

SINDROME NEFROTICO *

Evaluación anatómico-clínica del tratamiento con corticoides

RÓMULO OLIVO VARAS

En contraposición al concepto, que sobre Síndrome Nefrótico se tenía en tiempos pasados, en que se aceptaba una enfermedad degenerativa de los túbulis, se considera actualmente (1, 7, 39) que el trastorno primitivo del Síndrome Nefrótico asienta principalmente en la membrana basal del glomérulo, permitiendo así el incremento de su permeabilidad, sobre todo para las proteínas de bajo peso molecular (Alfa₁ y Gamma-Globulinas) y sólo con carácter secundario, se produce entonces las alteraciones tubulares. El Síndrome Nefrótico, caracterizado clínicamente por edema acentuado, albuminaria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia; se presenta en una serie de procesos, tales como: algunas Glomérulonefritis Difusa Crónica, la Amiloidosis Renal, Diabetes Mellitus (Síndrome de Kimmelstiel-Wilson), la trombosis de la vena renal, enfermedades infecciosas (Sifilis y Paludismo), efectos de diferentes medicamentos (compuestos mercuriales), etc.

La incidencia familiar hace sospechar de una constitución especial como factor predisponente (54). Se ha planteado la posibilidad que en la etiopatogenia de la Glomérulonefritis Difusa intervenga un mecanismo de hipersensibilidad, porque generalmente se ha demostrado que la sintomatología aparece en la convalecencia de infecciones a estreptococos o estafilococos cuando la presencia de título de antiestreptococinas es elevada. Además, pruebas experimentales basadas en el uso de suero antirriñón y las inyecciones repetidas de globulinas han producido cuadros histológicos muy semejantes a la de lo Glomérulonefritis Difusa y han demostrado, según la técnica de anticuerpos fluorescentes marcados, que la reacción antígeno-anticuerpo se produce a nivel de la membrana basal. Mediante la técnica de introducir los anticuerpos (gamma-globulinas humanas) marcadas con sustancias radioactivas o fluorescentes,

* Resumen de la tesis presentada por el autor para graduarse como Bachiller en Medicina, en setiembre de 1963, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

éstas se localizan en la membrana basal del glomérulo (42, 2, 21, 5), sitio donde hay antígenos específicos para el anticuerpo circulante. Con estas investigaciones se establece que la patogenia del Síndrome Nefrótico sería un mecanismo de reacción alérgica, en la cual el riñón y en especial la membrana basal, sería órgano de choque de la reacción antígeno-anticuerpo. Se ha logrado producir un cuadro clínico-histológico, semejante a la glomérulo-nefritis del hombre, inyectando el dializado de un cultivo de estreptococos nefritogénicos en los primates.

A estos nuevos conocimientos se ha llegado gracias al avance en el uso de nuevas técnicas y material de estudio como: Microscopio electrónico y la Biopsia Renal Percutánea, así tenemos un conocimiento más completo, en su aspecto clínico, anátomo-histológico, pronóstico, como su evolución durante el tratamiento. Mediante el primero ha permitido la observación de una estructura más compleja que pasaba desapercibida por el microscopio de luz, dándonos una mejor pauta orientadora del resultado terapéutico a esperar. La biopsia renal, permite el estudio histológico del riñón ya sea al inicio de presentación de los síntomas o signos del síndrome, o bien durante su evolución, lo que hemos pretendido estudiar con una terapéutica corticosteroidea, en una forma y tipo de nefropatía: Glomérulonefritis Difusa sub-crónica más Síndrome Nefrótico.

Conocemos que la enfermedad de Bright evoluciona a tiempo corto o prolongado a la inexorable fibrosis pasando por una hipertrofia glomerular, atrofia y hialinización glomerular y, por último, a la destrucción de las nefronas individuales.

En las observaciones hechas al microscopio electrónico en el Síndrome Nefrótico, los diferentes autores (17, 18, 19, 20, 22, 44, 49, 50, 52) concluyen que los mayores cambios se presentan en la basal de la pared glomerular, la cual muestra focos irregulares de engrosamiento debido a proyecciones periféricas cordonales. Los podocitos son reemplazados por anchas bandas de citoplasma las que revisten las superficies externas de los capilares, llenando los intersticios formados por la membrana basal irregular y el epitelio correspondiente. Una lesión muy constante en el Síndrome Nefrótico es la distorsión de los podocitos de segundo orden, de las células epiteliales, que tienden a fusionarse o a desaparecer (14, 17, 18, 19, 21, 49, 50).

La lesión más significativa es la ruptura de la basal dejando defectos desde cientos hasta miles de A° , donde las células endoteliales y epiteliales están en contacto. En el epitelio se encuentra quistes llenos de material parecido al plasma y además gotas de coloides, las que parece que están en relación al pasaje proteico a través del citoplasma epitelial.

En la Glomérulonefritis Crónica y Sub-Aguda ,se encuentra marcado engrosamiento de la membrana basal. El epitelio pierde sus podocitos y el citoplasma se llena de vacuolas. Discreta hiperplasia endotelial.

Con el microscopio de luz sólo se puede observar el engrosamiento de la membrana glomerular, mediante las técnicas histoquímicas.

En los primeros trabajos sobre tratamiento de la Glomérulo-nefritis con ACTH y cortisona, establecieron una acción benéfica sobre el cuadro clínico. Trabajos e informes posteriores evidenciaron los defectos anti-inflamatorios rápidos en la Glomérulo Nefritis, comparados con los síndromes alérgicos o inflamaciones de etiología desconocida. Estos informes pusieron énfasis en la disminución de la diuresis de sal y de agua (8, 13, 15, 25, 37, 45), en estadios iniciales de la enfermedad de Bright la cual, histopatológicamente, es inflamatoria mínima y que ha sido llamada "estado degenerativo" por algunos clínicos. Así, podemos citar algunos autores (10 - 26 - 39 - 30 - 36 - 48), que sólo mencionan el efecto de las hormonas esteroides y el ACTH sobre el curso clínico del Síndrome Nefrótico, que estas hormonas inducen la diuresis en cerca del 60% de casos tratados, así como también reducen la proteinuria en algunos pacientes, pero no explican cuál sería el mecanismo de acción de esta hormona.

Otros (2-4-5-6-15-31-37-38-39-40-45-46) aceptan que la terapéutica esteroidea intermitente, dentro de un período de tiempo prolongado, produce remisiones clínicas de las nefrosis en un porcentaje elevado de casos. Los signos clínicos y de laboratorio consisten en edemas masivos, proteinuria marcada, hipoproteinemia, hiperlipemia y, en la mayoría de los casos, descenso de la actividad del complejo sérico. Se consigue diuresis, aumentando así la mortalidad libre de edemas. Se consigue la restauración normal del fenómeno sanguíneo (proteínas, nitrógeno ureico y colesterol).

Cleveland y Armstrong y Col. (3), concluyen que el uso de esteroides como diurético nefrótico pareció no solamente más desalentador que lo reportado, sino también peligroso por razón de esporádica coincidencia de transición acelerada aparentemente de la nefrosis al estado urémico seco.

Galán, García, Costales, Blain y Laburdette (24), estudiaron 187 casos de Glomérulonefritis Difusa con Síndrome Nefrótico, tratados tablemente estos casos carecen de biopsia renal que hubiera permitido un con corticosteroides, encontraron el 39.8% de mejoría clínica y de función renal que era compatible con un régimen de vida normal. Lamen-

tablemente estos casos carecen de biopsia renal que hubieran permitido estudio comparativo anátomo-clínico.

Algunos autores (11 - 12 - 27 - 28 - 32) han encontrado siempre signos de actividad histopatológica, a pesar de una absoluta normalidad clínica y de laboratorio, y en algunos casos ha habido cierta mejoría anatómica durante el tratamiento con corticoesteroides, que se reactivan al suspender la droga.

Burch, Pearl y Sternberg (8, 9), hicieron un estudio de 33 pacientes entre 6 meses y 5 años; se administró corticosteroides e investigaron si las biopsias renales permiten predecir dichos resultados. Juzgaron positiva la respuesta cuando se reducía la cantidad de proteína, excretada por la orina en 24 horas, aumentaba la diuresis y se normalizaban las cifras de albúmina y colesterol, en los casos que fue positivo se obtuvo los siguientes resultados:

1. Glomérulonefritis Membranosa: formado por 6 casos. Con el tratamiento sólo se obtiene la remisión completa de un caso. No hay reversión del cuadro histológico. En otros 4 se consiguieron diuresis y disminución de la proteinuria.

2. Glomérulonefritis Proliferativa, de un total de 4 casos de este grupo, se consigue la remisión completa con reversión del cuadro histológico.

3. Glomérulonefritis Combinada de tipo proliferativo y membranoso, de 3 casos del grupo, en 2 se consigue la diuresis, pero sólo en uno disminuye la proteinuria. No hay remisiones completas.

4. Glomérulonefritis Esclerosante, de 6 pacientes de este grupo, cuatro mueren en estudio. Sin conclusión.

5. Grupo indeterminado, de los 6 pacientes de este grupo que recibieron tratamiento, se obtiene remisión completa en tres, con reversión del cuadro histológico.

Ellos concluyen que los esteroides presentan máxima eficacia, en las nefrosis infantiles que en los pacientes adultos. Por ello, en el grupo de Glomérulonefritis puramente proliferativa, el resultado es mejor que cuando hay trastorno de la membrana basal. En estos casos favorables no sólo se obtiene una mejoría, sino una reversión del cuadro histológico. En cambio, cuando está alterada la membrana basal, no se obtiene una remisión completa, ni hay mejoría, el cuadro no se altera y en la mayoría sigue progresando.

El presente trabajo es un estudio clínico-histopatológico en un grupo de pacientes que estuvieron bajo tratamiento esteroideo, con Prednisona y Dexametasona (Decortancyl y Decadron) y la aplicación de su

control histopatológico (Biopsias) antes y después del tratamiento. Dicho trabajo se realizó venciendo cierto número de dificultades, siendo una de ellas el tiempo largo que tenía que permanecer el enfermo, en el hospital, negativa para realizar su control (Biopsia), pacientes que encontrándose clínicamente en buen estado general huyen del hospital.

Para la realización del presente trabajo contamos con la valiosa colaboración y dirección del Profesor Dr. José Zegarra Puppi, del Departamento de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, así como con la dirección histopatológica del Dr. Pedro Larrea (Departamento de Patología, Hospital Dos de Mayo) y la colaboración técnica de la Dra. Luzmila Molina, a quienes expreso mi agradecimiento.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo comprende un grupo de 5 enfermos, incluidos 4 hombres y 1 mujer, entre 14 a 60 años de edad, con un diagnóstico clínico: Glomerulonefritis Difusa Sub-Crónica más Síndrome Nefrótico, que se encuentran en estudio y llevan una observación de 4 a 9 meses, bajo un mismo tratamiento y doble biopsia renal. Corresponden a los servicios: Santa Ana y Julián Arce, del Hospital "Dos de Mayo". Una paciente internada en una clínica y después en el Hospital "Arzobispo Loayza", Pab. 2, Sala 2da.

En estos pacientes se les practicó estudios: clínico, exámenes auxiliares, de laboratorio e histopatológicos; llegando a un diagnóstico clínico por los edemas, albuminaria, hipercolesterolemia, hipoproteinemia, y sin causa etiológica aparente; se les practicó una biopsia, por la cual obtuvimos el diagnóstico histopatológico: Glomerulonefritis Membranosa más Síndrome Nefrótico, se instituyó la terapéutica a base de Prednisona (Decortancy) con dosis de 15 mg. diario y Dexametasona (Decadron) 1.5 mg. diario en forma continua, por un tiempo de 2 a 6 meses; después de este tratamiento se procedió a una segunda biopsia, para hacer el control histopatológico.

Se hizo exámenes de laboratorio antes de hacer la primera biopsia y después del tratamiento, antes de hacer la segunda biopsia. Los pacientes fueron estudiados en la siguiente forma:

A. Historia clínica

Datos proporcionados por la anamnesis: edad, antecedentes patológicos, tiempo de enfermedad, síntomas característicos de la enfermedad, examen clínico: signos, su evolución y tratamiento y curva ponderal.

B. Exámenes auxiliares

(1) Presión arterial, (2) Radiografía de corazón y grandes vasos, (3) Pielografía excretoria, (4) Electrocardiograma, (5) Examen de fondo de ojo, (6) Arteriografía renal, (7) Renograma.

C. Examen de laboratorio

- (1) Bioquímica de la sangre:
 - (a) Proteínas totales y fraccionadas, (b) Colesterol, (c) Urea, (d) Glucosa, (e) Creatinina (f) Electrolitos.
- (2) Proteinograma.
- (3) Lipidograma.
- (4) Examen de orina:
 - (a) Volumen en 24 horas, (b) Densidad, (c) Albúmina, (d) Cilindros, (e) Sangre.
- (5) Valores hematológicos:
 - (a) Numeración globular y hemograma, (b) Dosaje de hemoglobina, (c) Hematocrito, (d) Velocidad de sedimentación.
- (6) Aclaramiento Ureico (Van Slyke).
- (7) Recuento del sedimento de Addis.
- (8) Reacciones serológicas.
- (9) Pruebas de función hepática.
- (10) Examen de esputo: cultivo y antibiograma.
- (11) Urocultivo y antibiograma.

D. Examen histopatológico

- (1) Biopsia renal seriada.

Consideraciones generales sobre la Biopsia Renal

La biopsia renal percutánea fue introducida en 1951 por Iversen, y que tan fructuosamente ha sido aplicada a la práctica clínica y a la investigación médica; una de las técnicas más recientemente desarrolladas, de gran valor para evaluar a los pacientes con enfermedad renal.

Brun y Resaarchou, en 1958, hacen una recopilación de toda la literatura mundial sobre el problema de la biopsia renal percutánea y llegan a sumar un total de 1,800 biopsias reportadas hasta entonces. A partir de esa fecha aparecen publicaciones, en 1962 de 1,000 (33) y 4,000 (16).

La primera biopsia renal en el Perú fue realizada por Rodrigo Ubilluz, el 15 de mayo de 1955, quien publicó 36 y 109 casos en 1959 (51). Después otros autores (34, 35, 41, 43).

Medidas preventivas para la biopsia

(1) Hospitalización del paciente. (2) Pielograma intravenoso para determinar: la presencia de ambos riñones, cualquier anomalía y, además, la posición del riñón. (3) Determinar el tiempo de sangría y coagulación, tiempo y concentración de protrombina, recuento de plaquetas, y retracción del coágulo. (4) Pruebas de función renal. (5) Grupo sanguíneo y Rh. (6) Cultivos de orina.

Descripción de la Técnica (23)

1. Se hace que el enfermo vacíe la vejiga y se acueste sobre una mesa en decúbito supino (colocar el saco de arena en la posición adecuada).
2. El médico dibuja y traza una línea en la radiografía, a nivel de la duodécima costilla o, si ésta falta, en la undécima, entre la apófisis espinosa y el borde externo del riñón.

3. Después marca una línea con solución acuosa de violeta de genciana sobre la piel del enfermo, encima de la espina dorsal (1) y otra paralela sobre el borde del riñón (2), basándose en las medidas obtenidas en la radiografía.
4. Dibujar en forma similar sobre la última costilla (3), la cresta ilíaca derecha (4), y el borde externo del músculo cuadrado lumbar (5).
5. El sitio de la biopsia estará localizado dentro del cuadrilátero.
6. Se escoge para la biopsia el polo inferior del riñón, por ser menos vascular.
7. Se infiltra el sitio donde se va a hacer la biopsia con procaina al 1% y se introduce la aguja exploradora oblicuamente. Al respirar profundamente el enfermo, esta aguja describe un arco; oscilando del extremo opuesto a la punta, en un arco muy amplio, si la aguja está en el riñón. Cuando no es así, el arco es incompleto o inexistente.
8. Entonces se anota la profundidad de la aguja exploradora y se retira; se hace un pequeño corte en la piel con bisturí y se inserta, hasta la profundidad previamente anotada, la aguja estilite, para la biopsia, con su vaina. Se hace respirar de nuevo profundamente al enfermo y se vuelve a observar el amplio arco mencionado. Nadie interfiere con ese movimiento durante el ensayo. Entonces se retira el estilite, el enfermo deja de respirar y se le introduce el sacabocado de Franklin, hasta su máxima profundidad, a través de su vaina. Se empuja ésta hacia adelante para forzar el cierre del sacabocado, cuidando de no avanzarla para no introducirla en el riñón. Con este último movimiento se obtiene la muestra, retirando después de una sola vez el sacabocado y la vaina.
9. El tejido se fija en seguida y se hace girar la aguja en un medio de cultivo (formol al 10%).
10. Una vez efectuada la biopsia, se aplica el colodión, se pone un vendaje bien apretado y se mantiene al enfermo sobre la mesa, por media hora.

Después de la biopsia:

1. Prescribir reposo por 24 horas.
2. Se anota el pulso y la presión arterial, así como la respuesta subjetiva.
3. Dos horas después de efectuada la biopsia, se recoge la orina para su cultivo y se examina cada muestra de ella, durante el día, para investigar la presencia de sangre macroscópica y microscópica.
4. Dar cantidad adecuada de líquido.

Indicaciones

Dos campos: A) Investigación; B) Diagnóstico y tratamiento: (1) Síndrome Nefrótico, (2) Proteinuria idiopática, (3) Enfermedad renal de etiología y tipo desconocidos, (4) casos escogidos de insuficiencia renal aguda, (5) Casos escogidos de Glomerulonefritis Difusa Aguda, (6) Casos escogidos de hipertensión benigna y maligna, (7) Enfermedad del colágeno: especialmente L.E.D., (8) Casos escogidos de piodonefritis, (9) Casos escogidos de enfermedades renales asociadas con Diabetes Mellitus, Sarcoidosis, amiloidosis y toxemias del embarazo, (10) Intoxicaciones por sustancias tóxicas (Talio).

Contraindicaciones

A. Absolutas. (1) En la insuficiencia cardíaca congestiva, (2) Diátesis hemorrágica, (3) Aplasia del riñón, (4) La piodonefritis, (5) El absceso perinefrítico, (6) Aneurisma de la

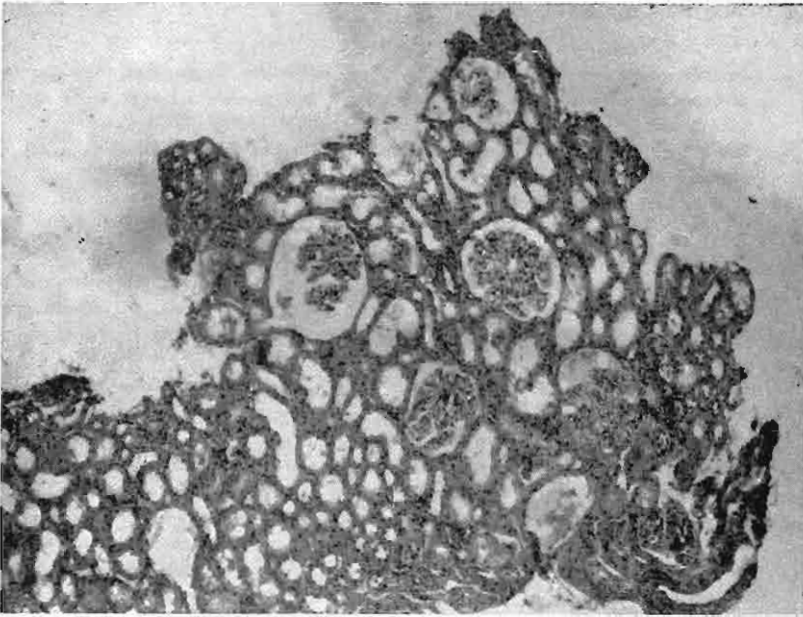


Fig N° 1. Biopsia N° 19328. Diag.: Nefrosis Infantil. Visión panorámica de un segmento de la biopsia renal en el que se aprecia 5 glomérulos hipertrofiados con espacios de Bowman dilatados y dilatación tubular. H.E. x 35.

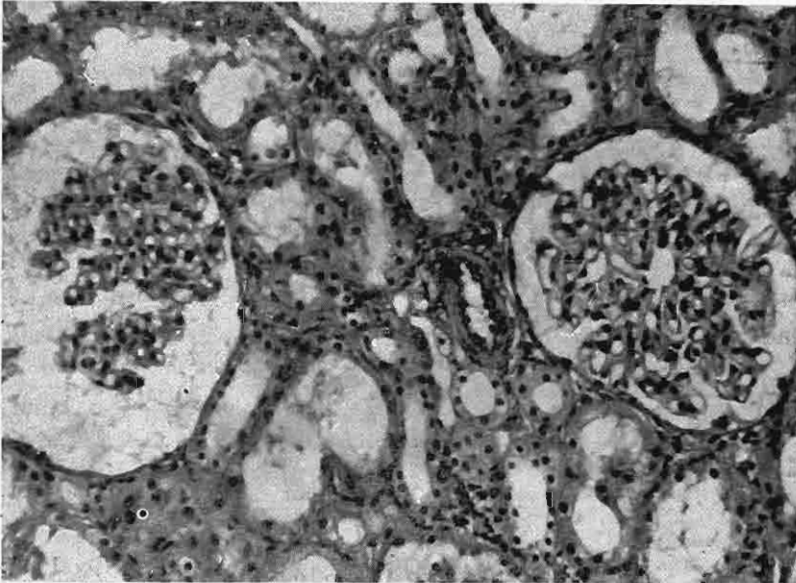


Fig. N° 2. Biopsia N° 19328. Diagn.: Nefrosis Infantil. Se presenta 2 glomérulos con acentuada hipertrofia y normalidad de la cápsula de Bowman. El pelotón glomerular está hipertrofiado pero deja ver un gran espacio de Bowman que tiene contenido albuminoso. La luz de los capilares glomerulares está dilatada existiendo engrosamientos internucleares. Los túbulos están dilatados y su epitelio en unos con tendencia al aplanamiento y en otros con degeneración vacuolar. H.E. x 100

arteria renal, (7) Funcionamiento anormal de ambos riñones, (8) Tumores renales con grandes quistes, (9) Posición anormal de un riñón, (10) Uremia grave, (11) Falla de coagulación del paciente, (12) Visualización manifiesta de los riñones por los rayos X.

B. Relativa. (1) Hidronefrosis, (2) Neoplasias malignas, (3) La arterioesclerosis marcada.

Complicaciones

(1) Dolor después de la biopsia, (2) Hematuria macroscópica, (3) Hematoma perirrenal y retroperitoneal, (4) Hipotensión arterial transitoria, (5) Fiebre con dolor en el flanco, (6) Pielonefritis, (7) Muerte.

RESULTADOS OBTENIDOS

Hallazgos clínicos

En los cuadros presentados se observa que estos pacientes han desarrollado uniformemente un Síndrome Nefrótico. Caracterizado: oliguria en todos; edemas masivos en los casos 1, 2 y 3, en menor proporción en los casos 4 y 5, y una gran cantidad de excreción de proteínas por la orina, como término medio 3.42 gramos por día (como mínimo 1.04 y máximo 5.25 grs.‰). Las proteínas han disminuido en sangre, como término medio 4.41 grs.‰ (mínimo 3.54 a 6.46 grs.‰). La triada: edema, abundante albuminaria y la hipoproteinemia, justifican el diagnóstico clínico del Síndrome Nefrótico. Sin embargo, 2 de estos pacientes presentan hematuria e hipertensión arterial (casos 3 y 5) y el caso 4 sólo hematuria. Los pacientes 2 y 4 presentan retención nitrogenada. Hubo elevación de colesterol en sangre en los casos 1 y 2 y los restantes dentro de límites normales.

Respuesta al tratamiento

Los 5 casos estudiados recibieron tratamiento con corticosteroides (Dexametasona y Prednisona) constatándose lo siguiente:

1. Incremento del volumen de la diuresis en 24 horas de 1,500 - 2,000 cc., a partir de 15 a 20 días de iniciado el tratamiento.
2. Disminución del peso en todos los enfermos.
3. Reducción considerable de la cifra de úrea en 2 casos, en el caso 1 de 87 mg.% baja a 20 mg.%; y en el caso 4 de 85 mg.% bajo a 35 mg.%.
4. Marcada reducción de la proteinuria en los casos 4 y 5; la proteinuria subsiste en los casos restantes pero en cifras menores que las anteriores al tratamiento.
5. Se obtiene incremento de las proteínas en sangre a predominio de la fracción albúminas.
6. Notable reducción del colesterol en sangre, en el caso 1 de 780 mg.% a 380 mg.% y en el caso 2, de 600 mg.% a 356 mg.%.

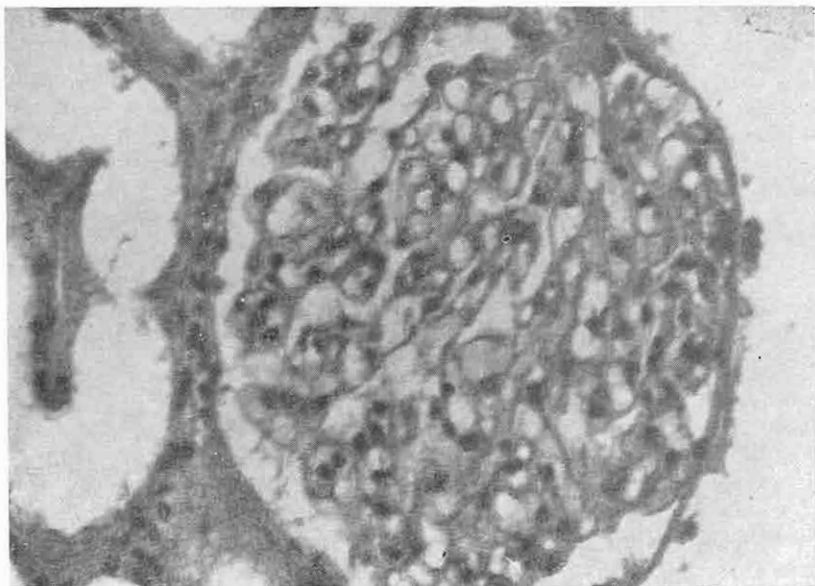


Fig. N° 3. Biopsia N° 19328. Diag.: Nefrosis "Infantil". Vista a gran aumento de un glomérulo en el que claramente se aprecia la hipertrofia del pelotón glomerular, la dilatación de la luz vascular y el engrosamiento de los espacios internucleares que toman débilmente la eosina. H.E. x 200.



Fig. N° 4. Biopsia N° 19328. Diag.: Nefrosis "Infantil". Coloración de P.A.S. mostrando la membrana basal tubular de caracteres normales. P.A.S. x 100.

7. A los tres meses de establecido el tratamiento en el caso 1, se produce exacerbación del cuadro clínico debido a bronquitis aguda. El caso 2, a los 3 meses bronquitis aguda y a los 6 meses, por celulitis, se produce exacerbación del cuadro clínico.

Hallazgos Histopatológicos

C A S O 1

Primera Biopsia N° 19,328

(17) glomérulos). A nivel glomerular, a diferencia del PAS que es normal para la basal de los glomérulos y túbulis, los coloraciones de H.E. muestran profundas alteraciones de la basal glomerular, caracterizados por ensanchamientos de los espacios internucleares, o que toman la eosina en diferente intensidad de color, demostrando con esto el edema del pelotón glomerular. Los glomérulos muestran acentuada hipertrofia, principalmente por gran distensión del espacio de Bowman que se encuentra ocupado por una sustancia acidófila gruesa, posiblemente de tipo proteico. La cápsula de Bowman no presenta anomalías aparentes.

Los túbulis, en su mayor parte, presentan también dilatación en su luz, conteniendo dentro de ella la misma sustancia acidófila del espacio de Bowman. El epitelio muestra ligera tendencia a ser cúbico, conteniendo algunos de ellos vacuola de grasa.

El intersticio de carácter normal.

Vasos de caracteres normales.

Conclusión: Cuadro compatible con nefrosis del tipo "infantil".

Segunda Biopsia N° 19,328

(5 glomérulos). A diferencia de la biopsia anterior, se encuentra profundas alteraciones de la membrana basal, tanto glomerular como tubular, la cual ha tomado fuertemente la coloración de PAS. El pelotón glomerular está hipertrofiado, mostrando acentuada celularidad, y dejando muy pequeños espacios de Bowman. La luz de los endotelios siempre está dilatada. El edema internuclear es mucho más acentuado. En uno de los glomérulos se encuentra proliferación de la cápsula de Bowman y en las zonas adyacentes hay intensa reacción inflamatoria linfo-plasmática.

Los túbulis muestran epitelio alto sin mayores alteraciones, pero sí un engrosamiento notable de su basal.

Comentario: En este caso se podría concluir que el significado del engrosamiento de las membranas basales estaría en relación con procesos de cicatrización, tal vez reversibles o no, que sólo se podría dilucidar con una tercera biopsia.

Los cambios epiteliales a nivel de la cápsula de Bowman y el infiltrado linfo-plasmático, nos hacen sospechar como reacción de una infección sobrecargada del tipo de la pielonefritis.

C A S O 2

Primera Biopsia N° 20,063

(1 glomérulo). Muestra insuficiente.

Segunda Biopsia N° 20,063

(8 glomérulos). Se encuentra glomérulos hipertrofiados, dos de ellos hialinos completamente, los otros con acentuada celularidad, que llenan todo el espacio de Bowman.

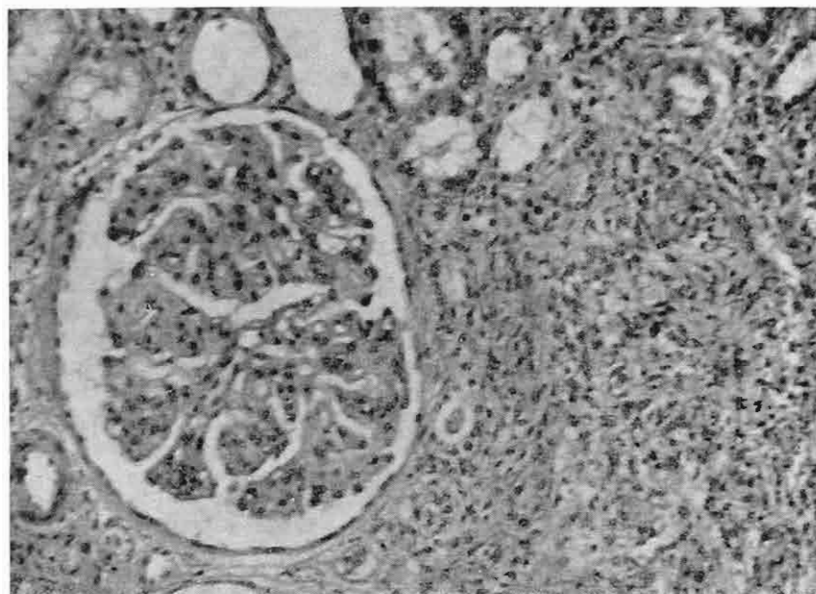


Fig. N° 5. Biopsia N° 19542. Diag.: Glomerulonefritis Membranosa. Se aprecia un glomérulo hipertrofiado cuyo pelotón muestra notable engrosamiento de los espacios internucleares que toman fuertemente la eosina. Además túbulis dilatados con degeneración vacuolar. Hay 3 zonas donde no se encuentra túbulis pero sí un intersticio lleno de elementos linfoides. H. E. x 100.



Fig. N° 6. Biopsia N° 19542. Diag.: Glomerulonefritis Membranosa. La coloración del P.A.S. demuestra notable engrosamiento de la membrana basal que toma fuertemente el ácido per-yódico P.A.S. x 100.

Notable engrosamiento de los intercelulares que se colorean fuertemente con el PAS formando masas compactas. La cápsula de Bowman muestra muy discreto engrosamiento.

El epitelio tubular se encuentra de caracteres normales, algunos túbulis proximales muestran discreto grado de aplanamiento y signos de vacuolización; la basal está ligeramente engrosada, tomando la coloración de ácido peryódico. A nivel intersticial, en pequeñas zonas, hay infiltración de células redondas del tipo linfoplasmático.

Algunas arteriolas muestran proliferación endotelial que disminuye el calibre de su luz, los vasos de mediano y mayor calibre no muestran anormalidades patentes.

Conclusión: lesiones de tipo de la Glomerulonefritis Membranosa.

CASO 3

Primera Biopsia N° 19,542

(6 glomérulos). Uno de los cuales presenta hialinosis casi total, los restantes muestran hipertrofia de glomérulo con acentuado engrosamiento de los espacios intercelulares que toman fuertemente la reacción del PAS. La luz de los capilares está casi ocluida. La cápsula de Bowman está en algunos glomérulos discretamente engrosada.

A nivel tubular se halla acentuados signos degenerativos del epitelio, por vacuolización que llega a romper la membrana citoplasmática. La membrana basal está engrosada, reacciona al PAS positivo.

Intersticio con discreta infiltración focal linfoplasmática.

Vasos engrosados a predominio de su capa muscular.

Conclusión: Glomerulonefritis Membranosa.

Segunda Biopsia N° 19,542

(30 glomérulos). En relación con la biopsia anterior persisten las lesiones glomerulares de la basal tubular y de los vasos, pero sí hay un mejoramiento de los túbulis, en los cuales, en grandes sectores, han desaparecido los signos degenerativos pero quedando un epitelio bastante aplanado que se hace notorio a nivel de los túbulis proximales. Otros túbulis presentan algunos cilindros albuminosos y epiteliales.

Conclusión: Glomerulonefritis Membranosa.

CASO 4

Primera Biopsia N° 19,886

(16 glomérulos). Acentuada hipertrofia e hiperplasia de los glomérulos que llenan casi por completo el espacio de Bowman, los espacios intercelulares están engrosados tomando la coloración de H.E. y PAS débilmente, dejando ver con facilidad la luz de los capilares. Tres de los glomérulos estudiados muestran ya engrosamiento de la basal tomando fuertemente la coloración del ácido peryódico. La cápsula de Bowman se encuentra ligeramente negrosada.

El epitelio de los túbulis muestra ligero aplanamiento con vacuolización intracitoplasmática; la basal de los mismos se encuentra ligeramente engrosada. La luz de algunos túbulis proximales y distales muestra cilindros hemáticos, no se encuentra anormalidades patentes de los vasos.

Conclusión: Glomerulonefritis Membranosa.

Segunda Biopsia N° 19,886

(9 glomérulos). Uno de los cuales presenta hialinización casi completa del glomérulo. Los restantes son similares al anterior, aunque han disminuído en su tamaño dejando

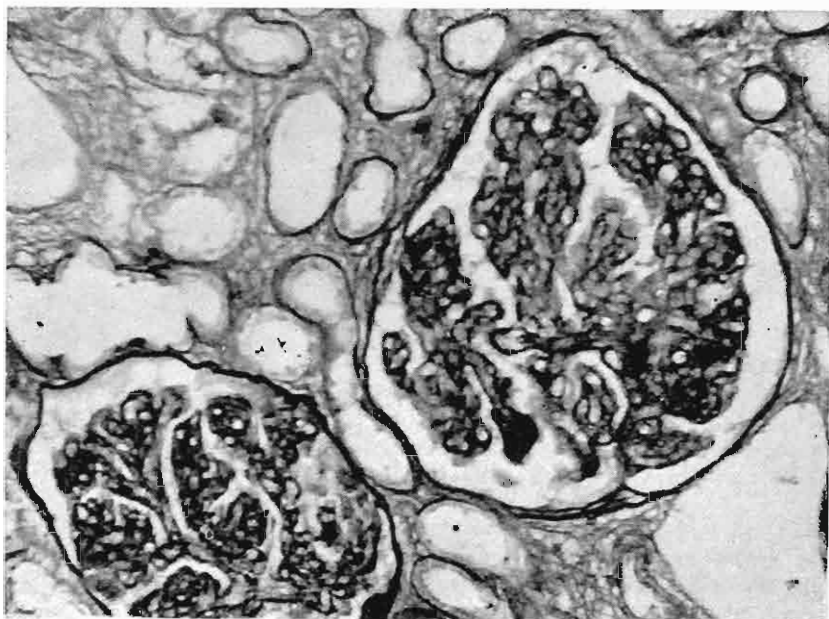


Fig. Nº 7. Biopsia Nº 19542. Diag.: Glomerulonefritis Membranosa. La biopsia control después del tratamiento muestra que la lesión de la membrana basal no se ha recuperado, aún persiste haciéndose además más notoria la basal tubular. P.A.S. x 100.

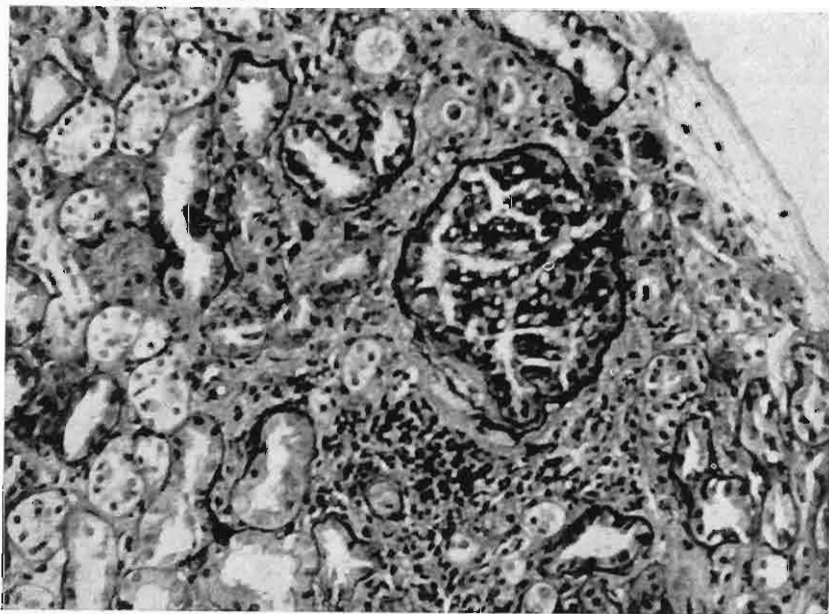


Fig. Nº 8. Biopsia Nº 19886. Diag.: Glomerulonefritis Membranosa. Biopsia control después del tratamiento; se aprecia persistencia del engrosamiento basal y discreta infiltración a células redondas. H-P.A.S. x 100.

mayor luz al espacio de Bowman. La basal no ha mostrado cambios significativos.

El epitelio de los túbulis muestra mayor aplanamiento aunque ha desaparecido la vacuolización, haciendo su luz más permeable, no se halla cilindros. Su basal no muestra cambios significativos.

Los vasos de caracteres normales.

Conclusión: Glomerulonefritis Membranosa.

Comentario: Mayormente no existe un cambio anatómico franco que esté de acuerdo al mejoramiento clínico, la única lesión "mejorada" es la de los túbulis, en la cual disminuyen los signos degenerativos persistiendo el aplanamiento del epitelio.

CASO 5

Primera Biopsia N° 20,096

(15 glomérulos). Hipertrofia del pelotón glomerular con espacio de Bowman libre, engrosamiento intercelular que toma la coloración H.E. y PAS levemente; en algunos glomérulos la reacción del PAS es más acentuada. La luz de los endotelios está dilatada y en algunos glomérulos hay hiper celularidad que se dispone en forma completamente desarrugada. No se encuentra alteraciones de la cápsula de Bowman.

El epitelio tubular que tiene tendencia al aplanamiento muestra acentuada vacuolización de su citoplasma, en algunos de ellos ha llegado a destruir las células. La basal con discreto engrosamiento.

Acentuado edema intersticial y discreta infiltración linfoplasmática difusa.

Conclusión: Glomerulonefritis Membranosa.

Segunda Biopsia N° 20,096

(5 glomérulos). Hipertrofiados, ocupando la mayoría de ellos el espacio de Bowman, a este nivel engrosamiento intercelular que toma débilmente la coloración de PAS. Cápsula de Bowman de caracteres normales.

Los túbulis muestran aplanamiento de su epitelio, habiendo desaparecido en la mayoría de ellos la vacuolización vista en la biopsia anterior. La basal de ellos muestra acentuado engrosamiento.

El intersticio infiltrado difuso linfoplasmático y pequeño componente de leucocitos neutrófilos.

Arteriolas, ligeramente engrosadas en su media.

Conclusión: Lesiones compatibles con Glomerulonefritis Membranosa.

Comentario: Hay que hacer notar que el mejoramiento clínico va acompañado del mejoramiento anatómico de los túbulis, no así del resto del componente renal.

Los estudios del renograma y arteriografía renal son materia de otros trabajos de tesis que están en vías de publicación (22a - 31a).

DISCUSION

Con la ayuda de nuevas técnicas aplicadas a la medicina tales como la histoquímica, la inmunoquímica y el microscopio electrónico se ha podido aclarar en parte, el Síndrome Nefrótico que clínicamente se caracteriza por la tríada sintomática de edemas, hipoproteinemia y proteinuria.

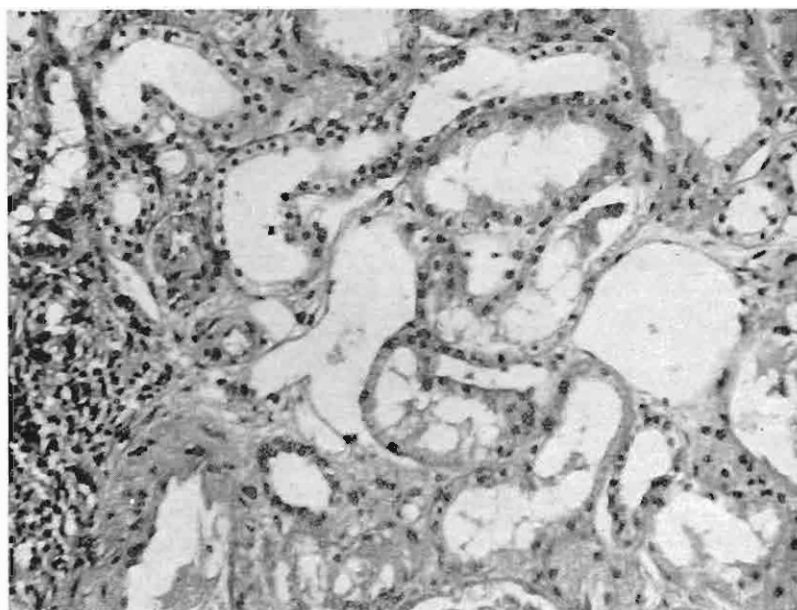


Fig. Nº 9. Biopsia Nº 20096. Diag.: Glomerulonefritis Membranosa. Fotografía mostrando túbulos proximales con acentuados signos degenerativos, degeneración vacuolar, picnosis y atrofia epitelial. H.E. x 100.

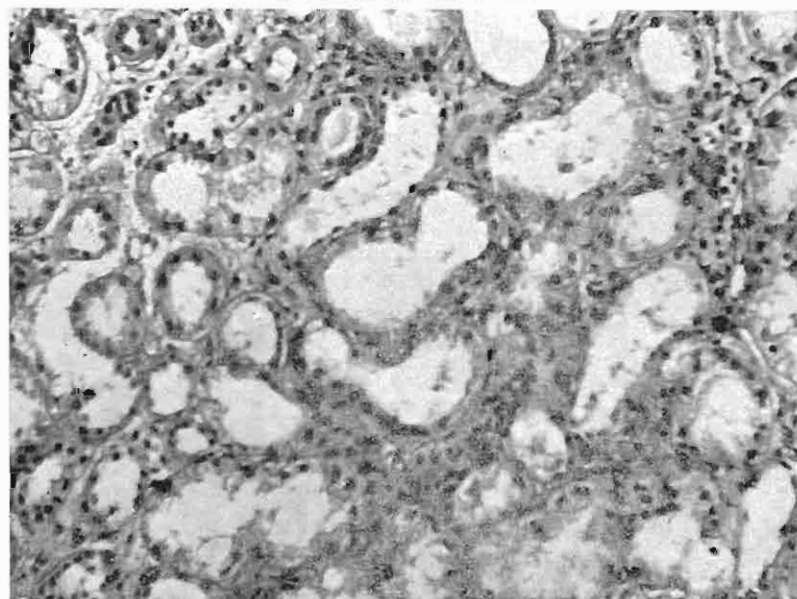


Fig. Nº 10. Biopsia Nº 19542. Diag.: Glomerulonefritis Membranosa. Aspecto de los túbulos renales con acentuados signos degenerativos similar a la figura anterior. H.E. x 100.

Si bien es cierto que las diferencias anatómicas, aclaradas por estas nuevas técnicas, nos han llevado a una mejor comprensión clínica-patológica, también es cierto que esto ha sido ayudado por la oportunidad del estudio seriado "in vivo" de los pacientes mediante la biopsia renal percutánea.

Con el mejor conocimiento de estos procesos han intentado llegar a la cura o mejoría de esta enfermedad una serie de investigadores, muchos con resultados halagadores. Han sido los corticosteroides los que han permitido un mejor pronóstico de esta enfermedad basando su uso en una probable etiopatogenia inmunitaria de la enfermedad (42, 21).

En nuestro pequeño grupo de enfermos se usó como tratamiento de fondo "Prednisona" o "Dexametasona" a dosis diarias de 15 y 1.5 mg. respectivamente, por períodos de 2 a 4 meses. La remisión clínica más consistente fue la desaparición casi total de los edemas con la consiguiente baja de peso. La diuresis se incrementó generalmente entre 1,500 a 2,000 cc. diarios (ver historia) logrando la total desaparición de los edemas en todos nuestros casos. Estos hallazgos están de acuerdo a los trabajos de Luctscher y colaboradores (30), Metecoff y col. (36), Thorn y col (48), Goodman y col. (25), Lange y col. (29), Ruiz (40), que tienen éxito de 95%, atribuyéndose el 5% restante de fracasos a factores probables como la dosis insuficiente de la droga o a extensas lesiones glomerulares irreversibles; es lamentable que estas investigaciones no hayan sido acompañadas de biopsias renales.

Con respecto a las tensiones arteriales de nuestros pacientes, sólo dos de ellos tuvieron discreta hipertensión de 160 mm. de Hg. (Casos 3 y 5), estando en los restantes dentro de límites normales. En ninguno de ellos se observó incremento de la presión durante el tratamiento, datos que están de acuerdo con otros investigadores (3, 27, 28, 31, 40), en cambio sí ocurrió lo contrario en el caso 5 que mejoró su tensión arterial.

En los cuadros Nos. 1, 2 y 3 se encuentran los diferentes cambios bioquímicos de nuestros pacientes, y como se puede apreciar, la proteinuria disminuyó en todos ellos, siendo más notorio en los enfermos 4 y 5, en los que sólo se obtuviera trazas de albúminas. Estas observaciones están de acuerdo con los trabajos de otros autores (3, 9, 12, 20, 25, 26, 29, 40).

La explicación de esta mejoría es bastante difícil de hacer; mediante el microscopio electrónico, el estudio de la biopsia renal de estos casos ha demostrado que hay varios mecanismos por los cuales se puede producir esta proteinuria, como son: El incremento de la permeabilidad glomerular a la proteína. la disminución de la reabsorción tubu-

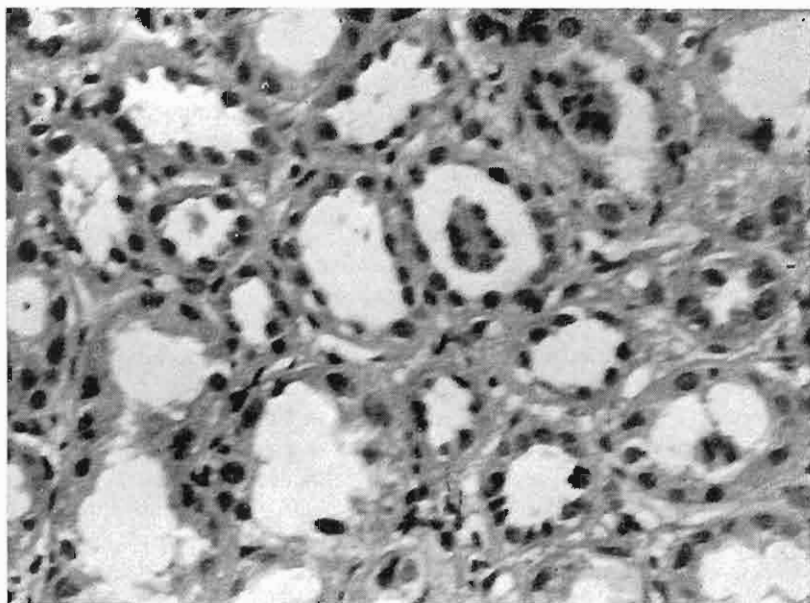


Fig. N° 11 Biopsia N° 20096. Diag.: Glomerulonefritis Membranosa. Aspecto de los túbulos después del tratamiento, en el que se aprecia acentuado relieve de los núcleos, pérdida de los signos de vacuolización y tendencia a la formación de epitelio cúbico. H.E. x 100.

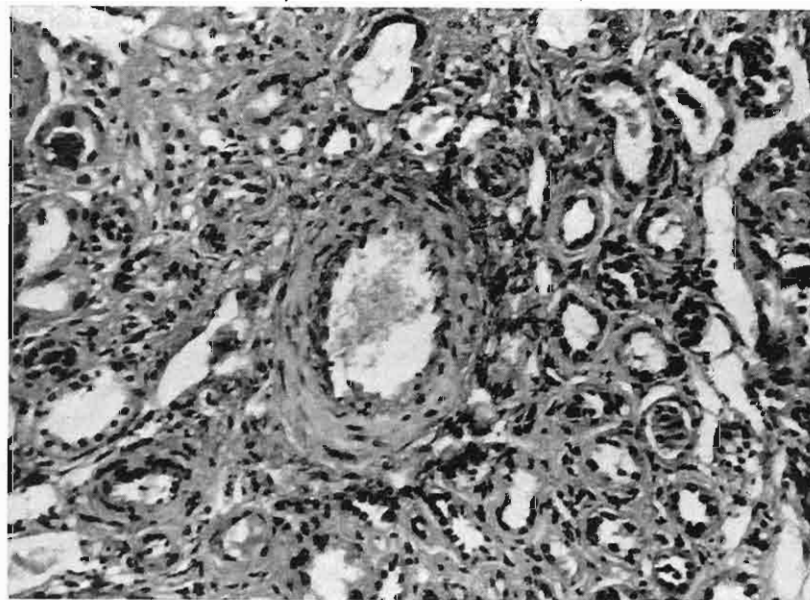


Fig. N° 12. Biopsia N° 20096. Diag.: Glomerulonefritis Membranosa. Biopsia después del tratamiento; todavía persiste el infiltrado a células redondas del intersticio. H.E. x 100.

lar de la proteína y la secreción postglomerular de esta sustancia a partir de los linfáticos o capilares peritubulares. Varios de los componentes del pelotón glomerular juegan un rol importante en estos mecanismos. Así, el endotelio tiene por lo menos dos funciones: Una de ellas es la fagocitosis de sustancias y la otra la producción de un material hialino que conduce eventualmente a la obstrucción de los capilares. La membrana basal tendrá un incremento de la permeabilidad a las proteínas y los cambios del epitelio sólo serían secundarios (50). En nuestros casos se encontró una persistente lesión de la membrana basal a pesar del tratamiento impuesto con la sola excepción del caso 1, pero sí una mejoría del edema intercelular que puede estar en relación con una mejora de los espacios epitelio-basal-endotelial y que lamentablemente no se puede apreciar al microscopio de luz. También es notorio que en nuestros casos —y quizás más consistente desde el punto de vista anatómico— se observó una notable mejoría del epitelio tubular, aunque con persistencia del engrosamiento basal, lo que podía haber producido una mejor reabsorción de las proteínas con la consiguiente diuresis.

Las proteínas en sangre (cuadro 3) se encontraron bajo niveles normales, especialmente las albúminas, posiblemente en relación con la proteinuria; en cambio sí hubo una elevación de las alfa 2 y de la beta globulinas, esto se superpone a los casos de otros autores (3, 24, 28, 30, 32, 36, 40). Con el tratamiento se pudo mejorar la tasa de proteínas en sangre a predominio de las albúminas. Sólo en los casos 1 y 2 esta elevación no fue muy manifiesta, posiblemente por lo que los proteinogramas se practicaron después de un proceso infeccioso, durante los cuales casi siempre se observa descompensación de las pruebas bioquímicas (28).

Los dosajes de úrea en sangre sólo estuvieron aumentados en los casos 2 y 4, estando en los restantes dentro de límites normales. Sin embargo, con el tratamiento regresaron a límites normales, lo que seguramente está de acuerdo con una mejor diuresis y mejor reabsorción de úrea a nivel tubular.

Desde el punto de vista histopatológico, se ha observado hechos interesantes, ya que si bien es cierto que las mejorías clínicas fueron saltantes, habiéndose recuperado casi por completo, no sucedió lo mismo con las lesiones histológicas. Con excepción del caso N° 1, todos fueron diagnosticados como Glomerulonefritis Crónica Membranosa con mayor o menor compromiso de la membrana basal que no se alteró con el tratamiento (Figs. 5, 6, 7, 8 y 13), existiendo sólo ligera mejoría del epitelio y posiblemente de la luz capilar que están de acuerdo con los estudios realizados mediante el microscopio electrónico. En cambio sí se

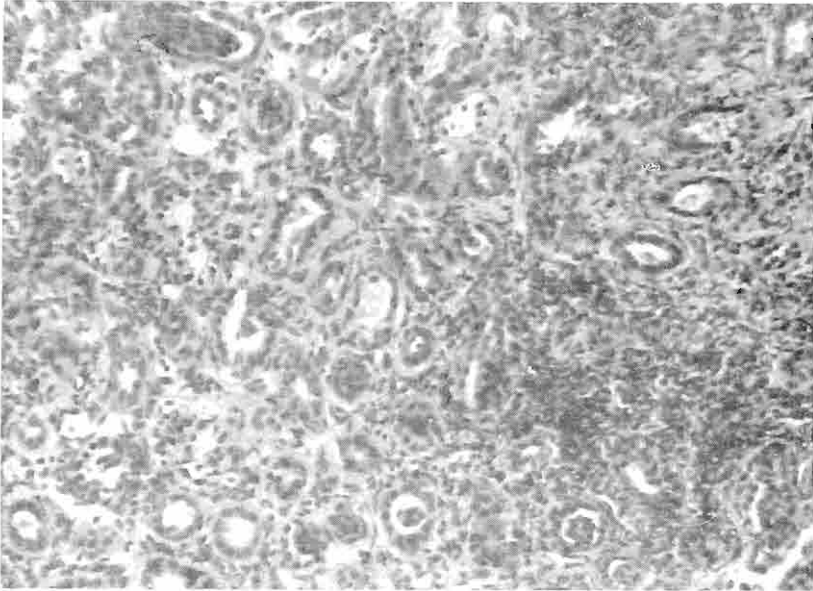


Fig. N° 13. Biopsia N° 19542. Diag.: Glomerulonefritis Membranosa. Biopsia después del tratamiento donde se observa engrosamiento de la media de la arteriola y que presentaba cuadro de hipertensión. H.E. x 100.

observó una relativa mejoría del epitelio tubular, el cual antes del tratamiento presentaba signos de degeneración vacuolar con grandes contenidos albuminosos en su luz y con cilindros hemáticos en el caso N° 4 (Figs. 9 y 10). Con el tratamiento desaparecieron estas lesiones pero quedó un epitelio aplanado que funcionalmente puede cumplir las necesidades metabólicas del filtrado glomerular (Fig. 11). Sólo en el caso N° 1 se observó una recuperación ad integrum de todos los componentes de la nefrona pero sin poder llegar a ser tan categórico en su conclusión porque se necesita un tiempo de evolución más largo (Figs. 1, 2, 3, 4 y 5). Las lesiones histológicas de esta paciente fueron catalogadas como alteraciones patológicas compatibles con síndrome nefrótico de tipo idiopático o "infantil" que, como es conocido, sí se recupera y tiene un mejor pronóstico (24, 19, 49).

Como se puede apreciar en esta pequeña casuística, el tratamiento del síndrome nefrótico mediante los corticosteroides avaluados desde el punto de vista clínico, bioquímico e histológico, nos permite abrigar cierta esperanza en la mejoría de estos enfermos de difícil tratamiento y nos

da inquietud suficiente para continuar nuestro trabajo para conseguir mayor casuística y así poder valorar mejor nuestros casos con estas drogas.

CONCLUSIONES

1. Se relata las observaciones preliminares clínicas, bioquímicas e histopatológicas de 4 casos de Glomerulonefritis Membranosa con Síndrome Nefrótico y una Nefrosis de tipo "infantil", tratados con corticosteroides.
2. De estas observaciones se desprende lo siguiente:
 - (a) Clínicamente se constata mejoría del Síndrome Nefrótico.
 - (b) Que las perturbaciones bioquímicas ceden de manera considerable.
 - (c) Que esta mejoría clínica y bioquímica no va asociada a un restablecimiento anatómico global, sino a un mejoramiento tubular.
 - (d) No se ha constatado correlación entre la evolución clínica y bioquímica con la histopatología; sólo se ha constatado una mejoría del epitelio tubular, no así en el resto de la nefrona que aún llega a presentar lesiones evolutivas.
3. En esta observación preliminar, el tratamiento del Síndrome Nefrótico con corticosteroides se efectuó a la dosis de 1.5 mg. de Dexametasona y 15 mg. de Prednisona en 24 horas, en forma continuada durante 3 a 4 meses. Administrándose en 2 pacientes como término medio, 1937 mg. de Prednisona y en 3 pacientes, un promedio de 146 mg. de Dexametasona.
4. Es recomendable practicar biopsias seriadas de riñón en el Síndrome Nefrótico para evaluar y controlar el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen, A.C.: The Clinic Pathologic Meaning of the Nephrotic Syndrome. *Am. J. Med.* Vol.: 18, 227, 1955.
2. Adams, D.: The Pathophysiology of the Nephrotic Syndrome. *Arch. Int. Medic.* Vol.: 106, 117, 1960.
3. Armstrong, H.S. Jr. and Kushner, D.: Current Status of Steroid Therapy Chronic Glomerulonephritis in Adults. *Am. J. Med.* Vol.: XXIV, N° 3, 377-387, 1960.
4. Arnell, G.: Symposium on Renal Disease. Royal College of Edinburgh. *Brit. Med. J.* Vol.: 5231, 1029-1031, 1961.
5. Becker, L.E.: The Nephrotic Syndrome in Adults. *Bull. of the New York Academy of Med.* Vol.: 38, N° 1, 1962.
6. Becker, L.E.: Symposium on Renal Disease. Royal College of Edinburgh. *Brit. Med. J.* Vol.: 52, 31, 1029-1031, 1961.

- 7 Bell, L.: Renal Diseases. Philadelphia. Febiger, 2da. Edic. 1950-1956.
- 8 Burch, R.R.; Pears, M.A. and Sternberg, W.: Estudio Clínico Patológico del Síndrome Nefrótico. América Clínica. Vol.: XLII, Nº 2, 79, 1963.
- 9 Burch, R.R.; Pears, M.A. and Stenberg, W.: A Clinicopathological Study of the Nephrotic Syndrome. An. Int. Med. Vol.: 56, 54-57, 1962.
10. Bernet, H.L.; Forman, C.W.; Mc Namora, H.; Mc Croy, W.W.; Report, M.; Mechic, A.J. and Barbara, G.: The effects of adrenocorticotrophine hormoneae on Children with Nephrotic Syndrome. II Physiologic observations on discrete kidney functions and plasme volume. J. Clin. Invest. , Vol. 30: 227, 1951.
11. Brun, C and Raasochou, F.: Kidney Biopsis. ACTH y Cortisone treatment in the Nephrotic Syndrome. Am. J. Med. Vol. 24: 677-691, 1958.
12. Bjornebde, M.; Brun, C.; Gomesen, H.; Iversen, P. and Raasochou, F.. The Nephrotic Syndrome: II the effect of corticotrofin (ACTH). Acta Medic. Scandinava, 1942, 266-279, 1952.
13. Cecil, L.: El Síndrome Nefrótico. Tratado de Medicina Interna. Edic. 10, Tomo II, 992-997, 1962.
- 14 Careddu, P. y Sereni, F. Attuali conoscenze sulla Síndrome Nefrótico Infantile. Etiopatogenesi, Anatomía Patológica. Minerva Pediatrica. Vol.: 13, 807, 1961.
- 15 Debre, R. y Pirre, R.: Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños. Rev. Chil. Pediat Vol.: XXX, Nº 2-3, 1959.
16. Dage, W.F.; Daeschener, C.V.; Brennau, J.C; Rosemberg, H.C; Troesis, L.D. and Hope, H.C.: Percutaneous Renal Biopsis in Children. Consideraciones generales. Pediatrics. Vol.: 30: 282-287, 1962.
- 17 Ehrich, W.W.; Forman, C. and Seiffer, J.: Difuse Glomerulonephritis and Lipoid Nephrosis. Arch. Pathol. Vol.: 54: 463, 1952.
- 18 Farquhar, M.G. and Vernier, R.: An Electron Microscopic Study of the Glomerulus in Nephrosis. Glomerulonephritis and Lupus Erythematosus. J. Exp Med. Vol. 106, 649, 1957.
- 19 Farquhar, M.G.: Electron Microscopic Study on the Renal Glomerulus in the Nephrosis Syndrome. Edema: Mechanism and Management. W.B. Saunders Co. Philadelphia: 485, 1960.
- 20 Farquhar, M.G.: Studies on Familial Nephrosis: Glomerulus Changes observed with the Electron Microscope. Am. J. Pathol. Vol.: 33, 4: 791-807, 1957.
- 21 Freedman, P.H.; Peters, J. and Kark, R.: Localization of Gamma Globulin in Diseases of the Kidney. A.M.A. Arch. Int. Med. Vol.: 104. 524, 1960.
- 22 Ferreras, V.P.: Enfermedades del Riñón y de las Vías Urinarias. Medicina Interna. Cap. IV. 713-729, 1960.
- 22a Fernández, Irma. Síndrome Nefrótico Arteriografía Renal: Trabajo en preparación.
23. Fizer, P.: Biopsia Renal. Slecc. Espectrum. Ass. Vol: 11, 6, 63, 1955.
- 24 Golon, E.; García, O.; Costales, F.; Blain, G. y Labourdette, J.M.: Tratamiento de la Nefrosis en niños con corticoides adrenales. Rev. Chil. Ped. Vol.: 32, Nº 1, 1960.
25. Goodman, H. y Baxeter, J.H.. El tratamiento del Síndrome Nefrótico con ACTH y corticosteroides. Prensa Arg. Vol.: 45, 180, 1959
- 26 Heyman, W.; Spector, S.; Mathews, L.W. and Shapiro, D.J. Treatment of the Nephrotic Syndrome with corticotrophin (ACTH) and cortisone: four and one half years survery of results with Short term courses Am. J. Dis. Child Vol.: 90: 22, 1955.

27. Kark, R.M.; Muerhcke, R.C.; Prirani, C.L. and Pollak, V.E.: Correlations of serial renal biopsy and other data in patients with Nephrotic Syndrome. *J. Clin. Invest.* Vol.: 34, 944, 1955.
28. Lange, H.; Wassemann and Slebody, I.: Terapéutica con esteroides prolongada intermitente para la nefrosis en niños y adultos. *The J. of the American Medicine Ass.* Chicago, 1958.
29. Lange, H.; Slebody, I. and Went. R.: The Treatment of the Nephrotic Syndrome in Children and Adults. *Arch. Inst. Metal.* Vol.: 69, 760, 1957.
30. Lustscher, J.A. Jr.; Deming, Q.B., Johanson, B.B.; Havary, J.; Lew, W. and Pool, L.J.: Treatment of nephrosis with pituitary adrenocorticotrophin, *J. Clin. Invest.* 30, 1530, 1951.
31. Lucstcher, J.A. and Deming, Q.B.: Treatment of Nephrosis with cortisone. *J. Clin. Invest.* 29: 1576, 1950.
- 31a. Marcos, R., Carlos: Síndrome Nefrótico: Renograma. Trabajo en preparación.
32. Mc Donald, Mary: Nephrotic Syndrome. Symposium Renal Disease. Royal College of Physicians of Edinburgh. *Brit. Med. J.* 5231, 1029-1031, 1961.
33. Miatello, V.R.; Medel, R.R.; Moledo, L. and Morelli, O.H. [Risks and value of biopsy by transcutaneous in 1000 biopsy carried out]. *Pren. Med. Arg.* 48: 2679-85, 1961.
34. Muro, C.M.: Estudio Anátomo-Pathológico. la Biopsia Renal. Tesis de Bach. 5219, Lima, 1961.
35. Molina, R.L.: Estudio Clínico-Pathológico del Síndrome Nefrótico en Niños. Importancia de la Biopsia Renal. Tesis de Bach. 5502, Lima, 1962.
36. Metecoff, J.; Rance, C.P.; Kelsey, W.M.; Nacasone, N. and Janeway, C.A.: ACTH therapy in the Nephrotic Syndrome in Children. *Pediatric.* 10: 543, 1952.
37. Pons, P.A.: Glomerulonefritis Subcrónica Disproteinémica: Tratamiento hormonal. *Enfermedades del Sistema Urinario, Metabólicas y Alérgicas.* Tomo II, segunda parte, 249, 1958.
38. Pozo, H. y Huzmanic, A.: Tratamiento del Síndrome Nefrótico con corticosteroides. *Rev. Chil. Pediat.* Vol.: 30, N° 1, 1961.
39. Rosi, E.: Aktuelle Probleme der Nierpathologie; Klinik therapie des nephrotischou syndrome: *Schwis Mc. Wschher.* 89, 537-59.
40. Ruiz, G.A.: Síndrome Nefrótico: Tratamiento, Fisiología, Patología renal. *Rev. Ass. Arg.* Vol.: 72, 227-226, 1958.
41. Rosell, V.V.: Estudio Clínico-Pathológico del Síndrome Nefrótico de 24 casos a través de la Biopsia Renal. Tesis Bach. 5423, Lima, 1962.
42. Seegall, B.C. and Bevans, C.: The production of glomerulonephritis by immunologic method. *J. Chron. Dis.* Vol.: 5, 152, 1957.
43. Sharpe, A.E. and Ungar, A.M.: The Nephrotic Syndrome: Renal Biopsy Findings in Adults Responding to Prednisone. *Arch. Int. Med.* Vol.: 104, 684-691, 1959.
44. Spiro, A.E. Jr.: Electron Microscopic Study on renal Biopsy Specimens from patient, with Lipoid Nephrosis, Amiloidosis and Sub-acute y Chronic Glomerulonephritis. *Am. J. Pathol.* Vol.: XXXV, N° 1, 1959.
45. Schaponisk, F.: Glomerulonefritis de Forma Nefrótica: Tratamiento con corticosteroides. *Clínica Médica.* Cap. 74, 709-719, 1962.
46. Sareni, F. y Careddu, P.: La Funzionallite ed Alcune della principale caratteristiche metaboliche. *Minerva Pediatrica.* Vol.: 13, 856, 1961.

47. Torres, G.R.: La Biopsia Renal Percutánea en el estudio de la Hipertensión Arterial. Tesis. Bach. 5316, Lima, 1961.
48. Thron, G.W.; Merrel, J.P.; Smith, S.; Roche, M. and Frowley, T.: Clinical studies with ACTH and Cortisone y renal disease. Arch. Int. Med. 86, 319, 1950.
49. Vernier, R.; Farquhar, M.; Brunson, J. and Good, R.: Chronic Renal Disease in Children. J. Dis. in Children. Vol.: 96, 1958.
50. Vernier, R.: Ultra structure of the glomerulus and changes in fine Structure Associated with increased. Permeability of the Glomerulus to Protein. A Ciba Foundation Symposium of Renal Biopsy London, J. & Churchill. Pág. 4, 1961.
51. Ubillús, R.D.: La Biopsia Renal en la Clínica Médica. Rev. San. del Perú. Vol.: 19, 763, Lima, 1959.
52. Wardener, H.E.: La Estructura Renal. El Riñón. Esquema de su Estructura y Función. Pág. 9-24, 1960.
53. Wilson, S. and Hayman, W.: Acute Glomerulonephritis with the Nephrotic Syndrome. Pediatric. Vol. 23, 874, 1959.
54. Whalen, R.; Huang, S.; Peschel, E. and Mc Intosh, H.: Hereditary Nephropathy, Deficiency and Renal from Cells. Am. J. Med. Vol.: 31: 171-186, 1961.