Nefrosis Lipoidea y alergia por alimentos

Dr. Francisco Díaz H.* Dra. Eda Lagomarsino** Int. Luis Marín*** Int. Ignacio Navarrete***

A total of twenty children with a diagnosis of primary nephrosis were randomly chosen from the Nephrology Unit of the Area Sur-Oriente of Santiago de Chile. Ages ranged between 1 and 11 years. Diagnostic criteria of nephrosis was: a) Albuminuria greater than 100 mg/kg/24 h; b) Hypoalbuminemia, c) protein electrophoresis with an increase in the alpha 2 fraction, and a compatible renal biopsy.

All patients had an Immunological Profile performed, which measured cellular response (PPD & DNCB), humoral response (febrile agglutinins & Schick test) and intradermal testing against 13 foods frequently ingested in Chile. Ten patients were randomly hospitalized and elimination diets performed during nine days. On the tenth day an induction test was performed. Samples for albuminuria, leucocyte counts and absolute eosinophiles determination were obtained at 1, 2, 6, 24, 71 hours after the induction test was performed.

We observed that an allergic family history predominated when compared with a renal disease family background, diminished cellular response and low sensitizing potential proteins sensitize these patients, who when subjected to the elimination diets, have remission of their nephrosis or can reduce the therapeutic steroid doses. We conclude that patient's specific proteins sensibility may influence the clinical course of lipid nephrosis.

En 1916 Munk¹ por primera vez llama Nefrosis Lipoidea a una entidad caracterizada por morfología glomerular normal y la presencia de inclusiones grasas en los túbulos renales. Posteriormente, se descarta la hipótesis de que la enfermedad es una alternación del metabolismo lipídico, proponiéndose, en los siguientes 75 años, una serie de denominaciones alternativas. (Ej.: Síndrome de proteinuria, nefropatías a cambios mínimos, enfermedad de la célula epitelial glomerular, etc.), en un afán de describirla desde el punto de vista clínico e histopatológico.

La práctica corriente de la biopsia renal, microscopía electrónica e inmunofluorescencia, permitieron demostrar que esta enfermedad puede tener aspectos histológicos variables. Actualmente, se prefiere el término de Síndrome Nefrótico (SN).²

El SN se define por un conjunto de síntomas que implican: edema, proteinuria importante y perturbaciones protidolípídicas que asocian hipoproteinemia con alteraciones electroforéticas (descenso de la albúmina y elevación de Alfa₂ globulinas) y un aumento de los lípidos séricos.³

El SN puede ocurrir en el curso de varias enfermedades glomerulares,⁴ incluso en la glomerulonefritis aguda,⁵ y además con enfermedades sistémicas como: Lupus eritematoso diseminado, púrpura anafilactoideo, trombosis de la vena renal, amiloidosis y diabetes mellitus.

En los niños, estas causas secundarias representan menos del 10% de todos los síndromes nefróticos,⁶ correspondiendo el 90% restante a Nefrosis Lipoidea. La incidencia de la nefrosis lipoidea (NL) es 15 veces mayor en el niño que en el adulto, con su mayor incidencia entre 1 y 3 años de vida, siendo relativamente raro el inicio después de los 10 años.

La etiología de NL es desconocida. Ocasionalmente se han descrito recaídas de NL, en relación a alergias alimentarias.⁷ Las atopías son más frecuentes en las NL que en niños sanos.⁸ En la Universidad de Miami está en plena etapa de evaluación la relación entre NL y la hipersensibilidad a alimentos.

Por ser la alergia por alimentos de alta frecuencia en la infancia,^{10, 11} nos motivamos a buscar una asociación etiopatogénica entre ésta y la NL. Asimismo, estudiar la capacidad de respuesta inmunitaria humoral y celular en nuestros pacientes, por haberse comunicado alteraciones en dicho rubro.^{12, 13}

Otro hecho que apoya esta etiopatogenia común, es que las NL asociadas a otras alergias presentan recaídas precipitadas por cuadros de rinitis alérgicas.¹⁴ Todo esto hace suponer que algún tipo de alergia se halla involucrada en la génesis de la NL.¹⁵

MATERIAL Y METODOS

Se estudian 20 pacientes nefróticos primitivos, escogidos al azar en el Servicio de Nefrología Infantil del Area Sur-Oriente de Santiago de Chile, cuyas edades fluctúan de 1 a 11 años.

*Dr. Francisco Díaz H. Jefe Unidad Alergia Hospital Sótero del Río, Santiago de Chile.

**Dra. Eda Lagomarsino. Jefe Nefrología Infantil Hospital Josefina Martínez de Ferrari. Santiago de Chile.

***Internos Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Se usó como criterio diagnóstico de Nefrosis Lipoidea:

- a) Albuminuria mayor de 100 mg/kg en 24 horas.
- b) Hipoproteinemia
- c) Electrofóresis de Proteínas con baja de la albúmina y aumento de la fracción Alfa₂ y
- d) Edema.

Complementados con Biopsia Renal (6 pacientes), según criterios diagnósticos anatomopatológicos de Rosemberg et al.¹⁶ Recopilados los antecedentes personales y/o familiares de manifesta-

ciones alérgicas o renales, fueron sometidos a un perfil inmunológico, detectándose capacidad de respuesta inmunitaria celular (PPD y DNCB) y capacidad de respuesta humoral con Reacciones de Aglutinación medidas antes de 15 días después de 1 dosis de vacuna antitífica, reacción de Schick e intradermorreacciones a trece alimentos de uso frecuente en nuestra dieta nacional.

El PPD se consideró positivo sobre 5 mm y el DNCB (dinitroclorobenceno) cuando hubo una diferencia de más de dos cruces entre la dosis sensibilizante y la que mide respuesta celular, de manera de obviar la dermatitis por DNCB que da falsos positivos. Cabe mencionar que todos los niños habían recibido vacuna BCG, según programa del SNS, asimismo la antidiftérica.

El Schick fue índice de buena respuesta humoral cuando la reacción era negativa, y las intradermorreacciones con extractos de diagnóstico de alimentos se consideraron positivas cuando daban dos a cuatro cruces respecto al control.

Al azar se hospitaliza a 10 pacientes del grupo estudio y se les elimina de la dieta aquellos alimentos a los cuales fueron cutáneo sensibles. Al 10.^o día se realiza una prueba de provocación, según método de Rowe modificado,^{17, 18} administrándose los alimentos a los que fueron más sensibles, en el doble de la cantidad habitual, en forma pura y en ayunas. Previo a esto, se tomaron muestras para cuantificar albuminuria, leucocitos y recuento absoluto de eosinófilos en sangre periférica, estudiando sus variaciones a la hora, dos horas, seis, veinticuatro y setenta y dos horas de la provocación.

RESULTADOS

De los 20 niños, 10 eran mujeres y 10 hombres.

La edad de comienzo de la NL fue entre 1 y 3 años en 80% de los casos. La aparición más tardía fue a los 9 años 8 meses. La proteinuria en mgs/kg/24 h. varió de un mínimo de 105 a un máximo de 700, siendo la media de 366 mg/kg/24 h.

Los valores de proteínas plasmáticas variaron de 2,98 a 5,3 g%, con una media de 4,04 g%

La electrofóresis de proteínas presentó en todos ellos una baja de la albúmina (valores entre 13,2% a 88,9%) con un aumento de la fracción Alfa₂ (con valores entre 25,3% a 47,7%).

El colesterol, elevado, tuvo valores entre 370 y 860 mg%.

El complemento fue normal en todos los pacientes en que se midió (nueve), excepto en uno.

Del punto de vista clínico, todos hicieron edemas y mantuvieron cifras tensionales normales. Hematuria se presentó en 2 casos.

19 pacientes fueron corticoidesensibles y uno corticoidedependiente, necesitando en dos oportunidades tratamiento inmunosupresor asociado, previo a nuestro estudio.

La biopsia renal en los casos que se realizó (25%) dio alteraciones mínimas glomerulares.

Se han controlado entre 3 meses a 60 meses, con una media de 18 meses. El mínimo de recaídas previo al estudio varió de 0 a ocho, con una media de 1,5 recaídas.

Lo antedicho representa el análisis nefrológico, que se expresa en la Fig. 1.

Desde el punto de vista alérgico, el 75% presentó antecedentes atópicos personales y un 30% relató antecedentes atópicos familiares. No hubo antecedentes de nefropatías familiares.

El PPD fue negativo en 70% y el DNCB en un 80% de los casos. Las reacciones de aglutinación dieron resultados positivos en un 85%, Schick (-) en un 100% y las pruebas cutáneas positivas en un 100%. (Fig. 2)

Los alimentos más sensibilizantes resultaron ser los siguientes: Leche de vaca y carne de vacuno 65%. (Fig. 3)

La provocación alimentaria fue acompañada de la aparición de síntomas alérgicos en un 90% de los casos, siendo los más frecuentes: prurito, eritema facial, rash urticarial, náusea o vómito y en 9 de los 10 casos se observó poliuria inmediata.

Comprobación hematológica^{18, 23} se obtuvo en

Figura N.º 1
Análisis nefrológico de los pacientes estudiados.

Caso N.º	Sexo	Edad inicio	Proteinuria Máxima mg/kg/24 hrs.	Proteínas Plasmáticas gr%	Electroforesis Alb. %	Alfa ₂ %	Colesterol mg. %
1	F	1 a 7 m	480	4,65	34,0	28,3	458
2	M	6 a	170	4,90	38,9	25,3	450
3	M	1 a 6 m.	410	4,27	26,0	33,5	666
4	M	1 a 11 m	430	3,30	30,2	29,5	550
5	F	1 a 3 m	180	4,98	21,6	38,0	418
6	F	2 a 5 m	366	4,04	27,3	31,5	550
7	M	1 a 6 m	105	5,30	36,9	26,7	470
8	F	3 a 8 m	310	3,60	23,7	37,2	660
9	F	2 a 7 m	370	3,30	13,2	37,5	860
10	F	1 a 5 m	450	4,46	25,3	35,2	530
11	M	2 a 11 m	350	3,90	22,7	47,7	418
12	F	1 a 5 m	590	3,65	23,0	45,2	604
13	M	2 a 3 m	320	3,65	16,3	41,8	370
14	M	6 a 7 m	510	4,00	25,4	33,5	460
15	F	2 a 2 m	320	4,46	28,3	35,2	550
16	M	5 a 5 m	110	3,60	23,7	37,2	660
17	M	2 a 1 m	700	4,32	27,5	33,5	812
18	F	1 a 8 m	390	3,90	29,3	31,5	636
19	M	2 a 1 m	364	3,3	33,4	32,3	520
20	F	9 a 8 m	200	2,98	17,9	46,4	580

un 90% de los casos: a) descenso de la cifra postprandial de glóbulos blancos, con un aumento del recuento absoluto de eosinófilos en un 80% y b) aumento del recuento de glóbulos blancos y simultáneamente de los eosinófilos en un 10% de los casos, no observándose variaciones hematólogicas en el 10% de los casos.

La albuminuria postprandial fue observada en un 50% de los nefróticos estudiados, apareciendo recaída de la enfermedad en un 50%.

El análisis del punto de vista alérgico se expresa en las figuras 2, 3, y 4.

DISCUSION

El trastorno básico y común a todas las formas de nefrosis es el aumento de la permeabilidad del glomérulo para moléculas de mayor tamaño. Pasan proteínas plasmáticas en grandes cantidades, principalmente albúminas por su mayor concentración plasmática y menor peso molecular, hecho que produce una inversión del cociente albúmina/globulina. La pérdida de proteínas se traduce en una baja de la presión coloidosmótica, salida del líquido intravascular al intersticial y por ende

Figura N.º 2

Antecedentes de manifestaciones alérgicas personales.	75%
Antecedentes de manifestaciones alérgicas familiares.	30%
PPD - 70%	DNCB - 80%
Reacciones de aglutinación + 85%	Schick - 100%

Figura N.º 3

Pruebas cutáneas +	100%
Leche de vaca	65%
Carne de vacuno	65%
Pescado	50%
Mariscos	45%
Frutas	45%
Yema de huevo	40%
Clara de huevo	30%
Cereales	20%
Soya	20%
Carne de cerdo	15%
Carne de ave	10%
Legumbres	5%
Verduras	5%

Figura N.º 4

Aparición de manifestaciones alérgicas	90%
Comprobación hematológica	90%
— Disminución de leucocitos y aumento del recuento de eosinófilos (80%)	
— Aumento de leucocitos con aumento simultáneo del recuento de eosinófilos (10%).	
Aparición de albuminuria	50%
Recaída del Síndrome Nefrótico	50%

edema, la mayor parte de las veces alarmante, repercusión clínica que no guarda relación con lo mínimo del daño observado a nivel renal.

La hiperlipemia del SN es de causa incierta. Todos los componentes lipídicos plasmáticos se encuentran aumentados (Colesterol fosfolípidos y triglicéridos), existiendo una relación inversa entre la concentración de albúmina y lípidos. El fenómeno que conduce al aumento de filtración de la membrana glomerular en la NL no está aclarado.

Existen hechos que apuntarían hacia un problema inmunológico:

— El SN puede reproducirse con Suero Anti-riñón.

— Estímulos inmunológicos inducen una recaída. Ej.: SN por picada de abeja o por exposición a alérgenos inhalantes.

— Enfermedades anergizantes como el sarampión hacen remitir cuadro.

— Mejoría parcial o total con corticoides y/o con inmunodepresores.

Actualmente, la investigación está orientada al terreno inmunológico, específicamente inmunidad celular. Se ha demostrado la mayor producción de MIF (factor inmovilizador de macrófagos) en estos pacientes.

No se han descrito complejos inmunes en la membrana basal glomerular del riñón, encontrándose complemento normal.

Se ha planteado la existencia de un clon alterado de linfocitos T, producto de un timo patológico, que produciría una linfotóxina anti-riñón.¹⁹

Giangiaco, ¹² comparando concentraciones de inmunoglobulinas en el SN idiopático, en Glomerulonefritis aguda y en niños sanos de la misma edad, descubrió que en la NL la IgG plasmática estaba disminuida, pero la IgM era casi el doble antes, durante y después del tratamiento. Postula que la alteración primaria en la NL consiste en una deficiente producción de IgG y eficiente de IgM por parte de los linfocitos T.

Nosotros observamos escasa positividad difusa lineal de IgG en la membrana basal, en la inmunofluorescencia del paciente N.º 10, único paciente al que se le efectuó la biopsia renal antes del inicio de la terapia esteroideal.

Lewinsky, ²⁹ analizando el plasma de niños con NL en busca de complejos inmunes, observó que pacientes con recaída aumentaban sus niveles de complejos IgG significativamente respecto de los controles (p 0,001) y en los niños con NL en remisión (p 0,001). Después de seis semanas de remisión igualaron concentración de controles. Esto sugiere un rol patogénico de los complejos inmunes, desconociéndose su mecanismo.

En nuestros resultados, encontramos una capacidad deficitaria, manifestada en un PPD (-) (70%) y en un DNCB (-) (80%) y una capacidad de respuesta humoral satisfactoria, manifestada con reacciones de aglutinación (+) (85%) y con reacción de Schick (-) (100%), como asimismo intradermorreacciones positivas a extractos de algún alimento en un 100%. La inmunología no explica en su totalidad la reacción alérgica, que para ex-

presarse requiere la mayor parte de las veces de múltiples factores. Nos llama la atención la elevación de los basófilos en la sangre periférica de nuestros nefróticos, que nos hace sospechar que en la patología del SN pudiera estar involucrado un daño por hipersensibilidad retardada mediada por basófilos.¹¹

Rara vez los alimentos por sí solos desencadenan manifestaciones alérgicas, actuando generalmente junto a otros alimentos, o requiriendo la presencia de otros antígenos (especialmente inhalantes) para desencadenar el cuadro clínico correspondiente, como también hemos visto con frecuencia que los alimentos actúan de vehículos de agentes contaminantes como hongos^{11, 31} y bacterias, los que en sí serían los causantes de la manifestación alérgica atribuida a la ingestión de alimentos.

Nos llama la atención que proteínas tradicionalmente poco alergizantes, como la carne de vacuno y la yema de huevo,^{22, 18} sensibilizan a nuestros nefróticos y que la presencia de alimentos como factor de sensibilización alérgica adquiere mayor importancia que en grupos similares de población estudiados en nuestro medio. Es así que nuestro equipo investigador, al estudiar el poder alergizante de la proteína de la soya,¹⁸ observó en un grupo de personas con antecedentes de haber presentado alguna manifestación alérgica (A+) y en otro sin antecedentes alérgicos (A-), que la sensibilización a alimentos comparativos fue la siguiente; Fig. 5.

	A+	A-	NL
Pescado	29,03%	10%	50%
Leche de vaca	22,58%	10%	65%
Huevo	22,58%	10%	40%
Carne de vacuno	3,22%	—	65%
Soya	16,12%	5%	20%

Deducimos de esto la importancia que tiene el estudio de sensibilización alérgica a determinadas proteínas antes de indicar una dieta hiperproteica en NL, pues nuestros enfermos al someterse a dietas controladas de eliminación remiten o distancian sus crisis, evitando el uso exagerado de corticoides y su asociación a inmunosupresores, observando también que cuando el corticoide es empleado se obtiene una respuesta diurética más precoz, asociada a su respectiva dieta controlada de eliminación.

CONCLUSIONES

Se observó predominio claro de antecedentes alérgicos sobre los antecedentes renales. Aun cuando existía ausencia de antecedentes personales de alergia, casi todos los pacientes presentan claras manifestaciones alérgicas secundarias a la ingestión de alimentos. Casi todos evidenciaron una capacidad de respuesta inmunitaria celular deprimida.

Los alimentos que demostraron ser más sensibilizantes en los nefróticos fueron: leche de vaca, carne de vacuno, pescado, mariscos, fruta y proteína de soya, en orden decreciente de actividad, hecho importante pues son las principales fuentes proteicas en nuestro medio y las más usadas en las dietas hiperproteicas recomendadas a los pacientes nefróticos.

Por esto, estimamos que la presencia en la dieta de proteínas específicamente alergizantes para cada individuo tiene influencia desfavorable en la evolución clínica de la nefrosis lipoidea, haciéndose necesario incorporar este enfoque alérgico en el tratamiento integral de la enfermedad.

REFERENCIAS

- ¹Munk, F. Die Neprosen. Med. Klin. 12: 1019, 1047 y 1073, 1916.
- ²Barnett, M.L. Forman, C.S. y Lausson, H.D.: The Nephrotic Syndrome. Natural History of the Disease. Pediatrics 5: 486, 1950.
- ³Royer, P., Habib R., Mathieu H., Broyer M., Síndrome Nefrótico. Nefrología Pediátrica. Ed. Toray. Barcelona, p. 181, 1975.
- ⁴Churg, J., Habib, R., White, H.H.R. Pathology of the Nephrotic Syndrome in Children. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. Lancet 1: 299, 1970.
- ⁵Wilson, S.G.F. y Heymann, W. Acute Glomerulonephritis with the nephrotic syndrome. Pediatrics 23: 874, 1959.
- ⁶Habib, R. y Kleinknecht, C. The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and Clinicopathology Study of 406 cases in Summers. S.C. (ed). Pathology Annual (New York: Appleton - Century - Crofts 1971) p. 417.
- ⁷Matsunura, T. y Karoume, T. The role of allergy in the pathogenesis of the nephrotic syndrome. Jap. J. Pediat. 14: 921, 1961.
- ⁸Thomson, P.D., Barret, T.M., Stokes C.R., Turner M.W. y Soothill, J.F.: HLA antigens and atopic features in steroid responsive. Nephrotic syndrome of childhood. Lancet 2: 765, 1976.
- ⁹Sandberg D.H., Bernstein D.D., Mc. Instosh R.M., Deling, B., Strauss J., hypersensitivity to foods and Nephrosis. Strauss J. (Ed.), Pediatric nephrology. Vol. 2, Miami, Symposia Specialists, p. 191, 1975.
- ¹⁰Salari, M.A. Alergia alimentaria. Clínica y terapéutica. Actas II. Congreso Latinoamericano de Alergología. Ed. Universitaria. Quito, Ecuador; 117, 1967.
- ¹¹Middleton, E., Reed, C., Ellis, E. Allergy: Principles and Practice the C.V. Mosby Company, St. Louis P. 140 1978.

- ¹² *Giangiacoio, J., Cleary, T.G., Cole, B.R. y otros.* Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 293: 8, 1975.
- ¹³ *Shalhoub, R.J.* Pathogenesis of lipoid nephrosis. A disorder of cell function *Lancet* 2: 356, 1974.
- ¹⁴ *Holt, G.* Nephrotic Syndrome with pollen hypersensitivity *Lancet* I, 500, 1959.
- ¹⁵ *Reeces W.R., Cameron J.S., Johansson S.G.O., Ogg, C.S., Peters D.K. y Weller R.O.* Seasonal nephrotic syndrome. Description and immunological findings. *Clinical Allergy* 5: 121 1975.
- ¹⁶ *Rosenberg, H., Vial, S.* Clasificación de las Rev. Méd. Chile, 106: 125, 1978.
- ¹⁷ *Rowe, A.* Elimination diets and the patient allergies. Lea and Fabiger, Philadelphia, 1950.
- ¹⁸ *Díaz, F., González, C.* Estudio clínico y de Laboratorio de Alergia por alimentos y Soya. Presentado III Congreso Nacional de Medicina de Chile, 1979.
- ¹⁹ *Eyres, K., Mallick N.P., Taylor, G.* Evidence for cell-mediated immunity to renal antigens in minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 29: 1158, 1976.
- ²⁰ *Lewinsky, R.J., Mallerson, P.N., Barret, M., Soothill, J.F.* Circulating immune complexes in steroid responsive nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 298: 126, 1978.
- ²¹ *Díaz, F.* Alergia por alimentos. Manual de Pediatría. Departamento de Pediatría Escuela de Medicina Universidad Católica de Chile, pág. 361, 1979.
- ²² *Sánchez Medina, Mario.* Alergia alimentaria en América Latina. Actas II Congreso Latinoamericano de Alergología. Editorial Universitaria. Quito, Ecuador, 1967, págs. 85 y 112.
- ²³ *Bergeman, H., Rastetter, J., Kuboth, W. y cols.* Hematología Médica. Editorial Científica Médica. Barcelona, 1974.