Síndrome nefrótico idiopático

Correlación anátomo-clínica

DRS. PATRICIO DONOSO *, HELMAR ROSENBERG **, GUSTAVO SOLAR *, PATRICIO ROMERO *,
JAIME VELASCO * y CLAUDIO CARRANZA *.

Con la colaboración técnica de ADRIANA MINANO (E. U.) y HOLANDA RAMÍREZ (E. U.).

INTRODUCCIÓN. Desde comienzos de este siglo se usa la palabra "nefrosis" que ha motivado numerosos estudios, los que han servido para clarificar conceptos de la fisiopatología renal (13). La idea de una sola enfermedad degenerativa se transformó con los años en el "síndrome nefrótico" de más amplio significado clínico.

Estamos todavía lejos de conocer la historia natural de este síndrome (1) que incluye enfermedades diferentes en el adulto (19) que en el niño y en éste se presenta también en diversas formas: el síndrome nefrótico familiar y del recién nacido (11) que sugieren un trastorno genético o de conflicto inmunológico feto-materno; el síndrome nefrótico idiopático del preescolar y secundario del niño mayor que se acerca a los problemas del adulto.

El síndrome nefrótico primitivo, que hasta hace pocos años se limitaba en la nefrosis lipoidea, se encuentra hoy entre las alteraciones glomerulares que adoptan formas muy variadas (6). En este sentido ha significado un progreso indudable el estudio histológico renal a través de la biopsia renal percutánea (5, 6, 9, 17, 19, 20).

No se ha logrado, sin embargo, relacionar en forma exacta la histología del proceso con el resultado del tratamiento esteroide y por lo tanto, con el pronóstico; Churg (6) describe una concordancia muy completa en enfermos estudiados histológicamente que llevaban una evolución corta y que no habían recibido tratamiento; pero otras experiencias no son tan felices (17) y la sensibilidad a los corticoides en las lesiones mínimas fueron alrededor del 60%.

En la literatura pediátrica nacional (14, 16, 17) hay investigaciones de varios grupos que bus-

caron la correlación anátomo-clínica y sin duda contribuirán a clasificar nuestros enfermos de acuerdo con las normas internacionales.

Esperamos un gran progreso en el conocimiento de esta enfermedad con el apoyo de la microscopía electrónica, inmunoelectroforesis, inmunofluorescencia y del uso de drogas citotóxicas e inmunodepresoras (3, 10, 15, 18).

Nos pareció que el estudio de nuestro material que correlaciona la histología por microscopio de luz, con el resultado del tratamiento esteroide, era indispensable para poder dar los próximos pasos.

MATERIAL Y MÉTODO. Desde el año 1969, en el Hospital E. González Cortés, se controlaron los enfermos nefrourológicos por un grupo de médicos que atienden tanto la consulta externa como las normas de tratamiento y evolución intrahospitalaria.

Se hizo un plan prospectivo para el estudio de los síndromes nefróticos que incluye un criterio de diagnóstico y un tratamiento uniforme así como el control posterior de laboratorio. Se incorporan a esta investigación los niños enfermos que asistían en 1969 y se agregan los que concurren por primera vez en los últimos cuatro años.

La historia, examen físico y evolución clínica, se llevan en una ficha previamente analizada: la biopsia renal percutánea se realiza en todos los enfermos de acuerdo a la técnica clásica descrita entre nosotros por Bozzo (5) utilizando la aguja de Vim-Silvermann. La biopsia se indica en los primeros días de hospitalización antes de comenzar el tratamiento esteroide. La muestra obtenida se fija en formalina al 10% y se procesa con el método habitual para microscopía de luz, inclusión en parafina, cortes seriados y tinción de hematoxilina-eosina, van Gieson y algunos con PAS. El espesor de los cortes fue de 7 a 8

* Servicio de Pediatría, Hospital E. González Cortés.

** Departamento de Anatomía Patológica, Universidad Católica de Chile.

micrones aproximadamente. La clasificación definitiva del diagnóstico histológico se realiza en una sola sesión para comparar las alteraciones de los casos entre sí.

El diagnóstico y control de laboratorio incluye: albuminuria, sedimento urinario, un cultivo, uremia, hemograma, sedimentación, proteinemia, lipemia y colesterolemia.

El diagnóstico de síndrome nefrótico se fundamentó en albuminuria, proteinemia inferior a 50 gr/1 y albuminemia inferior a 30 gr/1. Todos los enfermos presentaron además edema, hiperlipemia, hipercolesterolemia y sedimentación elevada.

El tratamiento indicado fue de reposo en cama mientras el edema impedía la deambulación, régimen hiperproteico sin sal, diuréticos y plasma ocasionalmente.

Se administró Prednisona por vía oral en dosis que resultó variable por diversas razones: algunos estaban en tratamiento anterior; los casos ingresados en los primeros años recibieron 3 mg/kg. peso en dosis única diaria y por periodos de varios meses a un año; desde 1971 se usa una dosis de 60 mg/m² de superficie corporal, diaria, sin sobrepasar 80 mg/día y durante 28 días. Se continúa con dosis de 40 mg/m² por día, sin sobrepasar 60 mg/día, los tres primeros días de cada semana, durante cuatro semanas; de acuerdo con

Figura 2.— Glomerulos con alteraciones mínimas; algunos glóbulos rojos en el espacio capsular de Bowman y en el lumen tubular a la derecha. H. E. x 500.

el esquema terapéutico adoptado por The International Cooperative Study of Kidney Disease in Children (2).

El criterio para considerar la recaída fue clínico y de laboratorio; la recaída se trató durante cuatro semanas adicionales de tratamiento intermitente.

En algunos casos que no respondieron a la Prednisona, se usó Methotrexate por vía oral en dosis de 0,1 mg/kg/día durante tres días seguidos, semanalmente hasta completar tres meses de tratamiento, siempre que los controles hematológicos lo permitían.

RESULTADOS: en cuatro años de observación se estudian 38 niños enfermos de síndrome nefrótico; se eliminan de estos resultados otros casos secundarios a púrpura de Schonlein-Henoch y lupus eritematoso disseminado.

Las edades fluctúan entre 2 y 11 años (Figura 1), siendo el 65,7% de los casos, menores de 5 años; se encuentran 14 mujeres, 36,8% y 24 hombres, 63,2%.

Las lesiones histológicas de estos enfermos se distribuyen en cuatro grupos:

- 1.— Lesiones mínimas, o sea, pequeñas alteraciones de discreta hiper celularidad focal; 23 casos; 60,5% del total (Figura 2).
- 2.— Glomerulitis proliferativa: proliferación celular mesangial difusa; 5 casos; 23,7% (Figura 3).
- 3.— Glomerulonefritis proliferativa: proliferación celular mesangial difusa con exudado inflamatorio intersticial. Esta forma, descriptiva de un momento, no indica si es transición a curación o a cronicidad. 9 casos; 13,2% del total (Figura 4).
- 4.— Glomerulonefritis crónica: 1 caso; 2,6% del total; ilustrada en la (Figura 5).

Figura Nº 1

Figura 3.— Proliferación celular difusa en el área mesangial leve. No se observa inflamación intersticial H. E. x 500.

Figura 4.— Cuatro glomérulos con acentuada proliferación celular y ensanchamiento del espacio mesangial, difuso. H. E. x 200.

Figura 5.— Glomerulonefritis crónica con extensas adherencias glomerulares en organización fibrosa en el glomérulo de la derecha; en el glomérulo de la izquierda además componente inflamatorio más reciente en uno de los lobulillos, arquitectura general distorsionada. H. E. x 200.

La biopsia renal se realizó en distintos períodos de evolución de la enfermedad en cada niño, por cuanto ingresan al hospital en períodos diferentes y además se incluyen casos que consultaban antes que estableciéramos el estudio histológico

precoz. El promedio de tiempo de evolución antes de la biopsia fue de 6,6 meses para el grupo de lesiones mínimas; 2,8 meses para las glomerulitis proliferativas; 1,4 meses para las glomerulonefritis proliferativas y de 3 años para el caso de glomerulonefritis crónica (Tabla 1).

TABLA Nº 1

SINDROME NEFROTICO

Promedio de evolución antes de la biopsia renal	
Histología	meses
Lesiones mínimas	6,6
Glomerulitis prolif.	2,8
Glomerulonefritis prolif.	1,4
Glomerulonefritis crónica	36

La edad promedio de comienzo del síndrome nefrótico fue de 4,6 años en nuestro material; las lesiones mínimas tuvieron el comienzo a edad más precoz, 3,6 años; las glomerulitis, 5 años; glomerulonefritis proliferativa 6,6 años y la glomerulonefritis crónica a los 7 años.

La hematuria microscópica se comprobó en 15 de los 38 enfermos, 39%. Su distribución porcentual es diferente en los cuatro grupos, como se comprueba en la tabla 2; en las lesiones mínimas se encontró en 7 casos, 30%; este porcentaje es más alto para las glomerulitis y glomerulonefritis.

La hipertensión arterial acompañó a 11 de los 38 enfermos, siendo más frecuente en los casos con lesiones de glomerulitis y glomerulonefritis que entre los niños con lesiones mínimas, donde se comprobó en el 17% de ellos.

TABLA Nº 2

SINDROME NEFROTICO

Histología	Nº de casos		Edad de	Hema-	Hiper-
	Nº	%	comienzo	turia	tensión
Mínima	23	60,5	3,6	7	4
Gli. P.	5	13,2	5	3	2
Gn. P.	9	23,7	6,6	4	5
Gn. Cr.	1	2,6	7	1	0
Total	38	100	4,6	15	11

RESPUESTA AL TRATAMIENTO: en 37 de los 38 enfermos se usó Prednisona en las dosis y períodos anotados anteriormente. En la figura Nº 6 se resume la evolución de cada uno de los niños que presentaban lesiones mínimas en el estudio histológico renal. La línea vertical señala el momento de la biopsia; los rectángulos indican la duración de la actividad del síndrome; la línea inferior al rectángulo mide la duración del trata-

SINDROME NEFROTICO

miento esteroidal y la segunda línea inferior, la del Methotrexate; cuando la línea es discontinua se previene que el dato es sólo probable; la flecha marca el momento del último control clínico y de laboratorio.

Puede observarse que el estudio histológico se realizó en diferentes momentos de la evolución de los enfermos; las variables que intervienen son: duración previa de la enfermedad, actividad en el momento de la biopsia, tratamiento esteroidal y número de recaídas.

En el grupo de lesiones mínimas, que incluye 23 niños encontramos 16 sensibles al tratamiento esteroidal, 2 dependientes, 4 resistentes y 1 dudoso porque estuvo asociado a inmunosupresores. (Figura Nº 6).

El criterio para calificar la respuesta a la Prednisona se basó en el efecto logrado sobre la actividad clínica y la ausencia de recaídas.

En la figura 7 se resume la evolución de los niños que presentaban alteraciones glomerulares; de las 4 glomerulitis proliferativas, 2 fueron sensibles a los corticoides, 1 dependiente y 1 resistente y de las glomerulonefritis proliferativas, 7 fueron sensibles, 1 resistente y 1 dudosa. El caso de glomerulonefritis crónica fue resistente.

En la tabla Nº 3 se resume la respuesta al tratamiento esteroidal en relación a los cuatro diagnósticos histológicos. Los síndromes nefróticos con lesiones mínimas presentan casos dependientes y resistentes y por el contrario, las lesiones glomerulares cuentan con casos de buena respuesta.

Histología	Córtico sensible	Córtico dependiente	Córtico resistente	Dudosos	Total
Lesiones mínimas	16	2	4	1	23
Glomerulitis - Proliferativa	2	1	1	1	5
Glomerulonefritis Proliferativa	7	0	1	1	9
Glomerulonefritis crónica	0	0	1	0	1
T o t a l	25	3	7	3	38

COMENTARIO. La prevalencia del síndrome nefrótico idiopático en menores de 5 años, se encuentra bien documentada en la literatura y coincide con otros trabajos nacionales (14, 17). La marcada preferencia por el sexo masculino, 63,2% en nuestros niños, fue similar a la encontrada por Silva y col. (17).

El estudio histológico renal comprobó cuatro tipos de lesiones; las mínimas constituyen el diagnóstico principal; 60,5%; este porcentaje es algo mayor que el de Silva y col. (56,6%) y fue el hallazgo en 6 de 9 casos de O'Ryan; Churg y Habib (6) en biopsias practicadas muy precozmente y sin que los enfermos estuvieran recibiendo corticoides, encuentran un porcentaje superior, de 77%. También es interesante señalar que White (20) da un 88% de lesiones mínimas en niños con síndrome nefrótico que consultan precozmente y sin tratamiento; porcentaje que baja a 64,3% en los niños referidos de otros Servicios y que son similares a los estudiados por nosotros.

En la correcta interpretación de las lesiones histológicas parece indispensable tomar en cuenta las condiciones clínicas en que se practicó la biopsia; de ahí que este examen debe realizarse antes de iniciar el tratamiento y lo más precozmente posible para tener un diagnóstico certero. Nuestro material se analiza en detalle desde este punto de vista en las figuras Nº 6 y Nº 7.

La glomerulitis proliferativa se encontró en el 23,7%; similar a las glomerulitis medianas descritas por Silva. Además encontramos 13,2% de glomerulitis proliferativa con infiltración inflamatoria del intersticio y que puede ser una forma evolutiva favorable o bien una tendencia a la cronicidad. En la clasificación adoptada por el Comité Internacional para Estudio de Enfermedades Renales (20), se incluyen formas histológicas no descritas en nuestro material: glomerulo-

SÍNDROME NEFRÓTICO ACTIVIDAD, HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTO

HOSPITAL
E. GONZÁLEZ
CORTÉS

Figura No 7

esclerosis focal; glomerulonefritis con medias lunas; membranoproliferativas y membranosas.

El pequeño tamaño de nuestra casuística, explica probablemente la falta de estos cuadros histológicos, aunque también es posible que las formas esclerosas focales se presenten inicialmente en los glomerulos más profundos, que rara vez son captados en la biopsia percutánea y constituye por eso un diagnóstico de excepción o avanzado.

La hematuria e hipertensión fueron síntomas asociados aun en lesiones mínimas; acompañaron en mayor porcentaje a las lesiones glomerulares.

La respuesta al tratamiento no estuvo en concordancia con el tipo de lesión histológica: dos casos de lesión mínima fueron dependientes y 4 resistentes y por el contrario, se presentaron casos sensibles en las glomerulonefritis y glomerulitis. Silva encontró 6% de enfermos resistentes; White (20) describió que sólo 2 de 95 niños tratados no respondieron; ambos con antecedentes familiares de síndrome nefrótico y fueron refractarios además a la Ciclofosfamida. De los que respondieron 93% tuvieron recaída. Este mismo autor señala que sólo el 9% de los síndromes nefróticos con alteraciones glomerular, tuvieron una buena respuesta.

Nos parece que el estudio histológico permite aproximadamente establecer un pronóstico; indica o contraindica la hormonoterapia y cuando la muestra se obtiene precozmente y sin la influencia de tratamiento previo permite suponer el resultado del uso de corticoides.

RESUMEN

- 1) Se estudian 38 síndromes nefróticos idiopáticos controlados en el Hospital E. González Cortés en los últimos cuatro años.
- 2) Las edades varían entre 2 y 11 años siendo el 65,7% menores de 5 años. Predomina el sexo masculino (63,2%).
- 3) Se comprueba la presencia de hematuria e hipertensión en un porcentaje bajo de los enfermos.
- 4) El estudio histológico renal demostró que 23 casos tenían lesiones mínimas (60,5%); 5 presentaban glomerulitis proliferativa (23,7); 9 glomerulonefritis proliferativa (13%) y 1 caso de glomerulonefritis crónica (2,6%).
- 5) La respuesta al tratamiento con Predmisona demostró casos sensibles, dependientes y resistentes en los tres primeros grupos.

SUMMARY

- 1) Thirty eight patients with idiopathic nephrotic syndrome were followed for 4 years with serial clinical and biochemical observations.
- 2) Their ages varied from 2 to 11 years, 65,7% being less than 5 years.
- 3) Hematuria and hypertension was found in a low percentage.
- 4) Renal biopsies were examined and the lesions were classified into 4 types. I Minimal lesions (60,5%), II Proliferative glomerulitis (23,7%), III Proliferative glomerulo nephritis (13%) and IV Chronic Glomerulonephritis (2,6%).
- 5) Corticoid therapy showed satisfactory response, dependency or resistance in the first three types.

REFERENCIAS

- 1.— Abramowicz, M.; Arneil, G. C.; Barnett, H. L.; Parron, S. A.; Edelman, C. M.; Gordillo, G.; Greifer, I.; Hallman, N.; Kobayashi, O.; Tiddens, H. A. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. Lancet, 7654: 960, 1970.
- 2.— Arneil, G. C.: The nephrotic syndrome. Ped. Clin. N. Amer., 18: 547, 1971.
- 3.— Barrat, T. M.; Soothill, J. F.: Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. Lancet, 7671: 479, 1970.
- 4.— Blainey, D. B.; Brewer, D. B.; Hardwicke, J.; Soothill, J. F.: The nephrotic syndrome. Quart. J. Med. N. S. 29: 235, 1960.

- 5.— *Bozzo, F.; Chuaqui, B.; Rodríguez, J.; del Pino, H.; Gasc, O.*: La biopsia renal percutánea en el niño. *Rev. Chil. Ped.*, 39: 285, 1968.
- 6.— *Churg, J.; Habib, R.; White, R.*: Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet*, 7660: 299, 1970.
- 7.— *Drumond, K. N.; Hillman, D. A.; Marchesoni, J. H.; Feldman, W.*: Cyclophosphamide in the nephrotic syndrome of childhood. *Canad. Med. ass. J.* 98: 524, 1968.
- 8.— *Habib, R.; Kleinknecht, Cl.; Royer, P.*: Le syndrome primitif de l'enfant. *Arch. Franc. Péd.* 28: 277, 1971.
- 9.— *Lagne, G.; Bariety, J.*: La chimiothérapie dite immuno-dépressive dans les syndromes néphrotiques primitifs de l'enfant. *La Presse Médical*, 35: 1773, 1967.
- 10.— *Lloyd, M.; Muckle, T. J.; Kerr, D. N. S.*: Prednisone induced leucocytosis in nephrotic syndrome. *Lancet*, i: 1192, 1969.
- 11.— *Mc. Crory, W.; Shibuya, M.; Worthen, H. G.*: Hereditary renal glomerular disease in infancy and childhood. *Advances in Pediatrics*, Vol. XIV, 1966.
- 12.— *Mc. Giles, C. H. y col.*: The nephrotic syndrome in early infancy (a report of three cases). *Arch. of d. in Child.* 32: 167, 1957.
- 13.— *Mueller, F. von*: citado por Hamburger. *Nefrología*.
- 14.— *O'Ryan, P.; Pomeroy, J.; Rodríguez, W.; Martínez, A.; Urrizola, A.*: Síndrome nefrótico en el niño. *Rev. Chil. Ped.*, 39: 105, 1968.
- 15.— *Pachioli, R.; Genova, R.*: Long-term steroid-immunosuppressive treatment of the childhood nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 47: 731, 1971.
- 16.— *Puga, F.*: El síndrome nefrótico. *Nefrología. Especialidades en Pediatría*. Editorial A. Bello, 1968.
- 17.— *Silva, M.; Valdés, B.; Bravo, I.; Maguire, H.; Murray, S.; sra. Saitua, M. T.*: Síndrome nefrótico idiopático del niño. I Parte. Histopatología y respuesta al tratamiento esteroide. *Rev. Chil. Ped.*, 41: 36, 1970.
- 18.— *Silva, M.; Valdés, B.; Maguire, H.; Murray, G.*: Tratamiento combinado de Azathioprine y Corticoides en el síndrome nefrótico idiopático del niño. *Rev. Chil. Ped.*, 43: 27, 1972.
- 19.— *Strauss, M. B.; Welt, L. G.*: Enfermedades del riñón. Editorial "El Ateneo", 1966.
- 20.— *White, R. H. R.; Glasgow, E. F.; Mills, R. J.*: Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*, 7661: 1353, 1970.