



EDITORIALS / EDITORIALES

3-7.- FISIOLÓGIA DEL RIÑÓN ARTIFICIAL

8-12.- RENAL PHYSIOLOGY

Carlos G. Musso, Gerardo Torres Torres

Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina. Servicio de Nefrología. Hospital General Yagüe. Complejo Asistencial de Burgos. España

ORIGINALS / ORIGINALES

13-17.- HISTOLOGICAL STUDIES OF THE EFFECTS OF RED PEPPER ON THE STOMACH OF ADULT WISTAR RATS.

K. O. Kendabie, Josiah O. Adjene.

Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences, University of Benin, Edo State, Nigeria.

18-28.- DAÑO OXIDATIVO A LÍPIDOS Y PROTEÍNAS EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EXPERIMENTAL.

Miriela Betancourt Valladares, Ygber Luis González de la Cruz, Elizabeth Vidor Guerra, Madelín Miranda Naranjo, María Josefina Méndez.

Instituto Superior de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay. Facultad de Estomatología. Departamento de Ciencias Básicas. Camaguey. Cuba.



29-39.- HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN RATAS MACHOS DE UNA LÍNEA CON DIABETES GENÉTICA

Stella Maris Daniele, Juan Carlos Picena, Silvana Marisa Montenegro, María Cristina Tarrés, Stella Maris Martínez. Facultad de Ciencias Bioquímicas, Facultad de Ciencias Médicas, Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina

40-45.- EFFECTS OF ZINGIBER OFFICINALE ON LIVER FUNCTION OF MERCURIC CHLORIDE-INDUCED HEPATOTOXICITY IN ADULT WISTAR RATS.

Ezeuko VC, Nwokocha CR, Mounmbegna PE, Nriagu CC

Department of Anatomy and Biochemistry. Madonna University, Elele Campus. Rivers State. Department of Physiology, Delta State University, Abraka, Delta State. Nigeria

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

46-49.- GAUCHER'S DISEASE: A RARE CAUSE OF FANCONI SYNDROME?

Musso CG, Reynaldi J, Navarro M, Vilas M, Jáuregui R, Imperiali N, Algranati L

Servicio de Nefrología. Centro Médico Agustín Rocca Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

50-54.- ENFERMEDAD DE GAUCHER: UNA CAUSA INFRECUENTE DE SÍNDROME DE FANCONI ?

Musso CG, Reynaldi J, Navarro M, Vilas M, Jáuregui R, Imperiali N, Algranati L

Servicio de Nefrología. Centro Médico Agustín Rocca Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

55-58.- EMBOLISMO DE LÍQUIDO AMNIÓTICO. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Silvia Maria Ferro Montes, Roberto Guzmán Parrado

Anestesiología y Reanimación y Ginecología. Hospital Docente Ginecológico Ramón González Coro. Ciudad de la Habana, Cuba

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

59-65.- INMUNOTOLERANCIA EN TUMORES GASTROINTESTINALES: HLA-G E INDOLAMINA 2,3-DIOXIGENASA

Ana Sofía López González, Carlos García-Girón, Mónica Cavia, Ana López-Muñoz, María García-González, María Jesús Coma, Pilar Muñiz

Unidad de Investigación. Unidad de Oncología Médica. Hospital General Yagüe. Complejo Asistencial de Burgos. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Dpto. de Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

66-70.- CAQUEXIA DE RUSSELL ASOCIADA A ASTROCITOMA PILOCITICO: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Leonardo Domínguez De la Ossa, Luís Rafael Moscote Salazar.

Sección de Neurocirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia



ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:3-7

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Editorial:

FISIOLOGÍA DEL RIÑÓN ARTIFICIAL

Carlos G. Musso¹ y Gerardo Torres Torres²

**¹Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Argentina**

**²Servicio de Nefrología. Hospital General Yagüe. Complejo
Asistencial de Burgos. España**

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

English version

Introducción

Las técnicas depurativas extrarrenales se basan en el encuentro indirecto de la sangre del paciente con un baño dialítico. Dicho encuentro, realizado a través de una membrana semipermeable (membrana dialítica), permite el intercambio de sustancias entre ambos compartimientos: sanguíneo y dializador. Es entonces durante dicho proceso que sustancias tóxicas como la urea son removidas del organismo y sustancias necesarias para el mismo, como el bicarbonato ingresan a él. Si dicho encuentro tiene lugar fuera del cuerpo del paciente (en el filtro de hemodiálisis) requiriéndose para lograrlo un circuito de circulación extracorpórea de la sangre y un circuito de agua para diálisis: se trata de un procedimiento de hemodiálisis, mientras que si el mismo se realiza dentro del organismo (cavidad peritoneal), oficiando el peritoneo de filtro, y realizándose recambios periódicos de baño dialítico peritoneal: se trata de un procedimiento de diálisis peritoneal¹.

Fisiología del riñón artificial: métodos

El riñón artificial ofrece una serie de métodos de depuración / infusión cada uno de los cuales permite extracción / incorporación corporal de un tipo particular de sustancia. Los métodos antes mencionados son: Difusión, ultrafiltración, convección, adsorción, bufferación y calefacción. Desarrollamos a continuación cada uno de ellos:

Difusión: consiste en el pasaje de solutos a través de una membrana semipermeable del compartimiento en el que se encuentra en mayor concentración hacia aquel en

donde se encuentra en menor concentración. En general se basa en el uso de membranas de baja permeabilidad al agua y, que permiten sólo el pasaje de pequeñas moléculas (< 500 daltons: ejemplo la remoción dialítica de la urea, potasio, etc (1).

Ultrafiltración: consiste en el pasaje de agua de un compartimiento a otro motivado por una diferencia osmótica entre los mismos a favor del

Convección: se basa en el transporte de solutos de un compartimiento a otro como consecuencia del pasaje de fluido a través de una membrana de alta permeabilidad hidráulica. Este proceso permite la remoción de moléculas de tamaño mediano (hasta 30.000 dalton) entre las cuales se encuentran muchos de los mediadores de la inflamación¹. Para que esta remoción sea significativa la cantidad de fluido desplazado debe ser elevado (35 ml/Kg / h) Un ejemplo típico es la hemofiltración². Teóricamente un método convectivo puede eliminar solutos (moléculas pequeñas) al ser arrastradas por el pasaje del solvente, pero para que ella sea significativa debería ser la remoción del fluido tan grande que en la práctica se debe recurrir al uso de métodos difusivos³. Los métodos convectivos remueven mediadores que participan en el síndrome de respuesta de la inflamatoria sistémica: TNF, IL 6, etc. Dicha depuración sería lograda gracias a la remoción de un alto volumen de líquido (para algunos autores 50 litros/día), así como por la adsorción de los mismos a la membrana del hemofiltro (requerimiento de un frecuente recambio del mismo). Sin embargo estudios han demostrado que pese a esta efectiva depuración, no se logran modificaciones significativas en los niveles séricos de estos mediadores, ni en la mortalidad de los pacientes tratados. Por otra parte durante estos procedimientos son también removidos mediadores de acción protectora (anti-inflamatoria) tales como la IL 10.³⁻⁵

Adsorción: Este proceso consiste en la remoción de solutos por medio de su adhesión a la membrana del filtro. Dicha propiedad es aprovechada para depurar la sustancia en cuestión del compartimento sanguíneo, como sucede con algunos tóxicos que pueden ser removidos mediante el uso de filtros con carbón activado. Un ejemplo es la hemoperfusión¹.

Bufferación: La solución buffer a utilizar puede estar hecha a base de bicarbonato o lactato (el cual se convierte en bicarbonato, en proporción equimolar, a nivel hepático). No obstante se debe usar bicarbonato y no lactato en algunas situaciones tales como acidosis láctica, insuficiencia hepática y post - operatorio inmediato de trasplante hepático⁶⁻⁷.

Calefacción: En las técnicas continuas debe controlarse la temperatura corporal y evaluar si se calentará el líquido de reposición ya que existe pérdida de calor y riesgo de hipotermia⁸.

Esquemas de prescripción

Los métodos ofrecidos por el riñón artificial pueden ser aplicados en forma simple o combinada siguiendo esquemas de distinta duración, frecuencia y velocidad de bomba dependiendo del objetivo que se desee alcanzar. A continuación desarrollamos cada uno de estos esquemas alternativos:

○ **Velocidad de las bombas extracorpóreas:**

Por lo general, en el paciente crítico se utilizan procedimientos lentos (con velocidad de bombas de sangre y dializado lentas) a fin de no propiciar con el tratamiento la inestabilización hemodinámica del paciente.

Se prefiere entonces en estos casos el uso de procedimientos que tienen mayor probabilidad de ser mejor tolerados hemodinámicamente: tales como los semicontinuos y continuos. Entre las razones por las cuales los métodos convectivos implican un menor riesgo de hipotensión arterial se encuentran: la lenta remoción de fluido que permite el rellenado (refilling) del compartimiento intravascular, la lenta remoción de soluto del intravascular que evita el masivo pasaje osmótico de líquido del intravascular hacia el compartimento intracelular (como sucede con la hemodiálisis), la reducción de la temperatura corporal de 2-3 grados (vasoconstricción), la remoción de mediadores con propiedades cardio-depresoras (en recambios de alto volúmen).

Estos métodos permiten lograr mayores volúmenes de ultrafiltración con mejor tolerancia hemodinámica, situación que conduce a un mejor manejo del volumen incorporado por el paciente a través de la alimentación parenteral y del suministro de drogas intravenosas^{3, 8}.

○ **Tiempo y Frecuencia de las sesiones:**

Desde esta perspectiva los métodos sustitutivos de la función renal pueden ser intermitentes como la hemodiálisis trisemanal, semicontinuos: diarios y prolongados en el tiempo entre 8-18 horas, como por ejemplo la diálisis prolongada de baja eficiencia (SLED) o la diálisis diaria prolongada.

Finalmente, están los procedimientos continuos que se caracterizan por ser diarios y de 24-48 horas de duración., con requerimiento adicional de líquido de reposición de modo que permita un alto volumen de desplazamiento de fluido. Ejemplo: hemofiltración veno venosa, hemodiafiltración, etc.

Con respecto a la velocidad de las bombas de sangre y baño dialítico, 300 ml/min y 500 ml/min respectivamente suelen ser las velocidades para los procedimientos intermitentes, con velocidades iguales o menores a las anteriores para los procedimientos semicontinuos, y finalmente de velocidades más lentos (100 ml/min y 300 ml/min respectivamente) para los procedimientos continuos.

Cabe destacar que en todo procedimiento de depuración extrarrenal los solutos extraídos son removidos del compartimiento sanguíneo al baño de diálisis, proceso que genera a su vez un gradiente favorable para el pasaje de dichos solutos del compartimiento intracelular (que es en definitiva aquel que se desea depurar) al compartimiento intra-vascular. Este fenómeno aumenta el gradiente de solutos entre el compartimiento intra-vascular y el dialítico, aumentando en consecuencia la eficiencia del proceso depurativo. Sin embargo, en los procedimientos intermitentes (hemodiálisis) el pasaje de solutos entre el compartimiento sanguíneo y el dializador resulta más rápido que el suscitado entre el compartimiento intracelular y el sanguíneo. Este fenómeno explica por qué en procedimientos intermitentes la mayor remoción de solutos se logra en las primeras 2 horas de la sesión, que es el momento de mayor gradiente sanguíneo - dializador; así como por qué luego de interrumpir una sesión dialítica sigue habiendo pasaje de solutos desde el compartimiento intracelular al intra-vascular, por el cual se produce aproximadamente 30 minutos post-desconexión un ascenso de 10-20% de los niveles séricos del soluto en remoción (fenómeno de rebote)¹.

Por el contrario en los procedimientos lentos la velocidad de pasaje de solutos entre los distintos compartimientos se realiza aproximadamente a la misma velocidad, de modo que la depuración de soluto es prácticamente constante a lo largo de todo el procedimiento y en consecuencia los métodos lentos carecen prácticamente de fenómeno de rebote post - desconexión.

Es muy importante evitar la inestabilidad hemodinámica durante los tratamientos de depuración extrarrenal: pues al dializar un paciente hipotenso se corre el riesgo de dializar sólo su compartimiento intra-vascular y no su intracelular, que es en definitiva el objetivo del tratamiento sustitutivo. Esto se debe a que en un paciente hipotenso, sus tejidos al estar mal perfundidos, acumulan los solutos, pues su pasaje al compartimiento vascular es escaso, en consecuencia no son adecuadamente dializados del organismo. Al finalizar la sesión dialítica y mejorar la situación hemodinámica del paciente, los tejidos ahora mejor perfundidos comienzan a pasar los solutos al compartimiento intravascular lo cual genera un marcado ascenso de los niveles séricos del soluto (urea), reflejando la baja eficiencia alcanzada durante la sesión dialítica³.

Tipos de circuitos

En los métodos de depuración extrarrenal, basados en circuitos de circulación extracorpórea, estos sistemas requieren de un circuito de salida de la sangre del cuerpo y otro para su reingreso una vez ya depurada. Mientras que los circuitos de reingreso son siempre venosos, los de salida pueden ser arteriales o venosos.

En el primer caso es la propia circulación del paciente el motor del sistema mientras que en el segundo caso se requiere de una bomba para movilizar extracorporeamente la sangre. Se trata de los circuitos arterio-venoso y veno-venoso respectivamente. El primero de estos circuitos presenta un especial riesgo de sangrado, isquemia del miembro involucrado, así como de eventos trombóticos y/o troboembólicos. Los circuitos veno-venosos presentan muchas menos complicaciones, requieren una sola canalización (venosa) al poderse utilizar catéteres doble lumen, pueden mantener un flujo sanguíneo continuo a pesar de presentarse hipotensión arterial dado que emplean una bomba de sangre extracorpórea. Por las razones antes mencionadas los accesos preferidos son los veno-venosos (3,9)

Conclusión:

El conocimiento de la fisiología del riñón artificial permite comprender cuales son tanto sus potenciales beneficios terapéuticos como sus limitaciones al momento de tener que sustituir la función renal nativa.

REFERENCIAS

- 1.- Van Stone J, Daugirdas J. Physiologic principles. In Daugirdas J, Ing T (Eds). Handbook of dialysis. Boston. Little Brown & Company. 1994: 13-29**
- 2.- Ronco C, Bellomo R, Hotel P, Brendolan A, Dan M, Piccini P, La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on**

outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet 2000; 355: 26-30

3.- Junco E, Verde E. Depuración extrarrenal en el paciente agudo: fracaso renal agudo, alteraciones hidroelectrolíticas, ácido-base e intoxicaciones. En Valderrábano F. (Ed). Tratado de hemodiálisis. Barcelona. Editorial Médica JIIMS. 1999: 421-438

4.- Augustine J, Sandy D, Seifert T, Paganini E. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. 2004; 44 (6): 1000-1007

5.- Bellomo R, Ronco C. Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. Int Care Med 1999; 25: 781-789

6.- Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F, de la Motte S, Schaeffer M. Effects of bicarbonate and lactate -buffered replacement fluid on cardiovascular outcome in CVVH patients. Kidney Int 2000; 58: 1751-1757.

7.- Mas A, Salmerón J. Sistemas de sustitución hepática bioartificial. En Net A, Reglan A (Eds). Depuración extrarrenal en el paciente grave. Barcelona. Masson. 2004: 39-50.

8.- Sánchez Izquierdo JA, Toral D. Utilidad de las técnicas continuas de reemplazo renal en la enfermedad traumática. En Net A, Reglan A (Eds). Depuración extrarrenal en el paciente grave. Barcelona. Masson. 2004: 265-279

9.- Bellomo R, Ronco C. Continuous versus intermittent renal replacement therapy in the intensive care unit. Kidney Int 1998; 53: S 182-185



ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:8-12

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Editorial:

ARTIFICIAL KIDNEY PHYSIOLOGY

Carlos G. Musso¹ and Gerardo Torres Torres²

**¹Nephrology Department. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Argentina**

**²Nephrology Department. Hospital General Yagüe.
Complejo Asistencial de Burgos. España**

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

[Versión en español](#)

Introduction

The extrarrenal depurative techniques are based on the indirect contact of the patient's blood with the dialysate. Such contact, performed via a semipermeable membrane (dialytic membrane), allows for the exchange of substances in both: the blood and dialytic compartment. It is during this process that toxic substances such as urea are removed from the body and substances that are necessary, such as bicarbonate enter it. If such contact happens outside the patient's body, in fact in the hemodialysis filter (for which an external blood and dialysate circulation circuit are necessary): this is a *hemodialytic* procedure, while if this procedure happens inside the body (peritoneal cavity), with the peritoneum acting as a filter: this procedure corresponds to *peritoneal dialysis*¹.

Physiology of the artificial kidney: methods

The artificial kidney offers a series of depurative/infusion methods, each of which allows for the extraction/incorporation of particular substances in the body. These methods are: difusion, ultrafiltration, convection, adsorption, buffer system, heating.

Difusion: it is the passage of solutes through a semi permeable membrane of the compartment where it is most concentrated to where it is less concentrated. In general it is based on the use of low permeability membranes, which only allows the passage of small molecules (< 500 daltons: for example: urea, potassium, etc)¹

Ultrafiltration: it is the passage of water from one compartment to the other

motivated by an osmotic gradient between them.

Convection: it is based on the transportation of solutes from one compartment to the other as a consequence of the passage of fluid through a high permeability membrane. This process allows for the removal of medium sized molecules (up to 30.000 daltons) among which are most of the inflammation mediator¹. In order for this removal to be significant the amount of fluid displaced has to be high (35 ml/Kg / h). A typical example is hemofiltration². Theoretically, a convective method can also eliminate solutes (small molecules) when they are dragged through the solvent passage, but for this to be significant, the removal of fluid should be so much that in practise it makes it necessary to use diffusive methods for achieving this objective³. The convective methods remove mediators that participate in the systemic inflammatory response syndrome: TNF, IL 6, etc. Such depuration would be achieved through the removal of a high volume of liquid (for some authors 50 litres/day), and through the adsorption of these molecules in the hemofilter membrane (it is necessary to change the filters often in order to make this effect to be significant). However, research has shown that despite this effective depuration, no significant modifications are achieved in the serum levels of the mediators, not even in the mortality of the treated patients. On the other hand, these procedures also remove protecting mediators (anti-inflammatory ones) such as the IL 10.³⁻⁵

Adsorption: This process consists of the removal of solutes through its adhesion to the filter membrane. Such property is used to depurate the substance in question from the blood compartment, as it happens with some toxic substances which can be removed by using filters with charcoal ¹.

Buffer System: The buffer solution to be used can be based on bicarbonate or lactate base (which becomes bicarbonate, in equimolar proportion, at hepatic level). Nevertheless, bicarbonate must be used instead of lactate in some situations such as lactic acidosis, hepatic insufficiency and post - surgical treatment immediately after hepatic transplant⁶⁻⁷.

Heating: in continuous techniques body temperature must be controlled and it should be evaluated whether to heat the replacing solution since there is loss of heat and subsequent risk of hypothermia⁸.

Artificial kidney physiology: prescription schemes

The methods offered by the artificial kidney can be applied in a simple or combined way following schemes of different duration, frequency and pump speed depending on the objective you want to achieve.

- **Speed of external pumps:**

In general, in critical patients it is common to use slow procedures (with blood and dialysate slow speed pumps) so as not to induce hypotension. Thus, in this situation is better to use procedures which have more chances of being tolerated: such as semi continuous and continuous therapies. Among the reasons why convective methods involve a lower risk of arterial hypotension are; the slow removal of fluids which allow the refilling of the intravascular compartment, the slow removal of the intravascular solutes which prevents the massive osmotic passage of intravascular liquid to the

intracellular compartment (as it happens in hemodialysis), decrease of body temperature in 2-3 degrees (vasoconstriction), the removal of mediators with heart-depressor properties (only in high volume exchanges).

These methods allow to use bigger volume of ultrafiltration with better hemodynamic tolerance, which leads to a better handling of the volume absorbed by the patient through parenteral feeding and from intravenous drugs^{3, 8}.

○ **Time and frequency of the sessions:**

From this perspective, the substitutive methods of the renal function can be intermittent such as hemodialysis three times a week, semicontinuous: daily and prolonged in time between 8-18 hours, such as low efficiency prolonged dialysis (SLED) or daily prolonged dialysis. Finally, there are the continuous procedures which are daily and last 24-48 hours, with an additional requirement of fluid restitution so it allows a high volume of fluid displacement. Example: veno venous hemofiltration, hemodyafiltration, etc.

Regarding the speed of the blood pumps and the dialysate, 300 ml/min and 500 ml/min respectively usually are the speeds of the intermittent procedures, with speeds similar or lower to the previous ones for semicontinuous procedures, and finally slower speeds (100 ml/min y 300 ml/min respectively) for continuous treatments.

It is worth noticing that in every extra renal deuration procedure the solutes extracted are removed from the blood compartment to the dialyzed, which in turn creates a favourable gradient for the passage of such solutes from the intracellular compartment (which is the one we wish to deurate) to the intra-vascular one. This phenomenon increases the gradient of solutes between the intravascular and dialytic compartments, thus increasing the efficiency of the depurative process. However, in intermittent procedures (hemodialysis) the passage of solutes between the blood and the dialytic compartments is faster than the one between the intracellular and the blood compartment. This phenomenon explains why in intermittent procedures the most significant removal of solutes is achieved in the first 2 hours of the session, which is the moment of the bigger blood-dialysate gradient; it also explains why after interrupting the dialytic session there are still solutes passing from the intracellular to the intravascular compartment, in which approximately 30 minutes after disconnection the serum levels of solutes being removed increased in a 10-20% (rebound effect)¹.

On the contrary, in slow procedures the speed of the passage of solutes between the different compartments happens approximately at the same speed, so the deuration of the solutes is virtually constant throughout the procedure and consequently the slow methods do not cause rebound effect after disconnection.

It is very important to keep hemodynamic stability during extrarenal deuration treatments: since when a hypotense patient is dialyzed it is common to dialyse only the intravascular and not the intracellular compartment, which is the objective of the substitutive treatment. This happens because in a hypotense patient, as their tissues are badly perfused they accumulate solutes, since there is little passage of them to the vascular compartment, thus they are not dialyzed properly out of the body. When the dialytic session is finished and the hemodynamic condition of the patient improves, the tissues that are now better perfused begin to pass solutes to the

intravascular compartment which generates a significant increase in serum levels of the solutes (urea), reflecting the low efficiency reached during the dialytic session³.

Artificial kidney physiology: types of circuits

In the extra-renal depurative methods, based on extra body circulation circuits, these systems require a circuit for blood goes of the body and another for its reentry once it has been depurated.

While the reentry circuits are always venous systems, the exit circuit can be an arterial or venous one. In the first case the motor of the system is the circulation of the patient itself while in the second case it is necessary to use a pump to mobilize the blood. These are the arterial-venous and venous-venous circuits respectively. The first of these circuits presents a special risk of bleeding, ischemia of the part of the body involved, as well as thrombotic events. Veno-venous circuits present a lot less complications, they require only one access (a venous one) since it is possible to use a double lumen catheter, they can hold a continuous blood flow despite presenting the patient arterial hypotension since it uses an extra-body blood pump. Because of all the above exposed reasons the preferred access is the veno-venous one. (3,9)

Conclusion:

The knowledge of the physiology of the artificial kidney enables us to understand which are its potential therapeutic benefits as well as its limitations when substituting the native renal function.

REFERENCIAS

- 1.- Van Stone J, Daugirdas J. Physiologic principles. In Daugirdas J, Ing T (Eds). Handbook of dialysis. Boston. Little Brown & Company. 1994: 13-29
- 2.- Ronco C, Bellomo R, Hotel P, Brendolan A, Dan M, Piccini P, La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet 2000; 355: 26-30
- 3.- Junco E, Verde E. Depuración extrarrenal en el paciente agudo: fracaso renal agudo, alteraciones hidroelectrolíticas, ácido-base e intoxicaciones. En Valderrábano F. (Ed). Tratado de hemodiálisis. Barcelona. Editorial Médica JIIMS. 1999: 421-438
- 4.- Augustine J, Sandy D, Seifert T, Paganini E. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. 2004; 44 (6): 1000-1007
- 5.- Bellomo R, Ronco C. Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. Int Care Med 1999; 25: 781-789
- 6.- Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F, de la Motte S, Schaeffer M. Effects of bicarbonate and lactate -buffered replacement fluid on

cardiovascular outcome in CVVH patients. *Kidney Int* 2000; 58: 1751-1757.

7.- Mas A, Salmerón J. Sistemas de sustitución hepática bioartificial. En Net A, Reglan A (Eds). *Depuración extrarrenal en el paciente grave*. Barcelona. Masson. 2004: 39-50.

8.- Sánchez Izquierdo JA, Toral D. Utilidad de las técnicas continuas de reemplazo renal en la enfermedad traumática. En Net A, Reglan A (Eds). *Depuración extrarrenal en el paciente grave*. Barcelona. Masson. 2004: 265-279

9.- Bellomo R, Ronco C. Continuous versus intermittent renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int* 1998; 53: S 182-185



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



HISTOLOGICAL STUDIES OF THE EFFECTS OF RED PEPPER ON THE STOMACH OF ADULT WISTAR RATS.

K. O. Kendabie, Josiah O. Adjene.

Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences,
University of Benin, Edo State, Nigeria.

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:13-17

[Comment of the reviewer Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD.](#) Área de Bioquímica y Biología Molecular. Dpto. de Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España

[Comment of the reviewer Erhan Suleymanoglu PhD.](#) G.U.E.F., Department of Pharmaceutical Chemistry, Gazi University. Gazi Mahallesi, Ankara. Turkey.

ABSTRACT:

Histological effects of red pepper commonly used as spice in food on the stomach of adult wistar rats were carefully investigated. The rats of both sexes (n=24), average weight of 200g were randomly assigned into two treatments (n=16) and control (n=6) groups. The rats in the treatments groups received 1g and 2g of red pepper thoroughly mixed with 20g of their feeds for 7 and 14 days, while the control rats received equal amounts of feeds without the red pepper added. The rats were fed with grower's mash purchased from Edo feeds and flour mill Ltd, Ewu, Edo State and were given water liberally. The rats were sacrificed on day eight and fifteen of the experiment respectively.

The stomach was carefully dissected out and quickly fixed in 10% formol saline for routine histological procedure after H & E method.

The histological findings after H&E methods indicated that the treated sections of the stomach showed some level of cellular hypertrophy, congestion of blood vessels degenerative changes disruption and distortion of the cytoarchitecture of the stomach.

These findings indicate that red pepper may have some deleterious effects on the microanatomy of the stomach of adult wistar rat at higher doses. It is recommended that further studies aimed at corroborating these findings be carried out.

Key words: Red pepper. Histological effects. Stomach and wistar rats.

RESUMEN:

Han sido investigados los efectos histológicos de la pimienta roja, especie comúnmente utilizada como condimento de alimentos, en el estómago de ratas wistar adultas. 24 ratas de ambos sexos de un peso promedio de 200 gramos fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: experimental (n = 16) y control (n = 6). Las ratas del grupo experimental recibieron 1g y 2g de la pimienta roja, mezclada con 20 gramos de la dosis de pienso para 7 y 14 días, mientras que el grupo de ratas control recibió iguales cantidades de alimentos, pero sin pimienta roja añadida. El pienso de rata procedía de Edo feeds and flour mill Ltd., Ewu, Edo State, y se les proporcionó a los animales agua sin restricciones. Los animales fueron sacrificados en el día ocho y quince de la prueba, respectivamente.

El estómago fue cuidadosamente disecado y fijado rápidamente en una solución salina de formol al 10% para estudio histológico

y siendo procesado rutinariamente y teñido con Hematoxilina y Eosina.

Los hallazgos histológicos en los cortes de estómago mostraron cierto grado de hipertrofia celular, congestión de los vasos sanguíneos y cambios degenerativos, con alteraciones y distorsión de la citoarquitectura del estómago.

Estos resultados indican que la pimienta roja puede tener algunos efectos perjudiciales sobre la anatomía microscópica del estómago de las ratas Wistar adultas a dosis más altas. Serían recomendables nuevos estudios encaminados a corroborar estos resultados.

Palabras clave: Pimienta roja. Efectos histológicos. Estómago y ratas wistar.

INTRODUCTION

Pathological processes frequently involve the body's normal responses to abnormal environmental influences. Such noxious external influences as pathogenic microorganisms, trauma, dietary deficiencies and hereditary factors acting alone or in a complex interaction with environmental factors, cause diseases¹. Various environmental chemicals, industrial pollutants and food additives have been implicated as causing harmful effects². Most food additives act either as preservatives, or enhancer of palatability. Spices, in particular black pepper, red pepper, and chili powder, may produce indigestion, but they do not seem to seriously injure the stomach³. Some investigators have reported that there is no difference in rates of inflammation of the stomach in heavy consumers of spice and no difference in the rate of ulcer healing in those patients consuming large amount of red pepper daily^{4,5}. In experiments on rats, the active ingredient in pepper, capsaicin, was found to protect the stomach mucosa from damage caused by alcohol or aspirin^{6,7}.

Capsaicin is contained in a different spicy vegetable among which is cayenne pepper, which was used in this experiment. Cayenne pepper is a member of the family solanaceae genus: capsicum of vegetables and with botanical name - capsicum frutescens. The common name, cayenne, was actually given to this pepper because of its cultivation in a town that bears the same name in French Guiana on the North-East Coast of South America. The Scoville heat unit of cayenne pepper ranges 30k to 50k⁸. Red pepper is the mostly used spicy for food throughout the world, especially in Central America, Latin America, Africa and Asia⁹. In moderately large quantities, it is one of the most ingredients used in meals in Nigeria, especially the Southern part. Chemically, the red pepper contains approximately 0.14% capsaicin¹⁰⁻¹¹, a crystalline colourless compound which is an active principle that accounts for its pungency.

It has been reported that the gastro protection afforded by prostaglandin E2, cholecystokinin gastrin, the proton pump inhibitors lansoprazole, and the antacid, hydrotalcit is reduced or abolished in capsaicin pretreated rats¹². In 1999, Holzer reported that capsaicin lessens ablation effect produced by aspirin, and that neurotoxin dosage of capsaicin defunctionalizes nociceptive afferents, including those innervating the stomach, this producing a chemical knockout of neurons that participate in the maintenance of the gastric mucosal integrity¹³. In the stomach of the rats capsaicin has been reported to cause no change on the basal mucosal blood flow¹⁴. While it was also stated by another investigator that in the stomach of the rat capsaicin do not cause any change in the basal acid and pepsin¹⁵.

The stomach is the most dilated portion of the alimentary canal, located in the epigastrium and the left hypochondrium regions of the abdomen. It is lined by simple columnar epithelial cell and functions in the degradation and digestion of food materials in the body. The stomach also functions in the prevention of gastric ulceration due to the presence of the numerous mucous secreting glands. Since red pepper contains capsaicin which was found to protect the stomach mucosa from damage caused by alcohol or aspirin, it is therefore relevant to investigate some of its histological effects on the stomach. It is probable that the adverse effects of red pepper may affect the normal histological structure of the stomach, and hence this investigation.

MATERIALS AND METHODS

Animals: Twenty four adult wistar rats of both sexes with average weight of 200g were randomly assigned into three groups, (two treatments n=16 and control n=6). The rats were obtained and maintained in the animal holdings of the department of anatomy, school of basic medical sciences, University of Benin, Edo State, Nigeria. They were fed with grower's mash obtained from Edo feed and flour mill limited, Ewu, Edo State and given water liberally. The control group consisted of six rats while the two treatment groups consisted of six rats each red pepper was obtained from the Edaiken market, Uselu, Benin City.

Red pepper administration: Red pepper was obtained from the Edaiken market, Uselu, Benin City, dried and grinded in the department of anatomy, school of basic medical sciences, University of Benin Edo State. The rats in the treatment groups were divided into two main groups (A, B), with each group receiving 1.0g and 2.0g of red Pepper mixed with 20g of grower's mash respectively. The red pepper was thoroughly mixed with the feeds in a container fixed to the floor of the experimental cage to avoid spillage of the feeds during their feeding. The quantity of feeds consumed was known by weighing before and after each day of the experiment. The control rats received equal amount of feeds without red pepper added for the same period of the experiment: the rats were sacrificed by cervical dislocation method on the eight and fifteenth days of the experiments respectively. The stomach was quickly dissected out and fixed in 10% formal saline for routine histological techniques.

Histological study: The tissue were dehydrated in an ascending grade of alcohol (ethanol), cleared in xylene and embedded in paraffin wax, serial sections of 7 microns thick were obtained using a rotator microtome. The deparaffinized sections were stained routinely with haematoxylin and eosin. Photomicrographs of the desired section were obtained using digital research photographic microscope in the department of anatomy, school, of basic medical sciences, university of Benin for further

observations.

RESULTS

The stomach of the control section showed normal histological features with the mucosa lined with simple columnar epithelial cells, lamina propria showing some highly packed glandular secretory cells, and some blood vessels in the section of the control stomach.

The stomach of the treated sections showed some level of cellular hypertrophy associated with congestion of some blood vessels. There is also some degree of degenerative changes distortion and necrotic debris associate with the treated sections which is more marked in the treatment sections receiving 2g of red pepper

DISCUSSION

The results of the haematoxylin and eosin staining (H&E) reactions showed increased cellular hypertrophy and degenerative changes in the stomach of the treatment groups. The increased in cellular hypertrophy of the treatments group as reported in this study may have been as a result of cellular proliferation caused by the intake of food mixed with the red pepper. It may then be inferred from the present results that higher dose and prolonged intake of red pepper resulted in degenerative changes observed in the glandular epithelium of the stomach. The actual mechanism by which red pepper induced cellular degeneration observed in this experiment needs further investigation.

Degenerative changes have been reported to result in cell death, which is of two types, namely apoptotic and necrotic cell death. These two types differ morphologically and biochemically¹⁶. Pathological or accidental cell death is regarded as necrotic and could result from extrinsic insults to the cell such as osmotic, thermal toxic and traumatic effects¹⁷. In this experiment, red pepper could have acted as toxins to the cell of the stomach. The process of cellular necrosis involves disruption and distortion of membrane's structural and functional integrity which was also a landmark of this experiment.

In cellular necrosis, the rate of progression depends on the severity of the environmental insults. The greater the severity of insults, the more rapid the progression of neuronal injury¹⁸. The principle holds true for toxicological insults to the brain and other organs¹⁹. It may be inferred from the present results that prolonged intake of red pepper resulted in increase toxic effects on the stomach with that of higher dose more marked. This work is in consonance with the research work carried out by Eweka et al, (2007) that monosodium glutamate used as food additive causes cellular hypertrophy, vacuotations and distortions in the epithelia of the stomach²⁰.

The observed congestion of blood vessel in the treated groups suggested the occurrence of inflammatory, reaction which was as a result of tissue damage. This could be explained by the fact that red pepper inflicted chemical injury on the gastric mucosa which was followed by arterial relaxation around the stomach. The capillary network around the stomach then becomes engorged with rapidly flowing blood accompanied by lymphocytic infiltration. This work is in line with some studies carried out on the effect of red pepper on rat gastric mucosa resulting to some abnormality ranging from oedema submucosal haemorrhages, congestion of blood vessels and exfoliation of gastric surface epithelial cells²¹⁻²².

CONCLUSION AND RECOMMENDATION

In conclusion, our study revealed that chronic administration of red pepper to adult wistar rats caused cellular hypertrophy, congestion of blood vessels, degenerative changes, disruption and distortion of the cytoarchitecture of the stomach. This resulted in some necrotic debris associated with the treated sections.

With these results, it is probable that the functions of the stomach may be adversely affected. It is recommended that further studies aimed at corroborating these findings be carried out.

REFERENCES

1. Allen, G.H: The genetic basis of diseases in general pathology, Churchill Iivingstone Medical Division Longman Co. Ltd, New York 1989 pp. 35056.
2. Moore K.L: Congenital Malformations due to environmental, Developing Humans W.B. Saunders Co. Ltd Philadelphia 2003 2nd Ed. Chap. 8. pp. 173-183.
3. Graham D: Spicy food and the stomach, evaluation by video endoscopy. JAMA 1988. 260:3473-75
4. Tyagi K: Gastric mucosal morphology in tropics and influence of spices, tea and smoking Nutr metab 1974 17: 129-135.
5. Kumar, N: Do Chilies influence healing of duodenal ulcer? BMJ 1984 288: 1803-4
6. Holzer, P: Intra gastric capsaicin protects against aspirin - induced lesion formation and bleeding in rat gastric mucosa. Gastroenterology 1989 Jun; 96(6): 1425-33.
7. Holzer, P: Stimulation of afferent nerve endings by intra gastric capsaicin protects against ethanol - induced damage of

gastric mucosa. *Neuroscience* 1988 27:981-7.

8. Berkley R; Peppers A cook book, New York, Simon and Schuster 1992

9. Nopaintaya, W and Nye S.W: Duodenal mucosal response to the pungent principle of Hot pepper (capsaicin) in rat: light and Electron microscopic study. *Toxicology and applied pharmacology* 1974. 30 (1): 149-161

10. Sir sat S.M. and Khanolkar, V.R. Sub mucous fibrosis of the palate in diet-preconditioned wistar rats (induction by local painting by capsaicin. An optional and electron microscope study *J. Arch pathol* 1960 70:171-179.

11. Watt, J.M and Breyer - Bandwijk M.G: The medicinal and poisonous plants of southern and Eastern Africa 2nd Edition Living Stone 1962 942-943

12. Holzer et al: Neural emergency system in the stomach *Gastroenterology* 1998: 114: 823-839.

13. Holzer P: Implications of tachykinins and calcitonin gene-related peptides in inflammatory bowel disease digestion 1999 59: 269 - 283.

14. Raybould, H.E; Stemminc Eysselein, V.E; Yoneda, M; Holzer, P: Selective ablation of spinal afferent neurons containing CGRP attenuates gastric hyperemic response to acid. *Peptides* 1992 13:249-254

15. Lippe, I.T; Pabst, MA; Holzer, P: Intragastric capsaicin enhances rat gastric acid elimination and mucosal blood flow by afferent neurons stimulation *Br. J. Pharmaco* 1989 96:91-100.

16. Wyllie, A.H: Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated and endogenous endonuclease activation nature, London 1980; 284: 555-556

17. Farber, J. L; Chein, K.R; Mittnacht, S: The pathogenesis of irreversible cell injury in ischemia; *American Journal of pathology* 1981; 102:271-281

18. Ito, U; Sparts, M; Walker, J.T; and Warzo, I: Experimental cerebral ischemia in Magolian Gerbils (1) Light microscope observations. *Acta neuropathology USA*. 1975; 209 - 223.

19. Martins, L.J; Deobler, J.A; Shih, T; Anthony, A: Cytophotometric analysis of thalamic neuronal RNA 1984; 35: 1593-1600

20. Eweka, A.O; Om'Iniabohs, F.A.E; Adjene, J.O: Histological studies of the effects of monosodium Glutamate on the stomach of adult Wistar Rats *Ann Biomed Sci* 2007, 6:1: 45-52

21. Viramivatti Vikit el al: Effect of capsicum solution on human gastric mucosa as observed gastroscopically. *Am. J. Gastroenterology* 1972; 58:225-232.

22. Desai, H.G; Venugo Polan, K; Antia, F.P: Effect of Chili powder on DNA content of gastric aspirates 1973; 14:974-976.

Comment of the reviewer Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD. Biochemical and Molecular Biology Section. Biotechnology and Food Science Department. University of Burgos. España

In the present study a stomach histological investigation was carried out on the effects of feeding rats with a diet containing red pepper.

Red pepper is one of the spices that has been used all over the world from old times. It varies physiological activities, especially the suppression of blood lipid levels and the antibacterial activity, and it has an inhibitory effect on cecal bifidobacteria, etc. Furthermore, its active material, capsaicin, is irritating and inflammatory and may cause gastric ulcers and mucosal lesions. The present study reporting histological data on the effect of red pepper on the stomach can be regarded as an interesting contribution to previous studies

Comment of the reviewer Erhan Suleymanoglu PhD. G.U.E.F., Department of Pharmaceutical Chemistry, Gazi University. Gazi Mahallesi, Ankara. Turkey.

Having considered the current concerns regarding the effects of diet on developing stomach pathology, the evaluation of the dietary risk factors for stomach disorders becomes essential. The mechanism by which dietary pepper affects various gastric features is poorly understood, as is the ability of certain compounds to relieve possible symptoms. Therefore, it is worth

investigating the ability of black pepper, red pepper and other relevant chilli species to determine gastric surface hydrophobicity and to induce or relieve visceral pain in rat model systems.

The study presented herein examines the effects on stomach of adult Wistar rats of red pepper consumption, one of the most popular ingredients in authors' native Nigeria, as well as elsewhere. The experimental design and results are clearly presented. The histological findings show certain level of cellular hypertrophy, congestion of blood vessels, degenerative changes and distortion of the cytoarchitecture of the stomach, following the administration of red pepper. The presented work is of interest also for comparative purposes with the results of other research groups and thus deserves to be published.

Corresponding author: Josiah O. Adjene
Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences,
University of Benin, Edo State, Nigeria.

Received August 31, 2007
Published October 28, 2007



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



DAÑO OXIDATIVO A LÍPIDOS Y PROTEÍNAS EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EXPERIMENTAL.

Miriela Betancourt Valladares, Ygber Luis González de la Cruz, Elizabeth Vidor Guerra, Madelín Miranda Naranjo, María Josefina Méndez

Instituto Superior de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay.
Facultad de Estomatología. Departamento de Ciencias Básicas.
Camaguey. Cuba.

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:18-28

[Comentario del revisor Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD.](#) Área de Bioquímica y Biología Molecular. Dpto. de Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España

[Comentario del revisor Dr. Abdías Hurtado Aréstegui.](#) Servicio de Nefrología. Hospital Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

ABSTRACT:

An experimental trial in 40 Wistar rats was done. The renal failure was induced by surgical ablation of 5/6 of the renal mass to 30 rats; 3 groups were formed and followed over a period of 2, 4, and 6 weeks. The remaining group of rats was used as control.

Functional remainder state was evaluated by measurement of the Glomerular Filtration Rate (GFR) and effective Renal Plasmatic Flow (RPF), Filtration Fraction (FF) was also calculated. Lipid and protein oxidative damage were evaluated on the renal tissue. As markers of oxidative stress the levels of Malonildialdehyde (MDA) and Advanced oxidation protein products (AOPP) were determined. Progressive decreasing of GFR, RPF and FF were noted. MDA levels rose through the time, AOPP concentrations was also higher over the nephrectomized rats. The relationship between progression of experimental chronic renal failure and oxidative stress was showed.

Key words: Chronic Renal Failure, Glomerular filtration, Renal Plasmatic Flow, Filtration Fraction, oxidative stress

RESUMEN:

Se realizó un estudio experimental en 40 ratas Wistar provocando insuficiencia renal crónica (IRC) por ablación de 5/6 de la masa renal a 30 de ellas; las que fueron divididas en 3 grupos y evolucionadas durante 2, 4 y 6 semanas comparadas con las 10 ratas restantes sanas.

Para evaluar el estado funcional remanente se midió la intensidad de filtración glomerular (IFG), el flujo plasmático renal efectivo (FPR), y se calculó la fracción de filtración (FF). Se evaluó el daño oxidativo a lípidos y proteínas en homogenado de tejido renal. Para este fin se determinaron los niveles de malonildialdehído (MDA) y de productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP) como indicadores de daño oxidativo.

Se constató la disminución progresiva de la IFG y el FPR y disminución de la FF. Los niveles de MDA se elevaron en función del tiempo y los de PAOP fueron mayores en las ratas nefrectomizadas. Se concluyó la implicación del estrés oxidativo en la progresión de la IRC experimental.

Palabras clave: Insuficiencia renal crónica, filtrado glomerular, flujo plasmático renal efectivo, fracción de filtración, estrés oxidativo.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles la insuficiencia renal se destaca como un prioritario problema de salud por su repercusión importante sobre la calidad de vida de los que la padecen. Se entiende como insuficiencia renal crónica (IRC) la reducción lenta y progresiva de la filtración glomerular, que se asocia a medida que avanza, a la pérdida de las restantes funciones ejercidas por el riñón. Una de las observaciones clínicas más relevantes en los últimos años, corroborada en modelos experimentales, ha sido que independientemente de la causa que determina el daño renal inicial y a partir de cierto grado de destrucción tisular, la función renal puede continuar deteriorándose, sin que medie en ello ningún estímulo nocivo adicional¹.

Las causas fundamentales de IRC, según la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante (EDTA) son las glomerulonefritis; las nefropatías tubulointersticiales crónicas; la diabetes; la nefroangiosclerosis y las nefropatías autoinmunes².

El daño ocasionado por estas enfermedades provoca cambios adaptativos en las nefronas remanentes, que inicialmente compensan la pérdida de las funciones que se ven comprometidas por la afectación de la masa renal; pero a la vez constituyen un factor de progresión de la enfermedad hacia su etapa terminal³⁻⁴.

Brenner y colaboradores formularon hace un par de décadas, una hipótesis unificadora que sostiene que cuando hay pérdida de nefronas, las remanentes se adaptan hipertrofiándose e hiperfiltrando, para compensar la pérdida inicial de la función y más tarde, van a la glomerulosclerosis, que destruye nuevas unidades y perpetua el ciclo hasta la destrucción final del parénquima renal⁵. El estudio secuencial de la morfología y función renal tras la remoción de la masa renal en ratas ha mostrado que efectivamente, hay una hiperfiltración e hipertrofia renal inicial, seguida de una caída de la función y tamaño renal en el tiempo⁵.

La teoría de la hiperfiltración, original y muy bien avalada experimentalmente, aún tiene puntos oscuros por lo que se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la vasodilatación de la arteriola aferente y parece tratarse de un fenómeno multifactorial con implicación de diversos mediadores. Teniendo en cuenta que dicha teoría no explica en su totalidad la progresión de la IRC es necesario admitir la implicación de otros mecanismos².

Hoy sabemos que la progresión hacia la insuficiencia renal terminal de la mayoría de las enfermedades renales, es producto de los efectos de la angiotensina II. La hormona se acopla a dos receptores de alta afinidad: el tipo 1 (AT1) y el tipo 2 (AT2). La señalización a través del receptor AT1 resulta en vasoconstricción, estimulación del crecimiento, activación de los fibroblastos y miocitos y aumento de la expresión de varios factores proliferativos que promueven el crecimiento celular y la fibrosis. La señalización a través del AT2 resulta en vasodilatación, respuesta antiproliferativa y aumento de la apoptosis⁶.

La angiotensina II también estimula el estrés oxidativo. Tal estrés potencia el rol vasoconstrictor del péptido debido al aumento del catabolismo del NO⁶. Es esta una de las razones por las se ha empezando a considerar que el estrés oxidativo es otro elemento a tener en cuenta en la patogénesis de la IRC progresiva. Estudios realizados en pacientes con distintos grados de IRC, sugieren que los enfermos renales están en una situación de estrés oxidativo, si los comparamos con individuos sanos y que el grado de estrés oxidativo está correlacionado con el grado de IRC⁷.

El estrés oxidativo aparece en células y tejidos cuando se rompe el equilibrio que existe entre sustancias prooxidantes y antioxidantes a favor de las primeras. Las principales sustancias oxidantes en los sistemas biológicos son los radicales libres derivados del oxígeno (EROs)⁸.

Que las EROs están implicadas en el daño renal progresivo se basa en varias líneas de evidencias:

- En la IRC está aumentada la producción de EROs.
- Distintas estrategias antioxidantes ejercen efectos beneficiosos en modelos de injuria renal crónica.
- El estrés oxidativo puede inducir en el riñón sano cambios similares a los vistos en la IRC.

La mayor parte de los estudios realizados se han basado en la medición directa de productos oxidantes e indirectamente midiendo productos de peroxidación lipídica en los tejidos renales^{7, 9-10}.

Los estudios que relacionan el estrés oxidativo con la IRC motivaron la realización de la presente investigación, en la que se provocó IRC experimental en ratas utilizando el modelo de nefrectomía subtotal por ablación de 5/6 de la masa renal y se evaluó el comportamiento secuencial de 2 marcadores de estrés oxidativo en el homogenado de riñón a medida que declinaba la función del órgano. El estudio se realizó a las 2, 4 y 6 semanas post ablación para determinar los cambios paulatinos en dichos marcadores, comparados con un grupo control sin intervenir relacionando los mismos con indicadores del estado funcional remanente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trabajó con un grupo de 40 ratas Wistar, con un peso aproximado de 180 gramos. La muestra se dividió en 4 grupos de 10 animales cada uno, un grupo CONTROL (C) constituido por ratas que no fueron sometidas a proceder quirúrgico y tres grupos EXPERIMENTALES (E) que fueron sometidos a nefrectomía subtotal por ablación de 5/6 de la masa renal, eliminando el riñón derecho y ligando 2 ramas de la arteria renal izquierda, sin aplicar ningún tratamiento. El grupo experimental E- I se evolucionó durante 2 semanas después de la nefrectomía sub-total, el grupo experimental E- II se evolucionó durante 4 semanas y el grupo experimental E- III durante 6 semanas.

El último día de evolución de cada animal se realizó el aclaramiento plasmático de ácido paramino-hipúrico (PAH) e inulina (I) para medir el flujo plasmático renal efectivo (FPR) y la intensidad de filtración glomerular (IFG) respectivamente, por el método multicompartimental. Con los resultados de IFG y FPR se calculó la fracción de filtración (FF). El comportamiento de la IFG, el FPR y la FF permitieron evaluar las modificaciones funcionales a medida que progresaba la insuficiencia renal. La masa renal fue extraída y congelada; posteriormente se hizo el homogenado del tejido y se utilizó el sobrenadante para las determinaciones relacionadas con el estrés oxidativo, que incluyeron la determinación del daño oxidativo a lípidos y proteínas [niveles de malonildialdehído (MDA) y concentración de productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP) respectivamente].

Proceder para la medición de los aclaramientos plasmáticos

Se obtuvieron 12 muestras de sangre donde el PAH y la I fueron determinados en filtrados liberados de proteínas por sulfato de cadmio, utilizando para el PAH la técnica fotocolorimétrica de Bratton y Marshall, modificada por Homer W. Smith y para la inulina el método directo del resorcinol sin tratamiento alcalino. Con las concentraciones plasmáticas de PAH e Inulina se calcularon los aclaramientos mediante el análisis de descomposición multicompartimental de las curvas de desaparición respectivas de dichas sustancias en el plasma¹¹.

Los resultados fueron expresados en mililitros por minuto por 100 gramos de peso rata (mL/min/100g)

Técnica para la determinación de los niveles de malonildialdehído (MDA).

La determinación de malonildialdehído se realizó a partir de una técnica espectrofotométrica basada en la reacción de dos moléculas del reactivo cromogénico N - methyl - 2 - phenyindole con una molécula de MDA (producto final de la peroxidación lipídica) a 45°C que conduce a un cromóforo estable con un máximo de absorbancia a 486 nm¹². Los resultados se expresaron en micromoles por litro (µmol/L)

Técnica para la determinación de productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP).

La concentración de PAOP es expresada como equivalentes de cloramina T (patrón) en condiciones ácidas a 340 nm en presencia de yoduro de potasio, siguiendo la transformación de los iones yodo a yodo biatómico que provocan estos PAOP¹³. Los resultados se expresaron en micromoles por litro (µmol/L)

Análisis estadístico.

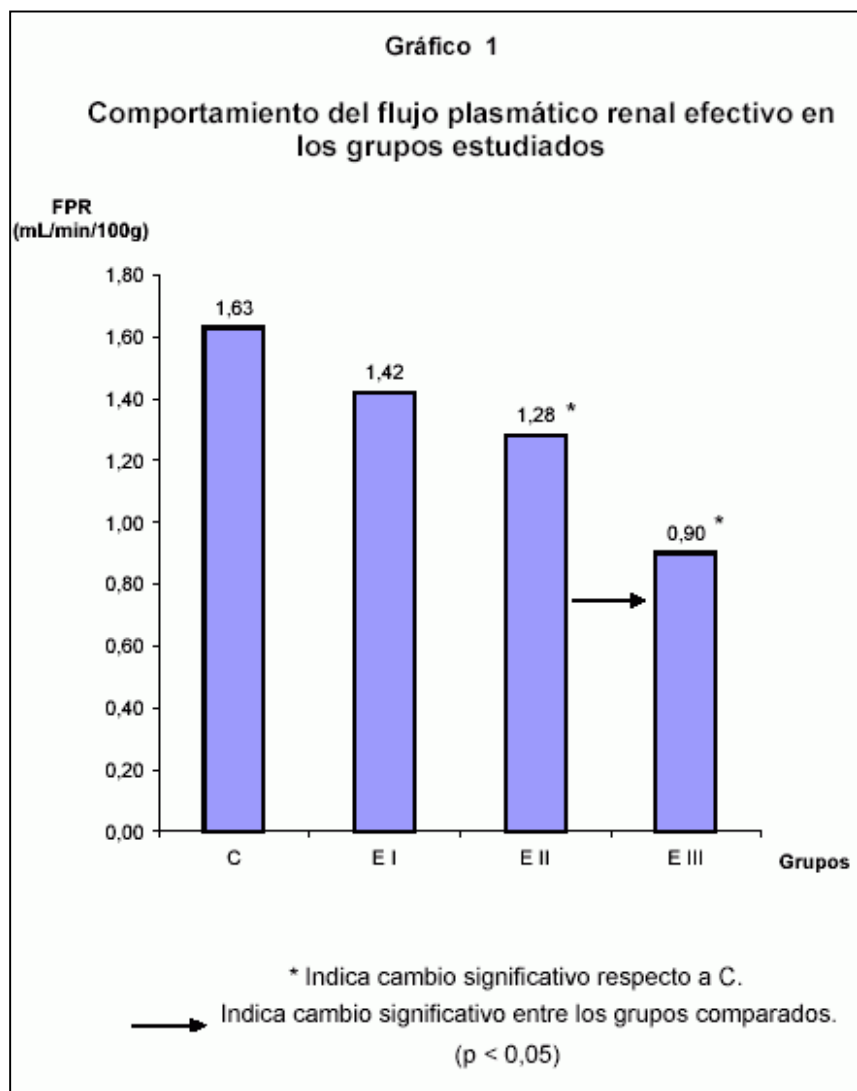
Para resumir la información de las variables se utilizaron medidas de resumen y dispersión como la media y la desviación estándar. Se realizó ANOVA de una vía de efecto fijo para estudiar el cambio de las variables en el tiempo y la trayectoria entre los grupos. Se realizó el análisis de regresión lineal para establecer relación entre la función renal y los marcadores de estrés oxidativo. Se utilizó para el análisis el paquete estadístico SPSS para Windows.

RESULTADOS

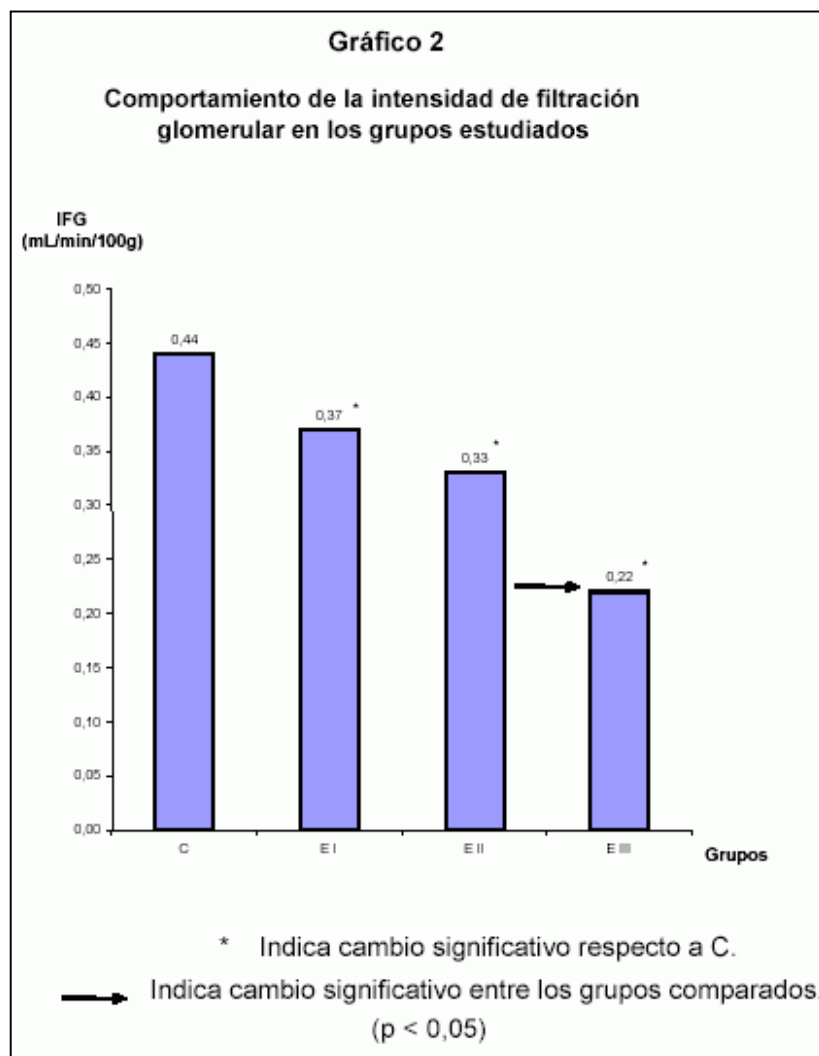
Los resultados obtenidos en los animales del grupo control (C) manifestaron en las variables flujo plasmático renal efectivo (FPR), intensidad de filtración glomerular (IFG) y fracción de filtración (FF) valores que corresponden a cifras normales, de manera que contra los mismos pueden ser comparados los resultados de los animales de los grupos experimentales (E) sometidos a la nefrectomía subtotal de 5/6 de la masa renal.

Las medias obtenidas para las variables FPR, IFG y FF se muestran en los gráficos del 1 al 3.

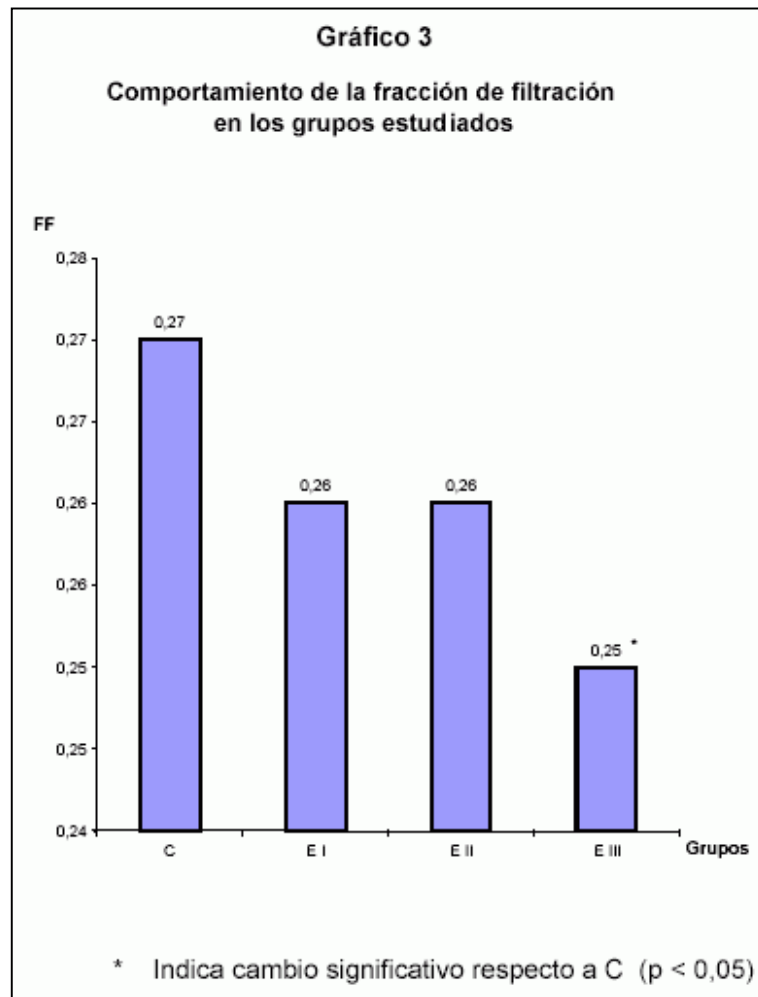
En el Gráfico 1 se muestran los resultados obtenidos para el FPR, cuyo valor va declinando, aunque se hace significativo el cambio a las 4 semanas post nefrectomía respecto a los animales sanos.



En el gráfico 2 se pueden observar los cambios en la IFG, cuyo valor disminuyó incluso de manera significativa a las dos semanas post nefrectomía (grupo E- II) respecto a los animales sin nefrectomizar y continuó disminuyendo hasta las 6 semanas.

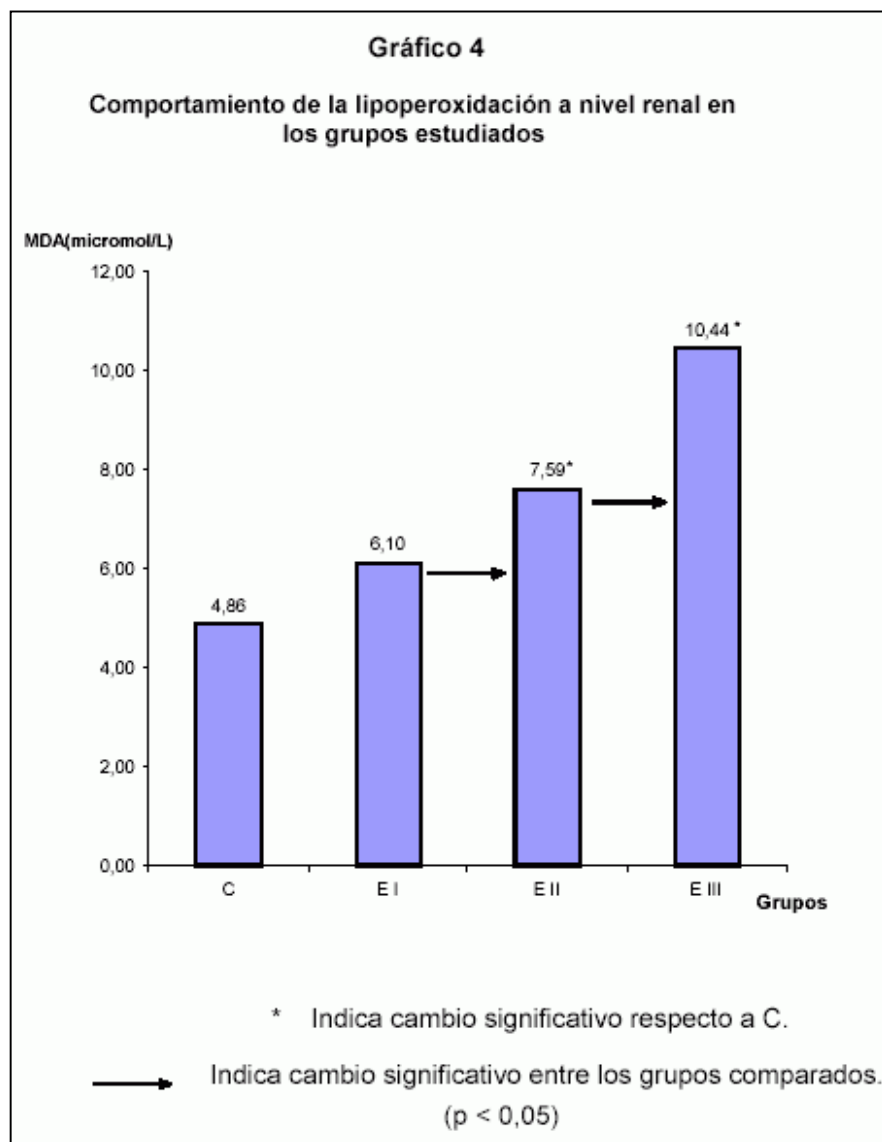


Fueron pequeños los cambios en la fracción de filtración, variable que solo mostró disminución significativa a las 6 semanas post nefrectomía (grupo E- III) respecto al grupo control, lo que se observa en el Gráfico 3.

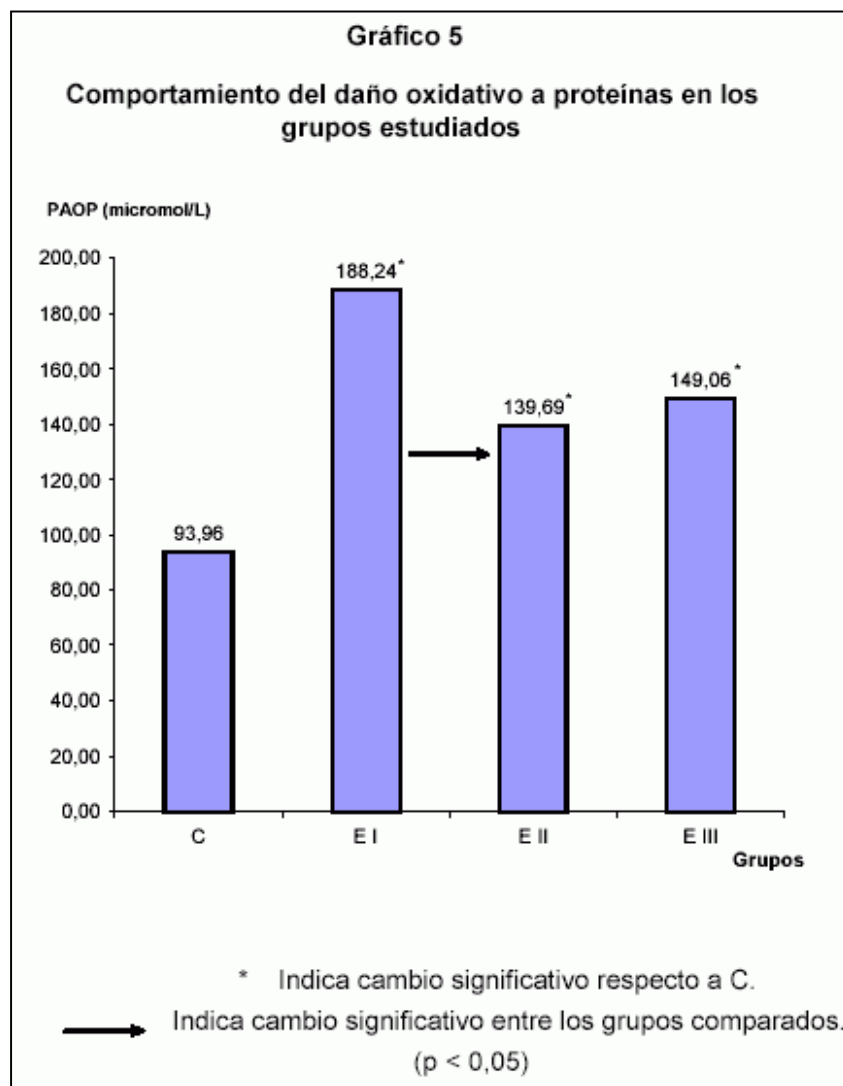


Los gráficos 4 y 5 muestran las medias de las variables relacionadas con el daño oxidativo.

Las concentraciones de malondialdehído (MDA) aumentaron en los grupos experimentales, siendo significativo dicho aumento desde las 4 semanas post nefrectomía respecto a los controles. También fue significativo el cambio entre las 4 y 6 semanas (Gráfico 4).



La determinación de los productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP) mostró un aumento significativo al comparar los grupos E con el grupo control. (Gráfico 5)



DISCUSIÓN

Utilizando ratas Munich-Wistar a las que se había nefrectomizado un riñón e infartado 5/6 partes del contralateral, el grupo de Brenner estudió mediante micropunción los cambios hemodinámicos que se producían en los glomérulos remanentes. A la semana de la reducción de la masa renal se observaba un incremento del flujo plasmático y del filtrado glomerular por nefrona, junto con un incremento de la presión hidrostática del capilar glomerular. Diversos estudios de este grupo y de otros como el de Hostetter han ido confirmando las alteraciones hemodinámicas referidas¹⁴. Estos resultados explican los obtenidos en esta investigación, donde se constataron dos semanas después de la nefrectomía, valores de intensidad de filtración glomerular y flujo plasmático renal efectivo, aunque disminuidos respecto a las ratas sanas, no al punto que debería esperarse si se considera que se les sustrajo a los animales más del 70 % de la masa renal, lo que supone la intervención de los mecanismos anteriormente referidos y descritos, para el mantenimiento de una función remanente relativamente cercana a la normal. Como se esperaba encontrar, a medida que evolucionaron las ratas nefrectomizadas en el tiempo se produjo una caída de la función demostrada por la disminución de la IFG. Los cambios obtenidos para la FF son el resultado de las modificaciones de la IFG y el FPR encontradas.

Aunque la mayoría de los trabajos experimentales en el modelo de ablación renal se han centrado en las alteraciones glomerulares, se conoce que el metabolismo de las nefronas residuales se incrementa notablemente, con un aumento del consumo de oxígeno y formación del radical oxígeno activado y se ha relacionado al estrés oxidativo con el deterioro funcional asociado a la ablación de masa renal y a la IRC^{5,7,9}.

Todas las células que conforman la estructura renal tanto a nivel vascular como a nivel glomerular o tubular son capaces de producir y liberar especies reactivas del oxígeno (EROs) ante determinados estímulos del tipo de fármacos, HTA aguda, radiaciones o presión de oxígeno elevada⁹.

También las células circulantes infiltrantes (granulocitos, monocitos-macrófagos y plaquetas) son capaces de producir grandes cantidades de EROs, siendo imposible separar el papel de los EROs producidos por las células infiltrantes, del papel de los producidos por las células residentes a la hora de evaluar su acción en la patología renal. Si sumamos a esto el daño que ocasionan las toxinas exógenas en un tejido tan expuesto como el riñón, podemos concluir que este tejido está en gran medida sometido a la agresión oxidante⁹.

Los resultados obtenidos al determinar el daño oxidativo a lípidos, mostraron aumentos secuenciales significativos a medida que progresaba la enfermedad renal, expresado en las concentraciones cada vez mayores de malonildialdehído encontradas existiendo correspondencia con lo que reportan otros autores en estudios realizados en pacientes con IRC, que han encontrado

aumentos marcados de MDA indicando lipoperoxidación y se ha correlacionado con el grado de insuficiencia renal. Se ha sugerido incluso que las lipoproteínas y la peroxidación lipídica pueden ser importantes moduladores en la IRC progresiva. El análisis estadístico en este estudio también reveló correlación entre la pérdida de la función y el aumento de MDA^{7,9}.

Las proteínas son otros de los componentes biológicos que sufren el daño oxidativo por el ataque de radicales libres. La interacción de los EROs con las proteínas da lugar a una oxidación de los restos laterales de aminoácidos, lo cual puede traducirse en una pérdida o modificación de la función biológica que desempeñan⁹. Mediante reacciones de agregación, entrecruzamiento y fragmentación, las proteínas atacadas por radicales dan lugar a los productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP). Aunque no tan utilizado en los estudios relacionados con el estrés oxidativo como la lipoperoxidación, investigadores como Witko-Sarsat y Descamps-Latscha aseguran que constituye un marcador de valor predictivo en la IRC¹⁵⁻¹⁸. Los efectos del ataque de los EROs a estas moléculas se pueden manifestar de maneras diversas resultando en dramáticos cambios en cuanto a estructura, estabilidad, función y propiedades biológicas¹⁶.

Al comparar las ratas nefrectomizadas con las sanas se encontró una elevación significativa del daño oxidativo a proteínas, expresado en las concentraciones de PAOP.

Es evidente el aumento de las concentraciones de este indicador lo que demuestra el daño oxidativo a moléculas de naturaleza proteica desde etapas tempranas de injuria renal. Al analizar los cambios secuenciales del MDA se podría esperar un curso similar de los PAOP, sin embargo hay correspondencia con lo referido acerca del daño a proteínas mediado por EROs, siendo este inmediato y directo en contraste con el daño lipídico que típicamente aparece después de un intervalo de tiempo y se eleva progresivamente como ha sido constatado. La disminución que se observó después de las dos semanas en los niveles de PAOP pudiera parecer contradictoria; pero han sido corroborados por varios autores los efectos bifásicos en cuanto a la susceptibilidad a la oxidación encontrando que por un lado una oxidación limitada lleva a un aumento de susceptibilidad mientras una oxidación más extensa puede estar asociada con un incremento de la resistencia de las proteínas¹⁹⁻²⁰. Un amplio artículo de revisión publicado por investigadores del Instituto de Farmacia de la Universidad de La Habana y el Departamento de Química y Bioquímica Clínica de la Universidad de Milán se refiere además a las marcadas diferencias en cuanto a susceptibilidad al daño oxidativo que muestran, incluso, las proteínas entre sí²¹.

Los datos referidos en los comentarios precedentes son indicativos del daño oxidativo a proteínas y lípidos a consecuencia de la producción aumentada de radicales libres ante la injuria renal, incluso en estadios muy iniciales.

El análisis secuencial de los marcadores de estrés oxidativo estudiados, permite establecer que después de la nefrectomía subtotal la masa renal remanente se encuentra en un estado de estrés oxidativo que se constata desde estadios tempranos post nefrectomía y se agudiza con el paso del tiempo explicado por los efectos de los EROs sobre las estructuras y la función renal, que incluyen modificación de la permeabilidad glomerular, del flujo sanguíneo y la filtración glomerular.

REFERENCIAS

- 1.- The Kidney. [monografía en CD-ROM]. Brenner BM editor. Boston: Massachussets; 2000.
- 2.- Nefrología Clínica. [monografía en CD-ROM]. Hernando Avedaño L, Aljans García P, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C, Ejido de los Ríos J, Lamas Pérez S editor. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1998.
- 3.- Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249: 324-37.
- 4.- Fine LG. Adaptation of renal tubule in uremia. *Kidney Int* 1982; 22:546-49.
- 5.- Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular hemodynamic changes vs. Hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1989; 35:654-60.
- 6.- Kato S, Luyckx VA. Renin angiotensin blockade lowers MCP-1 expression in diabetic rats. *Kidney Int* 1999; 56:1037-48.
- 7.- Rodríguez Albanés A, Barranco Hernández E, Alonso Rodríguez CA, Soto Matos J. Comportamiento de la peroxidación lipídica en la insuficiencia renal crónica. *Rev Cubana Invest Biomed* [en línea] 2003; 22(1). URL disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol22_1_03/ibi02103.htm. [Fecha de acceso 3 de junio de 2004]
- 8.- Asustad OD, Aascen AD. Free radicals and antioxidants. *Lancet* 1994; 344(8934):2.
- 9.- González B. Progresión de la insuficiencia renal crónica y estrés oxidativo [en línea] 2001. URL disponible en: <http://www.uninet.edu/cin2001/html/conf/basilia.html> [Fecha de acceso 28 de enero de 2003]
- 10.- Galli F, Varga Z, Balla J. Vitamin E, lipid profile and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 78: S148-S54.
- 11.- Cohen ML. Radionulide clearance techniques. *Seminar in nuclear medicine. J Clin Invest* 1975: 1.

12.- Bioxitech LPO - 586. Colorimetric assay for lipid peroxidation markers. Catalogue No. 941012. OXIS International [en línea] 1997. URL disponible en: <http://www.bio-stat.com> [Fecha de acceso 28 de enero de 2003]

Metteuci E, Biasci E, Giampietro O. Advanced oxidation protein products in plasma: stability during storage and correlation with other clinical characteristics. *Acta Diabetol* 2001; 38: 187-9.

14.- Nath KA, Kren SM, Hostetter TH. Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction. *J Clin Invest* 1986; 78: 1199-1205.

15.- Draï J, Bannier E, Chazot C, Hurot JM, Goedert G. Oxidants and antioxidants in long-term haemodialysis patients. *Farmacol* 2001; 56(5-7):463-5.

16.- Descamps - Latscha B, Witko - Sarsat V. Oxidative stress in chronic renal failure and hemodialysis. *Nephrologie* 2003; 24(7):377-9.

17.- Witko - Sarsat V, Gausson V, Descamps - Latscha B. Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins?. *Kidney Int* 2003;(84):511-4.

18.- Descamps - Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; 78:108-13.

19.- Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J*. 1997; 324(Pt 1): 1-18.

20.- Berlett BS, Levine RL, Stadtman ER. Comparison of the Effects of Ozone on the Modification of Amino Acid Residues in Glutamine Synthetase and Bovine Serum Albumin. *J. Biol. Chem.*1996; 271(8): 4177-82. URL disponible en: <http://www.jbc.org/cgi/content/full/271/8/4177> [Fecha de acceso 16 de Abril de 2005]

21.- Martínez-Sánchez G, Giuliani A, Pérez-Davison G, León-Fernández OS. Oxidized proteins and their contribution to redox homeostasis. *Redox Report* 2005;10(4):175-85.

Comentario del revisor Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Dpto. de Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España

Este estudio aporta resultados interesantes de cómo el estrés oxidativo está implicado en la evolución de la IRC utilizando un modelo experimental.

En la actualidad es sabido que el estrés oxidativo está implicado en una amplia variedad de situaciones clínicas y experimentales relacionadas con la enfermedad renal. Betancourt y cols. exponen aquí un estudio sobre el estrés oxidativo realizado en ratas Wistar utilizando un modelo de nefrectomía subtotal por ablación de 5/6 de la masa renal, con distintos tiempos de evolución. Como indicadores del daño oxidativo evaluaron dos biomarcadores como son los niveles de MDA (indicador del daño a lípidos) y los niveles de PAOP (productos avanzados de oxidación de proteínas). Como resultado del trabajo, observaron que están elevados en ratas nefrectomizadas y los niveles eran dependientes del grado de evolución.

Comentario del revisor Comentario del revisor Dr. Abdías Hurtado Aréstegui. Servicio de Nefrología. Hospital Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

La pérdida de balance entre la formación de especies reactivas de oxígeno y los mecanismos de defensa antioxidantes se denomina estrés oxidativo y se refleja por la acumulación de productos oxidados de DNA, proteínas y lípidos. En pacientes con enfermedad renal crónica se ha demostrado incremento del estrés oxidativo antes del inicio de diálisis y en diálisis (1,2).

Betancourt y colaboradores presentan un trabajo experimental en ratas, en las que muestran que un mayor tiempo de daño renal se asocia a mayor concentración de productos avanzados de oxidación de proteínas y de malondialdehído y sugieren que la acumulación de estas sustancias influiría en la progresión del daño renal. La información del papel del estrés oxidativo en la progresión del daño renal ha sido planteada sobre la evidencia de una producción incrementada de especies reactivas de oxígeno, cambios morfológicos y funcionales inducidos por estrés oxidativo similares a los que se observan en daño renal crónico y el efecto la prevención de la progresión con el uso de antioxidantes. Otros mecanismos de progresión de daño renal incluyen: La presencia de albuminuria produce mas oxidantes los que generan daño tubulointersticial y los depósitos incrementados de hierro en riñón aumentan el estrés oxidativo (3-5).

Referencias:

1.- Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Jungers et al.:Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14 Suppl 1:76-8

- 2.- Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL et al: Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009-1016
 - 3.- Haugen E, Nath KA: The involvement of oxidative stress in the progression of renal injury. *Blood Purif* 1999; 17: 58-65.
 - 4.- Morigi M, Macconi D, Zoja C et al: Protein overload-induced NF-kappaB activation in proximal tubular cells requires H2O2 through a PKC-dependent pathway. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1179-1189
 - 5.- Shah SV, Baliga R, Rajapurkar M, Fonseca VA. Oxidants in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:16-28
-

**Recibido 13 de septiembre de 2007. Recibido revisado 4 de octubre de 2007,
Publicado 7 de noviembre de 2007**



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:


HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN RATAS MACHOS DE UNA LÍNEA CON DIABETES GENÉTICA

Stella Maris Daniele PhD.¹ Juan Carlos Picena PhD.²
Silvana Marisa Montenegro PhD.^{2,3} María Cristina Tarrés PhD.^{2,3}
Stella Maris Martínez PhD.^{2,3}

¹Facultad de Ciencias Bioquímicas ² Facultad de Ciencias Médicas
³ Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario.
Rosario, Argentina

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:29-39

Comentario del revisor Dr. Valentín del Villar Sordo. Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Soria.
Catedrático de Medicina de la Universidad de Valladolid. Soria. España

Comentario del revisor José Luis Hernández Cáceres. Center for Cybernetics Applications to Medicine (CECAM). Havana, Cuba.

ABSTRACT:

Non-alcoholic fatty liver is a common disease closely related to the increasing prevalence of obesity and type 2 diabetes in the general population. The eSS rats display a non obese type 2 diabetic syndrome with an insulin resistant state characterized by hyperglycaemia, hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia. In 12 month-old eSS males glycaemia, fructosamine, triglyceridemia and reactive species to oxygen were evaluated, and the hepatic histology was studied. Increased basal glycaemia and fructosamine values correlate directly with those of lipid peroxidation and inversely with antioxidant values. Diffuse steatosis was detected. Cytoplasmatic PAS positive granularity decreased towards the center of the lobule. Binucleated hepatocytes were observed, as well as regular mobilization of Kupffer cells. The pattern of lipidic deposits in eSS rat's hepatocytes was similar to the one observed in biopsies of type 2 diabetic patients. As eSS displays a diabetic syndrome without obesity, these findings suggest the capacity of increased levels of oxidative stress to induce hepatic steatosis.

Key words: Rats, biologic models, hepatic steatosis, diabetes, oxidative stress

RESUMEN:

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una entidad de prevalencia creciente en todo el mundo vinculada a la obesidad y a la diabetes tipo 2. Las ratas eSS presentan un síndrome diabético tipo 2 espontáneo, sin obesidad, con un estado de resistencia a la insulina caracterizado por hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia. En machos eSS de 12 meses fueron evaluadas glucemia, fructosamina (FH2), trigliceridemia y especies reactivas al oxígeno, así como la histología hepática. Se verificó aumento de la glucemia basal y de la FH2 cuyos valores correlacionan directamente con los de los indicadores de peroxidación lipídica e inversamente con antioxidantes totales. Se observó esteatosis y granularidad citoplasmática PAS positiva en los hepatocitos. Asimismo, se detectaron imágenes de binucleación hepatocelular y regular movilización de células de Kupffer. El patrón de los depósitos lipídicos y de la granularidad citoplasmática en los hepatocitos es análogo al observado en biopsias de pacientes diabéticos tipo 2. De esta manera, eSS presenta un síndrome diabético sin obesidad lo cual sugiere la capacidad del estrés oxidativo resultante de inducir esteatosis hepática.

Palabras clave: ratas, modelos biológicos, esteatosis hepática, diabetes, estrés oxidativo

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) incluye un amplio espectro de lesiones hepáticas que van desde la esteatosis, pasando por la esteatohepatitis hasta la fibrosis y, eventualmente, la cirrosis¹.

La esteatosis hepática no alcohólica, caracterizada por la acumulación de lípidos visibles en el citoplasma de los hepatocitos de pacientes sin antecedentes de consumo de alcohol, fue considerada largo tiempo una entidad de curso benigno². Actualmente se admite que la esteatosis aumenta la vulnerabilidad del hepatocito frente a otras agresiones³, pudiendo ser el primer paso de un proceso de daño hepático en que se agreguen lesiones inflamatorias de mayor gravedad⁴.

La obesidad, la diabetes tipo 2 y la hiperlipemia son causas primarias del HGNA⁵. Se estima que el 75% de los pacientes diabéticos tipo 2 presenta en mayor o menor grado alguna de las etapas de HGNA. Su etiopatogenia está vinculada con la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo así como a factores genéticos y ambientales no bien conocidos⁶. Se lo ha vinculado a procesos adaptativos de supervivencia de poblaciones humanas y animales en ambientes muy fríos y con escasa disponibilidad alimenticia⁷.

Las ratas eSS desarrollan espontáneamente una diabetes tipo 2, sin obesidad, más marcada en los machos. Hasta el año se produce el aumento de la glucemia junto a niveles crecientes de insulina circulante lo que indica resistencia a la insulina⁸⁻⁹. Durante el segundo año, se comprueba la disminución progresiva de las concentraciones de insulina y el agravamiento del síndrome⁸⁻⁹. Las alteraciones del metabolismo lípido son precoces y se ha comprobado niveles aumentados de triglicéridos plasmáticos en machos de 5 meses de edad, aun euglicémicos¹⁰.

El presente estudio demuestra la presencia de lesiones características del HGNA en machos eSS de un año de edad, atribuibles a su dismetabolopatía y al consecuente estrés oxidativo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron machos eSS y controles Wistar (W) eumetabólicos de 12 meses de edad. Los machos eSS provenían del bioterio de la Cátedra de Biología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR. Los machos W pertenecían al bioterio de la Facultad de Ciencias Bioquímicas-UNR. Las condiciones de cría incluyen regulación de la temperatura (24°C) y de los ciclos luz-oscuridad así como el recambio de aire. En todos los casos los individuos permanecieron alojados desde los 21 días de edad, en jaulas colectivas suspendidas y sin lecho. Los animales recibieron agua y alimento balanceado ad libitum. Este último en forma de pellets secos (Cargill rata-ratónR, Cargill Co., Buenos Aires) que cada 100 g contienen: proteínas 25.1%, grasa 3.5%, glúcidos (almidón) 43%, fibra 6%, minerales 8%, vitaminas 1.9% y humedad 12.5%. La densidad calórica fue de 304 Kcal/100 g.

El protocolo de investigación fue examinado y considerado aceptable desde el punto de vista ético por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas-UNR.

1. Exámenes de laboratorio:

Se emplearon 12 machos eSS y 10 W para la determinaron la glucemia basal (G0), la fructosamina (FH2) y los triglicéridos plasmáticos (Tg). Asimismo, se determinaron las especies óxido reactivas con ácido tiobarbitúrico (TBARS) que es un marcador de la peroxidación lipídica basado en la reacción del malondialdehído (MDA) con el ácido tiobarbitúrico (TBA). Los factores implicados en la protección antioxidante fueron evaluados mediante la determinación del estado de los antioxidantes totales (TAS), el ácido úrico (Ur) y la superóxido dismutasa (SOD).

Después de un ayuno de 10 horas, se pesó a los animales, se los anestesió y se obtuvieron las muestras de sangre por punción cardíaca. Las muestras fueron divididas en dos fracciones, una de las cuales recogida sobre EDTA (1mg/ml) y dividida a su vez en dos porciones. Una de las alícuotas fue centrifugada durante 10 minutos a 1500 G, separado el plasma del paquete globular y conservado a -20 °C hasta la determinación de TBARS dentro de las 72 h, mientras que la otra porción fue destinada a determinar SOD y el contenido de hemoglobina, determinaciones realizadas después de la extracción. La segunda fracción de sangre entera fue centrifugada durante 10 minutos a 1500 g, luego fue separado el suero y en una parte de éste se cuantificaron glucemia y FH2, mientras que otra porción se conservó a -20 °C hasta la determinación de TAS, dentro de los 14 días siguientes.

Previo determinación del contenido de hemoglobina, se midió la SOD utilizando el Kit Ransod de los laboratorios Randox Ltd. (Cat. N° SD125). Se centrifugaron alícuotas de sangre, se lisaron los hematíes. El lisado se utilizó para la medida de la SOD.

En la determinación de TBARS, el procedimiento analítico empleado fue adaptado de los métodos desarrollados por Hendriks y Assman¹¹ y por Richard y col.¹². 50 ml de plasma (o la solución standard de trabajo de MDA) se colocaron en un tubo de vidrio de 10 ml conteniendo 1 ml de agua destilada a los que se les adicionó 1ml de solución conteniendo 29 µmol/L de TBA, en ácido acético (pH entre 2.4 a 2.6). Las muestras fueron colocadas en un baño de agua durante 1 h a 95-100 °C. El producto coloreado fue extraído por agitación con n-butanol. Se separó la capa de n-butanol por centrifugación a 1500 G durante 10 minutos y se midió la absorbancia a 532 nm). Se analizó el TAS utilizando un Kit de Laboratorios Randox Ltd. (Cat. N° NX2332). Respecto de eSS, se completó el procedimiento en 8 muestras.

Para la determinación de FH2, se midió la absorbancia en la reacción reducción del azul de nitrotetrazolium. Los niveles de glucosa sérica y de triglicéridos se determinaron en autoanalizador Hitachi 912.

En eSS, fueron calculadas las correlaciones entre TBARS y G0; TBARS y FH2; TAS y G0; TAS y FH2; TBARS y TAS y entre

TAS y SOD. Asimismo, se estimó la correlación entre Tg y TAS, TBARS y SOD, respectivamente.

2. Estudio anatomopatológico:

En 6 machos eSS y 6 W, se registró la biomasa, se los sacrificó e inmediatamente se extrajo el hígado y se lo pesó. Parte del órgano fue fijado en parafina para realizar cortes histológicos y teñirlos con H-E y PAS. Otra parte fue sometida a la técnica de cortes por congelación y tinción especial (Oil Red o Rojo O) para visualizar lípidos. Posteriormente se realizó el estudio con microscopía óptica.

3. Métodos estadísticos:

Los resultados se expresan como media \pm ES y se analizaron mediante la prueba t de Student. Las correlaciones bivariadas entre TBARS, G0, FH2, TAS y SOD se calcularon mediante el coeficiente r de Pearson. Se asumió un nivel de significación de $p < 0.05$.

Los animales fueron tratados respetando las normas éticas que rigen el empleo de animales de investigación.

RESULTADOS

G0, FH2 y Tg fueron significativamente superiores en eSS mientras que los valores de la biomasa no difirieron. En las ratas diabéticas se verificaron niveles más altos del marcador de lipoperoxidación TBARS y una disminución significativa del estado de los antioxidantes totales TAS respecto de los animales controles. En cuanto a la actividad SOD y la concentración de Ur, no hubo diferencias significativas entre líneas (Tabla1).

Línea	Peso (g)	G0 (mg/dl)	Tg (mg/dl)	FH2	TBARS (μ mol/l)	TAS (mmol/l)	Ur (mg/dl)	SOD U/g Hb
eSS (n=12)	424 \pm 11	148 \pm 7.7	167 \pm 7.4	193 \pm 16.4	11 \pm 1.8	0.48* \pm 0.027	1.38 \pm 0.5	2060 \pm 100
Wistar (n=10)	413 \pm 33	99 \pm 7.3	53 \pm 4.1	101 \pm 18.7	3.4 \pm 0.62	0.88 \pm 0.047	1.22 \pm 0.4	2111 \pm 83
P	>0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05

Tabla 1: Peso, glucemia basal (G0), triglicéridos séricos (Tg), fructosamina (FH2), sustancias ácido reactivas con ácido tiobarbitúrico en suero (TBARS), antioxidantes totales (TAS), concentración sérica de ácido úrico (Ur) y actividad de la superóxido dismutasa en ratas machos diabéticas eSS y controles Wistar (W) de 12 meses de edad.

Los valores se expresan como media \pm ES *: Los valores corresponden a 8 animales

Se verificaron correlaciones significativas entre los niveles de TBARS y G0 ($r: 0.909$), así como entre TBARS y FH2 ($r: 0.911$). También se comprobaron correlaciones negativas y significativas entre G0 y TAS ($r: -0.9$), FH2 y TAS ($r: -0.921$) y TBARS y TAS ($r: -0.943$) (Figuras 1, 2, 3, 4 y 5). No hubo correlaciones significativas entre TBARS y TAS ni entre TBARS y SOD. Tampoco se verificó correlación entre Tg con ninguna de las variables consideradas.

En los animales autopsiados se comprobó que el peso del hígado fue superior en eSS respecto de W (eSS: 25.07 ± 5.63 g vs. 16.42 ± 1.28 g; $P < 0.001$) pese a tener biomasa similares (eSS: 420 ± 6.33 g vs. W: 435 ± 38 g; $p > 0.05$).

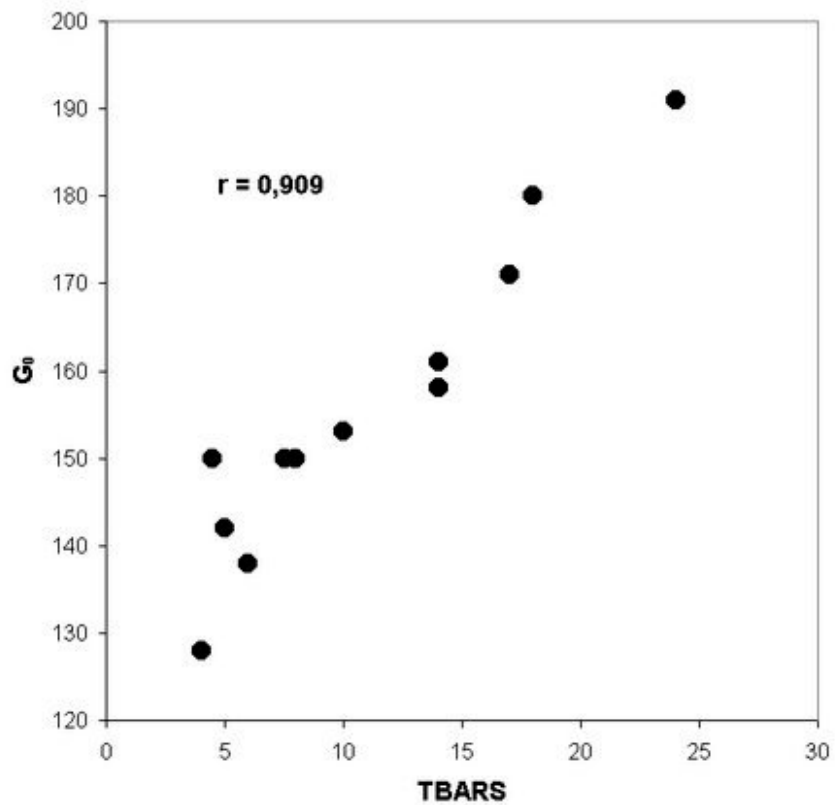


Fig. 1: Correlación entre los valores de sustancias ácido reactivas con ácido tiobarbitúrico en suero (TBARS) medidos en $\mu\text{mol/L}$, y los de la glucemia basal (G₀) dosada en mg/dl, en 12 ratas machos diabéticas de línea eSS, de 12 meses de edad ($r = 0,909$; $p < 0,001$).

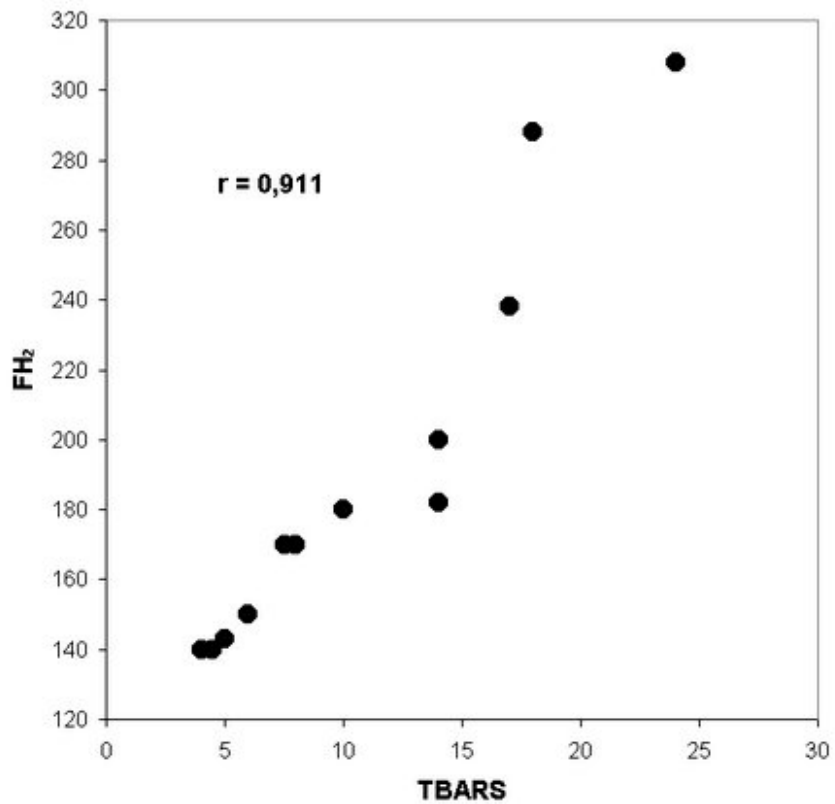


Fig. 2: Correlación entre los valores de sustancias ácido reactivas con ácido tiobarbitúrico en suero (TBARS) medidos en $\mu\text{mol/L}$, y los de la fructosamina glucosilada (FH₂) en 12 ratas machos diabéticas de línea eSS, de 12 meses de edad ($r = 0,911$; $p < 0,001$).

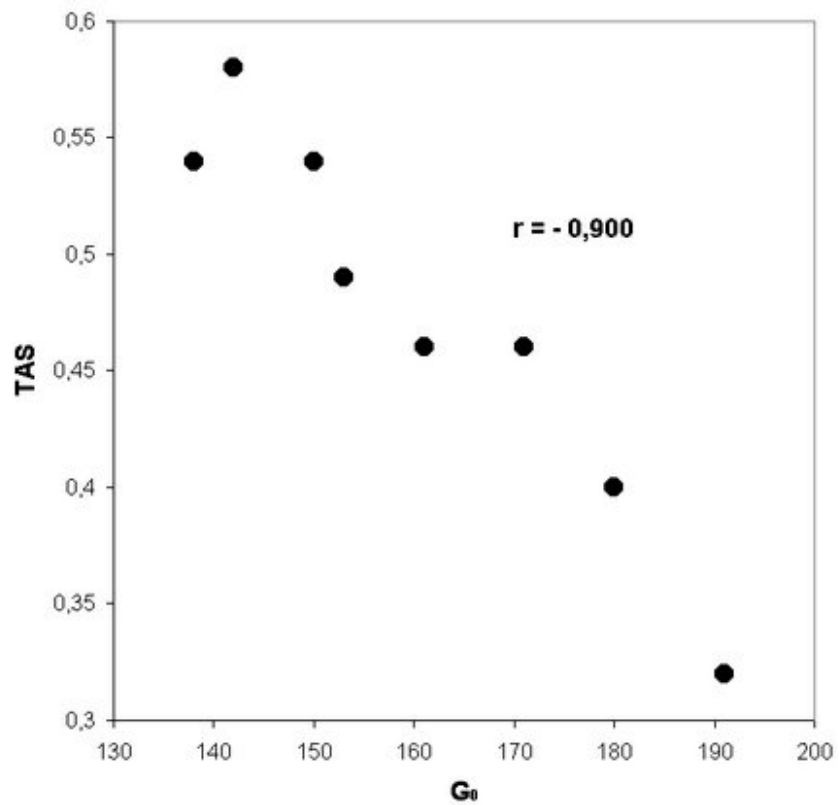


Fig. 3: Correlación entre los valores de la fructosamina (FH2) y los de antioxidantes totales (TAS) medido en $\mu\text{mol/L}$ en 8 ratas machos diabéticas de línea eSS, de 12 meses de edad ($r=-0.900$; $p<0.01$).

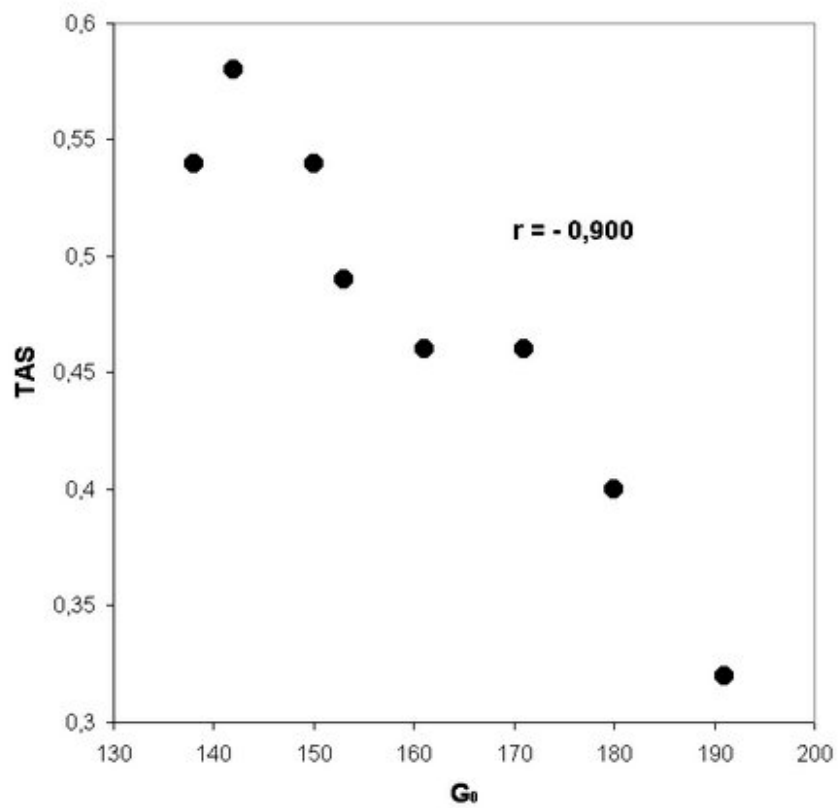


Fig. 4: Correlación entre los valores de la glucemia basal (G₀) dosada en mg/dl, y los de antioxidantes totales (TAS) medido en $\mu\text{mol/L}$ en 8 ratas machos diabéticas de línea eSS, de 12 meses ($r=-0.900$; $p<0.01$).

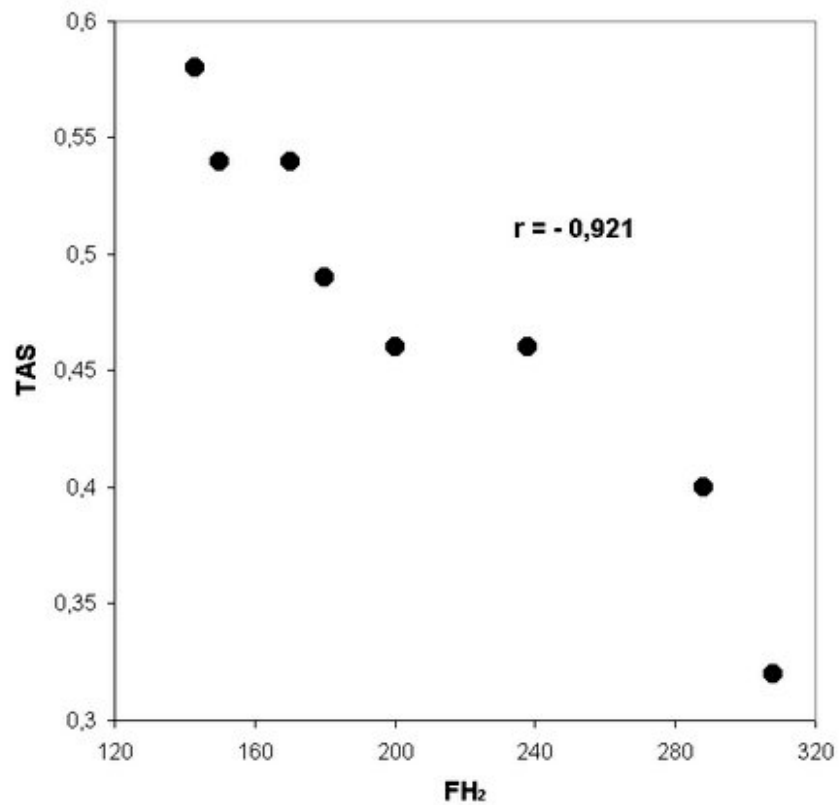


Fig. 5: Correlación entre los valores de la fructosamina (FH₂) y los de antioxidantes totales (TAS) medido en umol/L μ mol/L en 8 ratas machos diabéticas de línea eSS, de 12 meses de edad ($r=-0.921$; $p<0.01$).

Al estudiar la histología hepática, se observó que en eSS las estructuras lobulillar, trabecular y portal no presentaron alteraciones. Los animales diabéticos exhibieron esteatosis caracterizada por vacuolas de distintos tamaños más abundantes en la zona centro y mediolobulillar (figs 6 y 7), que se colorean con Oil Red (fig 8), así como granularidad citoplasmática de los hepatocitos (fig 9). Se observa la presencia de balonización, binucleación hepatocelular, así como incremento de las células de Kupffer (fig 10). Con la tinción de PAS se aprecia una positividad difusa, característica de los depósitos de glucógeno, que disminuyen hacia el centro del lobulillo (fig 9). En algunas zonas existían focos de colestasis (fig 11). No se detectó signos de inflamación lobulillar ni portal, ni de fibrosis.

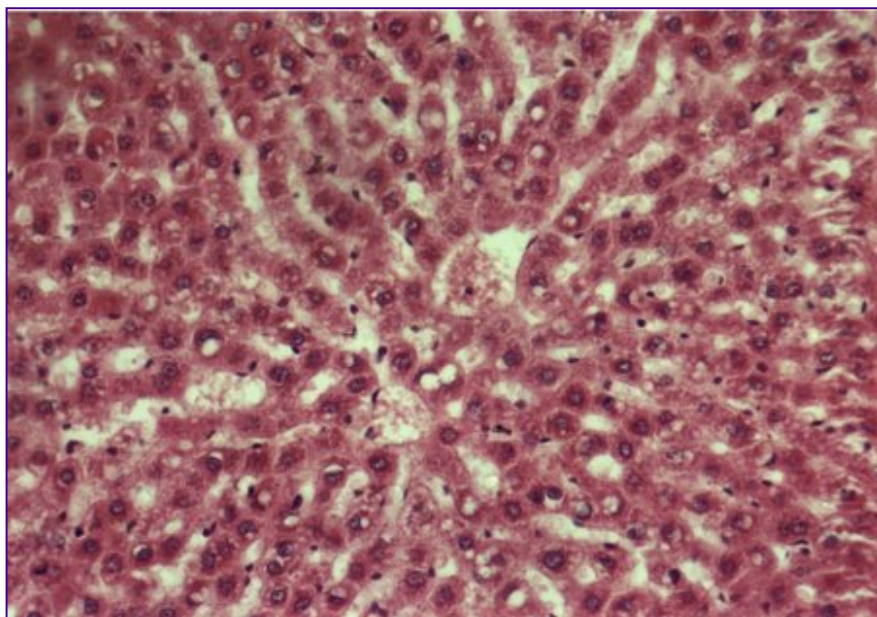


Fig.6: Esteatosis hepática. Vacuolización dispersa. HE-200X

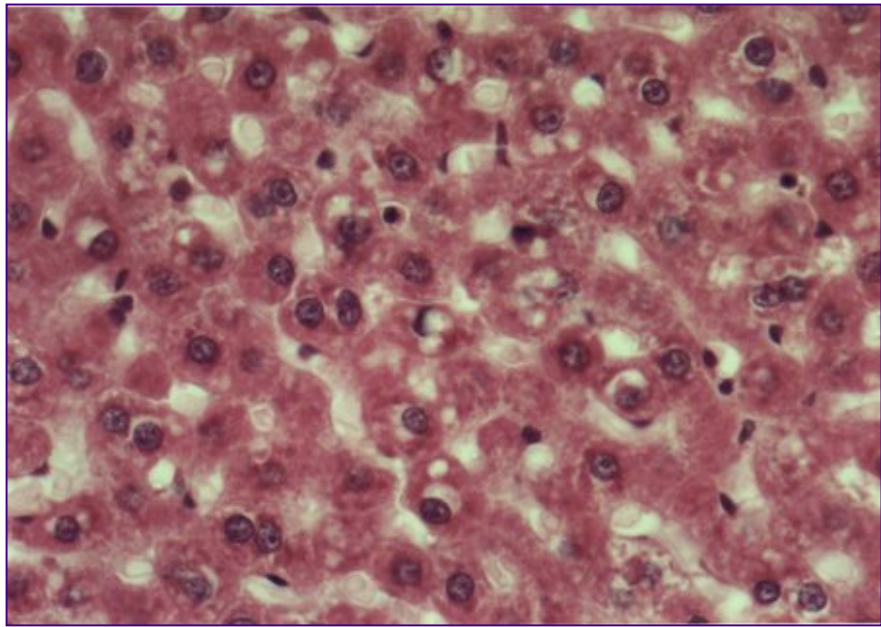
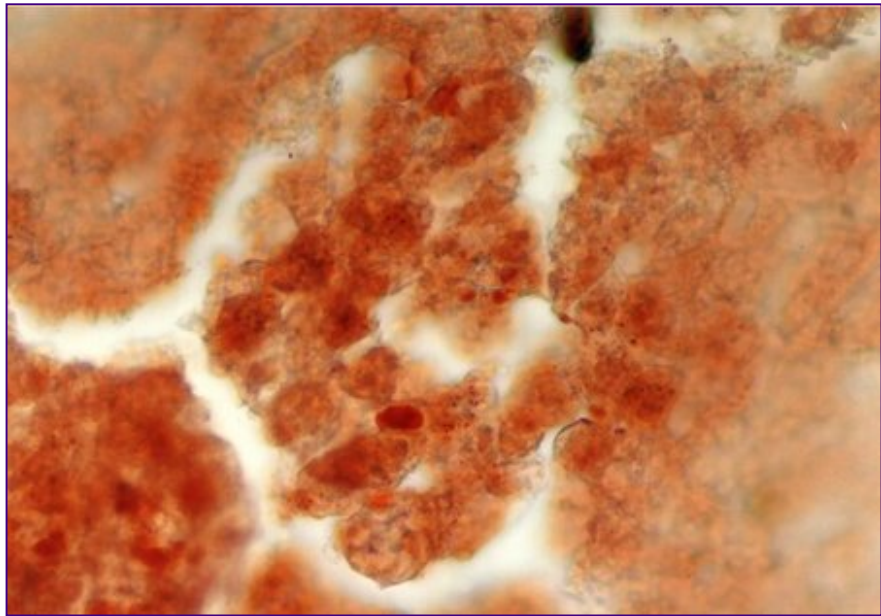


Fig. 7: Esteatosis hepática. Vacuolas de distintos tamaños. HE- 400X



**Fig. 8: Hepatocitos con gotas lipídicas.
Corte por congelación y coloración de Oil Red. 400X**

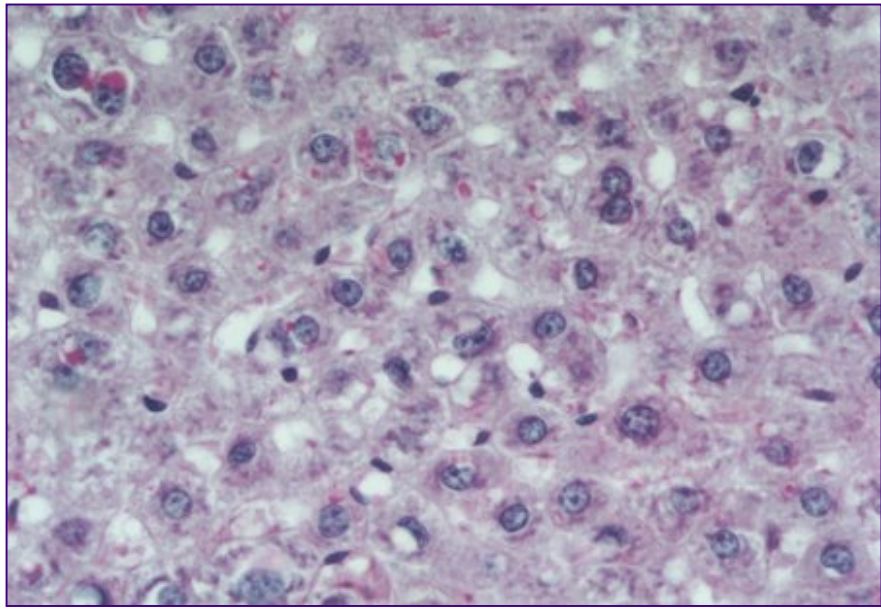


Fig. 9: Granularidad y vacuolización del citoplasma hepatocelular. Depósitos PAS positivos. PAS-400X

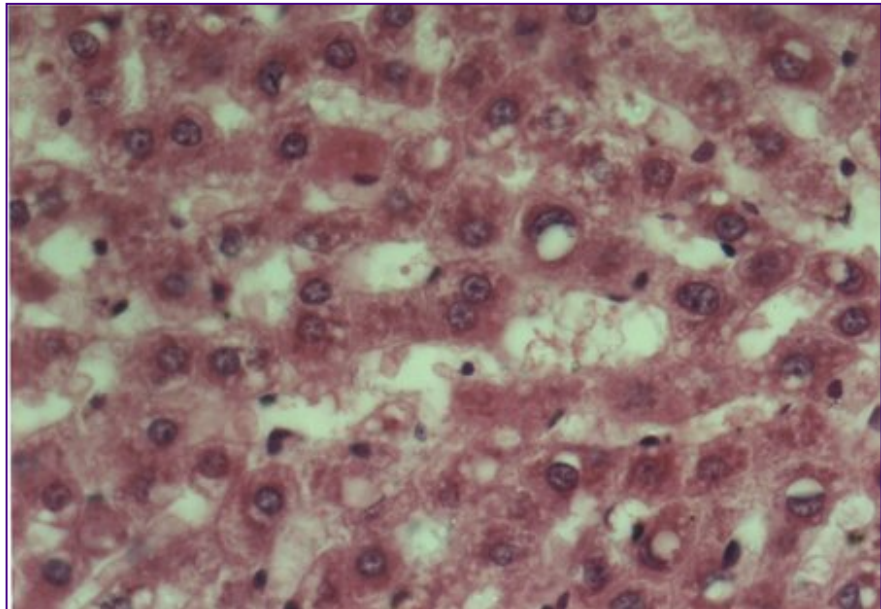


Fig. 10: Vacuolas de distintos tamaños y balonización. Hepatocito binucleado en el centro. Células de Kupffer prominentes. HE-400X

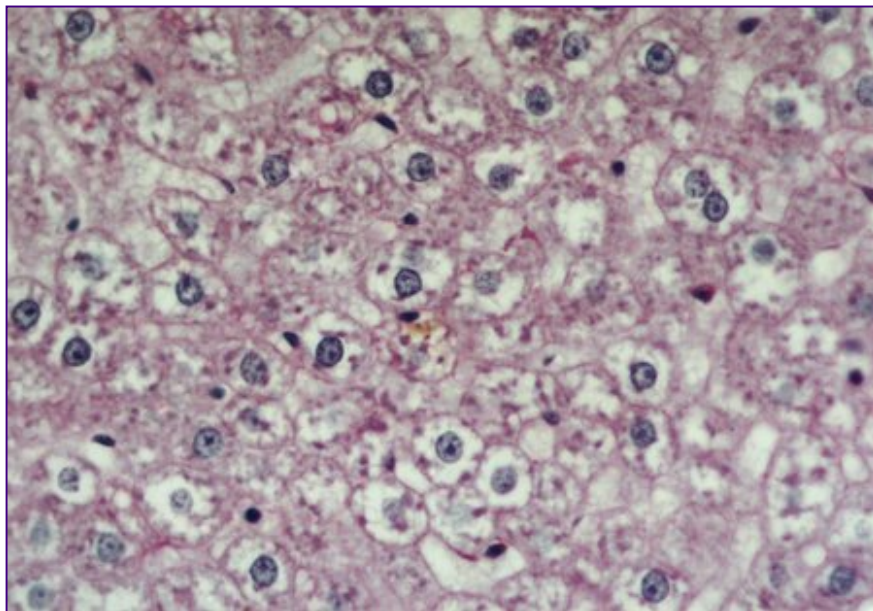


Fig. 11: Presencia de colestasis en el centro del campo. PAS-400X

En los testigos Wistar la estructura de los lobulillos, la disposición de las trabéculas, la conformación de los espacios portales y las características citoplasmáticas no presentaron alteraciones.

DISCUSIÓN

La presencia de esteatosis y balonamiento hepatocelular, así como la movilización de células de Kupffer en el hígado de las ratas eSS, sugiere un hígado graso no alcohólico. Cabe mencionar que la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado definió como criterios para el diagnóstico de la EHNA en humanos la presencia de esteatosis en combinación con hepatocitos balonizados, así como de infiltrado inflamatorio mixto acompañado, en ocasiones, de fibrosis¹³. Como este último criterio no se observó en los animales eSS, se estaría ante la etapa inicial de su esteatohepatitis.

El primer paso de la enfermedad hepática no alcohólica, la esteatosis aparentemente es causada por la resistencia periférica a la insulina que incrementa el transporte de ácidos grasos al hígado y la síntesis intrahepática de triglicéridos¹⁴. A su vez, esto promueve mayor acumulación de triglicéridos a través de la inhibición de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos¹⁵. Tales fenómenos intervendrían en la aparición de esteatosis en la rata eSS, ya que la línea diabética presenta niveles crecientes de insulina circulante hasta el año edad junto a glucemias cada vez más elevadas lo que indica resistencia a la insulina⁸⁻⁹.

Es interesante señalar que eSS no presenta obesidad, uno de los factores de riesgo claramente asociados al HGNA. Sin embargo, si bien la esteatosis está presente en el 70% de los pacientes diabéticos obesos, también lo está en el 35% de los pacientes con peso normal¹⁴. El hígado graso no parece ser un rasgo uniforme del síndrome metabólico y parecería existir una gran variación individual en su desarrollo⁷.

En eSS la hiperglucemia se asocia con altos niveles de lipoperoxidación así como la disminución de las defensas antioxidantes. Los valores elevados de FH2 indican que la hiperglucemia es sostenida en el tiempo y, por lo tanto, capaz de inducir productos finales de glicosilación avanzada. Se sabe que los mismos están involucrados en la generación de especies reactivas derivadas del oxígeno altamente tóxicas para las células¹⁵. El desequilibrio glucémico crónico de eSS induciría el incremento de radicales libres capaces de atacar los dobles enlaces de los ácidos grasos poliinsaturados, induciendo lipoperoxidación y un mayor daño celular oxidativo. Estos resultados coinciden con los hallazgos en la diabetes humana tipo 2¹⁶. De este modo, si bien la resistencia a la insulina sería el factor clave en el inicio de la acumulación grasa en el hígado, una vez que la esteatosis se establece, el estrés oxidativo es un factor fundamental que promueve mayor daño hepatocelular y la evolución de las lesiones^{14, 17-18}.

La movilización de células de Kupffer observada en eSS indicaría la existencia de un proceso inflamatorio hepatocelular. Se sabe que su activación conduce a la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa, vinculadas a la evolución de la esteatosis a la esteatohepatitis^{14, 19-20}. Asimismo, como el hallazgo de binucleación hepatocelular es un indicio de regeneración, parecerían coexistir en forma simultánea lesiones alterativas celulares e intentos compensatorios que se oponen a ellas.

En conclusión, los machos de la línea diabética eSS presentan al año lesiones hepáticas propias del hígado graso no alcohólico. La resistencia a la insulina como fenómeno inicial y su combinación con el estrés oxidativo debido a la persistencia de elevadas glucemias, serían factores determinantes de su patogénesis. No se descarta la existencia de lesiones hepáticas en machos eSS más jóvenes ya que se sabe que la resistencia a la insulina está presente desde los primeros meses de vida⁸⁻⁹.

REFERENCIAS

1. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172: 899-05.

2. Teli MR, James O, Burt A, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22:1714-19
3. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clinical Gastroenterol* 2002; 16: 663-78.
4. Farrell GC. Non alcoholic steatohepatitis: What is it, and why is it important in the Asian-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 124-38.
5. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 315-22.
6. Hoque M, Sanyal AL. The metabolic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 709-31.
7. Caldwell SH, Ikura Y, Iezzoni JC, Liu Z. Has natural selection in human populations produced two types of metabolic syndrome (with and without fatty liver)? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (Suppl 1):S11-9.
8. Martínez SM, Tarrés MC, Montenegro SM, Revelant G, Figueroa N, Alonso D, Laudanno OM, D'Ottavio A. Intermittent dietary restriction in eSS diabetic rats. Effects on metabolic control and skin morphology. *Acta diabetol lat* 1990; 27: 329-36.
9. Martínez SM, Tarrés MC, Picena JC, Montenegro SM, Gagliardino JJ, Gómez-Dumm, CLA, D'Ottavio AE, Naves A, Rabasa SL. eSS rat, an animal model for the study of spontaneous non-insulin-dependent diabetes. In: *Lessons from animal diabetes IV*; E Shafrir ed. Smith Gordon, London 1993, pp 75-90.
10. Gomez Dumm INT., Montenegro S, Tarres MC, Martinez SM, Igal RA. Early Lipid Alterations in Spontaneously Diabetic Rats. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1998; 48: 228-34.
11. Hendriks T, Assmann RFTA. On the fluorometric assay of circulating lipoperoxides. *Clin Chem Acta* 1988; 174: 263-70.
12. Richard MJ, Portal B, Meo J, Coudray C, Hadjian A, Favier A. Malondialdehyde kit evaluated for determining plasma and lipoprotein fractions that react with thiobarbituric acid. *Clin Chem* 1992; 38: 704-9.
13. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single Topic Conference. *Hepatology* 2003, 37: 1202-19.
14. Medina J, Fernandez-Salazar LI, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diab Care* 2004; 27:2057-66.
15. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147-152.
16. Aguirre F, Martin I, Grinspon D, Ruiz M, Hager A, De Paoli T, Ihlo J, Farach HA, Poole CP. Oxidative damage, plasma antioxidant capacity, and glucemic control in elderly NIDDM patients. *Free Radic Biol Med* 1998; 24:580-85.
17. Gökkusu C, Palanduz S, Ademoglu E, Tamer S. Oxidant and antioxidant systems in NIDDM patients: influence of vitamin E supplementation. *Endocr Res* 2001; 27:377-86.
18. Leclercq IA. Pathogenesis of steatohepatitis: insights from the study of animal models. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70:25-31.
19. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxemia, and tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-211.
20. Leclercq IA, Da Silva Morais A, Schroyen B, Van Hul N, Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J Hepatol* 2007; 47: 142-56.

Comentario del revisor Dr. Valentín del Villar Sordo. Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Soria. Catedrático de Medicina de la Universidad de Valladolid. Soria. España

Hígado graso no alcohólico en ratas machos de una línea con diabetes genética: Se trata de un trabajo experimental bien diseñado con muestra pequeña, que obtiene resultados válidos, y con aportación de conocimientos sobre la patogenia del hígado graso no alcohólico. En ratas eSS machos, de 12 meses que desarrollan diabetes tipo 2 de forma espontánea, sin obesidad, se objetivó esteatosis hepática, no presentando alteraciones hepáticas las ratas Wistar utilizadas como control. Determinan y correlacionan glucemia basal, fructosamina, triglicéridos, especies óxido reactivas con ácido tiobarbitúrico, antioxidantes

totales, ácido úrico y superóxido dismutasa. La resistencia a la insulina y el estrés oxidativo consecuencia de la hiperglucemia persistente pueden considerarse factores patogénicos fundamentales. En las ratas eSS la cinética de las células de Kuffer apunta a la existencia de inflamación hepatocelular.

Comentario del revisor Dr. Hernández Cáceres, PhD. Center for Cybernetics Applications to Medicine (CECAM). Havana, Cuba.

Los autores del presente trabajo logran mostrar que en ratas de la cepa eSS, que desarrollan diabetes, inicialmente por resistencia a la insulina y, a partir del segundo año de vida, una modalidad más grave de la diabetes con déficit insulínico.

Los autores muestran, mediante una elegante combinación de técnicas bioquímicas e histológicas, que en estas ratas la diabetes viene asociada a la presencia de hígado graso, a pesar de que no hay presencia de obesidad.

Al mismo tiempo, los estudios de correlación sugieren claramente que la presencia de hígado graso está asociada al desarrollo de stress oxidativo como una aparente consecuencia de la resistencia a la insulina.

Estos resultados obtenidos en un modelo animal parecen brindar nuevas explicaciones a la etiología del hígado graso, y explica la observación de que un 30% de los pacientes diabéticos presentan hígado graso sin ser obesos.

Correspondencia:

Prof Dra Stella Maris Martínez

Facultad de Ciencias Médicas- UNR

Santa Fe 3100

2000 Rosario, Argentina

Correo electrónico: [stellamartinez @ telnet.com.ar](mailto:stellamartinez@telnet.com.ar)

Recibido 17 de Octubre de 2007. Recibido revisado 27 de Diciembre.

Publicado 31 de Diciembre de 2007



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
indexComité Editorial
Editorial BoardComité Científico
Scientific
CommitteeNormas para los
autores
Instruction to
AuthorsDerechos de autor
CopyrightContacto/Contact:

EFFECTS OF *ZINGIBER OFFICINALE* ON LIVER FUNCTION OF MERCURIC CHLORIDE-INDUCED HEPATOTOXICITY IN ADULT WISTAR RATS

¹Ezeuko Vitalis C.* , ³Nwokocha Chukwuemeka R.,
³Mounmbegna Philippe E. ³Nriagu Chinonso C.

Department of Anatomy¹ and Biochemistry³, Madonna University, Elele Campus, Rivers State.
Department of Physiology², Delta State University, Abraka, Delta State.
Nigeria

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:40-45

Comment of the reviewer Maxim V Trushin PhD. Laboratory of Pathogenesis. Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics. Russian Academy of Sciences. Kazan Russia

Comment of the reviewer Erhan Süleymanoglu PhD. G.U.E.F., Department of Pharmaceutical Chemistry, Gazi University. Gazi Mahallesi, Ankara. Turkey

ABSTRACT:

This research is aimed at investigating the hepatotoxic effect of mercury chloride and effects of *zingiber officinale* on this hepatotoxicity. These were carried out via estimation of liver function tests. Fifteen adult wistar rats were used for the experimental investigations. They were grouped into three: groups 1, 2 and 3 respectively. Animals in group 1 served as the control group. Group 2 consists of rats administered with mercuric chloride (5mg/kg body weight) through intraperitoneal injection. Group three consists of rats administered with mercuric chloride (5mg/kg body weight) through intraperitoneal injection and fed with diet supplemented with ginger. The experimental period lasted for twenty days. The rats were sacrificed on the twentieth day after being starved for twelve hours. The blood samples collected by cardiac puncture and placed in appropriately labeled bottles for the various assays.

The data obtained was analyzed using the students' t-test distribution. Means of the data was obtained and recorded as mean + standard deviation. There was an increase in the weight of the rats in the control group. There was a decrease in the mean weight of the rats treated with mercury only while in the rats treated with mercury and ginger, there was an increase in the mean weight. The bilirubin level of the rats treated with mercury is significantly higher ($P < 0.05$) than the rats in the control group while there was no statistically significant difference ($P > 0.05$) between the rats in the control group and the rats treated with mercury and ginger. The aspartate aminotransaminase level, alanine aminotransferase level and alkaline phosphatase level are significantly lower ($P < 0.05$) in the rats of the control group than both the rats treated with mercury only and the ones treated with mercury and ginger. These were lower in the rats treated with ginger than the rats treated with mercuric chloride alone. These reduction is however not statistically significant and it presents that these could be dosage related.

These results indicate that mercuric chloride is hepatotoxic and that *zingiber officinale* has a protective effect on this hepatotoxicity.

Key words: Bilirubin, aspartate aminotransaminase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase.

RESUMEN:

Esta investigación tiene por objeto la investigación de los efectos hepatotóxicos de cloruro de mercurio y los efectos de la *zingiber officinale* sobre esta hepatotoxicidad. Éstas, se llevaron a cabo a través de la estimación de las pruebas de función hepática. Quince ratas wistar adultas fueron utilizados para la investigación experimental. Las ratas se dividieron en tres grupos: grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Los Animales en el grupo 1 sirvieron de grupo de control. Grupo 2 consta de ratas a las que se administró cloruro de mercurio (5mg/kg peso corporal) mediante inyección intraperitoneal. El grupo consta de tres ratas a las que se administró cloruro de mercurio (5 mg / kg de peso corporal) mediante inyección intraperitoneal y fueron alimentadas con la dieta suplementada con jengibre. El período experimental duró veinte días. Las ratas fueron sacrificados a los veinte días después de un periodo de ayuno de doce horas. Las muestras de sangre fueron recogidas por punción cardiaca y se colocaron en frascos debidamente etiquetados para los diferentes ensayos.

Los datos obtenidos se analizaron mediante la prueba t de student. Se obtuvo la media y la desviación estándar. Hubo un aumento en el peso de las ratas en el grupo control. Hubo una disminución en el peso medio de las ratas tratadas con mercurio sólo mientras que en las ratas tratadas con el mercurio y el jengibre, hubo un aumento en el peso medio. El nivel de bilirrubina de las ratas tratadas con mercurio es significativamente mayor ($P < 0.05$) que las ratas en el grupo control, mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas ($P > 0,05$) entre las ratas en el grupo control y las ratas tratadas con mercurio y Ginger. El nivel de aspartato aminotransaminasa, la alanina aminotransferasa y el nivel de fosfatasa alcalina fueron significativamente más bajos ($P < 0.05$) en las ratas del grupo de control que en las ratas tratadas con mercurio y sólo los tratados con el mercurio y el jengibre. Estos fueron menores en las ratas tratadas con jengibre que en las ratas tratadas con cloruro de mercurio solo. Esta reducción sin embargo, no fue estadísticamente significativa y se podría relacionar con la dosis.

Estos resultados indican que el cloruro de mercurio es hepatotóxico y que *zingiber officinale* tiene un efecto protector sobre su hepatotoxicidad.

Palabras clave: Bilirrubina, aspartato aminotransaminase, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina.

INTRODUCTION

Mercury intoxication has been a public health problem for many decades¹. Consideration of the role of environmental factors in determining susceptibility to mercury has recently been renewed by evidence from epidemiologic studies in the Amazon², the Republic of the Seychelles³ and the Faroe Islands⁴. Although many of these populations have been exposed to similar doses of mercury through the consumption of fish and seafood, some populations have experienced subsequent neurotoxic effects, whereas others have not⁵. Since the epidemic mercury poisoning from contaminated fish consumption in Minamata, Japan in the late 50s^{6, 7}, mercury has been one of the most dramatic and best documented examples of bio-accumulation of toxins in the environment, particularly in the aquatic food chain⁸.

The body accumulates ingested amounts of mercury in the kidney, brain, liver and other tissue including the hair⁹. Elemental mercury and its metabolites have the toxic effect of denaturing biological protein, inhibiting enzyme and interrupting membrane transport and the uptake and the release of neurotransmitters. Rarely, significant exposure to mercury can cause acrodynia or "pink disease", involving a pink rash on the extremities, paresthesias and pain¹⁰.

Mercury is absorbed throughout the intestine and absorption is possible through most biologic membranes¹¹⁻¹² such as albumin and other sulfur-containing proteins¹³⁻¹⁴. Mercury recycles through the enterohepatic system in adults^{12, 15} and is excreted primarily in the feces¹⁶. Various works had been carried out on the effects of nutrients on transport, distribution and retention of mercury and on the overall effects of mercury on the metabolism of protein, carbohydrates, lipids and other metabolites¹⁷⁻²⁰.

zingiber officinale, commonly called ginger, is a large, fleshy rhizome which in fresh state has a characteristic staghorn-like appearance. The leaves are occasionally used for flavouring²¹. The main constituents of ginger include volatile oil (bisabolene, cineol, phellandrene, citral, borned, citronellol, geranial linalool, limonene, zingiberol, zingiberene, camphene), oleoresin (gingerol, shogol), phenol (gingeol and zingerone), proteolytic enzymes (zingibain), vitamin B6, vitamin C, calcium, magnesium, phosphorus, potassium, linoleic acid²². The pungency and aroma of ginger are because of the gingerol and volatile oil respectively²¹.

Ginger is economically valuable as spices and perfumes. It is consumed in many parts of the world either as a bulk (raw or cooked) or added to meal. However, cooked ginger will have an increased pungency but decreased freshness²³. Ginger tea, prepared by cooking slices of fresh ginger for a few minutes is a spicy and healthy drink enjoyed in hot tropic climates (Indonesia) and in the chill Himalayas²⁴.

The root is used to stimulate blood flow to the extremities in cases of blood circulation problems, chilblains or muscle cramps. For fever, it is used to promote perspiration. It increases gastric secretions and is useful in slow or difficult digestion, flatulence and colic. A gargle made with an infusion alleviates sore throat. Ginger is also useful in alleviating menstrual cramps. It is useful in colds, flu and other infectious diseases and also in alleviation of nausea, vomiting of motion sickness²⁵

Many researchers have different opinions as regards with the adverse effects of ginger. Food and drug agency classify it as generally recognized as safe. However in large doses, ginger may cause gastrointestinal distress in some individuals, particularly if ingested on an empty stomach. Large doses also have the potential of causing CNS depression and cardiac disturbances.

Liver function tests serve as diagnostic aids when a metabolic process has been disturbed. These include bilirubin test, alkaline phosphatase test, aspartate aminotransferase test and alanine aminotransferase test. For bilirubin estimation, the method described by Jendrassik et al.²⁶ and Sherlock²⁷ was used, for alanine transaminase (ALT) estimation the method described by Reitman et al.²⁸ and Schmidt et al.²⁹ was used, for aspartate transaminase (AST) estimation, the method described by Reitman et al.²⁸ used and for alkaline phosphatase (ALP) estimation the method described by Rec. GSCC (DGKC)³⁰ was used.

This research is aimed at investigating the hepatotoxic effect of mercury chloride and effects of *zingiber officinale* on this hepatotoxicity. These were carried out via estimation of liver function tests.

MATERIALS AND METHOD

zingiber officinale: this was bought from Adazi Ani market, dried and then chopped and mixed with the rat chow in a ratio of 1:9 by weight.

Experimental animals: fifteen adult wistar rats whose weights ranged between 168 and 262g before the experiment and between 127 and 268 at the end of the experiment, obtained from the animal house of Madonna University, Elele campus, Rivers State, Nigeria were used for the experimental investigations. The animals were allowed to acclimatize for two weeks fed with normal rat chow and tap water ad libitum before the experiment took off. They were grouped into three in a ratio of five rats to a cage and labeled group 1, 2 and 3 respectively. Animals in group 1 served as control, administered normal saline according to the body weight and normal rat chow throughout the period of the experiment. Group 2 consists of rats administered with mercuric chloride (5mg/kg body weight) through intraperitoneal injection and fed with normal rat chow. Group three consists of rats administered with mercuric chloride (5mg/ kg body weight) through intraperitoneal injection and fed with diet supplemented with 10% ginger throughout the experimental period. The experimental period lasted for twenty days.

Collection of blood samples: the rats were sacrificed on the twentieth day after being starved for twelve hours. The rats put in chloroform and the blood samples collected by cardiac puncture and placed in appropriately labeled bottles for the various assays for bilirubin test, alkaline phosphatase test, aspartate aminotransferase test and alanine aminotransferase test.

Statistical analysis: the data obtained was analyzed using the students' t-test distribution. Means of the data was obtained and recorded as mean \pm standard deviation. Values were statistically significant when probability is less than 0.05 ($P < 0.05$).

RESULTS

Table 1: showing weight changes and the various hepatic function levels in the various groups

Group Treatment	Control	Mercury only	Mercury+Ginger
Weight change (g)	43.00 \pm 14.50	-30.00 \pm 10.62	26.50 \pm 7.85
Bilirubin (μ mol/L)	1.96 \pm 5.56	9.40 \pm 16.48*	2.29 \pm 0.66
AST (U/L)	0.48 \pm 0.25	0.89 \pm 0.09*	0.71 \pm 0.26*
ALT(U/L)	0.65 \pm 0.41	0.91 \pm 0.22*	0.90 \pm 0.04*
ALP(U/L)	121.12 \pm 46.44	165.60 \pm 43.27*	150.88 \pm 5.20*

* $P < 0.05$ = statistically significant

From the table above, there was an increase in the weight of the rats in the control group. There was a decrease in the mean weight of the rats treated with mercury only while in the rats treated with mercury and ginger, there was an increase in the mean weight. The bilirubin level of the rats treated with mercury is significantly higher ($P < 0.05$) than the rats in the control group while there was no statistically significant difference ($P > 0.05$) between the rats in the control group and the rats treated with mercury and ginger.

The aspartate aminotransaminase (AST) level in the rats of the control group is significantly lower ($P < 0.05$) in the rats of the control group than both the rats treated with mercury only and the ones treated with mercury and ginger. However AST level of the rats treated with mercury and ginger is lower than those treated with mercury only.

The alanine aminotransferase (ALT) level in the rats of the control group is significantly lower ($P < 0.05$) in the rats of the control group than both the rats treated with mercury only and the ones treated with mercury and ginger. However ALT level of the rats treated with mercury and ginger is lower than those treated with mercury only.

The alkaline phosphatase (ALP) level in the rats of the control group is significantly lower ($P < 0.05$) in the rats of the control

group than both the rats treated with mercury only and the ones treated with mercury and ginger. However ALP level of the rats treated with mercury and ginger is lower than those treated with mercury only.

DISCUSSION

The loss in the mean weight of the rats treated with mercury shows that toxicity must have been induced in the rats which led to loss appetite, decrease in food consumption and weight loss. This conforms to the previous report (31)

The higher bilirubin level in the rats treated with mercuric chloride shows that mercuric chloride is highly toxic to the liver functions. This increase in bilirubin concentration in the serum indicate that bile is not being excreted and/or that too much hemoglobin is being destroyed and/or that the liver is not actively treating the hemoglobin it is receiving (32) and could therefore lead to jaundice. This is, however, subject to further research. The reduction in bilirubin level observed in rats treated with mercuric chloride and supplemented with ginger indicates that ginger has a protective action on mercuric chloride induced hepatotoxicity in general and on the high bilirubin level induced by the toxicity in particular.

The raised aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase levels in the rats treated with mercuric chloride further indicate mercuric chloride-induced hepatotoxicity. There are observed reductions in the rats supplemented with ginger. The effects of ginger in alleviating this condition could be related to dosage and/or long term administration. This is, however, subject to further study.

REFERENCES

1. World Health Organization. Methyl mercury. *Environ Health Crit* 1990; 101:144
2. Lodenius M. and Malm O. Mercury in the Amazon. *Rev Environ Contam Toxicol* 1998; 157:25-52.
3. Myers GJ, Davidson PW, Shamlaye CF, Axtell C, Cernichiari E, Choisy O, Choi A, Cox C, Clarkson TW. Effects of prenatal methyl mercury exposure from a high fish diet on developmental milestones in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology* 1997; 18:819-830.
4. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sorensen N, Dahl R, Jorgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19:417-428.
5. Myers GJ and Davidson PW. Prenatal methylmercury exposure and children-neurologic, developmental and behavioral research. *Environ Health Perspect* 1998; 106(suppl 3):841-847.
6. Tsubaki T and Irukayama K. Minamata Disease: Methylmercury poisoning in Minamata and Niigata, Japan. Amsterdam: Elsevier, 1977; 281.
7. Weiss B. Long ago and far away: a retrospective on the implications of Minamata. *Neurotoxicology* 1996; 17:257-263.
8. Boudou A and Ribeyre F. Mercury in the food web: accumulation and transfer mechanisms. *Metal Ions Biol System* 1997; 34:289-319.
9. Kojima S, Shimada H, Kiyozumi M. Comparative effects of chelating agents on distribution, excretion and renal toxicity of inorganic mercury in rats. *Res Commun Chem. Pathol Pharmacol* 1989; 64:471-484.
10. Katzung GB. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9th Edition. McGraw Hill Company, New York. 2004; 970-981.
11. Clarkson TW. The pharmacology of mercury compounds. *Ann Rev Pharmacol* 1972; 12:375-406.
12. Norseth T and Clarkson TW. Intestinal transport of ²⁰³Hg-labelled methyl mercury chloride. Role of biotransformation in rats. *Arch Environ Health* 1971; 22:568-577.
13. Yasutake A, Hirayama K, Inoue M. Interaction of methyl mercury compounds with albumin. *Arch Toxicol* 1990; 64:639-643.
14. Cambar J, Boudou A, Hocquellet P, Faugere JG. Mercury fixation in different subfractions of human serum albumin separated by polyacrilamide gel electrophoresis. *Eur J Toxicol Environ Hyg* 1975; 8:201-204.
15. Norseth T. Biliary excretion and intestinal reabsorption of mercury in rats after injection of methyl mercuric chloride. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973; 33:280-288.
16. Rowland IR, Robinson RD, Doherty RA. Effects of diets on mercury metabolism and excretion in mice given methylmercury: role of gut flora. *Arch Environ Health* 1984; 39:401-408.

17. Menon NK and Lopez RR. The effects of mild congenital methylmercury intoxication on the metabolism of 3-hydroxybutyrate and glucose in the brains of suckling rats. *Neurotoxicology* 1985; 6:55-61.
18. Gill TS, Tewari H, Pande J. Use of the fish enzyme system in monitoring water quality: effects of mercury on tissue enzymes. *Comp Biochem Physiol C* 1990; 97:287-292.
19. Kutznetsov DA. Paradoxical effects of methyl mercury on mitochondrial protein synthesis in mouse brain tissue. *Neurochem Res* 1987; 12:751-753.
20. Aschner M, Mullaney KJ, Wagoner D, Lash LH, Kimelberg HK. Intracellular glutathione (GSH) and methyl mercuric chloride (MeHgCl)-induced amino acid release neonatal rat primary astrocytes cultures. *Brain Res* 1994; 664:133-140.
21. Kikuzaki H, Kawasaki Y, Nakatani N. Structure of antioxidativa compounds of ginger. *ACS symposium series* 1994; 547:237-243.
22. Kikuzaki H and Nakatani N. Antioxidant effects of some ginger constituents. *Journal of food science* 1993; 58 (6): 1407-1410.
23. Safra E.J. and Yeshua I. The new encyclopedia Britannica; 15th edition, Encyclopedia Inc 2003; 5:271.
24. Lee IK and Ahn SY. The antioxidant activity of gingerol. *Korean Journal of food science and technology* 1985; 17 (2): 55-59.
25. Gomez R.A. Amazing power of healing plant. 2nd edition. Inter-American Division Publishing Association USA 2003; 234-235.
26. Jendrassik L, Grof P. Vereinfachte, Photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins. *Biochem Z.* 1938; 297: 81-89.
27. Sherlock S. Liver disease. Churchill, London 1951; 204.
28. Reitman S, Frankel S. Calorimetric method for glutamic- pyruvic transaminase and glutamic-oxaloacetic transaminase. *Am J Clin Path* 1957; 28: 56-70.
29. Schmidt E, Schmidt FW. Determination of serum GOT and GPT. *Enzym Biol Clin.* 1963;3:1-3.
30. Rec. Gscc (DGKC). Optimised standard colorimetric methods. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry.* 1972; 10:182.
31. American Petroleum Institute. The toxicity of lead. Medical report No. EA7102 Washington D.C. 1981.
32. Devlin T.M. Textbook of biochemistry with clinical correlations. 5th edition. Wiley-Liss Publishers, New York 2002.

Comment of the reviewer Maxim V Trushin PhD. Laboratory of Pathogenesis. Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics. Russian Academy of Sciences. Kazan Russia

This is an actual research because mercury contamination of food is a serious problem. Therefore, it is important to find cheap and safe agents with detoxification features.

Taking into account anti-inflammatory and detoxification features of *zingiber officinale*, once can conclude that this herb may be useful.

Comment of the reviewer Erhan Süleymanoglu PhD. G.U.E.F., Department of Pharmaceutical Chemistry, Gazi University. Gazi Mahallesi, Ankara. Turkey

Heavy metals induce various disturbances including increase in concentration of serum disease specific markers in predisposed humans. On the other hand, the mechanisms by which metals induce cellular injury are poorly understood and show cell type specificities. This suggests that certain regions of the particular organ possess selectivity to certain metals.

This could have resulted from the localization of molecular targets in certain cell populations and of binding ligands that deliver

metals to cellular targets. The effects of HgCl₂ on various organs, and more particularly its role in immunity and in inducing apoptosis is now well-established. Since its effects generally depends on rat strain used, consideration of animal models is important. Current report describes the HgCl₂-induced hepatotoxicity in adult wistar rats, as determined by liver function tests. The decrease in mean weight of the rats, the raised levels of bilirubin, as well as increased concentration of clinically important enzymes are the main parameters used for assessment of its toxicity. The protective effects of ginger are discussed in terms of dose dependent reasoning. This item, however, is worth investigating further. The present preliminary report serves as a good starting point for this and could be published.

**Received November 1, 2007. Received reviewed November 30
Published December 31, 2007**



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



GAUCHER'S DISEASE: A RARE CAUSE OF FANCONI SYNDROME?

Musso CG* **, Reynaldi J*, Navarro M*, Vilas M* **,
Jáuregui R **, Imperiali N*, Algranati L*

*Nephrology Department **Centro Médico Agustín Rocca Hospital Italiano de
Buenos Aires - Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:46-49

[Comment of the reviewer Ramón Díaz-Alersi MD.](#) Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

[Comment of the reviewer Abdias Hurtado Aréstegui MD.](#) Servicio de Nefrología. Hospital Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

ABSTRACT:

Gaucher's disease consists of a genetic autosomic recessive alteration that leads to a reduction in the acid glucosil-ceramide beta-glucosidase enzyme. This enzyme brakes the glucosilceramide, a substance from which many esphingo and glucolipids are synthesized. Even though the renal compromise is not frequent in Gaucher disease, proteinuria (in nephrotic range or not) and glomerulonephritis have been described in this illness.

Fanconi syndrome is charaterized by a dysfunction in the proximal tubular reabsorption. Among the etiologies of Fanconi syndrome there are many metabolic diseases, but no association has been described yet in the literature between Fanconi syndrome and Gaucher disease. We present the following case report where this association was observed.

Key words: Gaucher disease, Fanconi syndrome, tubulopathy

RESUMEN: ENFERMEDAD DE GAUCHER. UNA CAUSA INFRECUENTE DE SINDROME DE FANCONI?

La enfermedad de Gaucher es un trastorno genético autosómico recesivo generador de un déficit de la enzima lisosomal glucosilceramida-beta-glucosidasa ácida. Dicha enzima degrada la glucosilceramida, sustancia a partir de la cual se sintetizan muchos esfingo y glucolípidos. La falta de su degradación conduce a su almacenamiento en los macrófagos tisulares con las consiguientes complicaciones mecánicas y funcionales. El compromiso renal es infrecuente en esta enfermedad, pero cuando se presenta lo hace bajo la forma de proteinuria aislada o glomerulonefritis.

El síndrome de Fanconi consiste en la disfunción parcial o total de los túbulos proximales renales. Existen diversas entidades que pueden inducir este síndrome, pero no hay hasta ahora informes en la literatura que lo vinculen con la enfermedad de Gaucher. Presentamos un caso clínico en el cual se logró documentar dicha asociación.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher, síndrome de Fanconi, tubulopatía.

INTRODUCTION

Gaucher's disease so called after Phillippe Gaucher who described this entity in 1882, consists of a genetic autosomic recessive alteration that leads to a reduction in the acid glucosil-ceramide beta-glucosidase enzyme. This enzyme brakes the glucosilceramide, a substance from which many esphingo and glucolipids are synthesized¹⁻².

Even though the renal compromise is not frequent in Gaucher disease, proteinuria (in nephrotic range or not) and glomerulonephritis have been described in this illness³⁻⁴.

Fanconi syndrome is charaterized by a dysfunction in the proximal tubular reabsorption which leads to an augment in the excretion of phosphate, glucose, bicarbonate, amino-acids, not necessarily all together⁵.

Among the etiologies of Fanconi syndrome there are many metabolic diseases such as⁶: Wilson disease, cistinosis, galactosemia, glucogen storage, etc; chronic metal exposition: cadmium, lead, etc. ; situations of altered immunologic state: kidney transplant, interstitial nephritis, etc; and some drugs: old tetracycline, aminoglycoside, cisplatin, etc.

Since no association has been described yet in the literature between Fanconi syndrome and Gaucher disease, we present the following case report where this association was observed.

CASE REPORT:

Male patient, 61 years old who started to be evaluated due to a picture of generalized bone pain without any other symptomathology.

As a result of his initial evaluation he was diagnosed with a spleen and hepatic enlargement. A liver biopsy showed the presence of Gaucher disease (Gaucher's cells). An intravenous specific enzyme treatment based on imiglucerase was administered. This treatment achieved a significant reduction in the spleen and hepatic enlargement.

At the same time the above mentioned organ enlargement had been documented, a marked lumbar osteoporosis was detected in a densitometry, as well as low plasma phosphorus levels (1.8 mg/dl) in the setting of a high urinary excretion of sodium, potassium, phosphorus, calcium, magnesium, uric acid, and urea. No glucosuria and metabolic acidosis was detected (Tables I, and II).

	Case Reported Values	Normal Range
Natremia (mmol/l)	139	135-145
Kalemia (mmol/l)	4.1	3.5-5.5
Creatinemia (mg/dl)	1.3	0.6-1.3
Uremia (mg/dl)	20	20-50
Creatinine Clearance (ml-min)	81	80-120
Proteinuria (g/dia)	0.22	0 - 0.1
Uricemia (mg/dl)	3.4	2.5 -7.5
Calcemia (mg/dl)	9	8.5 -10.5
Phosphatemia (mg/dl)	1.8	2.5 - 4.5
Magnesemia (mg/dl)	2.2	1.9 - 2.5
Blood pH	7.36	7.36 - 7.44
Bicarbonatemia (mmol/l)	26	22 - 26

TABLE I: Biochemical Parameters

	Case Reported Values	Normal Range
EF Uric Ac (%)	24	8
EF Urea (%)	120	50
EF Mg (%)	8	3
EF Fosf (%)	37	20
EF Ca (%)	6.5	0.8
Calcium -Creatinine Ratio	0.42	0.08 - 0.16

TABLE II : Excretion markers

Based on the previously mentioned results, the presence of Fanconi syndrome was suspected, and due to his bone disease a monthly treatment was started using intravenous pamidronate. After this treatment he solved his bone pain and reduced, without normalizing it, his urinary calcium excretion (initial fractional excretion of calcium 6%, fractional excretion of calcium post-pamidronate infusion: 2.2%).

DISCUSSION

Gaucher disease prevails in around 1/1000 in Ashkenazi jews, while its prevalence is lower in other ethnic groups. This disease has three different clinical subtypes depending on its neurological damage². Type I is the most frequent one (99%), it usually appears with no neuropathy and shows liver and spleen enlargement affecting either children or adults³.

All patients have their bone marrow infiltrated by macrophages filled with lipid deposits: these cells are called Gaucher's cells². There exists bone resorption that leads to osteoporosis, spontaneous fractures and chronic pain.

At lung level there are alveolar, interstitial and pleural deposits which can lead to a *cor pulmonale*. Kidney compromise is infrequent in Gaucher disease, but when it is present, it consists of a mild proteinuria or glomerulonephritis⁴.

The diagnosis is based on genetic studies in order to define the abnormal alleles. Tests and imaging also contribute to it¹.

Regarding treatment it consists of symptomatic handling (analgesics) and substitutive enzyme therapy: recombinant imiglucerase¹.

Fanconi syndrome could cause alterations in the growth rate (children), osteomalacia (adults), water reabsorption (polyuria), hypokalemia, hypocalcemia, hypophosphatemia and tubular acidosis (type II) secondary to a reduced proximal reabsorption of sodium, potassium, bicarbonate, calcium, phosphate. Most of these patients have mild proteinuria.

Fanconi syndrome leads to urinary electrolyte loss which could be based on at least one of the three following physiological mechanisms:

- altered cellular ATP (energy) production, which is the main one,
- altered membrane transporters
- altered cellular membrane permeability

The main diseases that run with this syndrome are: metabolic diseases, metal intoxication, drugs and some storage diseases such as the Fanconi-Bickel syndrome.

In this disease, the Fanconi syndrome, is produced as a consequence of the deposit of glucogen in the renal proximal tubule, interfering in the ATP generation. This syndrome is characterized by a mutation of the gene that codes the glucose 2 transporter. These patients present growing alterations, rickets, and liver and spleen enlargement⁵⁻⁶.

As far as we know there is no previous description in the literature of an association between Gaucher disease and Fanconi syndrome, and because of that we presented this case report where this association was observed.

Besides, since Gaucher disease is an storage disease, and it is known that some storage diseases are able to induced Fanconi syndrome through structural or functional compromise of the renal proximal tubules, perhaps Gaucher disease could occasionally induce this renal syndrome by the same mechanism.

CONCLUSION:

Gaucher disease can be associated with Fanconi syndrome, being perhaps this disease an infrequent cause of proximal renal tubular dysfunction.

REFERENCES

- 1.- Wyngaarden, Mc Govern M, Desnick R. Lysosomal storage diseases. In Bennett J, Plum F. (Eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. Saunders Company. 1996: 1095-1099
- 2.- Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Enfermedades por depósito lisosómico. In Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J.(Eds). Harrison . Principios de Medicina Interna. MADRID. MC GRAW HILL. 2002: 2665-2666
- 3.- Kumar V, Abbas A, Fausto N. Genetics Disorders. In Kumar V, Abbas A, Fausto N (Eds). Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2005;163-165
- 4.- Santoro D, Rosenbloom B, Cohen A. Gaucher disease with nephritic syndrome: Response to enzyme replacement therapy. American Journal of Kidney Disease. 2002: E4 1-4
- 5.- Brodehl J. Fanconi syndrome. In Cameron S, Davison A, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E. (Eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford. Oxford University Press. 1992: 723-140

6.- Fathallah-Shaykh S, Spitzer A. Fanconi Syndrome. In Fathallah-Shaykh S, Spitzer A (Eds). Philadelphia. Medicine World Medical Library. 2006: 70-75

Comment of the reviewer Ramón Díaz-Alersi MD. Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

This report presents an interesting association, not described yet in the literature, between two very infrequent entities: Gaucher disease and Fanconi syndrome. Gaucher disease is more frequent among Eastern Europe jews. In this group, Gaucher disease type I shows a frequency of about 1: 855.

Current standard diagnose test for Gaucher disease consist of the documentation of the glucocebrosidase enzyme activity in leucocytes, since it is less invasive test respect to the liver or bone marrow biopsy.

In this report, it was proposed a hypothesis for explaining the described association which deserves further analysis

Comment of the reviewer Abdias Hurtado Aréstegui MD. Servicio de Nefrología. Hospital Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

Even though evidence based medicine is mastering modern medicine, clinical case report is still the way for recognizing new entities, or new variant of old ones.

Musso et al. present a patient suffering from Gaucher disease type I, diagnosed by liver biopsy and ameliorated by enzymatic treatment.

In this report, the patient had bone compromise because of that he was treated with pamidronate, getting better his fractional excretion of calcium but not normalizing it. Bones are affected in almost all Gaucher patients (mainly in femur, humerus and vertebral bodies), inducing that significant pain.

It also can be found a diminishing of the bone mineral density when compared to healthy age and sex matched adults¹

Besides, this patient presented hypophosphatemia with an elevated fractional excretion of phosphorus. In order to interpret better this finding, the renal threshold for renal phosphorus reabsorption normalized by glomerular filtration (TmP) should be taken into account: fractional reabsorption of phosphorus (1- urinary phosphous excretion: creatinine excretion)². TmP normal range is 2.5 - 4.2 mg/dl. In a hypophosphatemic patient, a low fractional excretion of phosphorus is an adequate one (extrarenal hypophosphatemia: gastrointestinal loss or intracellular shift). Conversely, in the same setting a high fractional excretion of phosphorus evokes a Fanconi syndrome, primary hyperparathyroidism, hypophosphatemia linked to chromosome X, dominant autosomic hypophosphatemic rickets or oncogenic osteomalacia). Since the above described patient also presented a high fractional excretion of magnesium and uric acid, a Fanconi syndrome was suspected.

This report should stimulate the detection of more cases like this, as well as to learn more regarding its physiopathology.

References:

- 1.- Pastores G, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type 1 Gaucher disease. *J Bone Min Res.* 1997;11: 1801-1807.
 - 2.- Amanzadeh J, Reilly RF Jr: Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2:136-48.
-

Received January 24, 2007. Received reviewed September 17, 2007
Published October 15, 2007.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:


ENFERMEDAD DE GAUCHER: UNA CAUSA INFRECUENTE DE SÍNDROME DE FANCONI ?

Musso CG* **, Reynaldi J*, Navarro M*, Vilas M* **,
Jáuregui R **, Imperiali N*, Algranati L*

*Servicio de Nefrología y **Centro Médico Agustín Rocca Hospital Italiano de
Buenos Aires - Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:50-54

[Comentario del revisor Dr. Ramón Díaz-Alersi.](#) Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

[Comentario del revisor Abdías Hurtado Aréstegui MD.](#) Servicio de Nefrología. Hospital Arzobispo Loayza. Universidad
Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

RESUMEN:

La enfermedad de Gaucher es un trastorno genético autosómico recesivo generador de un déficit de la enzima lisosomal glucosilceramida-beta-glucosidasa ácida. Dicha enzima degrada la glucosilceramida, sustancia a partir de la cual se sintetizan muchos esfingo y glucolípidos. La falta de su degradación conduce a su almacenamiento en los macrófagos tisulares con las consiguientes complicaciones mecánicas y funcionales. El compromiso renal es infrecuente en esta enfermedad, pero cuando se presenta lo hace bajo la forma de proteinuria aislada o glomerulonefritis.

El síndrome de Fanconi consiste en la disfunción parcial o total de los túbulos proximales renales. Existen diversas entidades que pueden inducir este síndrome, pero no hay hasta ahora informes en la literatura que lo vinculen con la enfermedad de Gaucher.

Presentamos un caso clínico en el cual se logró documentar dicha asociación.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher, síndrome de Fanconi, tubulopatía.

ABSTRACT: GAUCHER'S DISEASE: A RARE CAUSE OF FANCONI SYNDROME?

Gaucher's disease consists of a genetic autosomic recessive alteration that leads to a reduction in the acid glucosil-ceramide beta-glucosidase enzyme. This enzyme brakes the glucosilceramide, a substance from which many esphingo and glucolipids are synthesized. Even though the renal compromise is not frequent in Gaucher disease, proteinuria (in nephrotic range or not) and glomerulonephritis have been described in this illness.

Fanconi syndrome is charaterized by a dysfunction in the proximal tubular reabsorption. Among the etiologies of Fanconi syndrome there are many metabolic diseases, but no association has been described yet in the literature between Fanconi syndrome and Gaucher disease.

We present the following case report where this association was observed.

Key words: Gaucher disease, Fanconi syndrome, tubulopathy

INTRODUCCION

La enfermedad de Gaucher, llamada así en honor a Phillipe Gaucher, quien la describiese en 1882, consiste en un trastorno genético autosómico recesivo que acarrea como consecuencia el déficit de la enzima lisosomal glucosilceramida-beta-glucosidasa ácida. Dicha enzima degrada la glucosilceramida, sustancia a partir de la cual se sintetizan muchos esfingo y glucolípidos. La falta de su degradación conduce al almacenamiento de la misma en los macrófagos tisulares con las consiguientes complicaciones mecánicas y funcionales principalmente en los órganos del sistema retículo endotelial¹⁻².

El compromiso renal es infrecuente en la enfermedad de Gaucher, pero cuando se presenta lo hace bajo la forma de proteinuria aislada o glomerulonefritis³⁻⁴.

El síndrome de Fanconi consiste en la disfunción parcial o total de los túbulos proximales renales. Dicha disfunción puede conducir a una excesiva excreción urinaria de diversas sustancias tales como sodio, fosfato, glucosa, bicarbonato, etc. La pérdida puede involucrar a algunos de estos solutos o tan sólo a algunos de ellos⁵.

Entre las enfermedades potencialmente inductoras de síndrome de Fanconi se encuentran⁶: enfermedades metabólicas: enfermedad de Wilson, cistinosis, galactosemia, etc; exposición a metales pesados: cadmio, plomo, etc.; estados de alteración inmunológica: nefritis intersticial, trasplante renal, etc. y algunos fármacos: tetraciclinas caducas, aminoglucósidos, cisplatino, etc.

Dado que no existe en la literatura una descripción de una asociación entre síndrome de Fanconi y enfermedad de Gaucher, presentamos el siguiente caso clínico en el cual dicha asociación fue documentada.

CASO CLÍNICO:

Paciente de sexo masculino, 61 años de edad que comenzó a ser estudiado a raíz de dolores óseos generalizados, sin otra sintomatología acompañante.

Como resultado de su evaluación se le detectó una hepato-esplenomegalia que motivó la realización de una biopsia hepática, la cual permitió el diagnóstico de enfermedad de Gaucher, por la documentación de sus típicos macrófagos cargados de lípidos (células de Gaucher). Se inició entonces tratamiento enzimático específico: imiglicerasa endovenosa, tras el cual logró una progresiva y significativa reducción de su hepato-esplenomegalia.

Concomitantemente con el hallazgo de su visceromegalia se documentó una marcada osteoporosis lumbar en una densitometría ósea, así como hipofosfatemia (1.8 mg/dl), en el contexto de una alta excreción urinaria de sodio, potasio, fósforo, calcio, magnesio, ácido úrico y urea, sin presentar sin embargo ni glucosuria ni acidosis metabólica (Tablas I y II).

	Valores reportados	Rango Normal
Natremia (mmol/l)	139	135-145
Kalemia (mmol/l)	4.1	3.5-5.5
Creatinemia (mg/dl)	1.3	0.6-1.3
Uremia (mg/dl)	20	20-50
Aclaramiento de Creatinina (ml-min)	81	80-120
Proteinuria (g/día)	0.22	0 - 0.1
Uricemia (mg/dl)	3.4	2.5 -7.5
Calcemia (mg/dl)	9	8.5 -10.5
Fosfatemia (mg/dl)	1.8	2.5 - 4.5
Magnesemia (mg/dl)	2.2	1.9 - 2.5
pH plasmático	7.36	7.36 - 7.44
Bicarbonatemia (mmol/l)	26	22 - 26

TABLA I: Parámetros Bioquímicos

	Valores Reportados	Rango Normal
EF Uric Ac (%)	24	8
EF Urea (%)	120	50
EF Mg (%)	8	3
EF Fosf (%)	37	20
EFCa (%)	6.5	0.8
Cociente Calcio -Creatinina	0.42	0.08 - 0.16

TABLA II : Marcadores de excreción urinaria

Con estos hallazgos se realizó diagnóstico de síndrome de Fanconi, y a raíz de su marcada osteopatía se inició tratamiento con pamidronato intravenoso mensual. Dicha terapéutica resolvió sus dolores óseos y redujo su excreción urinaria de calcio sin normalizarla (excreción fraccional de calcio inicial: 6% vs excreción fraccional de calcio post-pamidronato: 2.2%).

DISCUSIÓN

La enfermedad de Gaucher posee una prevalencia de 1/1000 en judíos Ashkenazi, mientras que dicha prevalencia disminuye significativamente en la población general. Esta entidad posee tres subtipos clínicos en función del daño neurológico que presente². El subtipo I es el más frecuente (99%), y cursa usualmente sin neuropatía y con hepato-esplenomegalia, pudiendo hallarse tanto en niños como en adultos³.

En esta entidad es característica la presencia de infiltración de la médula ósea por macrófagos cargados de lípidos (células de Gaucher)². Existe también marcada remodelación ósea, que puede conducir a osteoporosis, fracturas y dolores crónicos.

A nivel pulmonar, se constatan depósitos alveolares, intersticiales y pleurales, todos cambios que en suma pueden generar cor pulmonale.

El compromiso renal es infrecuente, pero cuando se presenta lo hace bajo la forma de proteinuria aislada o glomerulonefritis⁴.

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en estudios genéticos (detección de los alelos anormales), aunque también contribuyen al mismo los análisis de laboratorio y estudios por imágenes¹.

El tratamiento de la enfermedad de Gaucher consiste en el manejo sintomático del dolor óseo (analgésicos) y la terapia enzimática de sustitución a base de imiglucerasa recombinante¹.

El síndrome de Fanconi consiste en una disfunción parcial o total de los túbulos proximales renales. Dicha disfunción puede conducir a una excesiva excreción urinaria de diversos solutos tales como sodio, potasio, aminoácidos, fosfato, calcio, glucosa, bicarbonato, etc., pudiendo entonces causar trastornos hidroelectrolíticos, acidosis tubular tipo II, retardo en el crecimiento, raquitismo (niños) u osteomalacia (adultos).

Tres son las principales alteraciones ultra-estructurales de los túmulos proximales que pueden conducir a la instalación de un síndrome de Fanconi:

- disfunción de transportadores de membrana,
- disturbios del metabolismo energético (reducción de la reserva de ATP),
- cambios en la permeabilidad de la membrana tubular.

Estas alteraciones pueden instalarse a nivel tubular proximal como consecuencia del accionar de diversas entidades: enfermedades genéticas, déficit electrolíticos, paraproteinemias, intoxicación por metales pesados, desórdenes autoinmunes, etc.

En algunas enfermedades por almacenamiento, tales como aquellas por acumulación del glucógeno, se ha reportado clásicamente asociación con síndrome de Fanconi. La entidad más característica en este sentido es el síndrome de Fanconi-Bikel, en el cual se postula que el depósito de glucógeno a nivel tubular interfiere con la generación de ATP, y por ende con el normal funcionamiento de las bombas del túbulo proximal. Es característica de este síndrome la mutación del gen que codifica el transportador de glucosa 2. Estos pacientes presentan alteraciones del crecimiento, raquitismo, y hepato-esplenomegalia⁵⁻⁶.

Hasta donde sabemos no hay descripciones previas en la literatura respecto de la asociación entre enfermedad de Gaucher y síndrome de Fanconi, y por dicho motivo presentamos este caso clínico donde precisamente esta asociación ha sido documentada.

Por otra parte, dado que la enfermedad de Gaucher es una enfermedad por acumulación (tesaurismosis), y que algunas de estas entidades pueden generar síndrome de Fanconi (por ejemplo Fanconi-Bikel), a través del compromiso estructural y/o funcional tubular proximal renal, podría postularse que la enfermedad de Gaucher podría ser inductora (por supuesto infrecuente) de este síndrome renal.

CONCLUSIÓN:

La enfermedad de Gaucher puede estar asociada a síndrome de Fanconi, pudiendo tal vez esta enfermedad ser una causa infrecuente de afección tubular renal proximal.

REFERENCIAS

- 1.- Wyngaarden, Mc Govern M, Desnick R. Lysosomal storage diseases. In Bennett J, Plum F. (Eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. Saunders Company. 1996: 1095-1099
- 2.- Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Enfermedades por depósito lisosómico. In Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J.(Eds). Harrison . Principios de Medicina Interna. MADRID. MC GRAW HILL. 2002: 2665-2666
- 3.- Kumar V, Abbas A, Fausto N. Genetics Disorders. In Kumar V, Abbas A, Fausto N (Eds). Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2005;163-165
- 4.- Santoro D, Rosenbloom B, Cohen A. Gaucher disease with nephritic syndrome: Response to enzyme replacement therapy. American Journal of Kidney Disease. 2002: E4 1-4
- 5.- Brodehl J. Fanconi syndrome. In Cameron S, Davison A, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E. (Eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford. Oxford University Press. 1992: 723-140
- 6.- Fathallah-Shaykh S, Spitzer A. Fanconi Syndrome. In Fathallah-Shaykh S, Spitzer A (Eds). Philadelphia. Medicine Wordl Medical Library. 2006: 70-75

Comentario del revisor Dr. Ramón Díaz-Alersi. Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

Interesante presentación de una asociación de síndromes altamente infrecuente y no descrita en la literatura. La enfermedad de Gaucher es una enfermedad relativamente rara en todo el mundo, salvo en los descendientes de judíos de Europa Oriental. Entre ellos la frecuencia del tipo I llega a 1 de cada 855 personas, siendo la frecuencia de portador de hasta de 1 de cada 15.

La prueba diagnóstica estándar actual es la medición de la actividad de la glucocebosidasa en leucocitos de sangre periférica, que ha desplazado a la biopsia hepática o de médula ósea por su menor agresividad. En esta ocasión, el diagnóstico ya vino dado por la biopsia hepática.

Se propone una hipótesis basada en la fisiopatología de ambos síndromes que lamentablemente no se desarrolla más a fondo.

Comentario del revisor Abdías Hurtado Aréstegui MD. Servicio de Nefrología. Hospital Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

En una época dominada por la medicina basada en evidencias, el reporte de casos clínicos continúa contribuyendo al conocimiento médico describiendo nuevas enfermedades, presentando aspectos novedosos de una patología conocida o mostrando la relación entre dos enfermedades no descrita previamente.

Musso y colaboradores presentan un paciente portador de enfermedad de Gaucher de tipo 1 con diagnóstico histológico y con respuesta favorable al tratamiento enzimático de reemplazo. Además, el paciente presentó alteraciones en la densitometría ósea de columna por lo que recibió pamidronato, con lo que disminuyó la excreción renal de calcio pero sin normalizarse. En esta enfermedad el compromiso esquelético se presenta en casi todos los pacientes, tanto desde el punto de vista clínico (crisis dolorosas) como radiológico (deformidad del fémur distal y lesiones líticas principalmente en fémur, humero, cuerpos vertebrales). También se encuentra una disminución de la densidad mineral ósea comparativamente con personas normales de la misma edad y sexo.¹

El paciente presentó hipofosfatemia acompañada de excreción fraccional de fósforo elevada, esta prueba sin embargo, no permite discriminar los factores que determinan la excreción renal de fosfato, por lo que se recomienda evaluar el "umbral renal de fosfato normalizado para la filtración glomerular" (TmP), que utiliza la reabsorción tubular de fosfato (1 – depuración PO4: depuración creatinina) y un nomograma². El rango normal de TmP es 2.5–4.2 mg/dl. En un paciente hipofosfatémico un resultado bajo indica una respuesta renal apropiada (pérdida gastrointestinal o redistribución intracelular). Un TmPi elevado indica un incremento en la excreción renal secundaria a las siguientes patologías: síndrome de Fanconi, mecanismos mediados por PTH, hipofosfatemia ligada a cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante u osteomalacia oncogénica.

Con todos estos hallazgos y por la presencia de una excreción fraccional elevada de magnesio y ácido úrico que indica disfunción tubular proximal, los autores plantean el diagnóstico de Síndrome de Fanconi. Este reporte debe despertar el interés para investigar esta asociación en un mayor número de pacientes e indagar sobre los mecanismos patológicos subyacentes.

Referencias:

- 1.- Pastores G, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type 1 Gaucher disease. *J Bone Min Res.* 1997;11: 1801-1807.
- 2.- Amanzadeh J, Reilly RF Jr: Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2:136-48.

Recibido 24 de enero de 2007. Recibido revisado 17 de Septiembre de 2007
Publicado 15 de Octubre de 2007



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:


EMBOLISMO DE LÍQUIDO AMNIÓTICO. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Silvia Maria Ferro Montes*, Roberto Guzmán Parrado**.

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:55-58

*Anestesiología y Reanimación y **Ginecostetricia
Hospital Docente Ginecostetrico Ramón González Coro.
Ciudad de la Habana, Cuba

[silviaferro @ infomed.sld.cu](mailto:silviaferro@infomed.sld.cu)

[Comentario del revisor Prof. Martín de Frutos Herranz.](#) Profesor de la Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad de Burgos. España.

[Comentario del revisor Mario Sebastiani MD PhD.](#) Servicio de Obstetricia. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

RESUMEN:

Se trata de una paciente de 33 años con embarazo a termino, que ingresa con pródromos y se envía a parto para inicio de labor de parto, durante el reconocimiento se encuentra dilatación de 7cm y se procede a romper membranas, observándose salida de líquido amniótico claro, y se envía a la paciente al cubículo a continuar el trabajo de parto, esta llega caminando y bruscamente presenta dolor agudo en el pecho, cayendo al suelo en parada cardiaca, se realiza cesárea y se obtiene neonato severamente deprimido. Fallece con el diagnóstico de embolismo de líquido amniótico corroborado por la necropsia.

Palabras clave: Embolismo, líquido amniótico, parada cardiaca, necropsia

ABSTRACT: We are presenting a case of 33 years old woman, who admitted in labour room with early labour. On vaginal examination she had seven centimeters of dilatation and artificial rupture of membranes was realized. A few minutes later she refers an acute chest pain and suddenly fainted, she had a cardiac arrest. An urgent caesarean section was performed and was obtained a very asphyxetic newborn. The patient died in theater and a diagnosis of an Embolism Amniotic fluid was confirmed by the necropsy.

Key words: Embolism Amniotic Fluid. Cardiac arrest. Necropsy.

INTRODUCCION

El embolismo por líquido amniótico es una letal complicación obstétrica que ocurre en una proporción de 1 x 8000 a 1 x 80.000 embarazos, y es la causa mas frecuente de muerte materna relacionada con el parto¹⁻².

Con una mortalidad materna de 61 % en mujeres afectadas, solo el 15% sobreviven sin complicaciones, aunque se plantean frecuentes secuelas neurológicas en las que sobreviven³, por lo que la entidad representa un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico. El pronto diagnóstico y tratamiento de esta devastadora condición puede representar la diferencia entre la vida y la muerte.

Es una condición catastrófica que ocurre durante el periparto.

Se reporto esta entidad por primera vez en 1926⁴, pero no fue reconocido hasta 1941 cuando Steines y Luschbaugh describieron elementos comunes en 8 autopsias de mujeres que fallecieron a causa de shock súbito durante el parto, y demostraron la presencia de células escamosas de origen fetal en el árbol vascular pulmonar de las madres. Aunque aparece en una proporción baja, cuando se presenta ocasiona una alta tasa de morbilidad, y la supervivencia materno fetal sin lesión alguna es rara.

La patogénesis es desconocida, se plantea una transferencia de sustancias vasoactivas procedentes de líquido amniótico a la circulación materna. Esto resulta en el desarrollo de hipoxemia, hipertensión pulmonar, hipertensión sistémica, todo de carácter agudo, resultando en una combinación de fallo cardiaco derecho e izquierdo⁵⁻⁸.

Se plantea en la patogénesis una teoría bifásica:

- Liberación de líquido amniótico y espasmo de la Arteria pulmonar
- Hipoxia, lesión del Ventrículo izquierdo (V I) y de los capilares pulmonares, fallo del VI y Síndrome de Distress respiratorio del adulto (SDRA)⁴⁻⁵.

Generalmente se presenta como un evento agudo e inesperado que lleva rápidamente al deterioro materno fetal y a la descompensación cardiopulmonar exigiendo del anestesiólogo y del equipo medico relacionado, la habilidad para hacer el mejor juicio clínico, así como instalar el tratamiento buscando reducir la morbilidad.

Causas de descompensación cardiopulmonar periparto

- Shock hemorrágico
- Placenta previa
- Atonia uterina
- Desprendimiento de placenta
- Ruptura uterina
- Preeclampsia
- Eclampsia y Síndrome de Hellp
- Bronco aspiración
- Anestesia Espinal total
- Embolismo pulmonar

Causas de fallo cardiaco agudo:

- Infarto del miocardio
- Cardiomiopatía
- Terapia toco lítica
- Enfermedad cardiaca valvular
- Hemorragia uterina
- Shock séptico
- Toxicidad por anestésicos locales

El colapso cardiovascular resulta primariamente de fallo ventricular izquierdo, aproximadamente el 86% de las pacientes que desarrollan embolismo por líquido amniótico mueren por shock cardiogenico. La mayoría de las pacientes que sobreviven al colapso cardiovascular inicial presentan después coagulación intravascular diseminada y distress respiratorio en el 25 al 50% de los casos, se observa hipotensión y convulsiones en el 10 al 30%, bradicardia fetal en el 17% y coagulopatias en el 12%.

El diagnostico se hace teniendo como base los signos y síntomas clínicos. La presencia de células escamosas no es patognomónico, pero ayuda en el diagnostico. Otros métodos a utilizar son el anticuerpo de antimucina, la coproforfirina Zn y el anticuerpo monoclonal TKAH-2, la que constituye una prueba diagnostica experimental prometedora⁷⁻⁸.

CASO CLINICO

Paciente de 33 años de edad, antecedentes de salud, con un parto anterior hace 10 años, y una edad gestacional de 39 semanas, acude por presentar contracciones. Es ingresada en la sala de cuidados perinatales con el diagnostico de pródromo de parto. Al día siguiente la paciente es enviada a la sala de parto con una dinámica establecida de 3 en 10 minutos, transcurre el trabajo de parto espontáneo, monitorización fetal normal y alrededor de las 6 horas la paciente refiere sentir deseos de pujar y es llevada a la mesa de reconocimiento y allí, se constata dilatación cervical de 7 cm., se realiza amiotomía con salida de líquido claro, se ausculta el foco el cual esta normal y se envía nuevamente al cubiculo donde se encontraba realizando la labor de parto, al llegar la paciente al cuarto refiere un intenso dolor en el pecho, tos y cae al suelo bruscamente, inmediatamente se le toman signos vitales y al no encontrárselos se llama a la guardia de anestesia que rápidamente llega y constata una paciente sin pulso, con cianosis y se procede a realizar las maniobras de resucitación, intubandose y llevándose al salón de operaciones para realizarle una cesárea de emergencia, extrayendo un neonato severamente deprimido con apgar 2-4-6, a los 15 minutos de iniciado el cuadro la paciente fallece con un patrón compatible con asistolia ventricular sin responder a las maniobras de reanimación.

Diagnostico anatomopatológico: Embolia de líquido amniótico con congestión pulmonar aguda bilateral de lóbulos inferiores. Presencia de lanugo y vermis caseoso.

DISCUSION

A pesar de la magnitud y trascendencia social que conlleva una muerte materna, constituye una tarea difícil de abordar ya que se está convencido de que los resultados representan un indicador muy fidedigno del estado de salud de la población femenina en edad fértil, constituyendo una preocupación a nivel mundial. Diariamente mueren unas 1600 mujeres en el mundo por complicaciones relacionadas al embarazo¹⁻².

En patología forense frecuentemente nos encontramos con autopsias de muerte súbita, en las que las lesiones que se observan son inespecíficas (edema pulmonar y/o cerebral), como únicos hallazgos macroscópicos y en ocasiones también microscópicos. La información clínica suele ser escasa, la muerte ocasionalmente ocurre sin testigos y el lugar del levantamiento aporta pocos datos científicos. Nos encontramos en la llamada autopsia blanca.

En la autopsia es primordial el estudio pormenorizado del útero, cervix, placenta y membranas. El diagnóstico definitivo se establece al demostrar la presencia de componentes de líquido amniótico en arterias y capilares pulmonares⁹.

Generalmente es fácil detectar estos componentes principales (escamas epiteliales, grasa del vermis caseoso, mucus del meconio), puede ser útil la utilización de luz polarizada para determinar la presencia de lanugo fetal y la realización de técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas, como queratinas de alto peso molecular, TKH-2, mucina derivada de meconio y líquido amniótico, Beta HCG y HPL o anígenos fetales.

La presencia de embolismo pulmonar de líquido amniótico, se ha demostrado en pacientes durante el periodo posparto sin clínica evidente, este hecho junto con la demostración experimental de la inocuidad de la administración de líquido amniótico en animales indican la falta de criterios diagnósticos específicos de este síndrome y la necesidad de una presentación clínica compatible⁷⁻⁹.

Las últimas investigaciones sugieren como mecanismo fisiopatológico una respuesta inmune materna frente a los anígenos fetales de tipo anafiláctico, anafilatoide mediada por el complemento. Este dato aporta posibles criterios diagnósticos adicionales, para poder establecer el embolismo de líquido amniótico (ELA) como causa de muerte.

Nischio y cols.¹⁰ identificaron niveles sericos de triptasa posmortem en un caso con diagnóstico histológico de ELA. mediante técnicas inmunohistoquímicas (triptasa) y morfométricas, demostrando un aumento de mastocitos pulmonares en los otros casos estudiados de muerte por ELA.

Rainio y cols.¹¹ plantean un caso de muerte súbita por ELA tras un accidente de tráfico y demuestran la activación de mastocitos en el pulmón mediante inmunotinción de mastocitos degranulados con triptasa.

Por lo que hemos revisado coincidimos que esta entidad no es de diagnóstico fácil por su forma de presentación, y si de una elevada mortalidad una vez que se presenta, lo que concuerda con nuestro caso, y que a veces no siempre el estudio anatomopatológico brinda una certeza para confirmar el diagnóstico, es por eso que cada día se emplean técnicas más complejas para correlacionar la clínica y la evidencia científica, factor importante a tener en cuenta en este tipo de complicaciones que se presentan en la práctica obstétrica.

REFERENCIAS

1. Barranco Ruiz F, Martos López J, Simón Martín A. Embolismo de líquido amniótico. Rev Colomb de Ginecol 2004; 13:13-19
2. Fletcher SJ. Amniotic fluid embolism. Can J Anesth 2001; 48: 829-830
3. Gilveston A. Amniotic fluid embolism. Contemporary Obstetric and Gynaecology 2000; 34: 53-62
4. Báez AA, Giraldez EM, Pon A. Crónica de una muerte no anunciada: un caso de embolismo por líquido amniótico. Rev. Cub Med intensiva y Emerg 2004; 13: 34-40
5. Aristizabal JF, Gómez A, López JF, Orrego LV. Factores que inciden el ingreso de las púerperas en la UCI. Rev. Colomb de Ginecol 2005; 56: 34-42
6. Dashow EE, Cottenil R, Benedetti TJ, et al. Amniotic fluid embolism. J Reprod Med 1989; 34: 660-666
7. Locksmith GJ. Amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol Clin North Am 1999; 26: 435-444
8. Carrillo Galindo A, Juárez Aspilcueta AA, Cruz Ortiz H. Embolia de líquido amniótico, como causa directa de muerte materna. Gac Méx. 2003; 139: 607-610
9. Molina Aguilar P, Concepción Martínez D, Gisbert M. Autopsia blanca. Patología forense 2004; 37: 69-82
10. Nischio H, Matsui K, Miyazaki T. A fetal case of amniotic fluid embolism with elevation of serum mast cell tryptase. Forensic Sci Int 2002; 126: 53-56

11. Rainio J, Penttil A. Amniotic fluid embolism of cause of death in a car accident-a case report. *Forensic Sci Int* 2003; 137: 231-234.

Comentario del revisor Prof. Martín de Frutos Herranz. Profesor de la Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad de Burgos. España.

Presentación de una complicación poco habitual, pero muy cruel, pues ocasiona con frecuencia el fallecimiento de mujeres jóvenes durante el parto. La realización de la necropsia es fundamental para poder determinar la causa de una muerte brusca en paciente sana.

Comentario del revisor Mario Sebastiani MD PhD. Servicio de Obstetricia. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

El artículo presentado muestra una de las situaciones más dramáticas que puede vivir una embarazada durante el curso de un embarazo y a su vez un obstetra durante al asistencia de un trabajo de parto. Se estima que la embolia de líquido amniótico (ELA) ocurre en uno de cada 8,000 a 80,000 embarazos, y la variabilidad de esta incidencia probablemente se deba a la falta de un diagnóstico de certeza frente a cuadros agudos de descompensación de una embarazada o de una puérpera, así como por la aparición de episodios clínicos no específicos que generalmente no cursan con la muerte de la embarazada y que son catalogados a veces como embolia de líquido amniótico y otras veces no. Registro y subregistro son una constante en esta patología¹.

Es una patología que cursa con una gran mortalidad materna la que se estima podría ser no inferior al 10 % de las causas totales. En dos series (272 pacientes informadas por Morgan²) y 41 pacientes informadas por Clark y col.³), el 61-86% de las pacientes sintomáticas cursaron con muerte materna. Estos últimos autores³ también informaron que en los casos en que hubo sobrevida en las pacientes sintomáticas, sólo el 15% permanecían neurológicamente intactas. La mortalidad fetal es superior al 60% de los casos.

Suele presentarse como un repentino e inesperado estado de shock, con repercusión cardiovascular. El síndrome ha sido asociado a varios signos y síntomas precursores. Morgan² notó que el síntoma de presentación más común era el distress respiratorio (51%), la hipotensión (27%), las coagulopatías (12%) y las convulsiones (10%). En las series informadas por Clark et al.³, las convulsiones y el distress respiratorio estaban presentes en aproximadamente 30% de las mujeres cuando la embolia de líquido amniótico ocurrió antes del parto. En el posparto, el síntoma inicial en el 54% de los casos fue una coagulopatía aislada que se manifestó como una hemorragia posparto.

Como se expresó anteriormente, el momento del periparto inmediato es cuando ocurren la mayoría de los casos. Sin embargo, se han informado ELA durante los abortos terapéuticos, así como en pacientes sin trabajo de parto en asociación con traumatismo abdominal, ruptura uterina o amnioinfusion intraparto³. Esencialmente el fluido amniótico puede ganar acceso a la circulación materna en cualquier momento durante el embarazo y resultar en esta grave complicación con sus secuelas.

Debido a que el diagnóstico final debe ser realizado en base a los aspectos clínicos y anatomopatológicos, resulta fundamental en los casos que cursan con muerte materna, que se extreme la posibilidad de contar con una autopsia a los efectos de identificar elementos fetales y líquido amniótico en la circulación pulmonar. En los aspectos medico legales lo que en un principio puede parecer costoso, a posteriori puede evitar demandas sumamente onerosas

Referencias:

1. Davies S. Amniotic fluid embolus: a review of the literature. *Can J Anaesth.* 2001;48:88-98.
 2. Morgan M. Amniotic fluid embolism. *Anaesthesia.* 1979;34:20-32.
 3. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(4 Pt 1):1158-67.
-

Recibido 4 de Julio de 2007.

Publicado 31 de Diciembre de 2007



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:


INMUNOTOLERANCIA EN TUMORES GASTROINTESTINALES: HLA-G E INDOLAMINA 2,3-DIOXIGENASA

Ana Sofía López González, *Carlos García-Girón, Mónica Cavia Sáiz,
*Ana López-Muñoz, *María García-González, María Jesús Coma del Corral,
**Pilar Muñiz Rodríguez

Unidad de Investigación y *Unidad de Oncología Médica. Hospital General Yagüe.
**Área de Bioquímica y Biología Molecular. Departamento de Biotecnología y Ciencia de los
Alimentos. Universidad de Burgos.
Burgos. España

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:59-65

Comentario del revisor Dr. Valentín del Villar Sordo. Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Soria.
Catedrático de Medicina de la Universidad de Valladolid. Soria. España

Comentario del revisor Dra. Beatriz Cuevas Ruiz. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Yagüe. Burgos.
España

Comentario del revisor Dra. Aitziber Echeverría Balda. Inmunóloga. Biología Celular y Molecular. Centro de Transfusión
Sanguínea de Navarra. España

ABSTRACT:

The expression of immunosuppressive molecules influences in the prognosis, metastasis appearance and cytostatic treatment response. Among these molecules, HLA-G and indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) are overexpressed in cancer, such as in gastrointestinal tumours, and they could contribute to its development. Their expression by tumor cells or by immune system cells facilitates that tumour cells escape from immune attack and could induce immunotolerance in other body sites, and also influence in treatment effectiveness. The knowledge of tolerogenic capacity of tumours helps not only in the understanding of cancer growth but also in developing new therapeutic approaches.

Key words: HLA-G, indoleamine 2,3-dioxygenase, tolerance, immunosuppressive.

RESUMEN:

La expresión de moléculas inmunosupresoras influye en el pronóstico, en la aparición de metástasis y en la respuesta al tratamiento con citostáticos. Entre éstas, se encuentran el HLA-G y la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que están sobreexpresadas en el cáncer, como en los tumores gastrointestinales, y contribuyen a su desarrollo. Su expresión por el propio tumor o por las células del sistema inmune facilita que las células tumorales escapen del ataque inmune y puedan inducir inmunotolerancia en otras zonas del cuerpo, o incluso influir en la eficacia del tratamiento. El entendimiento de la capacidad tolerogénica del tumor ayuda no sólo a comprender el cáncer sino también a desarrollar nuevos enfoques terapéuticos.

Palabras clave: HLA-G, indolamina 2,3-dioxigenasa, tolerancia, inmunosupresión.

INTRODUCCIÓN

Los tumores gastrointestinales constituyen el tipo de cáncer con mayor incidencia y tasa de mortalidad en todo el mundo. Tanto factores genéticos como medioambientales contribuyen al incremento en la morbilidad y mortalidad por estos tumores. El ataque del sistema inmune contra los tumores gastrointestinales se ha demostrado por la presencia de células T específicas de antígenos tumorales y de linfocitos infiltrantes en el tumor. Sin embargo, este ataque no se correlaciona con una respuesta antitumoral clínica. El escape al ataque inmune parece deberse a la inducción de fenómenos de tolerancia. No obstante, la tolerancia a tumores no es simplemente causada por una inmunosupresión global, ya que los tumores gastrointestinales no se desarrollan frecuentemente en pacientes inmunodeficientes, lo que sugiere que el tumor por sí mismo puede presentar propiedades inmunomoduladoras o tener la capacidad de escape inmune¹.

En la actualidad se han identificado varios mecanismos que podrían ser usados por las células tumorales para escapar del ataque inmune. Entre ellos está la pérdida del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I (en un 20% de las neoplasias colorrectales)², la expresión ectópica del MHC-I no clásico HLA-G, de indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO), de moléculas de apoptosis, como el ligando de FAS, o de citocinas inmunosupresoras, como TGF- β e IL-10. En los tumores gastrointestinales, se ha descrito mediante estudios clínicos e histológicos que el sistema inmune del huésped interactúa con el tumor. De hecho, las células dendríticas infiltrantes de tumor, las células asesinas naturales, las células T CD8⁺, los macrófagos y los eosinófilos se correlacionan directamente con el pronóstico en neoplasias colorrectales³.

HLA-G: ESTRUCTURA, EXPRESIÓN Y FUNCIÓN

El HLA-G es una molécula no clásica del complejo mayor de histocompatibilidad HLA de clase I que existe como cuatro isoformas unidas a membrana (HLA-G1, -G2, -G3 y -G4) y tres isoformas solubles (HLA-G5, -G6 y -G7), que son generadas por una eliminación alternativa de intrones de un único transcrito primario⁴ (Figura 1). El HLA-G se caracteriza por un bajo polimorfismo genómico de 15 alelos. El HLA-G1 es la isoforma que se ha estudiado más ampliamente. El HLA-G1 tiene una estructura similar a la de las moléculas clásicas de HLA de clase I, está constituida por una cadena pesada que contiene 3 dominios globulares extracelulares (α 1, α 2 y α 3) unidos de forma no covalente con una molécula de β -2 microglobulina y un nonapéptido. El dominio α 1 es común a todas las isoformas. Sin embargo, el HLA-G1 difiere de las moléculas clásicas de HLA de clase I por su lento transporte a la superficie celular y el lento recambio en la misma, debido a la cola intracitoplasmática truncada del HLA-G1⁵.

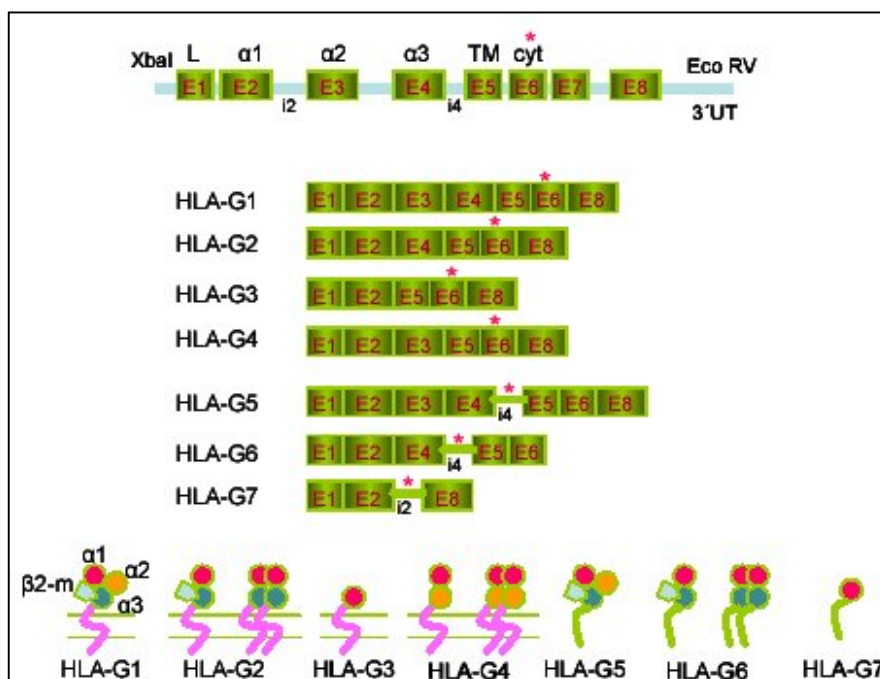


Figura 1: Diagrama esquemático de las isoformas transcritas de HLA-G unidas a membrana (G1-G4) e isoformas solubles (G5-G7). E1: secuencia líder; E2, E3 y E4: dominios externos α 1, α 2 y α 3; E5: dominio transmembranario; E6: dominio citoplasmático; E8: 3' región no transcrita; i2: intrón 2; i4: intrón 4; *: codón stop.

A diferencia de las moléculas clásicas de HLA-I, la expresión del HLA-G está normalmente restringida a tejidos inmunoprivilegiados como las células epiteliales del timo, la cornea, la membrana amniótica y citotrofoblastos extravillosos, donde ha sido asociada con la tolerancia materno-fetal. Los monocitos obtenidos de sangre periférica pueden expresar HLA-G *in vitro* al ser activados con IFN- γ e IL-10.

El HLA-G es una molécula relacionada con la tolerancia inmunológica, que ejerce su acción inhibitoria interactuando con tres receptores específicos en las células linfoides y mieloides: ILT2, ILT4 y KIR2DL4. El HLA-G presenta propiedades inhibitorias frente a las células efectoras más importantes del sistema inmune, impidiendo las reacciones inmunes a distintos niveles. Se ha

demostrado que tanto las formas unidas a membrana como las isoformas solubles pueden inhibir la citotoxicidad de las células asesinas naturales (NK), la proliferación alogénica de las células T CD4⁺, la citotoxicidad específica de antígeno de las células T CD8⁺ y dirigen el balance de citocinas hacia un predominio de las células tipo Th2⁶.

HLA-G EN TUMORES

En condiciones patológicas, el HLA-G puede expresarse por células tumorales⁷ y contribuir al desarrollo del tumor⁸. La presencia de HLA-G en células tumorales puede constituir una vía de escape al sistema inmune, como se ha visto en carcinomas de pulmón, linfomas cutáneos, tumores cerebrales, y melanoma entre otros. En cáncer colorrectal, existe controversia en cuanto a la expresión de HLA-G. Unos autores han demostrado su expresión en regiones de colon sano adyacente a lesiones cancerosas, así como en las propias células tumorales⁹; mientras que otros autores no han detectado dicha expresión¹⁰. En cáncer gástrico, se ha detectado la expresión de HLA-G aunque no se ha encontrado relación directa con la agresividad del tumor. Por otra parte, cabe destacar que el tratamiento con interferón en la inmunoterapia del cáncer puede tener efectos adversos ya que induce la expresión de HLA-G en el tumor⁷.

Las células tumorales podrían escapar al ataque inmune mediante varios mecanismos relacionados con el HLA-G, como el aumento de la expresión en superficie de HLA-G, la producción de HLA-G soluble ejerciendo una acción inmunosupresora a distancia¹¹; o bien podrían inducir la expresión de HLA-G en las células presentadoras capaces así de inducir inmunosupresión en cualquier zona del cuerpo. Por ejemplo, en tumores de pulmón se ha encontrado la presencia de células dendríticas en sangre periférica, que expresan HLA-G¹².

INDOLAMINA 2,3-DIOXIGENASA: METABOLISMO DEL TRIPTÓFANO, EXPRESIÓN Y FUNCIÓN

El triptófano es el aminoácido esencial más infrecuente y puede ser metabolizado por dos enzimas, la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO; EC 1.13.11.42) y la triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO; EC 1.13.11.11). La proteína IDO es una enzima inducible que cataliza la degradación oxidativa del triptófano al romper la unión del doble enlace en posición 2,3 en el anillo indólico, y da lugar a L-formil-quinurenina, que es rápidamente metabolizada a quinurenina. Esta última posteriormente se metaboliza a ácido 3-hidroxi-antranílico, y finalmente a ácido quinolínico. Los pasos finales de la vía de degradación de la quinurenina dependen de los tipos celulares. La enzima IDO es limitante en esta ruta de degradación del triptófano¹³. La otra enzima que cataboliza el triptófano es la triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), aunque se localiza principalmente en el hígado. Esta enzima parece ser constitutiva y ni se induce ni se regula por señales procedentes del sistema inmune, a diferencia de la IDO¹⁴.

La IDO puede expresarse en macrófagos, monocitos y células dendríticas tras la activación con diversas citocinas, fundamentalmente el IFN- γ ¹⁵. Otros tipos celulares, como fibroblastos, células endoteliales y algunas líneas celulares de tumores, también expresan IDO tras la exposición al IFN- γ ¹⁶. El IFN- γ es el inductor más importante de la IDO¹⁷. Otros compuestos como el LPS, las citocinas inflamatorias, IL-1 y el TNF- α 1, actúan sinérgicamente con el IFN- γ para inducir la expresión de la IDO *in vitro*. Recientemente, se ha descrito que la interacción entre las moléculas coestimuladoras B7-1/B7-2 (CD80/CD86) en células presentadoras de antígeno y la molécula CTLA-4 en células T constituye otra vía de inducción de la IDO¹⁸. Esta interacción no sólo es necesaria para inducir la expresión de la IDO, sino para que ésta sea funcionalmente activa¹⁵.

La activación de la IDO ha sido considerada inicialmente como parte de la defensa inmune innata contra virus, parásitos y bacterias¹³. Al catabolizar la degradación del triptófano, limita el crecimiento de estos patógenos retirando este aminoácido esencial del medio.

Distintos experimentos en modelos murinos han demostrado que esta enzima tiene un importante papel como agente tolerogénico, tanto en la tolerancia materno-fetal¹⁶ como en el escape inmune de células tumorales. La IDO puede suprimir la proliferación de las células T al limitar la disponibilidad de triptófano¹⁴. Sin embargo, el mecanismo por el cual la IDO ejerce sus funciones inmunoregulatorias no parece limitarse a una simple retirada de nutriente, ya que los metabolitos procedentes de la degradación del triptófano también tienen un papel en la regulación del sistema inmune¹⁸ y pueden ser tóxicos para los linfocitos T¹⁹.

IDO EN TUMORES

Las células tumorales pueden evadir la inmunidad anti-tumoral a través de la función inmunosupresora de la IDO. Por una parte, la IDO producida por las células tumorales puede inducir inmunosupresión en el tumor al suprimir la función y la proliferación de las células T dentro del tumor o mediante la limitación de la supervivencia de células T infiltrantes mediante metabolitos tóxicos del triptófano (Figura 2).

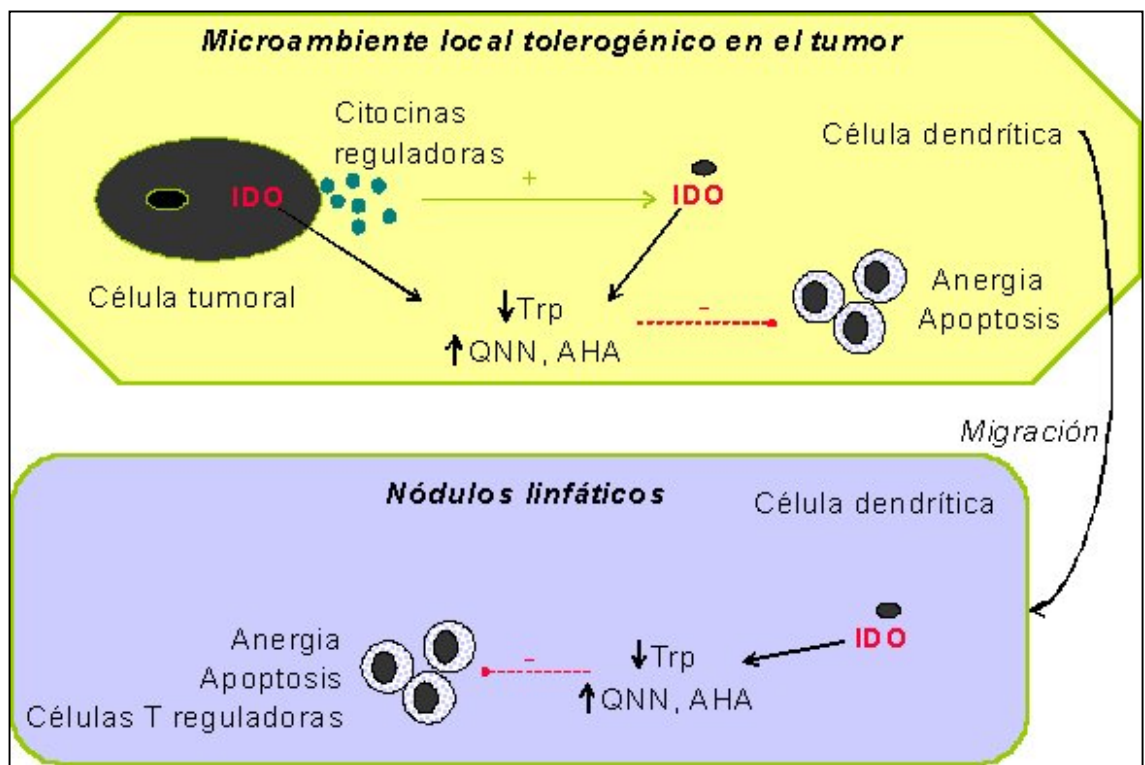


Figura 2: Esquema del efecto de la IDO en tumores y en nódulos linfáticos que drenan tumores. Las líneas verdes continuas significan activación y las líneas rosas punteadas significan inhibición.

Por otra parte, las células dendríticas del huésped que expresan IDO pueden presentar antígenos tumorales y migrar a nódulos linfáticos que drenan el tumor para presentar el antígeno a células T nativas²⁰. De esta forma, pueden inducir apoptosis o anergia en las células T, o bien pueden derivar a alguna de estas células a células T reguladoras o supresoras 14 (Figura 2). En células dendríticas infiltrantes de tumores colorrectales, la IDO participa en la inmunidad tumoral local²¹.

Se ha descrito la existencia de una subpoblación de células dendríticas plasmacitoides que expresan IDO y pueden producir inmunosupresión en los nódulos linfáticos de ratones que drenan tumores. Estas células plasmacitoides pueden suprimir la respuesta de las células T hacia antígenos presentados por ellas o por células presentadoras de antígenos que no sean inmunosupresoras¹⁵. La enzima IDO expresada por las células plasmacitoides en los nódulos linfáticos que drenan el tumor puede crear un microambiente donde se suprime de forma local la respuesta de las células T antitumorales.

RELACION ENTRE IDO Y HLA-G

El HLA-G y la IDO presentan propiedades comunes con respecto a la expresión, función y regulación. De hecho, en humanos la expresión de IDO y HLA-G se ha demostrado en placenta, en órganos trasplantados, y pueden ser expresadas ectópicamente por tumores²². En estas situaciones, tanto la IDO como el HLA-G tienen funciones comunes, ya que ambas contribuyen al mantenimiento de la tolerancia materno-fetal, a la aceptación del trasplante, así como al escape tumoral^{6, 14}.

Como se ha descrito anteriormente, la enzima IDO inhibe la proliferación de las células T. Así mismo, diversos estudios demuestran que el HLA-G presenta esta misma acción por mecanismos diferentes²³. El HLA-G5 soluble inhibe la proliferación de células T CD4⁺ alogénicas. Además, el HLA-G soluble inhibe la proliferación de células T alogénicas inducidas por células dendríticas humanas sin afectar a su diferenciación y maduración. Las células presentadoras de antígeno que expresan HLA-G1 también son capaces de inhibir a las células T CD4⁺. Recientemente, se ha demostrado que el HLA-G derivado de monocitos puede actuar como un potente inhibidor de la activación de células T CD4⁺ autólogas y puede estar implicado en el control de la activación de células T autoreactivas. Además, estas moléculas inmunosupresoras pueden contribuir a la inducción de tolerancia en los órganos donde migran las células tumorales y contribuir así a la aparición de metástasis y comprometer la eficacia de ciertos citostáticos. Las estrategias de tratamiento tumoral se basan en muchas ocasiones en el disparo de la respuesta inmunológica, y así favorecer la actuación de los agentes quimioterapéuticos. De hecho, estudios recientes demuestran que alguno de los tratamientos empleados en el cáncer colorrectal pueden estar implicados en la neutralización de los efectos inmunosupresores del tumor²⁴.

Ambos mecanismos de supresión no actúan de forma independiente, sino que están relacionados entre ellos, y probablemente con otros factores de supresión y activación. De hecho, tanto la IDO como el HLA-G pueden ser estimulados por las mismas moléculas, como el interferón²⁵ y los metabolitos de la IDO pueden afectar a la expresión de HLA-G^{26, 27}. Otro factor implicado es el estado redox celular. De hecho, la IDO puede ser regulada por el óxido nítrico y así se puede interferir en la tolerancia inducida por IDO. Una producción mantenida del mismo disminuye el nivel de IDO en líneas celulares de carcinoma de pulmón y carcinoma uroepitelial humano. Cabe destacar el papel antioxidante de la IDO al usar como sustrato al anión superóxido (Taniguchi y cols 1979) o el de su metabolito 3-hidroxi-antranílico.

CONCLUSIONES

Como hemos visto anteriormente, tanto las células tumorales como las células presentadoras de antígeno pueden expresar HLA-G e IDO, de forma natural o tras la estimulación con citocinas, de forma que pueden conducir a una inmunosupresión. Por esta razón, la capacidad tolerogénica del tumor debe ser tenida en cuenta en los tratamientos antitumorales. En este sentido, la IDO y el HLA-G pueden ser objetivo de las nuevas armas terapéuticas a fin de estimular la respuesta de las células T en la inmunoterapia del cáncer.

Por otra parte, la presencia de HLA-G e IDO en sangre periférica procedentes de las propias células tumorales, o bien de las células presentadoras, puede constituir un novedoso marcador tumoral y contribuir al estudio del pronóstico, de la aparición de metástasis y de la eficacia de los diferentes tratamientos antitumorales. De hecho, recientemente se está estudiando el papel del HLA-G como marcador de la susceptibilidad a la quimioterapia en cáncer de ovario avanzado 28.

Las células tumorales gastrointestinales tienen una gran plasticidad y pueden emplear diferentes armas inmunosupresoras para escapar del ataque inmune. El conocimiento de los mecanismos por los que las células tumorales evaden al sistema inmune puede proporcionar en un futuro una nueva aproximación terapéutica para el tratamiento de los pacientes oncológicos.

REFERENCIAS

1. Todryk SM, Chong H, Vile RG, Pandha H, Lemoine NR. Can immunotherapy by gene transfer tip the balance against colorectal cancer?. *Gut* 1998;43:445-449
2. Browning M, Petronzelli F, Bicknell D, et al. Mechanism of loss of HLA class I expression on colorectal tumor cells. *Tissue Antigens* 1996;47:364-371
3. Mosolits S, Ullenhag G, Mellstedt H. Therapeutic vaccination in patients with gastrointestinal malignancies. A review of immunological and clinical results. *Annals of oncology* 2005;16: 847-862.
4. Moreau P, Carosella E, Teyssier M, et al. Soluble HLA-G Molecule An Alternatively Spliced HLA-G mRNA Form Candidate to Encode It in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Human Trophoblasts. [Human Immunol 1995;43: 231-6.](#)
5. LeMaoult J, Le Discorde M, Rouas-Freiss N, et al. Biology and functions of human leukocyte antigen-G in health and sickness. *Tissue Antigens* 2003;62: 273-84
6. Carosella ED, Moreau P, Le Maoult J, Le Discorde M, Dausset J, Rouas-Freiss N. HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance. *Adv Immunol* 2003;81:199-252.
7. Rouas-Freiss N, Moreau P, Ferrone S, Carosella ED. HLA-G proteins in cancer: Do they provide tumor cells with an escape mechanism. [Cancer Res 2005;65:10139-44.](#)
8. Aractingi S, Kanitakis J, Euvrard S, et al. Selective expresión on HLA-G in malignant and premalignant skin specimens in kidney transplant recipients. *Int J Cancer* 2003;106:232-5
9. Hansel DE, Rahman A, Wilentz RE, et al. HLA-G upregulation in pre-malignant lesions of the gastrointestinal tract. *Int J Gastrointes Cancer* 2005;35:15-23
10. Leelawat K, Engprasert S, Pongchai-rerk U, et al. NO expresión of human leukocyte antigen G (HLA-G) in colorrectal cancer cells. *J Med Assoc Thai* 2004; 87:816-8
11. Rebmann V, Regel J, Stolke D, Grosse-Wilde H. Secretion of sHLA-G molecules in malignancies. [Seminars Cancer Biol 2003;13: 371-7.](#)
12. Pangault C, Le Fric G, Caulet-Maugendre S, Lena H, Amiot L, Guilloux V, Onno M, Fauchet R. Lung macrophages and dendritic cells express HLA-G molecules in pulmonary diseases. [Human Immunology 2002;63: 83-90.](#)
13. Mellor AL, Munn DH. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation?. [Immunology Today 1999;20: 469-73.](#)
14. Mellor AL, Munn DH. Tryptophan Catabolism and Regulation of Adaptive Immunity. [J Immunol 2003;170: 5809-13.](#)
15. Munn DH, Sharma MD, Mellor AL. Ligation of B7-1/B7-2 by Human CD4⁺ T Cells Triggers Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity in Dendritic Cells. [J Immunol 2004;172: 4100-10.](#)
16. Munn DH, Shafizadeh E, Attwood JT, Bondarev I, Pashine A, Mellor AL. Inhibition of T Cell Proliferation by Macrophage Tryptophan Catabolism. [J Exp Med 1999;189: 1363-72.](#)

17. Edelstein M, Ozaki Y, Duch D. Synergistic effects of phorbol ester and INF-gamma on the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase in THP-1 monocytic leukemia cells. [J Immunol 1989;143: 2969-73.](#)
18. Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. [Trends in Immunology 2003;24: 242-8.](#)
19. Bauer TM, Jiga LP, Chuang JJ, Randazzo M, Opelz G, and Terness P. Studying the immunosuppressive role of indoleamine 2,3-dioxygenase: tryptophan metabolites suppress rat allogeneic T-cell responses in vitro and in vivo. [Transplant Int 2005;18: 95-100.](#)
20. Munn DH. Indoleamine 2,3-dioxygenase, tumor-induced tolerance and counter-regulation. *Curr Opin Immunol* 2006;18:220-5
21. Dadabayev AR, Sandel MH, Menon AG, et al. Dendritic cells in colorectal cancer correlate with other tumor-infiltrating immune cells. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53:978-86
22. Rouas-Freiss N, Moreau P, Menier C, Carosella ED. HLA-G in cancer: a way to turn off the immune system. [Semin Cancer Biol 2003;13: 325-36.](#)
23. Le Rond S, Gonzalez A, Gonzalez ASL, Carosella ED, Rouas-Freiss N. Indoleamine 2,3 dioxygenase and human leucocyte antigen-G inhibit the T-cell alloproliferative response through two independent pathways. [Immunology 2005;116: 297-307.](#)
24. Melichar B, Touskova M, Vesely P. Effect of irinotecan on the phenotype of peripheral blood leukocyte populations in patients with metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2002;49:967-70
25. Wagner SN, Rebmann V, Willers CP, Grosse-Wilde H, and Goos M, Expression analysis of classic and non-classic HLA molecules before interferon alfa-2b treatment of melanoma. [The Lancet 2000;356:220-221.](#)
26. López AS, Alegre E, LeMaoult J, Carosella E, Gonzalez A. Regulatory role of tryptophan degradation pathway in HLA-G expression by human monocyte-derived dendritic cells. *Mol Immunol* 2006;43: 2151-60
27. Gonzalez-Hernandez A, LeMaoult J, Lopez A, Alegre E, Caumartin J, Le Rond S, Daouya M, Moreau P, Carosella ED. Linking Two Immuno-Suppressive Molecules: Indoleamine 2,3 Deoxygenate Can Modify HLA-G Cell-Surface Expression. [Biol Reprod 2005;73:571-578.](#)
28. Davidson B, Elstrand MB, McMaster MT, et al. HLA-G expresión in effusions is a posible marker of tumor susceptibility to chemotherapy in ovarian carcinoma. [Gynecol Oncol 2005;96:42-7.](#)

Comentario del revisor Dr. Valentín del Villar Sordo. Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Soria. Catedrático de Medicina de la Universidad de Valladolid. Soria. España

Se trata de un interesante trabajo de revisión sobre la capacidad que tienen los tumores gastrointestinales de tolerancia ante las reacciones inmunes. Se enumeran los variados mecanismos que podrían explicar este hecho; centrándose la revisión en la molécula no clásica HLA-G del MHC-I y la Indolamina-2-3-dioxigenasa (IDO) y la relación entre ambas. Se señala que tanto HLA-G como IDO pueden ser diana de nuevas armas terapéuticas y pueden constituir un marcador tumoral y ayudar en la eficacia terapéutica y el pronóstico.

Comentario del revisor Dra. Beatriz Cuevas Ruiz. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Yagüe. Burgos. España

Las células tumorales expresan diversas moléculas que contribuyen no sólo al crecimiento y expansión del tumor, sino que también están implicadas en la generación de mecanismos de resistencia a los ataques del sistema inmune.

El HLA-G es una molécula cuya expresión está restringida a células de tejidos en los que está asociada a fenómenos de tolerancia inmunológica y puede expresarse en células tumorales. La indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO; EC 1.13.11.42) enzima que interviene en el metabolismo del triptófano permite a las células tumorales evadir la actividad antitumoral del sistema inmune.

La HLA-G y la IDO presentan propiedades comunes e intervienen en el fenómeno de escape tumoral, ya que la expresión de ambas puede conducir a una inmunosupresión. Dada la importancia que tiene el sistema inmune en la progresión tumoral ambas moléculas pueden constituir un novedoso marcador tumoral y, como apuntan los autores deben ser objeto de

investigación, pues podrían constituir dianas terapéuticas en pacientes con cáncer.

Comentario del revisor Dra. Aitziber Echeverría Balda. Inmunóloga. Biología Celular y Molecular. Centro de Transfusión Sanguínea de Navarra. España

Dado que el HLA-G y laIDO son moléculas que se escapan del sistema inmune puesto que la expresión de ambas puede llevar a una inmusupresión tumoral sería adecuado y conveniente cuantificarlas como método de rutina en pacientes oncológicos y ver si la expresión de ambas o el tratamiento con las mismas mejora la supervivencia y las tasas de recidiva local en pacientes oncológicos, en este caso, en pacientes con enfermedades gastrointestinales.

Recibido 22 de Julio de 2007.

Publicado 13 de Octubre de 2007



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Letters to the Editor / Cartas al Editor

CAQUEXIA DE RUSSELL ASOCIADA A ASTROCITOMA PILOCITICO: PRESENTACIÓN DE UN CASO

**Leonardo Domínguez De la Ossa, Luís Rafael Moscote Salazar.
Sección de Neurocirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.
Cartagena de Indias, Colombia**

[neuromoscote @ gmail.com](mailto:neuromoscote@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:66-70

Sr. Editor:

Los diagnósticos diferenciales a considerar en niños prepúberes con pérdida de peso y emaciación incluyen una gran cantidad de enfermedades orgánicas (enfermedades gastrointestinales, infecciones crónicas, neoplasias, desórdenes metabólicos) al igual que factores familiares y psicosociales¹.

Las raras causas de emaciación profunda y falla en la ganancia de peso son los tumores que afectan el diencéfalo (especialmente la región hipotalámica y quiasmática) y aquellos que comprimen o infiltran el parénquima cerebral²⁻³.

Presentamos a continuación una paciente manejada por el servicio de Neurocirugía de la Universidad de Cartagena, en Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia .

CASO CLINICO

Paciente femenino de 9 años de edad con cuadro clínico de 12 meses de evolución caracterizado por pérdida de peso progresiva, vómitos ocasionales y dolor abdominal frecuente e inespecífico.

Realizó múltiples ingresos a urgencias de clínica privada donde fue manejada como inapetencia.

Debido a persistencia de cuadro clínico el pediatra tratante ordenó TAC cerebral simple y contrastado que mostró lesión diencefálica e hidrocefalia, por lo que remitió a neurocirugía pediátrica.

Al examen físico la paciente se encontraba en mal estado general con signos de emaciación, peso por debajo del percentil 3 para la edad, talla conservada para la edad, con palidez mucocutánea generalizada, cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen excavado, sin grasa subcutánea, blando, depresible, sin dolor, sin masas ni megalías, extremidades simétricas, con movilidad normal, no edemas, sistema nervioso sin déficit neurológico aparente.



Fig. 1. Paciente preoperatorio, caquéctica.

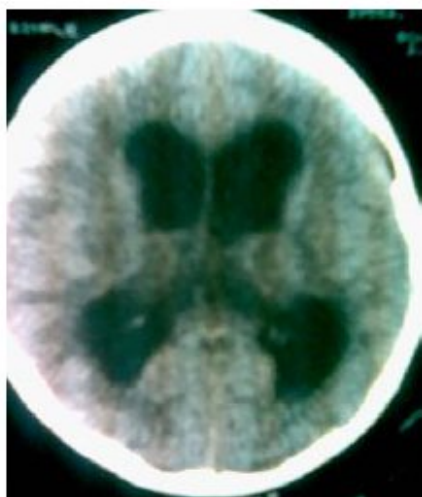


Fig. 2 a

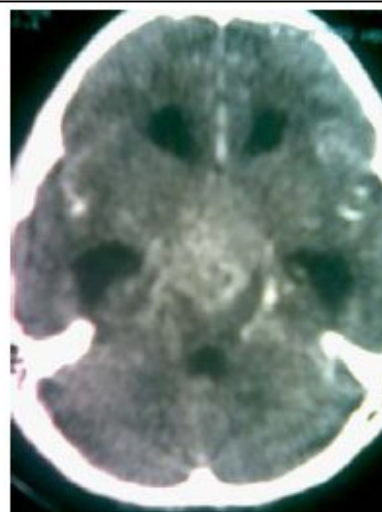


Fig. 2 b

Fig. 2 a y b. TAC cerebral simple y constraado que revela dilatación ventricular supratentorial e hipercaptacion de contraste en región diencefálica.

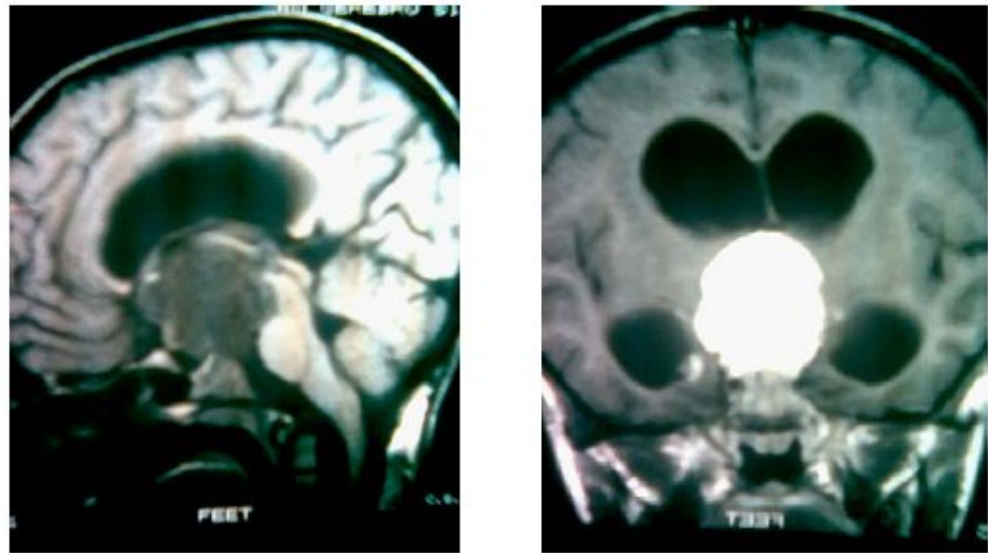


Fig 3 a y b. a) RMN de Cerebro Secuencia T1, cortes sagitales, lesión hipointensa De localización selar y supraselar con efecto de masa. B. Cortes coronales, T1, Contrastado, que revela dilatación de sistema ventricular supratentorial y lesión, medial, de localización selar y supraselar.

Se realizó impresión diagnóstica de síndrome diencefálico / caquexia hipotalámica de Russel y Desnutrición grado III. Se ordenó RMN cerebral con gadolinio que mostró lesión hipercaptante de localización selar y supraselar en T1.

Se decidió llevar a cirugía, realizándose abordaje subfrontal derecho y resección total de la lesión.

Al inicio de los síntomas el peso de la paciente era 25 kilogramos, al momento de la intervención quirúrgica 13 kilogramos. con posoperatorio satisfactorio, ha sido seguida en consulta externa de neurocirugía pediátrica con desaparición de signos de caquexia.

DISCUSION

En Colombia según datos del Instituto Nacional de Cancerología, los astrocitomas corresponden al 3.6 % de las neoplasias del SNC, intracraneales e intraespinales mixtas en menores de 17 años. El síndrome diencefálico, también conocido como Síndrome Caquetico de Russell o Enfermedad de Batten-Russell-Collier puede ser ocasionado por un Tumor diencefálico asociado con emaciación con adecuada ingesta calórica, signos y síntomas neurológicos mínimos en niños (nistagmus, tremor, irritabilidad, hiperhidrosis)⁴.

Presenta una edad promedio al inicio de los síntomas de 6 a 12 meses y en menos del 4% de los casos son diagnosticados después de los 3 años de edad. En muchos casos existe un tumor localizado en hipotálamo, tercer ventrículo o gliomas del nervio óptico. La mayoría de tumores son gliomas y astrocitomas. Entre las características endocrinas se encuentran: pérdida de variación diurna de cortisol, aumento en los niveles basales de GH, diabetes insípida, aumento de la movilización de grasa por GH, aumento del gasto de energía, estado hipermetabólico, excesiva producción de FNTa, alteración del control del apetito. Este tipo de tumores cerebrales puede ocasionar: disfagia, vómito y alteración de la coordinación faringoesofágica; usualmente no afectan específicamente el hipotálamo lateral y puede conducir a la destrucción de hipotálamo mediobasal.

El hipotálamo es la región ventral del diencefalo que rodea a la cavidad del tercer ventrículo. Está constituido por células neuroendocrinas. Representa el nexo entre el sistema nervioso central y el sistema endocrino. El límite anterior pasa por delante del quiasma óptico. El límite posterior pasa por detrás de los cuerpos mamilares. El límite lateral pasa por fuera de los pilares anteriores del fórnix. Ventralmente está delimitado por el tuber cinereum, que se prolonga hacia abajo en el tallo hipofisiario y el infundíbulo de la neurohipófisis. La irrigación del hipotálamo esta dado así: el principal representante arterial corresponde al círculo de Willis, pero además hay un plexo anastomótico arterial circuninfundibular y un plexo anastomótico arteriolo-capilar prequiasmático. Dentro del hipotálamo hay una rica irrigación sanguínea cerca de los núcleos neuronales. La sangre venosa hipotalámica drena en la gran vena cerebral de Galeno, vía las venas cerebral anterior, basal y cerebral interna.

El hipotálamo recibe fibras aferentes de diferentes partes del cerebro. Estas fibras pueden ser: dopaminérgicas (incerto-hipotalámica), noradrenérgicas (área tegmental), serotoninérgicas (Raphé dorsal), de galanina (tallo cerebral), glutamatoérgicas, GABA-érgicas, entre otros. El hipotálamo envía fibras eferentes a diferentes partes del cerebro así como también a la eminencia media y a la neurohipófisis.

En cuanto a la fisiología de la osmoregulacion, el hipotálamo también esta implicado. La función celular normal depende de constancia del flujo extracelular. Diariamente se pierden y se ingieren líquidos. El control de la osmolalidad plasmática (282-298 mosm/kg) se realiza por la integración de la acción antidiurética de la vasopresina y la sensación de sed. La acción antidiurética está bajo el control del sistema endocrino hormonal, en tanto que la sensación de sed es una función del SNC. La vasopresina es

liberada por la neurohipófisis en respuesta a una variedad de estímulos. Tiene un poderoso efecto antidiurético, efecto vasoconstrictor, y en los procesos de aprendizaje y memoria, más recientemente se ha descrito un rol en el estrés⁵⁻⁸.

Los cambios en la osmolalidad plasmática son detectadas por las neuronas del hipotálamo anterior, donde se piensa que las fenestraciones en la BHE permite el acceso de los solutos del plasma a los tejidos neurales osmosensitivos. Estudios más recientes aportan una nueva hipótesis, basada en la identificación de canales de agua (acuaporinas). En cuanto a la regulación de la temperatura podemos mencionar que el mantenimiento de la temperatura corporal depende del balance entre la producción y pérdida de calor. Este balance es regulado en el hipotálamo por 2 grupos neuronales⁷. La activación de los núcleos del hipotálamo anterior disminuye la temperatura corporal favoreciendo la pérdida de calor. Las neuronas localizadas en la porción posterior del hipotálamo lateral constituyen el centro de producción de calor.

Con respecto a la presión arterial el hipotálamo participa en la regulación de la misma cuando intervienen factores emocionales. La activación del hipotálamo anterior disminuye la presión arterial. La activación del hipotálamo posterior aumenta la presión arterial. Para la regulación de la ingesta de alimento el hipotálamo regula la ingesta de alimentos a través de 2 grupos neuronales conocidos como centro de la saciedad y centro del hambre. El centro de la saciedad está localizado en el núcleo ventromedial, y sus neuronas poseen receptores para la insulina. El centro del hambre está localizado en el hipotálamo lateral. Se encuentra constantemente activado, por lo que es un hecho natural el sentir hambre. El centro de la saciedad envía fibras inhibitorias al centro del hambre, de tal forma que cuando se estimula el centro de la saciedad se inhibe el hambre.

El astrocitoma pilocítico es un tumor con mejor pronóstico. Ocurren en niños y adultos jóvenes y puede representar hasta el 28% de los tumores de fosa posterior. Úete tener la siguientes localizaciones: cerebelo, tercer ventrículo, tálamo, hipotálamo, neurohipófisis, vía óptica anterior. Menos común: hemisferios cerebrales. Los mecanismo de las alteraciones en el crecimiento, comportamiento y metabolismo energético en la caquexia de russel son pobremente conocidos⁴.

Este síndrome es casi exclusivo de niños en edades tempranas, y casi todos, tienen una lesión ocupante de espacio de la región hipotalámica - quiasmal, principalmente gliomas de bajo grado, generalmente astrocitomas pilocíticos⁵. Un pequeño porcentaje (aproximadamente 6%) de los pacientes con caquexia de Russell tienen tumores de origen no glial, tales como, ependimoma, craneofaringioma y tumores de células germinales localizados en el hipotálamo anterior⁶. La edad promedio al inicio de los síntomas es de 6 a 12 meses. En la literatura, aproximadamente 15 % de los casos de Caquexia de Russell aparecen a la edad de 2 años o más⁶.

La falta de medro se presenta junto a una elevación en los niveles de hormona del crecimiento, lo cual, sugiere una resistencia parcial adquirida a la hormona y anormalidades en otras vías relacionadas⁷. La citoquina FNT a está implicada como mediador en el síndrome de caquexia por cáncer⁸. entre los diagnosticos diferenciales se incluyen el síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, síndrome de Hutchinson Gilford, la lipodistrofia parcial o síndrome glicoproteíno-deficiente de carbohidratos⁹⁻¹⁰.

La importancia de este caso radica en la sospecha temprana ante un trastorno alimentario en la infancia, pues como en nuestro caso existió un sustrato tumoral que logro ser manejado de manera satisfactoria.

REFERENCIAS

1. Ertem, D; Acar, Y; Alper, G, et al. An Uncommon and Often Overlooked Cause of Failure to Thrive: Diencephalic Syndrome. Case Reports. Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition. 2000; 30: 453-457.
2. Distelmaier, F; Janssen, G; Mayatepek, E. Disseminated pilocytic astrocytoma involving brain stem and diencephalons: a history of atypical eating disorder and diagnostic delay. J Neur Oncol. 2006; 79: 197-201.
3. Lehman RA; Krishnamurthy S, Berlin CM: Weight and height deficits in children with brain stem tumors. Clin Pediatr. 2002; 41: 315-321.
4. Murphya AM, Drummb B, Brennerc C, Lynch SA: Diencephalic cachexia of infancy: Russell's syndrome. Case Report. Clinical Dysmorphology 2006; 15: 253-254
5. Perilongo G, Carollo C, Salviati L, et al. Diencephalic syndrome and disseminated juvenile pilocytic astrocytoma of the hypothalamo-optic chiasm region. Cancer 1997; 80: 142-146.
6. Burr IM, Slonim AE, Danish RK, Gadoth N, Butler IJ. Diencephalic syndrome revisited. J Pediatr 1976; 88:439-44.
7. Fleischman A, Brue C, Young Poussaint Y, Kieran M, Pomeroy SL, Goumerova L, Scott RM. Diencephalic syndrome; a cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance. Pediatrics 2005; 115: 742-748.
8. Argiles JM, Busquets S, Garcia-Martinez C, Lopez-Soriano FJ. Mediators involved in the cancer anorexia-cachexia syndrome: past, present and future. Nutrition 2005;21:977-985.
9. Gropman AL, Packer RJ, Nicholson HS, et al. Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy, (growth, tumor response and long term control). Cancer.1998; 83:1.

10. Koelfen W, Schultze C, Varnholt V. Unusual symptoms in brain tumors in childhood. Monatsschr Kinderheilkd. 1993;141:133-136.

Correspondencia:

Dr. Leonardo Domínguez De la Ossa.

Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Campus de Zaragocilla.

E-mail: [neuromoscote @ gmail.com](mailto:neuromoscote@gmail.com)

**Recibido 14 de noviembre de 2007. Recibido revisado 27 de diciembre de 2007
Publicado 31 de diciembre de 2007**