

Síndrome nefrótico: Particularidades clínicas e histopatológicas en 58 niños

(**Nephrotic syndrome: clinical and histopathological features in 58 children**)

Eliéxer Urdaneta-Carruyo,* Luis Manuel Guilarte-Gallardo,** Luisa Virginia Angulo-Bravo,***
Adriana Vanessa Urdaneta-Contreras****

RESUMEN

Objetivos. Estudiar las particularidades epidemiológicas, clínicas e histopatológicas y la respuesta al tratamiento de los niños atendidos por síndrome nefrótico (SN).

Material y métodos. Estudio descriptivo de 58 pacientes tratados en un lapso de cinco años.

Resultados. Treinta y un pacientes fueron varones (53%), la razón por género fue 1:1 y la edad varió entre 1 y 14 años. La mayor frecuencia (38%) ocurrió en el grupo de 2-6 años. Todos tuvieron edema, hipoproteinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y proteinuria masiva; 25 (43%) presentaron hematuria y el tiempo de hospitalización se relacionó con resistencia al tratamiento. Inicialmente 19 (33%) tuvieron hipertensión arterial; 36 (63%) mantuvieron la concentración de urea y de creatinina dentro de lo normal y en 28 (48%) la fracción C3 también fue normal. A nueve (16%), se les hizo biopsia renal, observando lesiones mínimas: como el hallazgo histopatológico más frecuente. La mayoría (67%), mostró buena respuesta a los esteroides.

Conclusiones. El SN es la principal causa de ingreso hospitalario por enfermedades renales y ocupa el cuarto lugar entre los motivos de consulta por problemas renales. Generalmente en los niños tiene buen pronóstico, pero en casos resistentes a esteroides, es necesario valorar la función renal periódicamente, realizar biopsia renal y a la vez plantear las estrategias terapéuticas.

Palabras clave: Síndrome nefrótico primario, lesiones mínimas, biopsia renal, esteroides.

SUMMARY

Objective. To study the epidemiological, clinical and histopathological features of children with nephrotic syndrome (NS) and its response to the treatment.

Material and methods. 58 patients treated in the hospital in five years were study.

Results. 31 patients were male (53%), the gender ratio was 1:1 and the age from 1 and 14 years. The higher frequency (38%) was observed in the group of 2-6 years. All showed edema, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia and massive proteinuria. 25 children (43%) had hematuria, and its permanence was related to resistance to the treatment. Initially, 19 patients (33%) had hypertension. Thirty six (63%) maintained normal values of urea and creatinine and in 28 of them (48%), the C3 fraction also was normal. Nine patients (16%), renal biopsy was made to them, being observed minimal injuries, such as more frequent histopathological finding. The majority (67%) had good response to steroids.

Conclusions. The NS is the disease with the higher morbidity among the renal diseases in children in our hospital and it is the fourth reason for consultation. In children it usually has good prognosis, but in some cases with resistant to steroids, it is necessary to assess renal function periodically and to do renal biopsy at the same time, following various therapeutic strategies.

Key words: Primary nephrotic syndrome, minimal injury, renal biopsy, steroids.

* Pediatra-Nefrólogo. Dr. en Ciencias Médicas. Jefe de la Unidad de Nefrología Pediátrica y Metabolismo Mineral (UNPMM).

** Nefrólogo UNPMM.

*** Lic. en Bioanálisis. Laboratorio de Pruebas Funcionales Reales. Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplantes.

**** Médico Interno. Laboratorio de Investigaciones Pediátricas.

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Mérida - Venezuela.

El síndrome nefrótico (SN) es una enfermedad caracterizada por: proteinuria masiva (\geq a 40 mg/h/m² de superficie corporal), hipoproteinemia (\leq a 6g/dL), hipoproteinemia (\leq a 2.5 g/dL) y edema; además de hiperlipidemia e hipercolesterolemia.¹ Generalmente cursa sin hematuria macroscópica, hipertensión arterial o insuficiencia renal.^{1,2}

La incidencia anual de esta enfermedad en los niños varía entre 2-7 casos nuevos x 100,000 habitantes en la

población general y la prevalencia en menores de 16 años de edad, es de 15 x 100,000 habitantes por año.^{3,4} Se le encuentra principalmente en niños preescolares (2 a 6 años) y es más frecuente en varones que en hembras, en una proporción 2:1; la incidencia familiar, es de 3.35%.⁴⁻⁶

Cuando el SN no está relacionado con enfermedades sistémicas, se le califica como primario (frecuente en los niños) y constituye cerca de 90% de los casos diagnosticados. En contraste, cuando se trata de SN secundario (habitual en los adultos) se manifiestan en 10% de los casos.^{5,6}

La variedad histológica más frecuente en los niños se caracteriza por cambios discretos del glomérulo: cuando se observa con el microscopio de luz, por lo que se le denomina de SN con cambios mínimos (SNCM), o bien, con lesiones glomerulares mínimas (SNLGM) generalmente con buena respuesta terapéutica al empleo de esteroides.^{5,7} Por otra parte, en aquellos niños con SN resistente a los esteroides se pueden encontrar diferentes patrones histológicos; entre éstos, los de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), que puede progresar a enfermedad terminal.⁴⁻⁷ El objetivo del presente trabajo, fue describir los aspectos epidemiológicos, clínicos, histopatológicos y la respuesta terapéutica de los niños con SN atendidos en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 58 niños entre 1 a 14 años con diagnóstico de SN que fueron atendidos en la Unidad de Nefrología del Hospital Universitario de Los Andes (Mérida-Venezuela), entre enero de 2003 y diciembre de 2007. Se recabó información acerca de la edad del paciente al inicio de la enfermedad, sexo, procedencia, antecedentes familiares y personales, manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio y los hallazgos histopatológicos de los especímenes de las biopsias renales y la respuesta a terapia con esteroides.

A todos los niños se les hizo, a su ingreso, medición en sangre de la concentración de urea, creatinina, proteínas totales y fraccionadas, triglicéridos y colesterol, ácido úrico y complemento hemolítico (C3); se les hizo también examen general de orina y medición de proteinuria en recolección nocturna de orina de 12 horas.

Se consideraron hipertensos los niños cuyas cifras tensionales fueron mayores al percentil 95 para su edad y sexo: de acuerdo a los valores de referencia sugeridos en el Segundo Informe de la Fuerza de Tarea Sobre Control de la Presión Sanguínea en Niños (*Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children*).⁸

En cuanto a la respuesta terapéutica, se utilizaron los criterios del Estudio Internacional de las Enfermedades

Renales en Niños (*International Study of Kidney Disease in Children*) del Ensayo controlado y prospectivo del tratamiento con ciclofosfamida en niños con síndrome nefrótico (*Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome*):⁹

- **Pacientes corticosensibles (CS):** pacientes en quienes desapareció el edema y la proteinuria se redujo a menor de 4 mg/h/m²SC, durante las ocho semanas del tratamiento con prednisona.
- **Pacientes corticorresistentes (CR):** pacientes en quienes persistió el edema y la proteinuria persistió menor de 40 mg/h/m² SC, durante el tratamiento con prednisona, en el mismo lapso de tiempo, que el anterior.
- **Pacientes corticodependientes (CD):** pacientes en los que remitió el edema y la proteinuria, mientras estaban con la prednisona a 60 mg/m² SC/día, durante días continuos por cuatro semanas; pero, al disminuir la dosis de prednisona, a 40 mg/día/m² SC y administrarla días alternos, por cuatro semanas adicionales, reaparecía nuevamente el SN.
- **Pacientes con recaídas frecuentes (RF):** pacientes que respondieron al tratamiento con prednisona; pero presentaron dos o más recaídas en 6 meses; o cuatro o más recaídas en un año.

RESULTADOS

De los 58 pacientes, 31 fueron varones (53%) y 27 hembras (47%): en proporción de 1:1; la edad de comienzo ocurrió entre 1 y 14 años de edad, con una mayor frecuencia entre los 2-6 años con 22 (38%), seguidos del grupo de 6-14 años, con 20 niños (34%). En el grupo de 0-2 años hubo 16 (28%); en este último grupo, dos niños (3%), tuvieron SN en el transcurso de su primer año de la vida.

Todos tuvieron al inicio de su enfermedad edema, hipalbuminemia, hiperlipemia, hipercolesterolemia y proteinuria masiva (> 40 mg/m² sc/día). En 20 (34%) se documentó atopia de algún tipo; 11 (18%) tuvieron el antecedente de infecciones orofaríngeas dos a cuatro semanas previas a la aparición de las manifestaciones clínicas del SN. En un caso (1.5%) el SN apareció después de que el niño fue picado por abejas; y en dos niños (hermanos) (3%), se presentó de manera simultánea.

Veinticinco (43%) mostraron hematuria: en 20 de ellos (34%) microscópica, mientras que en cinco (9%) fue macroscópica. De los niños con hematuria microscópica, en nueve (15%) fue transitoria y en 11 casos (18%) persistió por un mes; igual duración tuvieron dos de los niños con hematuria macroscópica (4%) que posteriormente des-

apareció. La hematuria (macroscópica y microscópica persistente) estuvo asociada con la corticorresistencia, en 100 y 64% de los casos, respectivamente.

La hipertensión arterial estuvo presente, inicialmente, en 19 niños (33%) persistiendo en cinco de ellos (9%), por lo que ameritaron tratamiento especial. En dos casos (3%) se registró hipertensión arterial transitoria durante la evolución de su enfermedad, la que desapareció sin ameritar tratamiento. De todos los casos, 36 (63%) mantuvieron las concentraciones de urea y creatinina dentro de lo normal; en 20 (34%) se presentó retención azoada de carácter transitorio y en dos (3%) la retención aumentó durante su hospitalización, con deterioro progresivo de su función renal. En cuanto a la fracción C-3 del complemento sérico se midió en 30 (51%), de ellos 28 (48%) tuvieron una concentración normal y sólo dos casos (3%) se observó descenso persistente del C-3, coincidiendo con el hallazgo con lesiones glomerulares complejas y resistencia a la terapia esteroidea. Con relación al tratamiento con prednisona 39 pacientes (67%) se comportaron como CS; ocho (14%) fueron CSRF; hubo un caso (2%) con CD y diez (17%) se identificaron con CR.

A nueve (16%), se les hizo biopsia renal y la lesión histopatológica más frecuente fue de lesiones glomerulares mínimas (LGM), observada en cinco casos (9%); seguida de proliferación mesangial, en dos casos (3%); la esclerosis focal y segmentaria en un caso (1.5%) y la glomerulonefritis membrana proliferativa se observó en un caso (1.5%). De los pacientes con LGM tres casos fueron CR y dos casos se comportaron como CSRF.

DISCUSIÓN

En servicios hospitalarios de Nefrología Pediátrica el SN es una de las causas principales de internamiento¹⁰ y en nuestro hospital es el cuarto motivo de consulta. Aunque algunos autores han informado que esta enfermedad es más frecuente en varones,⁴ en este estudio la razón por sexo fue de 1:1. Respecto a la edad de inicio no fue diferente a lo divulgado en otros trabajos: con franco predominio en preescolares y lactantes mayores.⁴⁻⁶

En este estudio hubo una mayor frecuencia de antecedentes atópicos que de enfermedades infecciosas, probablemente debido a particularidades ambientales e inmuno-génicas propias del área donde está asentada la ciudad. Cabe destacar el hecho de que hubo dos casos (hermanos) en los que la aparición de la enfermedad ocurrió en ambos de manera simultánea: con características histopatológicas de LGM, lo que sugiere la posibilidad de una etiología poligénica o ambiental, para explicar la forma familiar.¹¹ En estos niños la retención azoada

fue transitoria y estuvo asociada a la hipovolemia, sin que tuviese alguna implicación en el pronóstico.¹²

Por otra parte la hematuria macro o microscópica, observada tanto al comienzo y durante la evolución del SN, fue más frecuente en aquellos pacientes CR y tuvo relación con lesiones histopatológicas diferentes de LGM.^{12,13} Cabe mencionar que la persistencia de la hematuria, macro y microscópica, con o sin evidencia de hipertensión arterial e hipocomplementemia, hizo sospechar una glomerulopatía compleja, con pobre respuesta al tratamiento y mal pronóstico.^{11,14,15}

La hipertensión arterial en los pacientes CS, fue transitoria y en algunos casos coincidió con el inicio de la terapia esteroidea.¹⁴ En cambio, en los niños CR se manifestó de manera persistente y estuvo relacionada con mayor frecuencia a distintos hallazgos en la LGM, por lo que los niños ameritaron tratamiento antihipertensivo de manera sostenida.^{14,15}

Es pertinente mencionar que la biopsia renal se hizo antes de iniciar la terapia con medicamentos inmunosupresores, en aquellos pacientes CR y/o los que tuvieron una disminución de C₃. La lesión renal observada más frecuentemente fue LGM, con buen pronóstico y respuesta satisfactoria al tratamiento, lo que concuerda con los hallazgos de otros autores.^{4,6} En cuanto a la respuesta esteroidea, la mayoría de los niños respondieron al tratamiento satisfactoriamente, coincidiendo con lo observado en otros estudios.¹⁶⁻¹⁸

Referencias

1. Barrat TM, Clark G. Minimal change nephrotic syndrome and focal glomerulosclerosis. In: Holliday AM, Barrat TM, Avner DE, editors. *Pediatric nephrology*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994: 767-877.
2. International Study of Kidney Diseases in Children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinic and laboratory characteristics and the time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65.
3. Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JC. The nephrotic syndrome. Its incidence and implications for the community. *Am J Child Dis* 1968; 116: 623-632.
4. Garín EH. Síndrome nefrótico por nefropatía de lesiones mínimas. En: García NV, Santos F, Rodríguez B. *Nefrología pediátrica*. 2da ed. Madrid: Grupo Aula Médica, S.L. 2006: 303-12.
5. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 23: 629-39.
6. Academia Mexicana de Pediatría. Comité de Expertos en Nefrología. Síndrome nefrótico en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000; 57: 522-536.
7. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561-4.
8. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Task Force on Blood Pressure Control in Children*. *Rev Mex Pediatr* 2009; 76(1): 5-8

- dren. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 1987; 79(1): 1-25.
9. International Study of Kidney Disease in Children. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 1974; 2: 423.
 10. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-11.
 11. Seshan S. *Glomerular diseases: A practical clinic-pathological approach for interpretation*. New York: Weill Medical College, Cornell University. 2003: 3-14.
 12. Guignard JP, Santos F. Laboratory investigations. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, (eds). *Pediatric nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 399-424.
 13. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 550-7.
 14. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD001533.
 15. Hodson EM, Craig JC, Willis NS. Evidence-based management of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1523-30.
 16. Saxena KM, Crawfor JD. The treatment of nephrosis. *N Engl J Med* 1989; 272: 522-6.
 17. Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, (eds). *Pediatric nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 543-56.
 18. Hogg RJ, Potman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242-9.

Correspondencia:

Dr. Eliézer Urdaneta-Carruyo
Unidad de Nefrología Pediátrica y
Metabolismo Mineral
Hospital Universitario de Los Andes
Teléfonos/fax 58-274-2403232/2403225
Avenida 16 de Septiembre
Mérida 5101, Estado Mérida- Venezuela
Correo electrónico: elixeru@gmail.com