

ALTERACIONES RENALES EN PRIMEROS RELACIONADOS DE PACIENTES CON NEFRITIS FAMILIAR DIAGNOSTICADOS POR BIOPSIA

Diná E, Madera U, Almonte A, Corominas J, Llaverías F

Objetivo: Determinar la prevalencia de alteraciones renales en primeros relacionados de pacientes con nefritis familiar diagnosticada por biopsia renal de la consulta del servicio de nefrología del HRUJMCB y la Clínica Corominas en el período Mayo 2006 - Mayo 2007. **Métodos y Técnicas:** Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal de fuente primaria. Para la realización de este estudio se tomaron como variables la alteración renal, hematuria, proteinuria, creatinina sérica, parentesco, edad y sexo. La muestra estuvo constituida por 77 individuos pertenecientes a las 10 familias estudiadas en las cuales por lo menos uno de los miembros de cada familia padece de nefritis familiar ya diagnosticado por biopsia, el cual fue el individuo tomado como referencia para el rastreo. **Resultados:** Se estudiaron 77 primeros relacionados, de los cuales el 58.44% presentó alteraciones renales. El 93.33% de los afectados presentó Hematuria, un 35.55% mostró Proteinuria, un 2.22% tuvo niveles aumentados de creatinina sérica y un 28.88% presentó Hematuria y Proteinuria simultáneamente. El 62.22% de las mujeres y el 37.77% de los hombres tuvieron por lo menos una o varias de las alteraciones. El 33.33% de los primeros relacionados mayores de 46 años fueron los que presentaron la mayor proporción de alteraciones renales. Entre los primeros relacionados, los Hermanos y Hermanas manifestaron una mayor proporción de una o varias de las alteraciones renales específicas tomadas en cuenta en esta investigación ocupando un 31.11% del total de la población. **Conclusiones:** Este estudio demostró que existe una alta prevalencia de alteraciones renales en los primeros relacionados de pacientes con nefritis familiar, ya que, el 58.44% de la población resultó afectada. Las mujeres tuvieron una mayor prevalencia de alteraciones renales, la edad en que predominaron las alteraciones renales fueron los individuos mayores de 46 años de edad, el parentesco que mostró un mayor porcentaje de alteraciones estuvo a cargo de los hermanos y la alteración renal que se presentó en un mayor número de individuos fue la hematuria.

Las nefritis familiares son enfermedades hereditarias con afección glomerular que aunque son relativamente raras constituyen una categoría importante de trastornos glomerular por su proclividad a producir pérdida progresiva de la función renal la cual se manifiesta inicialmente con una

elevación de los valores en la creatinina sérica. (1) Entre las afecciones renales se encuentran el Síndrome de Alport (SA) y la Enfermedad de Membrana Delgada (traducida del inglés, Thin Basement Membrane Nephropaty; TBMN), ambas con alteraciones estructurales de la membrana basal.

Eliana Diná MD. Profesor Asociado de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra; Ubaldo Madera MD, Profesor Asociado de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra; Mabel Almonte MD; José Corominas MD; Francis Llaverías MD.

Estas enfermedades hereditarias se caracterizan inicialmente por hematuria y proteinuria asintomáticas en el examen sistemático del sedimento urinario como parte de las valoraciones médicas y el progreso lento a fallo renal. Son entidades patológicas que son causa significativa de

morbilidad y mortalidad en todo el mundo, como también son causa de insuficiencia renal terminal en la mayoría de estos pacientes.

El síndrome de Alport (SA) es la nefritis hereditaria más común caracterizada por la historia familiar de hematuria, causada por defectos en el colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular (MBG), se identifica como una glomérulo nefritis progresiva asociada a características extra renales donde se incluyen anomalías auditivas y oculares. (3)

La hematuria microscópica o franca recurrente es la característica más común del SA, la cual se exacerba a menudo por ejercicio o infecciones respiratorias no específicas de la zona. (4) Las características típicas en la microscopía óptica de la muestra de biopsia renal de pacientes con SA son: hiperplasia del mesangio, glomérulo esclerosis focal y segmentaria, fibrosis túbulo-intersticial crónica, atrofia y acumulación de células espumosas.

En microscopía electrónica, la membrana basal está marcadamente adelgazada con zonas en las que, por el contrario, aparecen muy engrosadas, con laminaciones o desdoblamiento (splitting) y presencia de densidades granulares en su interior. (1,6)

Para la Enfermedad de Membrana Basal Delgada se han utilizado diversos (traducida del inglés Thin Membrana Basement Nephropathy, TMBN) términos para definir la entidad clínica consistente en microhematuria persistente, proteinuria mínima, función renal normal, delgadez uniforme de la membrana basal glomerular e historia familiar de hematuria: "Nefropatía de Membrana Basal Delgada", "Hematuria Esencial Benigna" y "Hematuria Familiar Benigna". (7) Hasta la fecha un 40% de los casos de TMBN han sido asociados con los genes COL4A3 y COL4A4, pero falta por verificar el caso de las mujeres portadoras las cuales portan una mutación en el gen COL4A5 que puede desarrollar una verdadera TMBN. (8, 9)

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Crterios de inclusión

- Primeros relacionados de pacientes con biopsia renal positiva para nefritis familiar, es decir, padre, madre, hermanos, hijos, tíos, sobrinos, primos y abuelos.

- Primeros relacionados aparentemente sanos para enfermedad renal.
- Primeros relacionados de pacientes con biopsia renal positiva para nefritis familiar que acepten participar en el estudio y que firmen el consentimiento informado.

RESULTADOS

El gráfico 1 presenta la distribución de frecuencia asociando la Prevalencia de Alteraciones Renales en Primeros Relacionados de Pacientes con Nefritis Familiar Diagnosticados por Biopsia.

Esta relación demuestra que para la población escogida que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo un total de 77 individuos encuestados y examinados, de los cuales un 58.44% presentaron alteración renal, es decir, 45 primeros relacionados presentaron por los menos una de las tres alteraciones renales que se tomaron en cuenta para determinar la función renal general entre ellos, como son la presencia de hematuria, proteinuria y/o creatinina sérica aumentada.

El 41.55% de los individuos estudiados y encuestados restantes no mostraron alteraciones renales, es decir, 32 de ellos, mantuvieron los parámetros normales tomados en cuenta para valorar alguna alteración renal.

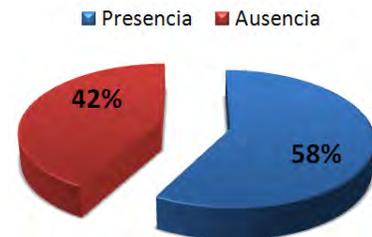


Gráfico 1. Prevalencia de Alteraciones Renales.

De los 45 individuos que presentaron alguna de las tres alteraciones renales tomadas en cuenta para este estudio, se obtuvo que un 93.33% de los individuos que mostraron presencia de alteración renal presentaron hematuria, con relación a un 6.66% que no la presentó, es decir que 42 de los 45 individuos con alteraciones renales presentaron hematuria y 3 no la tuvieron; 16 de los primeros relacionados con alteración renal tuvieron presencia de proteinuria y 29 de ellas no presentaron proteinuria representando un 35.55% y un 64.44% respectivamente.

Con relación a los niveles de creatinina sérica donde se tomo en cuenta como alteración renal solo sus niveles aumentados se obtuvo que solo un 2.22% de los individuos con alteraciones renales, presento niveles aumentados, este porcentaje representado por un solo paciente y el 97.77% restante no mostraron aumento de la creatinina sérica, es decir, 44 individuos mantuvieron sus niveles de creatinina ya sea en parámetros normales o disminuidos.

Alteración Renal	Presencia		Ausencia		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hematuria	42	93.33	3	6.66	45	100
Proteinuria	16	35.55	29	64.44	45	100
Creatinina Sérica Aumentada	1	2.22	44	97.77	45	100

Cuadro 2. Prevalencia de Hematuria, Proteinuria, y Creatinina Sérica aumentada.

El cuadro y gráfico 3 presenta la prevalencia de alteraciones renales según el sexo en los primeros relacionados de pacientes con nefritis familiar diagnosticada por biopsia. Se interrogó y se estudió 77 individuos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión de los cuales el 55.84% perteneció al sexo femenino, para un total de 43 mujeres y el 44.15% restante de los individuos pertenecen al sexo masculino, es decir 34 hombres.

Aquí se demuestra que de los 45 individuos que fueron positivos para alguna alteración renal se obtuvo que el 62.22% de las mujeres presentaron alguna alteración renal y que el 37.77% de los hombres mostraron presencia de alteraciones renales, a diferencia de 32 individuos que no presentaron alteraciones renales, de los cuales un 46.87% fueron del sexo femenino y un 53.12% del sexo masculino.

La prevalencia de alteraciones renales según la edad en primeros relacionados de pacientes con nefritis familiar diagnosticados por biopsia se muestra en el cuadro y gráfico número cuatro.

Los primeros relacionados que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión necesarios para participar en el estudio fue de un total de 77 individuos, los cuales se encasillaron en cuatro grupos de edades, donde el primer grupo lo conforman los individuos menores de 15 años para un total de 20 individuos de los cuales 8 presentaron alteraciones renales equivalente a un 17.77% y los 12 individuos restantes, o sea, el 37.5% de estos no presentaron alteraciones renales.

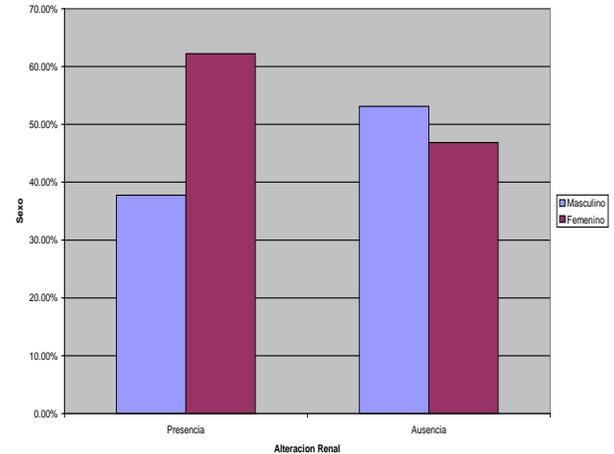


Gráfico 3. Prevalencia de Alteraciones Renales según el Sexo.

En el segundo grupo se agruparon los individuos en edades entre 16 y 35 años donde hubo un total de 23 personas entre los cuales 12 individuos presentaron alteraciones renales (un 26.66% de la población afectada) y 11 individuos tuvieron ausencia de alteraciones renales representando un 34.37% de la población que no estuvo afectada.

En tercer lugar está el grupo de 36 a 45 años el cual estuvo conformado por 17 individuos de los cuales 10 mostraron presencia de alteraciones renales equivalente a un 22.22% de la población afectada, en este grupo hubo un total de 7 casos que no mostraron alteraciones renales ocupando un 21.87% de la población no afectada.

Por último está el grupo de mayores de 46 años de edad en donde hubo un total de 17 casos de los cuales 15 casos tuvieron presencia de alteraciones renales, es decir un 33.33% de la población afectada, y 2 casos no mostraron presencia de alteraciones renales equivalente a un 6.25% de los casos no afectados.

EDAD	ALTERACION RENAL				TOTAL	
	Presencia		Ausencia		No.	%
	No.	%	No.	%		
< 15 años	8	17.77	12	37.5	20	25.97
16-35 años	12	26.66	11	34.37	23	29.87
36-45 años	10	22.22	7	21.87	17	22.07
> 46 años	15	33.33	2	6.25	17	22.07
TOTAL	45	100	32	100	77	100

Cuadro 4. Prevalencia de Alteraciones Renales según la Edad.

El cuadro y gráfico 5 interpreta la prevalencia de alteraciones renales según el parentesco en primeros relacionados de pacientes con Nefritis Familiar diagnosticados por biopsia.

Los primeros relacionados tomados en cuenta fueron aquellos que fueran padre, madre, hijos, hijas, hermanos, hermanas, tíos, tías, sobrinos, sobrinas, primos, primas, abuelos y abuelas de los pacientes con biopsia positiva para nefritis familiar que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Se interrogó y se evaluó un total de 6 padres de los cuales 4 presentaron alteraciones renales ocupando un 8.88% del total de pacientes afectados; un 6.25% de los padres (2 individuos) no mostraron alteración renal alguna. Participaron en el estudio 8 madres de las cuales 6 mostraron alteraciones renales equivalente a un 13.33% del total de individuos que presentaron alteraciones renales y un 6.25% de estas no salieron afectadas.

También entraron en el estudio 12 hermanos en donde 7 de ellos mostraron alteraciones renales ocupando un 15.55% del total de pacientes afectados y los 5 restantes no presentaron alteración alguna correspondiente a un 15.62%, tuvimos un total de 11 hermanas de las cuales 7 presentaron alteraciones renales correspondiente a un 15.55% del total de la población afectada y un 12.5% de ella no mostraron alteraciones renales, es decir las 4 restantes.

Se estudiaron 7 hijos de los cuales 2 exhibieron alteraciones renales representando un 4.44% de los individuos afectados, en cambio los 5 restantes no mostraron alteraciones renales equivalente a un 15.62%; se evaluaron un total de 5 hijas donde todas presentaron alteraciones renales siendo este 11.11% de la población afectada. El Total de sobrinos estudiados fue de 3 individuos donde 2 salieron afectados para un 4.44% del total de los afectados; se evaluaron 5 sobrinas en donde 2 de resultaron afectadas para un 4.44%, las 3 restantes no mostraron alteración renal alguna, es decir el 9.37% de ellas.

Otros que formaron parte de la investigación fueron los tíos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, donde obtuvimos un total de 2 tíos encuestados y estudiados, en donde ninguno mostró presencia de alteraciones renales; las tías que fueron en total 6, dos de ellas resultaron positivas para alteraciones renales (un 4.44% del total de la población positiva para alteraciones renales) y 4 de ellas no presentaron alteraciones renales siendo un 12.5% del total de la población no afectada.

Se obtuvo un total de 2 abuelos encuestados y estudiados en donde todos mostraron alteraciones renales ocupando estos un 4.44% de la población afectada; las abuelas que en su totalidad eran 3 todas presentaron alteraciones renales siendo un 6.66% de la población afectada. También se tomaron en cuenta como objeto de estudio los primos los cuales eran 2 en total donde ninguno mostró alteraciones renales; se evaluaron 5 primas en donde 3 de ellas presentaron alteraciones renales, es decir, un 6.66% de los primeros relacionados afectados y las 2 restantes no mostraron alteración renal alguna (el 6.25%).

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación enmarcan una realidad estadística bastante importante y merecedora de atención y análisis. Los datos obtenidos reflejan muchas de las tendencias abordadas por otros estudios investigativos, los cuales utilizamos como fuente de referencia.

Obtuvimos un total de 10 casos, es decir 10 pacientes con biopsia renal positiva para nefritis familiar, en donde pudimos contactar a 77 primeros relacionados de estos pacientes. De los 77 individuos pertenecientes a las 10 familias estudiadas en las cuales por lo menos uno de los miembros de cada familia padece de nefritis familiar ya diagnosticado por biopsia, el cual fue el individuo tomado como referencia para el rastreo de sus primeros relacionados, se obtuvo que el 58.44% de la población encuestada y examinada resultó con por lo menos una de las tres alteraciones renales tomadas en cuenta para valorar la función renal de cada uno de ellos.

Por lo tanto nuestras estadísticas van de acuerdo con el estudio realizado en Barcelona, España por Cèlia B, Manuel P, Bárbara T, et al., en donde se estudiaron 54 individuos pertenecientes a 11 familias Españolas, en donde se demostró que el 22.22% del total de individuos estudiados resultó positivo para nefritis familiar. (13)

Los datos arrojados demostraron que la alteración más prevalente entre los primeros relacionados estudiados fue la Hematuria la cual estuvo presente en 42 casos, lo que representó un 93.33% del total de casos que resultaron afectados, resultados similares se vieron en un estudio realizado por Jean J, Bertrand K, Iannis G, et al. en donde se estudiaron 195 familias con nefritis familiar, donde se demostró que el 99% de los individuos estudiados resultaron con presencia de Hematuria. (14)

Parentesco	ALTERACION RENAL				TOTAL	
	Presencia		Ausencia		No.	%
	No.	%	No.	%		
Padre	4	8.88	2	6.25	6	7.79
Madre	6	13.33	2	6.25	8	10.38
Hermanos	7	15.55	5	15.62	12	15.58
Hermanas	7	15.55	4	12.5	11	14.28
Hijos	2	4.44	5	15.62	7	9.09
Hijas	5	11.11	0	0	5	6.49
Sobrinos	2	4.44	1	3.12	3	3.89
Sobrinas	2	4.44	3	9.37	5	6.49
Tíos	0	0%	2	6.25	2	2.59
Tías	2	4.44	4	12.5	6	7.79
Abuelos	2	4.44	0	0	2	2.59
Abuelas	3	6.66	0	0	3	3.89
Primos	0	0%	2	6.25	2	2.59
Primas	3	6.66%	2	6.25	5	6.49
TOTAL	45	100	32	100	77	100

Cuadro 5. Prevalencia de Alteraciones Renales según el Parentesco.

Según los resultados obtenidos observamos que el mayor número de casos con hematuria lo presentaron las mujeres, esto nos demuestran que este tipo de enfermedades se están expresando con mayor frecuencia en el sexo femenino, estos resultados concuerdan con las bibliografías revisadas ya que ellos plantean que el sexo que con mayor frecuencia presenta hematuria esta a cargo de las mujeres. Según Nakanishi K, Iijima K, Kuroda N y col. establecen que la expresión de la enfermedad en las mujeres se deba a los diferentes patrones de inactivación del cromosoma X. (15)

En segundo lugar la proteinuria mostró una frecuencia de aparición de un 35.55% (16 casos en total); se puede decir que se presentó de igual manera tanto en hombres como en mujeres ya que de 27 hombres se mostró en 7 de ellos y de 34 mujeres se mostró en 9 de ellas, es decir, que esta no tuvo preferencias por el sexo. El mayor número de casos de proteinuria estuvo en los menores de 15 años de edad, esto nos hace contemplar, de que esta también tiende a aparecer en edades tempranas; a diferencia de la hematuria, observamos que la proteinuria según aumenta la edad del individuo tiende a disminuir el número de casos con proteinuria, por lo que se debiera seguir al individuo por un período prologando para observar si la proteinuria es intermitente o tiende a desaparecer según pasen los años.

También consideramos destacar los individuos que mostraron hematuria y proteinuria simultáneamente, es decir estos al momento del examen de orina presentaron proteinuria y hematuria, donde observamos que los hermanos fueron los que presentaron un mayor número de casos con hematuria y proteinuria simultanea y dentro de este grupo el sexo femenino y los menores de 15 años fue en donde se

observaron el mayor número de casos. Esto quiere decir que muchas veces la nefritis familiar se manifiesta desde sus inicios con presencia de hematuria y proteinuria asintomática simultáneamente.

El aumento de la creatinina sérica constituye un factor importante para determinar la progresión de estos pacientes a llegar a algún grado de fallo renal; por lo tanto en esta investigación se valoró el aumento de la creatinina sérica para determinar si alguno de los individuos estudiados mostraba algún grado de fallo renal mediante la creatinina en sangre, donde se obtuvo que un 2.22% de los individuos afectados presentaron aumento de la misma, este caso correspondió a una de las hermanas entre las edades de 36 a 45 años, esto nos indica que el curso de la enfermedad ha ido avanzando. Los demás individuos estudiados mostraron sus niveles dentro de los rangos normales hasta el momento.

El aumento de la creatinina sérica, la presencia de algún grado de proteinuria y hematuria, son indicadores tempranos de progresión a enfermedad renal crónica. Esto se demuestra en los estudios tomados como referencia para la realización de nuestra investigación.

Por lo tanto, pacientes aparentemente sanos que muestren hematuria persistente, con algún grado de proteinuria usualmente son candidatos para biopsia renal, sin embargo las investigaciones realizadas sobre esta patología señalan que si el paciente tiene historia familiar de nefritis familiar y presenta algún grado de hematuria, proteinuria o creatinina serica elevada sin evidencia de alguna otra patología automáticamente se hace un diagnóstico presuntivo de nefritis familiar sin la necesidad de realizar una biopsia renal.

CONCLUSIONES

Se concluye que un 58.44% de los individuos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión de esta investigación resultaron afectadas; que los primeros relacionados que tuvieron una mayor prevalencia de alteraciones renales fueron las mujeres en un 62.22%, la edad en que predominaron las alteraciones renales fueron los individuos mayores de 46 años en un 33.33%, el parentesco que mostró un mayor porcentaje de alteraciones estuvo a cargo de los hermanos 31.11% y la alteración renal que se presentó en un mayor número de individuos fue la hematuria 93.33%.

REFERENCIA

1. Hugo R, Yvonne M, Barry M. Enfermedades Glomerulares. En: Alejandro Bravo V, dir. Harrison: Principios de Medicina Interna. 16ª edición. Mexico.D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 1857-1868.
2. Francisco Sánchez. Correlación Clínico-Patológica de las Glomerulopatías en los Diagnósticos de Pacientes Biopsiados en Santiago de los Caballeros en el Período Enero 2001- Octubre 2005. Santiago Rep. Dom. ; PUCMM; Noviembre 2005.
3. Komatsuda A, OTAN H, Wakui H, et al. A family X-linked Alport síndrome confirmed by skin biopsy. Nephrology Dialysis Transplant. [base de datos en línea] 2002; [acceso 25 marzo del 2006]. Vol. 17: 1145-1147. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/>
4. Barry M, Brenner. Hereditary Nephritis. The Kidney: Fifth Edition. W.B. Saunders company p.1555-1558.
5. Alport, síndrome de; 02/04/2006; <http://www.orpha.net/static/ES/alport.html> [acceso el 20 de marzo del 2006]
6. Biología molecular de las glomerulopatias hereditarias; <http://www.uninet.edu/cin2000/conferences/soriano/soriano1.html> [acceso el 23 de marzo del 2006].
7. Torra R, Tazon-Vega B, Elisabet Ars, et al. Collagen type IV (a3-a4) nephropathy: from isolated haematuria to renal failure. Nephrol Dial Transplant (2004) Vol. 19: 2429-2432.
8. Karl Tryggvason and Jaakko Patrakka. Thin Basement Membrane Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2006; Vol. 17: 813-822.
9. Cèlia B, Manuel P, Bárbara T, et al. Mutations in the COL4A4 and COL4A3 Genes Cause Familial Benign Hematuria. J Am Soc Nephrol 2002 January 10; vol. 13: 1248-1254.
10. Jean J, Bertrand K, Iannis G, et al. X-linked Alport Syndrome: Natural History in 195 Families and Genotype- Phenotype Correlations in Males. J Am Soc Nephrol 2000; vol.11: 649-657
11. Torra R, Badenas C, Cofan F, et al. Autosomal recessive Alport síndrome: linkage análisis and clinical features in two familias. Nephrol Dial Transplant 1999; Vol. 14: 627-630.
12. Chow K, Kwan B, Li P, et al. Asymptomatic isolated microscopic haematuria: long-term follow-up. Q J Med [base de datos en línea] 2004 [acceso el 25 febrero del 2006]; vol. 97: 739-745. Disponible en: <http://qjmed.oxfordjournals.org/>
13. Nakanishi K, Iijima K, Kuroda N, et al. Comparison of a5(IV) Collagen Chain Expression in Skin with Disease Severity in Women with X-Linked Alport Syndrome. J Am Soc Nephrol 1998; Vol.9: 1433-1440.
14. Jean J, Bertrand K, Iannis G, et al. X-linked Alport Syndrome: Natural History in 195 Families and Genotype- Phenotype Correlations in Males. J Am Soc Nephrol 2000; vol.11: 649-657.
15. Cèlia B, Manuel P, Bárbara T, et al. Mutations in the COL4A4 and COL4A3 Genes Cause Familial Benign Hematuria. J Am Soc Nephrol 2002 January 10; vol. 13: 1248-1254.