

Manejo renal de la $\beta 2$ microglobulina. Su significado en portadores de la nefronoptisis del adolescente.

*Carmen Fernández¹, Carolina Araque¹, Jorge Méndez², Luisa Angulo¹ y
Bernardo Fargier¹.*

¹Unidad de Nefrología, Diálisis y Transplante Renal, IA Hospital Universitario de los Andes e ²Instituto de Estadística Aplicada y Computación, Facultad de Ciencias Económicas y Sociales, Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

Correo electrónico: monter@ula.ve

Palabras clave: Nefronoptisis del adolescente, túbulo contorneado proximal, $\beta 2$ microglobulina.

Resumen. La nefronoptisis del adolescente (NPH3) constituye una variedad de la nefronoptisis. En Venezuela, la incidencia anual está alrededor de 1 a 3 casos por año y todos los casos pertenecen a un árbol genealógico común. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la función tubular proximal en pacientes portadores del gen de la NPH3 con función renal conservada, para lo cual se utilizó como marcador biológico la $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2M$). Se incluyeron en el estudio 8 pacientes: 7 portadores heterocigotos y un homocigoto del gen de la NPH3 y 10 controles sanos. Se determinaron las concentraciones plasmáticas y urinarias de $\beta 2M$ y se calcularon los índices de $\beta 2M$ urinaria/creatinina urinaria, así como la excreción fraccional de $\beta 2M$, la $\beta 2M$ filtrada y el porcentaje de reabsorción de $\beta 2M$. Se evidenció un aumento de la concentración plasmática de $\beta 2M$ no relacionada con disminución de la filtración glomerular. La excreción urinaria de $\beta 2M$ así como los índices urinarios relación U $\beta 2M$ /UCr y la excreción fraccionada de $\beta 2M$ fueron normales. La carga filtrada estuvo elevada sin aumento en la excreción con un porcentaje de reabsorción normal. En el grupo estudiado no se demostró una alteración en la excreción urinaria de $\beta 2M$; se evidenció un aumento en la carga filtrada sin aumento en el porcentaje de reabsorción ni en la excreción lo que plantea otro mecanismo de captación o de degradación de la sustancia a nivel del túbulo contorneado proximal, mecanismo aún no dilucidado.

Renal handling of $\beta 2$ microglobulin. Its significance in carriers of adolescent nephronophthisis (NPH3).

Invest Cín 2007; 48(2): 139 - 145

Key words: Adolescent nephronophthisis, proximal convoluted tubule, $\beta 2$ microglobulin.

Abstract. The adolescent nephronophthisis (NPH3) is a variant of the nephronophthisis. In Venezuela, one to three patients have been registered each year, all of them belonging to the same family tree. The objective of this study was to evaluate the function of the proximal convoluted tubule in NPH3 carriers; using the $\beta 2$ M as biological marker. Eight carriers, 7 heterozygotes and 1 homozygote, with normal renal function were compared with a 10 healthy subjects (control group). Serum $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2$ M), urinary $\beta 2$ M, the quotient urinary $\beta 2$ M/urinary creatinine and the $\beta 2$ M fractional excretion were determined. The filtered $\beta 2$ M and the percentage of reabsorption were calculated. We observed an increase in the plasmatic concentration of $\beta 2$ M but not related with a decrease of the glomerular filtration. The urinary $\beta 2$ M, the $\beta 2$ M/urinary creatinine relation and the fractional excretion of $\beta 2$ M were normal. The filtered load of $\beta 2$ M was elevated without increase in the excretion or percentage of reabsorption. We conclude that in our group of NPH3 carriers, functional changes in the proximal convoluted tubule, when measured by urinary excretion of $\beta 2$ M, were absent. This finding suggests the existence of other mechanism of uptake or degradation of the substance in the proximal convoluted tubule, which have yet to be elucidated.

Recibido: 04-07-2005. Aceptado: 11-05-2006.

INTRODUCCIÓN

La nefronoptosis pertenece a un grupo de alteraciones hereditarias de transmisión autosómica recesiva entre las que se encuentra la nefronoptosis del adolescente (NPH3) que constituye una rara variedad de la enfermedad cuyo gen responsable se localiza en el cromosoma 3q22 (1). En Venezuela, específicamente en una zona rural de los Andes, en donde existe una alta consanguinidad la incidencia de la NPH3 es alrededor de 1 a 3 casos por año (2), todos pertenecen a un árbol genealógico común (Fig. 1). Hasta el momento se han diagnosticado 32 casos que han ingresado en fase final de la enfermedad renal crónica secun-

daria a NPH3; el diagnóstico se ha realizado en base a: estudios epidemiológicos genéticos (32 casos), clínicos y de laboratorio (32 casos), ultrasonográficos (19 casos) y biopsia renal (17 casos, incluido el caso homocigoto del presente estudio), estudios con genética molecular (340 miembros de 16 familias) (1). La fisiopatología de la enfermedad es poco conocida, y se caracteriza por una disfunción tubular severa representada por hipostenuria y pérdida de sal, que usualmente preceden la reducción de la filtración glomerular (3-5). El mecanismo del daño tubular aún no es claro, al igual que los reportes en la literatura en nuestra casuística no se han presentado casos que cursen con aminoaciduria, glucosuria y fos-

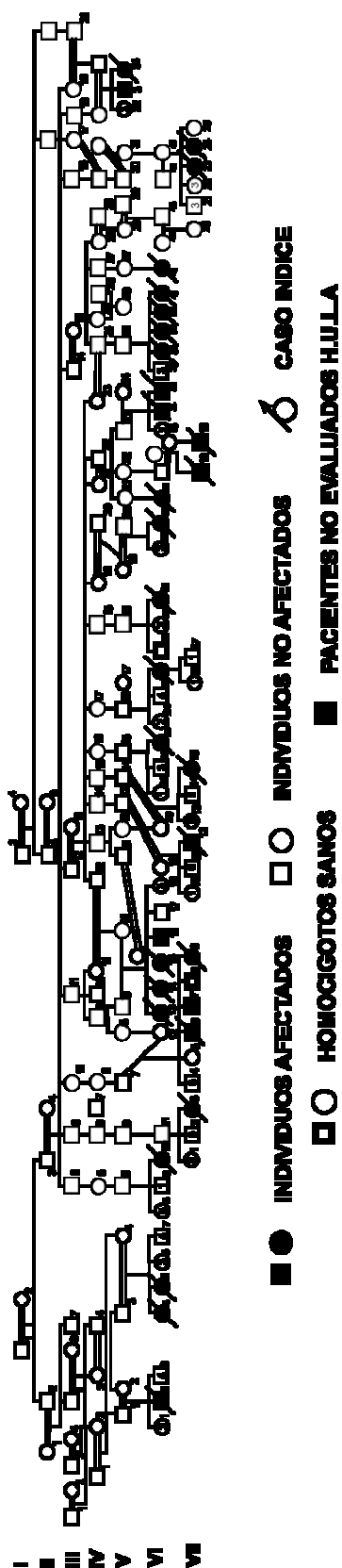


Fig. 1. Árbol genealógico de grupos familiares portadores de nefronoptosis del adolescente.

faturia; sin embargo se describe que en las etapas iniciales de la enfermedad, el segmento tubular proximal (TCP) es el más afectado (6). En vista de la poca información existente en pacientes que no han desarrollado insuficiencia renal crónica, y debido a la alta incidencia de la enfermedad en la zona de los Andes (2), el trabajo tuvo como objetivo estudiar en portadores homocigotos y heterocigotos del gen de la NPH3, la función tubular proximal mediante la medición de la concentración plasmática y la excreción urinaria de la β_2M . La β_2M es un marcador biológico ideal ya que aparece en forma libre en los líquidos extracelulares, se filtra a nivel glomerular, no cumple ninguna función a nivel renal, y es completamente reabsorbida y degradada en sus aminoácidos por las células del TCP (7, 8). Por lo tanto se considera que la disfunción del TCP se puede demostrar por un incremento en la excreción urinaria de la β_2M .

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 8 pacientes portadores del gen de la NPH3 (3 heterocigotos obligatorios, 4 heterocigotos y 1 homocigoto) pertenecientes a un árbol genealógico común, y un grupo control de 10 voluntarios sanos.

El criterio de inclusión fue la existencia de una función renal normal demostrada por la determinación de la depuración de creatinina en 24 horas.

Dos días antes del estudio se realizó un examen de orina para determinar el pH urinario (UpH) basal. A todos los individuos se les administraron 1-2 g de bicarbonato de sodio, con el objeto de lograr un pH urinario óptimo > 5,7. Se tomaron las muestras de orina a las 6:00 am y a las 8:00 am. La muestra de sangre se tomó a las 8:00 am.

El procesamiento de las muestras fue de inmediato. La determinación de la β_2M

se realizó por la técnica de inmunoensayo enzimático de micro partículas (MEIA) con un equipo IMX System de ABBOTT.

Se calcularon los siguientes índices urinarios: Cociente $\beta 2M$ urinaria/creatinina urinaria ($U \beta 2M/Ucr$), relación $\beta 2M$ plasmática/ $\beta 2M$ urinaria ($P \beta 2M/U \beta 2M$), excreción fraccional de $\beta 2M$ ($EF \beta 2M$): $U/P \beta 2M/U/P Cr$; $\beta 2M$ filtrada = $P \beta 2M \times Ccr$ y porcentaje de reabsorción de $\beta 2M$ ($\%R \beta 2M$): $=(P \beta 2M \times Ccr) - U \beta 2M/P \beta 2M \times Ccr \times 100$.

Las diferencias cuantitativas se analizaron con la prueba t de Student, e índice de correlación. Se asignó un valor de significancia estadística de $p < 0,05$. Los datos se expresaron en valores absolutos, promedio y desviación típica.

RESULTADOS

No hubo diferencias significativas en las características basales (edad, sexo, depura-

ción de creatinina y UpH) de ambos grupos. La excreción urinaria de $\beta 2M$ de las 6:00 am y la de las 8 am fue similar en ambos grupos pero con diferencia significativa entre la $U \beta 2M$ basal y en 2 horas ($p < 0,05$). La $P \beta 2M$ fue mayor en el grupo de pacientes que en los controles con una diferencia significativa de $p < 0,05$. No se encontraron diferencias significativas en la relación $U \beta 2M/Ucr$, la $EF \beta 2M$, la relación $P/U \beta 2M$ y el porcentaje de reabsorción de la $\beta 2M$ entre los pacientes y el grupo control (Tabla I).

La $\beta 2M$ filtrada ($F \beta 2M$) fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que en el grupo control ($p < 0,05$).

En el paciente homocigoto se encontró una mayor $P \beta 2M$, una menor $U \beta 2M$ tanto en la muestra basal como en la de dos horas y una mayor $\beta 2M$ filtrada.

DISCUSIÓN

En la nefronoptosis en general existen pocos estudios que evalúen la función de

TABLA I
ÍNDICES URINARIOS EN PACIENTES CON NEFRONOPTISIS DEL ADOLESCENTE

Variable	Casos (N = 8) X \pm DE	Controles (N=10) X \pm DE
PCr (mg/dL)	0,59 \pm 0,11	0,60 \pm 0,12
Purea (mg/dL)	19,22 \pm 4,61	20,44 \pm 3,72
$P \beta 2M$ (mg/L)	1,31 \pm 0,1456	1,13 \pm 0,1504*
Ucr (mg/dL)	72,90 \pm 32,75	92,34 \pm 45,92
CCr (mL/min)	113,13 \pm 12,81	106,70 \pm 14,95
$U \beta 2M$ (μ /L) 6am	61,05 \pm 35,77	52,73 \pm 28,90
$U \beta 2M$ (μ /L) 8am	82,74 \pm 38,11	75,36 \pm 30,25
Rel: $U \beta 2M /Ucr$ (μ /mg)	0,17 \pm 0,13	0,084 \pm 0,065
$EF \beta 2M$ (%)	0,00073 \pm 0,0006	0,00043 \pm 0,00032
Rel: $P \beta 2M/U \beta 2M$	33,30 \pm 39,73	25,08 \pm 13,83
$F \beta 2M$ (mg/min)	148,43 \pm 26,73	121,17 \pm 21,74*
$\% \beta 2M$ reabs. (%)	99,14 \pm 0,38	99,21 \pm 0,39

* $P=0,03$. Per: Creatinina plasmática. Purea: urea plasmática. $P \beta 2M$: $\beta 2M$ plasmática. Ccr: Clearance de creatinina. $U \beta 2M$: $\beta 2M$ urinaria. Rel. $U \beta 2M/Ucr$: Relación $\beta 2M$ urinaria/Creatinina urinaria. $EF \beta 2M$: Excreción fraccional de $\beta 2M$. Rel: $P \beta 2M/U \beta 2M$: Relación plasma orina de $\beta 2M$. $F \beta 2M$: $\beta 2M$ filtrada. % Reabs. $\beta 2M$: Porcentaje de reabsorción de $\beta 2M$.

los diferentes segmentos tubulares del riñón. Kliger y Scheer (7) en 1976 en un estudio realizado en miembros de una familia portadora de enfermedad quística medular, que es la variedad de la enfermedad de transmisión autonómica dominante, demostró función tubular proximal normal utilizando como marcador biológico la medición de alfa-amino nitrógeno y lisozima. En el año 1988, Hernández y col. (6) evidenciaron que en la evolución de la enfermedad en dos hermanos afectados de nefronoptosis, inicialmente se produce alteración de la función del TCP y posteriormente alteración del túbulo contorneado distal cuando se evalúa el manejo renal del sodio por el riñón.

En la NPH3 se descarta una tubulopatía proximal compleja ya que son pacientes que no cursan con aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia, y la acidosis metabólica se presenta fundamentalmente cuando el deterioro de la función renal está muy avanzada (3-5). La utilización de la β_2 M como medidor biológico tanto de función glomerular como tubular proximal, ha sido reportada frecuentemente en la literatura. La concentración sérica de la β_2 M depende del balance entre su producción y la degradación de la proteína. Su concentración en sangre se emplea para medir filtración glomerular (9, 10), elevándose en casos de deterioro de la función renal (11); se ha utilizado para detectar rechazo agudo del trasplante renal en etapa precoz (12, 13), para predecir función renal post natal en uropatías obstructivas (14) y para medir maduración tubular renal en neonatos (15). La elevación de la P β_2 M sin deterioro de la función renal ha sido reportada en pacientes con enfermedades inflamatorias como la amiloidosis, la artritis reumatoidea, en neoplasia como el carcinoma de vejiga, el mieloma múltiple, en enfermedades linfoproliferativas como el linfoma y la leucemia, en procesos virales como la hepatitis y el síndrome de inmuno-

deficiencia adquirida (9, 10, 16), en estos casos los niveles elevados de β_2 M no reflejan inflamación *per se*. La elevación de la concentración sérica de β_2 M ha sido descrita en otros trastornos tubulares primarios como la acidosis tubular distal; este incremento pudiera estar en relación con una alteración en el metabolismo de la β_2 M no relacionado con la filtración glomerular, caracterizada por un aumento en la producción o una disminución en la captación por el capilar peritubular (17). La β_2 M se filtra completamente a nivel del capilar glomerular y es completamente reabsorbida a nivel del TCP. Se ha demostrado disfunción tubular renal proximal por aumento en la excreción urinaria de β_2 M en patologías como la pre eclampsia, infecciones del tracto urinario, en la artritis reumatoide, y en pacientes bajo tratamiento quimioterápico (18-23). En el presente estudio no se observó una alteración en la U β_2 M así como tampoco se observó una alteración en los índices U β_2 M/Ucr, EF β_2 M, y esto se corresponde con un normal funcionamiento del TCP. La relación P/U de β_2 M fue normal en ambos grupos lo que indica un manejo adecuado de la sustancia a nivel tubular. La excreción urinaria de la β_2 M cumplió con el ritmo circadiano descrito por otros autores (9, 24).

En el grupo de pacientes estudiados en el presente trabajo, se encontró elevada cantidad de β_2 M filtrada, hallazgo que no se correlacionó con un aumento en la excreción urinaria ni con aumento en el porcentaje de reabsorción de la sustancia, descartándose un estado de hiperfunción tubular proximal caracterizado por un aumento en la capacidad de reabsorción tubular como sucede en la anemia de células falciformes (25, 26); por lo que se considera que además del mecanismo de reabsorción tubular proximal, existe otro mecanismo de captación o de degradación de la sustancia por el túbulo proximal, mecanismo no evaluado en el presente estudio; hallazgo simi-

lar ha sido reportado en animales de experimentación (27). En el caso homocigoto los hallazgos fueron más acentuados, probablemente en relación con la expresión de los genes que caracteriza la herencia autosómica recesiva, en el cual el gen que ocupa un locus en un cromosoma es idéntico al que ocupa ese locus en el cromosoma homólogo, por lo tanto la expresión del gen es de una sola manera, es completa, porque recibe un gen anormal de cada progenitor; no es así para los individuos heterocigotos que pueden no expresar el gen o hacerlo de una forma incompleta (28) Los hallazgos observados en el manejo de la $\beta 2M$ por el TCP en pacientes con NPH3 plantean interrogantes sobre la fisiopatología de la enfermedad; por lo que consideramos que los estudios de evaluación de la función de los diferentes segmentos tubulares del riñón deben continuar con la finalidad de contribuir en lo posible a descifrar la historia natural de la enfermedad. Aunque conocemos de antemano que por tratarse de una enfermedad muy poco frecuente, la detección de casos que no han desarrollado enfermedad crónica es difícil, lo que limita la obtención de resultados concluyentes.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de los Andes (CDCHT) Mérida-Venezuela, N° M660-99-07.

REFERENCIAS

1. **Omran H, Fernández C, Jung M, Haffner K, Fargier B, Villaquirán A, Waldherr R, Gretz N, Brandis M, Ruschendorf F, Reis A, Hildebrand F.** Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am J Hum Genet* 2000; 66:118-127.
2. **Fernández C, Fargier B, Villaquirán A.** Nefronoptosis juvenil Familiar (comunicación de 16 familias con un árbol genealógico común). *Nefrología* 2000; XX:151-157.
3. **Antignac C, Kleinknecht C, Habib R.** Nephronophthisis. In: Cameron J (ed) *Textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press. 1998; p 2417-2426.
4. **Hildebrand F, Jungers P, Grunfeld J.** Medullary cystic and medullary sponge renal disorders. In: Schrier R, Gottschalk C (eds) *Diseases of the kidney*. Boston: Little Brown and Company. 1997; p 499-520.
5. **Fernández A, Luque A, Izquierdo E.** Complejo nefronoptosis. En: García V, Santos F (eds) *Nefrología Pediátrica*. Madrid. Aula Medica. 2000; p 451-457.
6. **Hernández D, García V, Hernández A, Torres M, Duque M, Hernández S.** Nefronoptosis asociada a degeneración tapeto retiniana (Síndrome de Senior Loken), con especial referencia al manejo tubular del sodio. *An Med Intern* 1988; 5:134-136.
7. **Klioger A, Scheer R.** Familial disease of the renal medulla. A study of progeny in a family with medullary cystic disease. *Ann Int Med* 1976; 85:190-194.
8. **Berggard L, Bearn A.** Isolation and properties of a low molecular weight $\beta 2$ globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968; 243:4095-4103.
9. **Schardijn G, Van Eps S, Swaak A, Kager J, Persijn J.** $\beta 2$ -microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 1987; 32: 635-641.
10. **Trollfors B, Norrby R.** Estimation of glomerular filtration rate by serum creatinine and serum $\beta 2$ microglobulin. *Nephron* 1981; 28:196-199.
11. **Acchiardo S, Kraus A, Jennings B.** $\beta 2$ -microglobulin levels in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1989; 1:70-74.
12. **Roxe D, Siddique F, Santhanan S, Greco F, Wolf J.** Rationale and application of $\beta 2$ microglobulin measurements to detect acute transplant rejection. *Nephron* 1981 27; 260-264.
13. **Edwards L, Helderman H, Lee L, Ludwin D, Gailunas P, Hull A.** Noninvasive monitoring of renal transplant function by analysis of beta2-microglobulin. *Kidney Int* 1983; 23:767-770.

14. Dommergues M, Muller F, Ngo S, Hohlfeld P, Oury J, Bidat L, Mahieu D, Sagot P, Body G, Favre R, Dumez Y. Fetal serum β 2-microglobulin predicts post natal function in bilateral uropathies. *Kidney Int* 2000; 58:312-316.
15. Farahnak K, John E, Justice P, Fornell L. Beta2-microglobulin clearance in neonates: Index of tubular maturation. *Kidney Int* 1985; 28:153-157.
16. Latt D, Weiss J, Jayson M. β 2-microglobulin levels in serum and urine of rheumatoid arthritis patients on gold therapy. *Ann Rheum Dis* 1981; 40:157-160.
17. Hall PW, Ricanati ES. Renal handling of beta-2-microglobulin in renal disorders; with special reference to hepato renal syndrome. *Nephron* 1981; 27: 62-66.
18. Krieger M, Moodley J, Norman R, Jialal I. Reversible tubular lesion in pregnancy induced hypertension detected by urinary β 2-microglobulin. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 533-536.
19. Ho P, Zimmerman K, Wexler L, Blaney S, Jarosinski P, Weaver L, Izraeli S, Balis F. A prospective evaluation in fosfamide related nephrotoxicity in children and young adults. *Cancer* 1995; 76:2557-2564.
20. Schardijn G, Stadius L, Pauw W, Hoefnagel P, Nooyen W. Comparison of reliability of tests to distinguish upper from lower urinary tract infection. *Br Med J* 1984; 289:284-287.
21. Sherman L, Drayer D, Brian R, Jones L, Reidenberg M. Acetyl- β -glucosaminidase and β 2-microglobulin. Urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Intern Med* 1983; 143:1183-1185.
22. Lapsley, Sansom P, Marlow C, Flynn F, Norden A. Renal tubular disorders: comparison with protein markers of tubular malfunction. *J Clin Pathol* 1991; 44:812-816.
23. Yu H, Cooper E. Renal proximal dysfunction in patients with rheumatic diseases. *Br Med J* 1984; 288:1044-1045.
24. Koopman M, Moodley J, Zuyderhoudt F, Moor E, Arisz L. Circadian rhythm of urinary β 2 microglobulin excretion in patients with a nephritic syndrome. *Nephron* 1987; 45:140-146.
25. Jong P, Jong VD, Sewrajsingh G, Schouter H, Donker A, Stadius V. Beta-2-microglobulin in sickle cell anaemia. Evidence of increased tubular reabsorption. *Nephron* 1981; 29:138-141.
26. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1990; 150: 501-504.
27. Hall P, Chung P, Vacca C, London M, Crowley A. The renal handling of beta2-microglobulin in the dog. *Kidney Int* 1982; 22:156-161.
28. Solary A J. Patronos de herencia humana. En *Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina*. 2nd Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires; 2000, p101-124.