

## *Características clínicas e histopatológicas del síndrome nefrótico primario*

Laercio Bolaños, M.D.<sup>1</sup>, Iris de Castaño, M.D.<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La presentación del síndrome nefrótico con proteinuria masiva, hipoalbuminemia, presencia de anasarca y el manejo con altas dosis de esteroides obliga al clínico a reconocerlo oportunamente, manejarlo interdisciplinariamente y tener la habilidad para predecir el curso y pronóstico de la enfermedad después del manejo inicial.

**Objetivos:** Conocer el comportamiento del síndrome nefrótico primario en niños de Cali y área de influencia, sus características demográficas, la presentación clínica, respuesta a tratamiento y clasificación histopatológica y recomendaciones sobre indicación de biopsia renal.

**Material y métodos:** Se revisaron las historias clínicas de 264 niños con síndrome nefrótico entre enero 1986 y julio 2002 con edades entre 1 y 15 años.

**Resultados:** El promedio de edad al diagnóstico fue 4 años y 60% de los pacientes eran del sexo masculino. Todos presentaron edema y proteinuria, 97% hipoalbuminemia, 94% hipercolesterolemia y 54% oliguria; 89% fueron corticosensibles y sólo 11% corticorresistentes. En 65 pacientes con recaídas frecuentes que recibieron citotóxicos se logró remisión de la enfermedad en 40%. Se realizó biopsia renal en 73 (28%); en 29% la indicación fue por resistencia a esteroides y en 71% por recaídas frecuentes o corticodependencia. Los hallazgos histopatológicos mostraron cambios glomerulares mínimos en 36%, proliferación mesangial en 46%, esclerosis focal y segmentaria en 11% y otras enfermedades 7%.

**Conclusiones:** El porcentaje de casos resistentes a esteroides y la presencia de esclerosis segmentaria y focal son más bajos que los descritos en otras series. En niños con recaídas frecuentes o corticodependientes se recomienda intentar un ciclo con citotóxicos antes de programar biopsia renal, esta se debe reservar para los casos corticorresistentes. Sólo 40% del total son controlados en forma regular por el Servicio de Nefropediatría siendo necesario mejorar el sistema de seguimiento para evaluación de la función renal a largo plazo.

**Palabras clave:** Síndrome nefrótico primario; Respuesta a esteroides; Citotóxicos; Biopsia renal.

El síndrome nefrótico primario (SNP) es una entidad clínica caracterizada por aumento en la permeabilidad glomerular, proteinuria masiva (>40 mg/m<sup>2</sup>/ hora), hipoalbuminemia (<2.5 g/dl), hipercolesterolemia (>300 mg/dl) y edema<sup>1,2</sup>. Es una enfermedad relativamente común en pediatría y su incidencia es alrededor de 2-4 por 100,000 en menores de 18 años. La edad de presentación más frecuente está entre 1 y 4 años. Si el síndrome nefrótico ocurre en niños entre las edades de 1 a 9 años, sin antecedentes de enfermedad renal en la familia, sin presencia de síntomas sistémicos ni factores nefróticos asociados se considera un síndrome nefrótico de tipo primario o idiopático<sup>1-3</sup>. La presencia de

síntomas sistémicos como dolores articulares, pérdida de peso, fiebres de larga evolución sin etiología definida, presencia de factores nefróticos como hematuria macroscópica o microscópica mayor de ++, aumento de la creatinina o presencia de hipertensión arterial necesita más evaluación y valoración por nefrología pediátrica, antes del inicio de esteroides para descartar síndrome nefrótico secundario y definir el tipo de lesión por medio de biopsia renal. La aparición del síndrome nefrótico en niños menores de un año es rara, por lo general se asocia con lesiones histológicas severas y progresión hacia la falla renal terminal<sup>1</sup>.

Una vez hecho el diagnóstico clínico y descartado cualquier proceso infeccioso, se recomienda un curso de esteroides. La respuesta al tratamiento inicial es el mejor indicador del pronóstico de la función renal a largo plazo<sup>4,5</sup>. El esquema tradicional de manejo con esteroides es el recomendado por el Estudio Internacional de Enfermedades

1. Médico Pediatra, Universidad del Valle, Cali.

2. Profesora Asociada, Departamento Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Recibido para publicación noviembre 23, 2004

Aprobado para publicación enero 28, 2005

Renales en Niños: cuatro semanas a 60 mg/m<sup>2</sup>/día (repartidos en tres dosis) seguido por otras cuatro semanas a 40 mg/m<sup>2</sup>/día, en días alternos (1 dosis al día)<sup>5</sup>. De acuerdo con la respuesta a los corticoides y la reaparición de la proteinuria se aplica la siguiente clasificación clínica<sup>1-3</sup>:

- **Corticosenible:** Desaparición de los síntomas y negativización de la proteinuria después de 8 semanas de tratamiento.
- **Corticorresistente:** Persistencia de proteinuria después de 8 semanas de tratamiento.
- **Recaídas frecuentes:** Aparición clínica de síntomas y proteinuria en más de dos ocasiones en seis meses o cuatro en un año. Las recaídas serán espaciadas si la frecuencia es menor que la descrita anteriormente.
- **Corticodependiente:** Aparición de dos recaídas durante el tratamiento esteroideo o recaída antes de 14 días de su suspensión.
- **Resistente tardío:** Es la persistencia de la proteinuria durante las recaídas a pesar del manejo con esteroides en un paciente que inicialmente fue corticosensible.

Son cinco las lesiones histológicas vistas en el SNP: lesiones glomerulares mínimos (LGM), proliferación mesangial difusa (PMD), glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF), glomerulonefritis mesangiocapilar o membrana proliferativa (GNMP) y nefropatía membranosa (NM)<sup>8</sup>.

La LGM se ha considerado la lesión histológica más frecuente en niños con SNP<sup>5,6</sup> concepto que ha ido cambiando a través del tiempo como lo demuestran algunas revisiones reciente tanto nacionales como internacionales donde se informa mayor frecuencia de GESF<sup>9,10</sup>.

En Cali y su área de influencia falta información acerca de las características histológicas de la enfermedad; existe el análisis de la histopatología renal en 85 pacientes pediátricos con SNP en el Hospital Universitario del Valle<sup>11</sup>, encontrándose LGM en 40%, PMD 35%, GNMP 6%, GESF 7%, otras lesiones 12% refiriéndose baja frecuencia de GESF.

Con la presente revisión además de analizar las características clínicas de la enfermedad, se determinará si persiste la alta frecuencia de LGM y baja de GESF en niños con SNP en quienes se practicó biopsia renal y si se justifica seguir llevando a cabo el procedimiento no sólo en pacientes corticorresistentes sino también en sensibles a esteroides pero con recaídas frecuentes o dependientes de esteroides antes de administrar inmunosupresores como lo recomiendan algunas revisiones<sup>3,12,13</sup> y lo controvierten otras<sup>14</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de revisión de historias clínicas del

Hospital Infantil Club Noel, Clínica Materno Infantil los Farallones y Hospital Universitario del Valle de Cali, ingresados en el período enero de 1986 a julio de 2002, con el diagnóstico de SNP. Inicialmente se revisaron los datos de 286 historias clínicas, entre ellas había 22 casos de síndrome nefrótico asociado con síndrome nefrítico los cuales se descartaron, quedando 264 casos de síndrome nefrítico puro el objetivo de esta revisión. Los criterios de inclusión fueron: niños con edades entre 1 y 15 años con diagnóstico de síndrome nefrítico idiopático; se excluyeron los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrítico secundario, historias clínicas incompletas y niños con menos de 2 meses de observación por nefrología pediátrica. Se analizaron los datos desde el punto de vista sociodemográficos (edad, procedencia, sexo y tipo de seguridad social), hallazgos paraclínicos (edema, proteinuria, oliguria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia, hematuria, hipertensión arterial), respuesta a medicamentos (esteroides e inmunosupresores), histología renal y seguimiento. Se dan recomendaciones sobre la justificación o no de biopsia renal a los pacientes pediátricos con síndrome nefrítico corticosensibles antes del uso de un medicamento de segunda línea como los inmunosupresores. Se utilizaron las definiciones internacionales para el diagnóstico, respuesta a esteroides, recaídas y clasificación histopatológica renal. Para su análisis la información se ingresó al paquete estadístico Epi Info 6.04b, de enero de 2001.

## RESULTADOS

Se revisaron 264 historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de SNP entre 1 y 15 años de edad, seguidos clínicamente durante un promedio de 46.7 meses, con un tiempo mínimo de dos y máximo de 156 meses. Del total de niños, 140 (53%) no estaban protegidos por algún sistema de salud, 113 (43%) tenían seguridad social y en 4% no se encontraron datos sobre el cubrimiento en salud; 143 (54%) procedían de Cali, 81 (31%) de otros municipios del departamento del Valle y 40 (15%) de otros departamentos de Colombia; 159 (60%) eran de sexo masculino y 105 (40%) femenino. El promedio de edad al diagnóstico fue 4 años; 178 (68%) presentó la enfermedad entre 1 y 4 años, 69 (26%) entre 5 y 10 años y sólo 17 (6%) la presentaron entre los 10 y 14 años de edad.

La presentación clínica y de laboratorio al inicio de la enfermedad se caracterizó por edema y proteinuria en todos de los casos, hipoalbuminemia 97%, hipercolesterolemia 94%, oliguria en 54%. La hematuria microscópica se presentó en 38% de los pacientes, hipertensión arterial inicial

23%. Se encontró creatinina elevada en 13 (5%) pacientes quienes se catalogaron después como corticorresistentes.

El manejo inicial se hizo con prednisona oral en 97% de los pacientes. No hay datos en las historias clínicas de 14 niños sobre la respuesta inicial al tratamiento con esteroides. Si se toma el grupo de 250 niños con datos completos, 222 (89%) fueron corticosensibles mejorando clínicamente y remitiendo la proteinuria, mientras que 28 (11%) persistieron con proteinuria, considerándose corticorresistentes. De los 222 niños corticosensibles sólo 27 (12%) no tuvieron recaídas posteriormente, 189 (85%) tuvieron recaídas y en 6 (3%) no se obtuvo información. La evolución clínica después de la recaída inicial fue de 117 (62%) pacientes de recaídas esporádicas, 38 (20%) recaídas frecuentes, 18 (10%) dependientes de esteroides, y 16 (8%) resistentes tardíos. Además de los esteroides se administraron medicamentos citotóxicos a 65 niños con cuadro clínico de recaídas frecuentes en 38 (59%), corticodependientes 12 (18%) y corticorresistentes tardíos 15 (23%), siendo la ciclofosfamida el medicamento más utilizado en 54 pacientes (82%) y la ciclosporina en 11 (17%). El tiempo promedio de tratamiento con ciclofosfamida fue 12 semanas y con ciclosporina 12 meses. Después del tratamiento con citotóxicos hubo remisión permanente en 26 (40%) de los pacientes y recaídas espaciadas en 15 (23%) (total respuesta favorable en 63%, si se suman estos 2 grupos). Persisten con recaídas frecuentes sólo 3 (5%) y no respondieron 10 (15%) de los casos.

En el seguimiento hay 13 niños con cifras altas de presión arterial y 6 con disminución leve a moderada de la función renal, todos dentro del grupo de pacientes corticorresistentes.

Se practicó biopsia renal a 73 (28%) pacientes y las indicaciones fueron: resistencia a esteroides 21 (29%) y en 52 (71%) pacientes corticosensibles (recaídas frecuentes o corticodependientes). Los principales diagnósticos histológicos en los 52 pacientes corticosensibles fueron: LGM 21 (40%), PMD 24 (46%), seguidos por esclerosis segmentaria y focal 4 (8%), otras enfermedades 3 (6%). En los 21 pacientes corticorresistente las lesiones fueron: LGM 5 (24%), PMD 10 (48%), GESF 4 (19%), otras lesiones 2 (9%).

Al final de la recolección de datos, siguen activos en control por nefrología pediátrica 107 (40.5%) pacientes, hubo 4 (1.5%) muertes 2 por infecciones, uno por leucemia y otro por causa no definida; se consideran perdidos (no consultan en más de un año o del tiempo estipulado por el servicio) 115 (57%).

## DISCUSIÓN

En las instituciones donde se llevó a cabo el estudio son servicios de nefrología pediátrica de referencia y aunque la mayoría de los niños procedían de Cali, hubo una cantidad importante de otras ciudades del Valle del Cauca e incluso de otros departamentos (Cauca, Nariño y Risaralda). La tercera parte de la población referida no tenía ningún sistema de seguridad social ni medios económicos que les facilitara una buena nutrición, la compra de medicamentos, exámenes de laboratorio y cumplimiento de citas.

El cuadro clínico descrito en la mayoría de pacientes (proteinuria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema), mayor frecuencia en el sexo masculino y el promedio de edad de presentación de 4 años, es similar a los datos descritos en la literatura<sup>1-3,6</sup>. La frecuencia encontrada de corticorresistencia de 11% es más baja que la descrita por otras revisiones nacionales de 20%<sup>9</sup>.

Aunque se encuentra un alto porcentaje de pacientes que responden inicialmente a los esteroides, es alta la frecuencia de recaídas implicando mayor morbilidad por el uso repetido de ciclos de esteroides, sugiriéndose el manejo inicial con un ciclo largo de 12 semanas de tratamiento (6 semanas diarias más 6 semanas interdiarias) el cual disminuye ostensiblemente el número de recaídas<sup>7</sup>.

Hasta hace 3 ó 4 años se tenía como conducta practicar biopsia renal no sólo al paciente resistente a los esteroides sino también al dependiente del medicamento y al paciente con recaídas frecuentes, antes de iniciarles medicamentos citotóxicos como la ciclofosfamida. Algunos autores aun siguen recomendando la práctica del procedimiento previo al inicio de citotóxicos<sup>3,12,13</sup>. Las lesiones histológicas en 52 niños con dependencia de esteroides o recaídas frecuentes fueron de buen pronóstico como cambios mínimos o proliferación mesangial, mientras que en los 21 pacientes resistentes a esteroides se encontraron con mayor frecuencia lesiones complejas como la GESF.

En vista de estos hallazgos y la buena respuesta a la ciclofosfamida, se recomienda el uso de este medicamento sin biopsia renal previa en niños sensibles a esteroides pero con recaídas frecuentes o corticodependientes como lo están proponiendo algunos autores en revisiones recientes<sup>14,15</sup>.

El hallazgo de creatinina inicial elevada y la falta de respuesta inicial a los esteroides son factores importantes para predecir los futuros pacientes corticorresistentes y la presencia de lesiones histológicas complejas como la GESF. A pesar de que la frecuencia de GESF ha pasado de 7% a 11% en Cali, sigue siendo un hallazgo poco frecuente a

**Cuadro 1**  
**Porcentaje de hallazgos histológicos comparativos en SNP**

	México (213 biopsias) 1970 <sup>a</sup>	India (222 biopsias) 2002 <sup>b</sup>	Cali, Colombia (73 biopsias) 2005 <sup>c</sup>
LGM	67	34	36
PMD	6	8	46
GESF	13	39	11
Otras lesiones	14	19	7

a. Gordillo *et al.* <sup>6</sup>    b. Gulati *et al.* <sup>14</sup>    c. Presente estudio

diferencia de otros estudios donde se informa su presencia hasta de 39%<sup>10,14</sup>. Posiblemente un factor genético, étnico, ambiental o nutricional juegue un papel importante que explique la variación de la presentación de la enfermedad en diferentes partes del mundo (Cuadro 1).

La mejor respuesta a quienes se administró ciclofosfamida se advirtió en los pacientes sensibles a los esteroides con recaídas frecuentes o dependiente de esteroides con lesiones glomerulares mínimas.

En conclusión la presentación clínica, edad y género es similar a la descrita en la literatura mundial; hay diferencias en la menor frecuencia de lesiones histológicas complejas como la esclerosis segmentaria y focal, hallazgo que favorece el pronóstico renal a largo plazo. La biopsia renal se sigue recomendando rutinariamente en corticorresistentes. En el grupo de pacientes corticosensibles (con recaídas frecuentes o dependientes de esteroides) se recomienda el uso de citotóxicos, tipo ciclofosfamida, antes de practicar la biopsia renal. Cada día aparecen nuevos informes sobre el uso de nuevos inmunosupresores como la ciclosporina, micofenolato y mizoribine. Aunque se informa buena respuesta con estos medicamentos, son de alto costo y algunos son nefrotóxicos como la ciclosporina. Por la buena respuesta a la ciclofosfamida observada en el presente grupo de pacientes, su bajo costo y los pocos efectos secundarios a las dosis y tiempos recomendados, se sugiere su uso en el paciente con recaídas frecuentes o dependiente de esteroides. Es importante mejorar el cubrimiento de la seguridad social y la educación a la familia sobre la enfermedad, para lograr un mejor seguimiento y control en pacientes con riesgo de progresión de la enfermedad renal como es el paciente corticorresistente.

## SUMMARY

**Introduction:** The presentation of nephrotic syndrome with severe proteinuria, hypoalbuminemia, generalized edema and his treatment with high-dose of steroids, force the

clinical to recognize and treat opportunely. Also must have the ability to predict the outcome and prognosis of the disease after initial treatment.

**Objectives:** To review the behavior of primary nephrotic syndrome in children in Cali and peripheral areas, the demographic profiles, the clinical presentation, the response to treatment the histopathology classification and recommendation for renal biopsy.

**Design and methods:** From January 1986 to July 2002, 264 medical records of children with primary nephrotic syndrome between 1 to 15 years old were reviewed.

**Results:** The mean age for the diagnosis was 4 years, 60% of the patients were males and 40% females. All the patients had edema and massive proteinuria, 97% hypoalbuminemia, 94% hypercholesterolemia and 54% oliguria. The response to therapy with corticosteroids was 89% and 11% were corticoreistant: this percentage is lower than other series which report up to 30% corticosteroid resistance. In 65 patients with frequent relapsing we observed good response to cyclophosphamide in 40%. Renal biopsy was performed in 73 patients; the indication for the biopsy was no response to steroid therapy in 29%, frequent relapses and steroid dependence in 71%. The diagnosis in these 73 biopsies was minimal changes 36%, mesangial proliferation 46%, focal segmental glomerulosclerosis 11%, and other pathologies 7%.

**Conclusions:** We observed low frequency of corticosteroid resistance patients and focal segmental glomerulosclerosis than other series. We recommend the use of cyclophosphamide in frequent relapsing patients before doing a renal biopsy. Renal biopsy is recommended in corticoid resistant patients. Only 40% of the patients had complete follow up in nephrology outpatient clinic. It is important to improve follow up of nephrotic patients.

**Key words:** Idiopathic nephrotic syndrome; Response to steroid therapy; Citotoxic; Renal biopsy.

## REFERENCIAS

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 23: 629-639.
2. Hogg RJ, Portman 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: 1242-1249.

3. Roth KS, Ameker BH, Chan JC. Nephrotic syndrome: Pathogenesis and management. *Pediatr Rev* 2002; 23: 237-248.
4. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CMJr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 769-776.
5. ISKDC. The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561-564.
6. Gordillo PG, García AL, Mota HF. Síndrome nefrotico idiopático. *Rev Mex Pediatr* 1970; 39: 121-126.
7. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-361.
8. Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children A Report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; 295: 1299-1302.
9. Gastelbondo R, Benavides J, Botero D. Síndrome nefrótico: experiencia en el servicio de nefrología pediátrica de la Fundación Cardioinfantil y Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá 2000-2002. *Actualizaciones Pediátricas* 2003; 13: 263.
10. Bonilla FM, Parra C, Dajani T, *et al.* Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999; 55: 1885-1890.
11. Restrepo C, Rovetto P, Reina J. *Biopsia renal en síndrome nefrótico, 1971-1981 en el Hospital Universitario del Valle, Cali.* Cartagena; Memorias Congreso Nacional de Pediatría, 1982. p. 65.
12. Mejía N. Síndrome nefrótico primario. *En:* Ucrós S, Caicedo A, Llano G (eds.). Departamento de Pediatría Fundación Santafé de Bogotá. *Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia.* Bogotá: Editorial Panamericana; 2003. p. 218-229.
13. Primack WA, Schulmann SL, Kaplan BS. An analysis of the approach to management of childhood nephrotic syndrome by pediatric nephrologists. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 524-527.
14. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 404-408.
15. Stadermann MB, Lilien MR, van de Kar NC, Monnens LA, Schroder CH. Is biopsy required prior to cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome? *Clin Nephrol* 2003; 60: 315-317.