Síndrome Nefrótico Idiopático

II Parte. Correlación Anátomo-Clinica de 90 pacientes

DRES. FEDERICO PUGA *, EUGENIO RODRIGUEZ *, NICOLAS ALLENDE *, HEI-MAR ROSENBERG **

Como ya se ha analizado en otra publicación (10), el estudio clínico de un paciente con Síndrome Nefrótico permite plantear, con cierta aproximación, el pronóstico y la posible respuesta terapéutica. Sin embargo, la clínica tiene sus limitaciones que se aprecian en numerosos casos que se inician como benignos y que progresan hacia una Insuficiencia renal o bien son resistentes a la terapia. Por el contrario, otros comienzan en forma violenta y grave y sin embargo evolucionan en forma satisfactoria.

Esta inexactitud de la sutileza clínica ha conducido a la necesidad de que la Biopsia renal deba plantearse siempre ante un caso de Síndrome Nefrótico con lo que se ha ampliado la precisión diagnóstica y morfológica al extremo de que actualmente se han desestimado las clasificaciones clínicas del síndrome nefrótico para establecerse una en base a las alteraciones histológicas de cada paciente. Esta clasificación se ha visto perfeccionada con la inmunofluorescencia y microscopía electrónica, que recientemente se han introducido al examen de rutina de estos pacientes, permitiendo establecer las diferencias en el pronóstico y terapéutica en pacientes en los cuales el microscopio de luz no era adecuado para satisfacer dichas interrogantes (1) (2) (3) (4) (5).

Desde que Müller en 1905 introduce el término de Nefrosis para expresar la idea de proteinuria asociada a una alteración renal no inflamatoria, se han intentado numerosas clasificaciones: Volhard y Fahr en 1914, Ellis en 1942, Hamburger en la literatura francesa a contar de 1950 (6). En la actualidad es de uso común la clasificación del International Study of Kidney Disease in Chil-

dren (7) que aunque puede tener defectos es útil con fines comparativos. Se aplica al análisis con microscopía de luz.

Los grupos así determinados se denominan:

- 1.— Alteración Glomerular mínima.
- 2.— Lesión glomerular focal esclerosante.
- 3.— Glomerulonefritis difusa proliferativa.
 - a) Exudativa.
 - b) Mesangial.
 - c) Focal.
 - d) Con crescentes.
 - e) Membrano-proliferativa.
- 4.— Glomerulopatía membranosa. (Epi o Extra-membranosa).
- 5.— Glomerulonefritis Crónica avanzada.

En esta presentación se analizarán las alteraciones histológicas ya mencionadas en busca de expresiones clínicas para cada uno de estos grupos anátomo-patológicos.

MATERIAL Y MÉTODO. Se analizan 90 niños con Síndrome Nefrótico Idiopático de los cuales todos tienen biopsia, 36 tienen 2 biopsias y 6 tienen 3 o más biopsias renales por punción percutánea.

De estos 90 pacientes 9 fallecieron y en 7 se hizo autopsia.

Para facilitar el análisis se han agrupado las lesiones histológicas encontradas en 5 grupos de acuerdo con la nomenclatura internacional ya mencionada.

* Departamento de Nefrourología, Hospital Luis Calvo Mackenna.

** Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad Católica.

SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO. RELACION
EDAD Y LESION HISTOLOGICA

	Tot. casos	%
1. Lesiones Mínimas. (LM).	55	61,1
2. Lesión Glomerulitis Focal Esclero- sante. (GFE).	—	—
3. Glomerulonefritis Difusa Proliferativa	—	—
a) Exudativa. (GNPE).	5	5,5
b) Mesangial. (GNPM).	16	17,8
c) Focal. (GNF).	2	2,2
d) Con crecientes. (GNP con cre- cientes).	—	—
e) Membrano-proliferativa. (GNPMP).	10	11,1
4. Glomerulopatía Membranosa. (GM).	2	2,2
5. Glomerulonefritis Crónica avanzada. (GNCr avanzada).	—	—
Total	90	100

Se han considerado las manifestaciones clínicas en relación a cada una de estas lesiones:

Sexo, edad de comienzo, presencia o no de hematuria, hipertensión, colesterol, serinas y gammaglobulinas plasmáticas, carácter clínico de puro o impuro y sensibilidad a Corticoides.

Se describen las causales de muerte y los hallazgos de autopsia.

RESULTADOS Y COMENTARIOS. La distribución por sexo y edad se observa en los gráficos 1 y 2. En el gráfico 1 se aprecia que el Síndrome Idiopático se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino que en el sexo femenino (66,2% y 33,8% respectivamente) (8). Puede observarse

GRAFICO 1

SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO. RELACION
SEXO Y LESION HISTOLOGICA

además que en el sexo masculino la lesión mínima es más frecuente de encontrar que en el sexo femenino (66% y 54% respectivamente).

Otra diferencia apreciable se observa en los pacientes con lesión membrano-proliferativa que fue 5 veces más frecuente en el sexo femenino.

Por otra parte en los pacientes de sexo femenino no hay lesiones de glomerulopatía membranosa.

La edad más frecuente de iniciación del Síndrome Nefrótico es en los menores de 6 años (66,6%) (gráfico 2), observándose un claro predominio de lesiones mínimas en el grupo de pacientes menores de 6 años. En cambio en los pacientes mayores de 6 años la lesión mínima sólo se observó en el 40% de ellos, pero existe un aumento significativo de la Glomerulonefritis Membrano-proliferativa. Esta diferencia de la edad de iniciación del síndrome nefrótico se manifiesta si se la compara con la glomerulonefritis estreptocócica que ocurre principalmente en edad escolar. Por otro lado la GNPMP se presenta habitualmente en niñas mayores de 10 años aunque se ha descrito aun en el primer año de vida. Vale la pena destacar que, cuando en estos pacientes aparece el síndrome nefrótico, la enfermedad puede llevar ya varios años de evolución silenciosa que, tal vez, una buena anamnesis y un estudio renal completo, podría haber pesquisado más precozmente.

La edad más precoz de iniciación del síndrome nefrótico idiopático, en nuestra experiencia, es a los 15 meses de edad. Los casos menores de 12 meses de edad corresponden a síndrome nefrótico congénito o familiares habitualmente de muy mal pronóstico, pues congénita y trombosis de venas renales.

La hematuria macroscópica y microscópica

GRAFICO 3

SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO. RELACION
HEMATURIA Y LESION HISTOLOGICA

GRAFICO 4

SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO RELACION
HIPERTENSION Y LESION HISTOLOGICA (%)

con recuento de más de 2 hematíes por campo de 400 aumentos se presentó en 21 pacientes (23,3%) y su distribución de acuerdo con las lesiones histológicas pueden observarse en el gráfico 3. Nunca fue macroscópica en aquellos con LM o GNPM pero existió en forma microscópica en el 24% y 10% respectivamente de ellos. Tanto en la GNPE como en la GNPMP ella puede ser macroscópica o microscópica. Como puede observarse en el grupo de las GNPE, no todas ellas tuvieron hematuria, lo cual descarta la idea de que clínicamente, por el análisis del sedimento urinario, uno pueda excluir un proceso inflamatorio agudo del glomérulo, que en su mayoría derivan de infecciones estreptocócicas (9).

La hipertensión arterial existió en el 31,1% del total de Síndromes Nefróticos Idiopáticos (gráfico 4), habitualmente de muy corta duración. En

un importante grupo de pacientes con lesiones mínimas (25%) y en un 18,7% de aquellos con GNPM en conjunto se detectó hipertensión, sin embargo, todos aquellos con GNPMP evolucionaron con una hipertensión arterial crónica.

Como puede verse, la hipertensión arterial es relativamente más corriente que la hematuria en el síndrome nefrótico idiopático pero el hallazgo de hipertensión no tiene la misma traducción histológica que la existencia de una hematuria, corrientemente, ésta última asociada a una lesión histológica más importante de GNPE, GNPMP y GNPF.

En ninguno de nuestros pacientes con lesiones mínimas y en sólo uno con GNPM se encontró la asociación de hipertensión y hematuria, siendo ésta muy frecuente en los casos de GNPMP.

La existencia de un colesterol plasmático elevado habitualmente se observa en los síndromes nefróticos con lesiones mínimas, GNPM y en la GNPE, distribuyéndose, en niveles altos o normales, en la GNPMP y en los otros dos grupos de GNPF y GM. Los niveles más altos observados corresponden a los casos con lesiones mínimas y para nuestra experiencia cifras superiores a 500 mg. en general significan un buen pronóstico.

Guardando una relación inversa al nivel del colesterol plasmático, el descenso importante de la serina del plasma (bajo 10 gr/ml) se observa casi exclusivamente en los síndromes nefróticos con lesiones mínimas y con menor frecuencia en GNPM. Los niveles de gammaglobulina no permiten suponer el tipo de lesión existente ya que ésta puede estar alta, baja o normal en las distintas alteraciones histológicas encontradas.

Ahora, si separamos los síndromes nefróticos idiopáticos clínicamente en puros e impuros (10) y los analizamos en relación a los hallazgos histológicos, podemos ver sus resultados en el gráfico 5: en síndrome nefrótico puro hubo lesiones mí-

GRAFICO 5

SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO. RELACION
CUADRO CLINICO PURO O IMPURO Y LESION
HISTOLOGICA (%)

nimas y GNPMP en 69 y 23% respectivamente en cambio todos los síndromes nefróticos con lesiones de GNPMP, GNPF y GM tienen caracteres impuros. En los con lesiones de GNPE la distribución es más o menos equitativa. Llama la atención el alto porcentaje de lesiones mínimas (50%) en los casos de síndrome nefrótico impuro. Es por esta incongruencia entre la clínica y el tipo de lesión histológica, que consideramos indispensable practicar una Biopsia. No tenemos una explicación satisfactoria para este alto porcentaje de manifestaciones de impureza clínica en el síndrome nefrótico con lesiones mínimas o GNPM, pero la mayoría de ellos corresponden a hipertensión transitoria y de corta duración. En algunos de ellos, la microscopía electrónica ha revelado daños importantes.

En el gráfico 6 se analizan las alteraciones histológicas en relación a la respuesta al tratamiento esteroideal. En él se encuentra un 31,4% que son resistentes al tratamiento esteroideal en el grupo total de síndrome nefrótico idiopático y entre los resistentes un 41% de lesiones mínimas. Dejando establecido que es cierto que los síndromes nefróticos puros son lesiones mínimas y GNPM son los más sensibles al corticoides, nuevamente se destaca la necesidad imprescindible de la biopsia renal.

Del total de 90 síndromes nefróticos han fallecido 9, 8 mujeres y 1 varón, con una sobrevivida desde la iniciación del síndrome nefrótico de 48,75 meses (5 meses a 144 meses). En siete la causa de muerte fue por insuficiencia renal crónica terminal; en uno por Septicemia acompañada de peritonitis y neumonía, y en una por insuficiencia suprarrenal aguda al 7º día de suspendido el corticoides. En 7 se practicó autopsia y sus resultados se ven en el Cuadro 1.

En los 7 que fallecieron por insuficiencia renal crónica se observó una glomerulonefritis crónica progresiva.

GRAFICO 6

SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO. RELACION SENSIBILIDAD A CORTICOIDES Y LESION HISTOLOGICA

En resumen, vale la pena destacar las manifestaciones clínicas que se encuentran en algunos tipos de lesiones histológicas y que por contener un número suficiente de pacientes nos puedan revelar tendencias:

— Lesiones Mínimas: es de predominio en el sexo masculino (61,8%) y en especial en menores de 6 años, que tienen rara vez hematuria microscópica (9%) e hipertensión en pocos casos (25%) y que nunca presentan ambas asociadas.

Vale la pena insistir que en ninguno de nuestros casos con lesiones mínimas existió una hematuria macroscópica. El colesterol plasmático está elevado en un 80% de los pacientes y las serinas plasmáticas son inferiores a 1 gr/% en el 63%; las gamaglobulinas están altas en un 35% y en un 65% normales o bajas y por último son puros en un 65% y la sensibilidad de corticoides es buena en el 80%.

— Glomerulonefritis Difusa Proliferativa Mesangial: es también de predominio masculino y en las mismas edades que aquellos con lesiones mínimas, la hematuria e hipertensión son excepcionales y la asociación de ambas es rarísima. El colesterol es habitualmente alto y las serinas están bajas (bajo 1 gr/%) en menor proporción que aquellos con lesiones mínimas. Las gamaglobulinas se reparten en forma semejante a los con lesiones mínimas. El cuadro clínico es puro en un 75% y son sensibles al tratamiento esteroideal en un 64%.

— Glomerulonefritis Difusa Membrano Proliferativa: es de predominio femenino y en mayores de 10 años. El 80% son hipertensos y el 90% tienen hematuria microscópica o macroscópica y en un 70% estas dos manifestaciones clínicas van juntas. El colesterol se reparte por igual en alto y normal. La gamaglobulina plasmática está baja y las serinas en un 30% son inferiores a 1 gr/%. Todos estos pacientes son clínicamente impuros y sólo uno de los 7 tratados fue sensible al tratamiento esteroideal.

— En el grupo de Glomerulonefritis Aguda, Glomerulopatía Segmentaria y Focal; y Glomerulopatía membranosa las cifras son tan escasas que no se puede sacar una conclusión porcentual.

Como puede apreciarse por el análisis de los resultados aquí presentados, existen demasiadas excepciones a la relación del cuadro clínico basado en los aspectos ya analizados y los hallazgos histológicos encontrados en la biopsia renal percutánea. No queremos quitarle importancia al estudio clínico pero indudablemente la sutileza clí-

SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO

ENFERMOS FALLECIDOS, TIEMPO DE ENFERMEDAD, EDAD DE COMIENZO Y HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS

Casos	Edad de comienzo	Tiempo de enfermedad	Biopsia previa	Causa de muerte	Hallazgos necropsia
Caso 1	3 a 9 m.	1 a 8 m.	— Malformación renal — Riñón Doble a Der. Op. — (24/6/64) 5 años. — Glomérulonefritis crónica mixta. — Membrano-proliferativa. — Presencia de células espumosas.	— Bronconeumonía. — I. C. C.	— Bronconeumonía. — Hemorragia Enteral Puntiforme. — Nefritis Crónica (Membranosa).
Caso 2	10 años	1 año	— (19/6/71). 10 años — Glomérulonefritis Difusa. — Crónica Membranosa.	— Insuficiencia renal crónica. — Glomérulonefritis crónica membranosa. — Bronconeumonía. — Shock terminal.	— Glomérulonefritis Membrano-proliferativa. — Edema y Hemorragia pulmonar.
Caso 3	3 años	4 años	— (13/9/68) — Lesiones mínimas. — (16/12/70). — Lesiones mínimas.	— Sepsis — Coagulación intravascular diseminada. — I. R. A.	— Nefrosis Lipoidea. — Empiema Pleural Bilateral. — Neumonía Hemorrágica — Pericarditis de vecindad — Peritonitis fibrinopurulenta — Trombosis vascular generalizada.
Caso 4	8 a 4 m.	1 a 6 m.	— (1/6/71). — Glomérulonefritis Focal.	— Insuficiencia renal crónica. Glomérulonefritis crónica. — Neumonía izquierda. — Desnutrición.	— Glomérulonefritis Crónica.
Caso 5	2 a 4 m.	1 a 4 m.	— (6-7-64). — Lesiones mínimas.	— Bronconeumonía. — Sarampión. — Insuficiencia suprarrenal. — Hemorragia Digestiva.	— Bronconeumonía Hemorrágica. — Hipertensión de los órganos.
Caso 6	11 años	5 meses	— Glomérulonefritis Crónica.	— Insuficiencia renal crónica. Glomérulonefritis crónica. — I. C. C. — Pericarditis Urémica.	— Nefrosis lipóidica — Neumonía crónica. — Pericarditis fibrinosa. — Glomérulonefritis crónica.
Caso 7	7 a 4 m.	3 años	— Glomérulitis Focal.	— Insuficiencia renal Crónica. — Coma Hepático.	— Sin protocolo.
Caso 8	6 años	12 años	— Lesión Mínima.		— Lipofuccinosis.
Caso 9	6 a 2 ms.	6 años	— (31/8/66). — Glomérulonefritis Crónica. — intra y extracapilar.		— Sin Protocolo.

nica tiene sus limitaciones y debiera ser siempre complementada con un estudio histológico de riñón. Esto indudablemente nos favorece en el aspecto de determinar un pronóstico y posiblemente aproximarnos a una sospecha de respuesta terapéutica de cada uno de estos pacientes. En este estudio creemos estar en lo correcto al continuar manteniendo el criterio establecido en nuestros servicios de que todo síndrome nefrótico debe tener por lo menos una biopsia renal, mientras no se logre una clasificación etiológica de los síndromes nefróticos idiopáticos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.— *Brentjes J. H. R., Uroom T. H. M. y cols.* Localization of plasma proteins in Kidneys of children with diffuse nephropathies, studied by an indirect immunofluorescent technique. *Acta Paed. Scand.* 58: 374, 1969.
- 2.— *Tiddens H. A. W. M.* Síndrome Nefrótico. *Nefrología Pediátrica*. Editorial Médica Panamericana, 101, 1973.
- 3.— *Worthen H. G., Vernier R. L., Good R. A.* Infantile Nephrosis: Clinical, Biological and Morphological studies of the Syndrome. *A. M. Jour. Dis. Child.* 98: 731, 1959.
- 4.— *Galan E., Maso C.* Needle biopsy in children with nephrosis. A study of glomerular damage and effect of adrenal Steroids. *Pediatrics* 20: 610, 1957.
- 5.— *Hojes J. R., Michael A. F., Good R. A., Vernier R. L.* The nephrotic Syndrome of infancy: clinical morphological and immunological studies of infants *Pediatrics*, 40: 233, 1967.
- 6.— *Hamburger.* *Nephrology*. Edit. Saunders. Vol. 1: 216, 1969.
- 7.— *International Study of kidney Disease in Children.* *Lancet* F. 1299, 1970.
- 8.— *Heymann W., Makker S., Post R.* The preponderance of male in idiopathic. Nephrotic Syndrome in childhood. *Pediatrics*. 50: 814, 1972.
- 9.— *Black D. A. K.* Renal Disease. *Blacwell Scient. Publ.* Orford, 1962.
- 10.— *Puga F., Rodríguez E., Zilleruelo G., Allende N.* Síndrome Nefrótico Idiopático. I Parte. *Rev. Chil. Ped.* Vol. Enero-Febrero, 1974.
- 11.— *Donoso P., Rosenberg H., Solar G. y cols.* Síndrome Nefrótico Idiopático Correlación anatómica. *Rev. Chil. Ped.* 44: 28, 1973.