.

Potasio:

Valor normal de Potasio: 3.7 – 5.2 mEq/L

Valor del paciente: 4.2 mEq/dl

Al igual que con la concentración del sodio, el potasio esta elevado debido a que no se puede filtrar normalmente porque los glomérulos están bloqueados, esto hace que la concentración se eleve, y junto con el sodio se retengan líquidos aumentando así la presión arterial de la paciente y formando edemas.

Glucosa:

Valor normal de glucosa: 70-100 mg/dL

Valor de glucosa en la paciente: 100 mg/dL

Análisis: Valor entre rango normal, pero se encuentra en el limite

La diabetes es una enfermedad que impide que el cuerpo use glucosa (azúcar) de forma adecuada. Si la glucosa se queda en la sangre en lugar de metabolizarse, puede provocar toxicidad. El daño que el exceso de glucosa en sangre causa a las nefronas se llama **nefropatía diabética**. Si se mantienen las concentraciones de glucosa en la sangre, en su rango normal (70 - 110 mg/dL) se puede demorar o prevenir la nefropatía diabética.

Además otra definición podría ser que la nefropatía diabética es un trastorno o patología del riñón, que incluye procesos inflamatorios, degenerativos y escleróticos relacionados a hiperglucemia persistente asociado a otros factores (hipertensión, dislipemia, predisposición genética)

La nefropatía diabética es una de las principales causas de Insuficiencia Renal Crónica.

Estados de la nefropatía diabética:

Estado I.: No provoca síntomas. Existe hiperfiltración glomerular y los análisis de orina y creatinina son normales. Tampoco hay alteraciones histológicas.

Estado II.: Aparece aproximadamente después de 5 años de evolución. Es silencioso. Mantiene función renal normal y no hay pérdida de albúmina. Alteraciones mínimas en el glomérulo como inicio de engrosamiento de membranas basales o ligero aumento de la matriz mesangial.

Estado III: Presencia de microalbuminuria (más de 30 mg de albúmina en 24 horas o 20 mg/litro de orina). La creatinina en sangre es normal. La hipertensión arterial asociada puede empeorar la lesión renal. Expansión mesangial y de las membranas basales.

Estado IV: Proteinuria persistente, disminución la función renal. Creatinina sérica en límites altos de lo normal o elevados (mayor o igual de 1.3 mg/dl en la mujer o varones de menos de 65 kg de peso o mayor o igual 1.5 mg/dl en varones). Puede presentarse como síndrome nefrótico. Histología: glomerulosclerosis parcheada. Engrosamiento de membranas basales. Expansión mesangial. Aparición después de 15 años del diagnóstico. Se asocia a retinopatía en más del 75%, coronariopatía en más del 45% y enfermedad cerebro vascular en más de 25% de los casos.

Estado V.: Proteinuria. Creatinina mayor de 200 μ mol/litro o 2.2 mg/dl, Hipertensión arterial. Glomerulosclerosis, lesiones nodulares, fibrosis intersticial, atrofia tubular. Aparición en general después de 20 años de evolución.

La presencia de microalbuminuria es un signo de nefropatía incipiente y se usa como screening para la detección precoz de la afectación renal.

Síntomas de la nefropatía diabética:

Los principales síntomas son los siguientes:

- Edema de miembros inferiores – Ascitis
- Pérdida de apetito
- Cansancio
- Fatiga
- Apariencia espumosa o espuma excesiva en la orina
- Hipo frecuente
- Sensación de malestar general
- Prurito generalizado
- Dolor de cabeza
- Náuseas y vómitos

Estos síntomas son inespecíficos y dependen del grado de compromiso renal (ver antes estadios de la nefropatía).

Nitrógeno Ureico (urea):

Valores séricos normales: 5-20 mg/dl (0,8 – 3,3 mmol/L)

Valor de Urea en la paciente: 33 mg/dl

Análisis: Por arriba del rango normal

Es el principal producto nitrogenado del catabolismo de las proteínas y sólo se sintetiza en hígado. En América se suele analizar y reportar como nitrógeno ureico, mientras que en Europa se reporta como urea total. Junto con la creatinina son las dos pruebas más usadas para evaluar la función renal. Es menos específico que la creatinina, sus concentraciones varían

fisiológicamente dependiendo del consumo de proteínas en la dieta (fuente exógena), del estado de hidratación, de la tasa de catabolismo y la tasa de anabolismo tisular.

Causas de niveles aumentados:

A los niveles elevados de nitrógeno ureico se le suele denominar **azoemia**. Cuando la azoemia se acompaña de otros signos bioquímicos y clínicos (metabólicas, endocrinas, intestinales, neuromusculares, cardiovasculares) se le denomina **uremia o síndrome urémico**.

Existen tres tipos de azoemias: **Pre-renal, renal y posrenal**.

Azoemia pre-renal, cuya causa son la disminución del índice de filtración renal por fallo cardíaco, o por producción excesiva de urea por catabolismo proteico aumentado.

- a. Choque traumático
- b. Choque hemorrágico
- c. Choque hipovolémico
- d. Deshidratación severa
- e. Úlcera péptica sangrante
- f. Inanición
- g. Hipertiroidismo
- h. Insuficiencia cardíaca congestiva

Azoemia renal

- a. Enfermedad renal bilateral difusa crónica
- b. Necrosis tubular aguda
- c. Necrosis glomerular aguda
- d. Daño glomerular agudo como en glomerulonefritis aguda
- e. Rechazo de transplante
- f. Ingestión o inhalación de nefrtóxicos
- g. Diabetes mellitus no controlada

Azoemia posrenal

- a. Obstrucción ureteral o uretral por tumores, cálculos (Uropatía obstructiva)
- b. Defectos congénitos en uréteres, uretra o vejiga
- c. Obstrucción prostática por tumor o hiperplasia benigna, muy común en ancianos

Ácido Úrico:

Valores normales: 2,5 – 7,5 mg/dl (142 -339 mmol/L)

Valor de Acido Úrico en la paciente: 8.3 mg/dl

Análisis: Por arriba del rango normal

Su importancia radica no tanto para medir la función renal, sino que su utilidad es para identificar a personas con riesgo de padecer gota, de producción de cálculos de ácido úrico, y para el seguimiento del tratamiento. Se encuentra en sangre y orina como el producto de desecho final del metabolismo de las purinas dietéticas y endógenas. Aunque los valores elevados de ácido úrico se asocian tradicionalmente con gota, se ha notado

que es muy común en pacientes hospitalizados con azoemia por enfermedad renal. Es más común encontrar valores aumentados que disminuidos. Los valores disminuidos tienen poco significado clínico aunque puede bajar antes de un ataque agudo de gota.

Los desordenes que transcurren con ácido úrico elevado pueden deberse a tres razones:

- **Aumento de ingesta de purinas.** Esta condición raramente produce estados hiperuricémicos, pero es importante en personas con gota u otros estados hiperuricemiantes
- **Excreción disminuida.** En estado de disfunción renal aumenta al igual que la creatinina y el nitrógeno ureico, pero es poco sensible, por lo que no se utiliza para el diagnóstico de disfunción renal.
- **Incremento en la producción.** Aquí entra la gota como enfermedad y los síndromes gotosos o gota secundarias provocados por aumento de lisis celular. En este caso, está aumentada su concentración en orina y hay riesgo de producción de cálculos.

Albumina Plasmática:

Valores normales de albumina plasmática: 4.0 – 5.0 gr/dl

Albumina plasmática en la paciente: 2.2 gr/dl

Análisis: Por debajo del rango normal

Cuando los valores de albumina plasmática se encuentran bajos, nos indica que el cuerpo no está obteniendo ni absorbiendo suficientes nutrientes. La albúmina es la proteína que se pierde en mayor cantidad ya que es la proteína más abundante en el plasma.

La concentración plasmática de albúmina disminuye como consecuencia de su pérdida en orina. La relación entre la magnitud de la proteinuria y la hipoalbuminemia es variable reflejando la influencia de la ingesta proteica, síntesis hepática de proteínas, catabolismo proteico y cambios en la distribución de la albúmina entre los compartimientos intra y extravascular.

La síntesis hepática de albúmina normalmente tiene la capacidad de aumentar a un rango de aproximadamente 25 gr/día. No se sabe con certeza porqué pacientes que excretan 4-6 grs. de proteínas en 24 hrs no son capaces de incrementar la síntesis de albúmina para normalizar su concentración plasmática. Al mismo nivel de pérdida de albúmina, pacientes con SN tienen una albuminemia alrededor de 1 gr/dl menor que pacientes tratados con peritoneodiálisis continúa.

Aparentemente un aumento en el catabolismo renal de proteínas filtradas produce una pérdida mayor de albúmina que la estimada por su excreción en orina.

En conclusión la Hipoalbuminemia se desencadena debido a la proteinuria. Se sabe que la presión coloidosmótica es la encargada de permitir que el líquido permanezca en los capilares, con ayuda de las proteínas plasmáticas, que se encargan de mantener el líquido en los capilares y evitar que estos salgan hacia el espacio intersticial. Cuando hay mayor permeabilidad en la pared capilar, hay más filtración, por lo tanto, hay disminución de proteínas del tejido y disminuye la presión coloidosmótica. Al disminuir la presión coloidosmótica, nos indica que hubo una disminución de las proteínas en el plasma debido a que se excretaron por

la orina, por lo tanto hay menos proteínas para contener el líquido en los capilares y da lugar a una retención de agua en el espacio extracelular, provocando edema.

Complemento:

Examen de sangre que mide la actividad de una cierta proteína que es parte del sistema de complementos. Dicho sistema es un grupo de proteínas que se mueven libremente a través del torrente sanguíneo. Las proteínas trabajan con el sistema inmunitario y cumplen una función en el desarrollo de la inflamación.

Existen nueve proteínas mayores del complemento y se clasifican de C1 a C9. Este examen mide la C3.

Complemento 3 (C3):

Valores normales: 55 a 120 mg/dl

Paciente con valores normales C3, 120mg/dl.

Complemento 4 (C4):

Valores normales: 20 a 50 mg/dl

Paciente con valores normales C4, 43mg/dl

Niveles del complemento aumentarán de manera drástica inmediatamente después de una infección o herida. Los niveles plasmáticos se pueden encontrar modestamente elevados en fase aguda (respuesta inflamatoria, trauma o necrosis tisular).

En los mecanismos de lesión de la membrana basal glomerular, se sabe que los estreptococos nefritógenos producen proteínas catiónicas que han sido identificadas en tejidos renales de pacientes con glomerulonefritis. Como consecuencia de su carga eléctrica, estas proteínas se depositan en el glomérulo y dan lugar a la formación in situ de complejos inmunes además de los complejos inmunes circulantes formados por la unión de inmunoglobulinas con el antígeno.

En cuanto a la identidad antigénica, se supone que existe un antígeno compartido por las distintas cepas nefritógenas, y que la inmunidad que genera es persistente.

A estos complejos circulantes es posible encontrarlos en la primera semana de la enfermedad y se sabe que están en relación con la gravedad de la enfermedad de ahí su importancia a la hora de hacer el diagnóstico. Aproximadamente 90% de los casos de glomerulonefritis presentan reducción de los niveles séricos de complemento, debido a que después del depósito en la membrana basal de estos inmunocomplejos se activa la cascada inflamatoria, en un inicio mediada por IL-1 (Interleuquina tipo 1), con la subsecuente activación de linfocitos T, y posteriormente mediada por IL-2 (Interleuquina tipo 2), que al unirse con su receptor específico causa proliferación de los linfocitos activados y posterior depósito de complemento y formación de Perforinas que incrementan la lesión en la membrana basal. Todas estas alteraciones reducen el calibre de los capilares glomerulares, disminuyendo la superficie de filtración, lo que

lleva a la consecuente reducción en la filtración glomerular. Esta disminución tiende a ser compensada por el aumento de la presión de ultrafiltración que ocurre porque la presión oncótica peritubular tiende a disminuir, con una disminución subsecuente de la fracción excretada de sodio. Tanto la reabsorción de sodio como de agua expanden el volumen del líquido extracelular, expresamente el volumen eficaz circulante, causando hipertensión arterial secundaria.

Biopsia Renal:

Tinción Hematoxilina eosina, glomérulos: no infiltrados, glomerulares ni peritubulares, mesangio normal, membrana basal normal.

El glomérulo u ovillo capilar del corpúsculo renal tiene una estructura compleja, formada por capilares agrupados en ocho a diez lobulillos (arquitectura lobulillar). Los capilares se disponen en forma helicoidal alrededor de un eje, correspondiente al mesangio, a lo largo de todo el lobulillo hasta reunirse en la arteriola eferente glomerular.

El mesangio está formado por células mesangiales ubicadas en la matriz mesangial. Esta zona se continúa con la lámina rara interna del asa capilar libre y con el aparato yuxtaglomerular hacia el polo vascular.

La membrana basal mide alrededor de 360 nm de espesor en un adulto joven. En ella se reconocen tres capas: la lámina rara interna en relación con el endotelio, la lámina densa en su zona media, la más gruesa de las tres, y la lámina rara externa por debajo de los pedicelos. La membrana basal está formada básicamente por una malla de colágeno IV. Tiene además otros componentes. Posee cargas eléctricas negativas correspondientes a su componente polianiónico, de gran importancia en el paso de albúminas, y que representa posibles sitios de unión con antígenos o anticuerpos catiónicos.

El examen de tinción hematoxilina eosina se hace para determinar si hay filtración glomerular; esta se caracteriza por alteraciones de la MBG, proliferación de las células del glomérulo e infiltración leucocitaria (neutrófilos, macrófagos, linfocitos). También llamada GN mesangiocapilar, ya que la proliferación se da en el mesangio y a las asas capilares.

El médico puede ordenar una biopsia renal si se presenta lo siguiente:

- Una disminución inexplicable en el funcionamiento del riñón.
- Sangre en la orina que no desaparece.
- Proteínas urinaria, detectada durante un examen de orina.

Un resultado anormal indica que hay cambios en el tejido del riñón, por lo que puede afectar su funcionalidad. Esto puede deberse a:

- Infección.
- Flujo sanguíneo deficiente a través del riñón.
- Enfermedades del tejido conectivo, como lupus eritematoso sistémico.
- Otras enfermedades que puedan estar afectando al riñón, como la diabetes.
- Rechazo al trasplante de riñón si le practicaron uno.

Microscopia Electrónica: Fusión de los podocitos

La pared glomerular consta de tres elementos estructurales que constituyen la barrera con permeabilidad selectiva del glomérulo. Se compone de células endoteliales con fenestraciones, una membrana basal y células epiteliales especializadas llamadas podocitos. Estos últimos, muy importantes en el Síndrome Nefrítico Cambios Mínimos (SNCM), se caracterizan porque poseen los denominados procesos podales.

Actualmente, la función de los podocitos recibe mucha atención por parte de los investigadores, ya que se han encontrado que en el SNCM aparecen glomérulos cuyos podocitos aparecen fusionados por la desaparición de sus procesos podales. Se cree que un aplanamiento o desaparición de los procesos podales de los podocitos incrementa la permeabilidad de la pared capilar glomerular, este es el hallazgo característico del SNCM. Como se ha comentado en el apartado anterior, se han sugerido genes de susceptibilidad para la aparición del SNCM. Se han identificado algunas mutaciones en los genes codificadores de las proteínas de los podocitos en estudios de síndrome nefrítico hereditario, lo que destaca la importancia del podocito en esta enfermedad.

Las alteraciones en los podocitos y el resto de la barrera glomerular se han atribuido a una respuesta alterada de los linfocitos T, que puede producir un factor de permeabilidad que interfiera con la expresión y función de las proteínas de podocitos y causar la proteinuria, características del síndrome nefrítico. Sin embargo, la participación de los linfocitos T no está completamente clara en el SNCM. Pero se ha postulado que el SNCM es una enfermedad renal caracterizada por una producción alta de citocinas por células inmunológicas. Por esta sospecha se estudió el rol de las citocinas interleucina (IL) 1 y 8, producidas por monocitos, que han sido encontradas en niveles altos durante la aparición del SNCM. Debido a la relación del factor nuclear KappaB (NFKappaB) en la regulación de la producción de estas citocinas se investigó su comportamiento durante la enfermedad, y al término de la misma se encontró que el NFKappaB se encontraba muy bajo o no se detectaba durante la enfermedad activa, en contraste con la remisión de la enfermedad, donde no se encontraban anomalías.

Esto apoya la hipótesis de que las citocinas tienen un rol importante en el SNCM, además de crear la sospecha de que los monocitos pudieran estar involucrados, además de las células T, en esta enfermedad. Cabe destacar que la información presentada anteriormente es contraria a los reportes de otros investigadores, quienes sostienen que la IL-8 y el factor de necrosis tumoral (FNT) alfa no tienen un rol específico en la patogénesis del SNCM. Finalmente, se ha estudiado el comportamiento de los podocitos durante el SNCM y se ha postulado que las integrinas alfa 3 y beta, que se han localizado en la membrana basal, tienen relación con el comportamiento e integridad de los podocitos durante la enfermedad. En relación con estas moléculas se detectaron los distroglicanos (DG) alfa y beta, precisamente en el mismo lugar que las primeras. El estudio realizado por microscopio inmunoelectrónico dio pruebas de que los podocitos se adhieren a la membrana basal a través de estos DG. En el curso del SNCM se encontró que la densidad de los DG alfa y beta se reducía 25 y 50%, respectivamente. Después de tratamiento con esteroides, la densidad de los DG regresaba a niveles normales.

Esto sugiere una participación de los DG en la integridad de los podocitos en el SNCM y podría aportar ideas terapéuticas o diagnósticas al conocer exactamente su participación. En otro estudio que buscaba conocer el comportamiento de los podocitos se encontró que en las nefropatías había una reducción en sus niveles de nefrina, podocina y podocalicina, mientras que había un incremento en los niveles de mRNA para las mismas proteínas. Esto apoya la idea de que las alteraciones estructurales del podocito son muy importantes en el SNCM y merece una investigación más extensa. En este campo no se han encontrado contribuciones novedosas. Pero se encontró un estudio que aconsejaba utilizar la presencia de podocitos en la orina en el diagnóstico del SNCM.

Podocito:

La disfunción del podocito se manifiesta clínicamente por dos signos principales:

- Proteinuria por desdibujamiento de los pedicelos, vacuolización y desprendimiento de los podocitos
- Disminución de la capacidad de Filtración por esclerosis

La lesión puede causar fusión de los pedicelos Al interferir con el metabolismo necesario que mantiene el citoesqueleto y el glicocáliz de los podocitos. Esta lesión se certifica por la pérdida de integrinas. Este daño es reversible. Sin embargo, si la fusión de pedicelos continúa por un período prolongado de tiempo o si se acompaña por una lesión más severa hacia el podocito, comienza la **cicatrización glomerular**.

Por lo tanto: el aumento de la síntesis o la disminución de la degradación de las proteínas de la matriz EC la separación del podocito de la MBG la disfunción de las 5proteínas contráctiles del podocito o el desplazamiento en su localización crítica en la pared capilar pueden contribuir a la **esclerosis glomerular**.

La pérdida de la integridad de la interacción **podocito-endotelio** a través de una membrana basal glomerular enferma puede evolucionar al colapso capilar, pérdida del endotelio, formación de cicatrices y adherencias a la cápsula de Bowman.