Síndrome Nefrótico Idiopático. Estudio clínico e histopatológico de 12 casos clínicos

DRES.: FERNANDO OLAVARRIA U. *, ITALO CAORSI **, ROBERTO BURGOS L. ***, DRA. PAOLA ZOLEZZI R. *, DR. CLAUDIO CARRANZA V. *, SR. CARLOS GONZALEZ F. ****.

Desde que el Grupo Cooperativo Internacional de Enfermedades Renales en el Niño se abocó al estudio del Síndrome Nefrótico Idiopático, numerosos investigadores nacionales y extranjeros (1) (6) (11) (12), han adoptado sus normas en cuanto a clasificación histopatológica y esquema de tratamiento, lo que ha contribuido, indudablemente, clarificar conceptos en esta materia y que permitirá sacar conclusiones valederas en cuanto a correlación clínica e histopatológica y esquemas terapéuticos ensayados.

Nos ha parecido de interés presentar los resultados de un estudio controlado en Síndrome Nefrótico Idiopático, practicado en los dos últimos años, en nuestro Instituto, efectuado de acuerdo a las normas del Estudio Cooperativo Internacional, con la salvedad de haber ensayado Ciclofosfamida asociada a corticoides en aquellos pacientes corticorresistentes.

MATERIAL Y METODO. Ingresaron a este estudio pacientes portadores de un Síndrome Nefrótico Idiopático, hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Regional de Valdivia, en el período comprendido entre el 1º de Julio de 1972 y el 1º de Junio de 1974.

El diagnóstico de síndrome nefrótico se fundamentó en los siguientes hallazgos clínicos y de Laboratorio:

Edema generalizado.

Hipoalbuminemia - 2,5 grs. por 100 ml.

Proteinuria significativa (40 mg./m²/H en orina de 12 horas en condiciones de reposo) (6).

A todos los pacientes se les confeccionó una ficha clínica ad hoc, en que se consignó fundamentalmente: edad de comienzo de sus manifesta-

ciones, N° de brotes, tratamientos recibidos, antecedentes de enfermedades renales y familiares, examen físico completo, destacando cuantía del edema, peso, presión arterial al ingreso.

En todos los pacientes se practicó una o más veces los siguientes exámenes: radiografía de tórax, pielografía de eliminación, urocultivo, electroforesis de proteínas, estudio de células de lupus.

Los siguientes exámenes fueron practicados al ingreso y controlados semanalmente:

Hemograma, V. H. S., proteinemia, uremia, sedimento urinario, colesterolemia.

Previo tratamiento esteroideal, en la totalidad de los pacientes se practicó biopsia renal percutánea con aguja de Vim-Silvermann, tomándose muestra para microscopía óptica y cuando fue posible, para microscopía electrónica.

El tratamiento corticoidal, se indicó de acuerdo con las Normas Internacionales. Tabla N° 1.

T A B L A N° 1

ESQUEMA TERAPEUTICO ESTUDIO COOPERATIVO INTERNACIONAL

I Prednisona 60 mg./m² Sup. corporal/día. Dosis fraccionada durante 4 semanas.

II Prednisona 40 mg./m² Sup. Corporal/día. Durante 3 días consecutivos cada semana por 4 semanas o más.

— Si proteinuria se negativiza durante la fase de tratamiento intermitente, terapia se prolonga 4 semanas más a partir de ese momento.

— Pacientes que no responden dentro del período de 8 semanas de terapia inicial, se consideran corticorresistentes.

* Instituto de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile, Hospital Regional de Valdivia.

** Instituto Anatomía Patológica. Hospital Kennedy de Valdivia.

*** Médico Becario Instituto de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile.

**** Instituto Patología. Universidad Austral de Chile.

T A B L A N° 2

ESTUDIO INTERNACIONAL DE NEFROPATIAS EN
NIÑOS Y CLASIFICACION DE LA HISTOLOGIA DEL
SINDROME NEFROTICO

- A.— Cambios mínimos
- B.— Lesiones glomerulares esclerosantes focales.
- C.— Glomérulo nefritis proliferativa difusa.
- 1.— Exudativa
 - 2.— Mesangial
 - 3.— Focal
 - 4.— Con crescentes
 - 5.— Membrana proliferativa.
- D.— Nefropatía membranosa
- E.— Glomérulonefritis crónica avanzada.

T A B L A N° 3

EDAD Y SEXO

Edad comienzo	Hombres	Mujeres	Total
0 — 3 años	1	1	2
3 — 6 años	1	1	2
6 — 9 años	2	1	3
9 — 12 años	3	1	4
> 12 años			

Los pacientes córtico resistentes, recibieron tratamiento asociado de Ciclofosfamida 2,5 mg/kg/peso, en dosis fija, asociado a pequeñas dosis de prednisona 0,5 mg./kg./peso, para minimizar efectos secundarios de esta droga (15) por períodos no inferiores a 12 semanas. Estos pacientes fueron seguidos con controles hematológicos y renales seriados durante todo el tiempo que duró el ensayo.

La clasificación histopatológica del material obtenido por biopsia, se efectuó de acuerdo a las Normas del Estudio Cooperativo Internacional. (Tabla N° 2).

Todos los pacientes de este estudio, están en control periódico ambulatorio en Policlínico de Nefrología, después de haber sido dados de alta.

RESULTADOS. De los 12 casos estudiados, ocho corresponden al sexo masculino y cuatro al sexo femenino; sus edades fluctúan entre 1 a 5 meses y los 14 años. (Tabla N° 3).

Desde el punto de vista de sus manifestaciones clínicas fueron agrupados en: Síndrome Nefrótico Puro y Síndrome Nefrótico Impuro o Mixto, este último, si aparecía además, hematuria macro o microscópica persistente y/o hipertensión arterial.

De acuerdo con esta clasificación, siete de los casos correspondían a síndrome nefrótico puro y los cinco restantes a síndrome nefrótico impuro. En el primer grupo, cuatro tenían antecedentes de brotes previos y tres manifestaban por primera vez su sintomatología. En el segundo grupo, tres tenían antecedentes de brotes previos, en su totalidad habrían recibido terapia esteroideal una o más veces en diferentes esquemas. (Tabla N° 4).

Estudio histopatológico:

En la tabla N° 5 se resumen las lesiones histopatológicas encontradas en los 12 casos estudiados.

T A B L A N° 4

CLASIFICACION CLINICA

Clasificación clínica	Con brotes previos	Sin brotes previos	Total
Síndrome nefrótico puro	4	3	7
Síndrome nefrótico impuro	3	2	5

T A B L A N° 5

EDAD - SEXO - TIPO LESION HISTOPATOLOGICA
RENAL

Nombre	Edad	Sexo	Lesión histopatológica renal
M.M.G.	8 años	Masc.	Lesiones glomerulares mínimas
M.A.A.	1 año	Fem.	Lesiones glomerulares mínimas
A.M.N.	3 años	Fem.	Lesiones glomerulares mínimas
J.B.C.	12 años	Masc.	Lesiones glomerulares mínimas
N.S.A.	5 años	Masc.	G. N. D. P. Mesangial
J.M.L.	4 años	Masc.	G. N. D. P. Mesangial
M.S.N.	9 años	Fem.	G. N. D. P. Mesangial
M.C.L.	10 años	Fem.	G. N. D. P. no clasificada
P.A.N.	13 años	Masc.	G. N. D. P. con crescentes
E.E.C.	7 años	Masc.	G. N. membrano prolifer.
J.A.S.	11 años	Masc.	G. N. membrano prolifer.
J.R.C.	12 años	Masc.	G. N. membrano prolifer.

FIGURA Nº 1.— LESIONES GL OMERULARES MINIMAS

- 1.— Glomérulo con arquitectura conservada, sin aumento de celularidad. Leve engrosamiento mesangial.
- 2.— Glomérulo con leve engrosamiento mesangial y focos de mayor densidad celular.
- 3.— Marcado engrosamiento mesangial sin aumento de celularidad.
- 4.— Glomérulo con engrosamiento mesangial y focos de mayor densidad celular.

En los 4 casos con lesiones glomerulares mínimas, aparece la arquitectura glomerular conservada, con discretos focos de mayor celularidad o leve engrosamiento mesangial. Fig. Nº 1.

Los 8 casos restantes, corresponden a diferentes variedades de Glomérulo Nefritis Proliferativa: 3 con proliferación mesangial. Fig. Nº 2, que se aprecia nítidamente en la microscopía electró-

FIG. 2.— GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA CON ENGROSAMIENTO MESANGIAL

- 5.— Glomérulo con moderada hiper celularidad y engrosamiento mesangial.
- 6.— Glomérulo con discreta hiper celularidad y engrosamiento mesangial segmentario.
- 7.— Glomérulo con hiper celularidad y engrosamiento mesangial marcado.

nica. Fig. N° 3; 1 caso con creciente epitelial. Fig. N° 4 y los 3 restantes, corresponden a formas membrano proliferativas.

Correlación anátomo clínica:

En la tabla N° 6 se correlacionan los hallazgos histopatológicos con la clasificación clínica y la respuesta a tratamiento Corticoidal e inmuno supresor.

Dentro del grupo del Síndrome Nefrótico clínicamente puro está la totalidad de los con alteraciones glomerulares mínimas y tres de los pacientes con Síndrome Nefrótico proliferativo, dos de forma Mesangial y uno no clasificado.

En el grupo de Síndrome Nefrótico impuro, todos presentan glomérulo nefritis proliferativa, uno en forma mesangial, otro con crecientes y la totalidad de las formas membrano proliferativas.

Sensible al tratamiento con corticoides fueron la totalidad de los casos con alteración glomerular mínima y tres casos con Glomérulo Nefritis proliferativa, dos de forma mesangial y el caso no clasificado, que coinciden con aquellos clasificados con síndrome nefrótico puro.

No hubo respuesta al tratamiento con corticoides en 4 casos, que corresponden a pacientes con glomérulo nefritis proliferativa en un caso de forma mesangial y en la totalidad de las formas membrano proliferativas.

Los cuatro pacientes corticoresistentes más el caso con glomérulo nefritis proliferativa con creciente en el que no se ensayó corticoide por presentar hipertensión arterial mantenida, fueron sometidos a tratamiento con el esquema Ciclofosfámidá asociado a dosis bajas de corticoide. En dos hubo respuesta satisfactoria, un caso con glomérulo nefritis proliferativa de forma mesangial, que recibió tratamiento durante 12 semanas y en la actualidad está libre de proteinuria y otro caso con glomérulo nefritis proliferativa, de variedad membrano proliferativa, que se mantuvo durante igual período, observándose disminución significativa de la proteinuria sin llegar a negativizarse.

En dos pacientes con glomérulo nefritis proliferativa membrano proliferativa y en el paciente con glomérulo nefritis proliferativa con creciente se abandonó el tratamiento a las 12 semanas al no observarse modificaciones significativas.

No se observaron neutropenias marcadas que obligaran a suspender el tratamiento; el único efecto colateral, presente en todos los casos, fue alopecia de grado variable.

COMENTARIO. Del análisis del resultado nos ha llamado la atención el N° reducido de pacientes con alteraciones glomerulares mínimas (4/12) constituyendo 2/3 de nuestro material pa-

FIG. 3. MICROSCOPIA ELECTRONICA

La M. E. en una Glomerulonefritis proliferativa mesangial (Glomérulo N° 5) demuestra engrosamiento de la matriz mesangial y proliferación de células mesangiales.

M: Célula mesangial. P: Podocito. C: Capilar. E: Eritrocito.

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA Y CORRELACION CLINICA

Tipo Lesión	Nº casos	Síndrome nefrótico puro	Síndrome nefrótico impuro	Córtico sensible	Córtico resistente	CICLOFOSFAMIDA	
						Con resp.	Sin resp.
A. Lesiones mínimas	4	4	—	4	—	—	—
B. Lesiones glomerulares esclerosantes focales	—	—	—	—	—	—	—
C. G. nefritis difusa proliferativa							
1. Exudativa	—	—	—	—	—	—	—
2. Mesangial	3	2	1	2	1	1	—
3. Focal	—	—	—	—	—	—	—
4. Con crecientes	1	—	1	—	—	—	1
5. Membrano proliferativa	3	—	3	—	3	1	2
*	1	1	—	1	—	—	—
D. G. Nefropatía membranosa	—	—	—	—	—	—	—
E. G. nefritis crónica avanzada	—	—	—	—	—	—	—
T o t a l	12	7	5	7	4	2	3

* No clasificado.

FIG. 4. GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA CON CRESCIENTES EPITELIALES

8.— Distorsiones de la estructura glomerular. Aumento de la celularidad, proliferación y exudación; engrosamiento mesangial. Obliteración de espacio capsular por proliferación de células de Bowman.

cientes portadores de glomérulo nefritis, lo que no se compara con las series nacionales (4, 10, 11, 13, 14) y extranjeras (1, 3, 6, 8) que dan al grupo con alteraciones glomerulares mínimos porcentajes, entre el 60 y el 80%; esta discordancia podría tener su explicación en el número reducido de pacientes de la serie y por otro lado, tal vez por constituir una muestra seleccionada, ya que algunos de estos pacientes fueron derivados de otros centros asistenciales del área, frente a eventual fracaso terapéutico con corticoides.

Otro hecho llamativo lo constituye en nuestra serie la absoluta concordancia entre la clasificación clínica de síndrome nefrótico puro e impuro y la buena o mala respuesta terapéutica al corticoide, lo que creemos también se explicaría por el número reducido de la muestra.

Al igual que otros autores se destaca la importancia de la biopsia renal previa al tratamiento, cuyo estudio óptico y de microscopía electrónica permite una clasificación histopatológica separando grupos de pacientes con lesiones similares, que si bien no siempre tienen características clínicas bien definidas, al menos da una orientación terapéutica y pronóstica. En nuestra serie el grupo con alteraciones glomerulares mínimas (4/4) y el grupo con glomérulo nefritis proliferativa de forma mesangial (2/3) presentaron buena respuesta a la terapia corticoidal, no así la totalidad de aquellas formas proliferativas que pare-

FIG. 5. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

- 9.— Aumento de la celularidad glomerular. Distorsión de la arquitectura. Marcado engrosamiento mesangial.
- 10.— Marcada distorsión de arquitectura. Engrosamiento de las asas capilares con disposición lobular.
- 11.— Marcado engrosamiento mesangial con aspecto de engrosamiento lobular de las asas glomerulares.

cieran corresponder a un grupo de pronóstico reservado.

Referente a los resultados obtenidos con la ciclofosfamida asociada a bajas dosis de corticoide, se requiere acumular más experiencia para obtener conclusiones valederas, en todo caso, pareciera constituir una terapéutica más a manejar bajo estricto control en aquel grupo resistente al corticoide.

RESUMEN

Se analizan 12 casos de Síndrome Nefrótico Idiopático hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Regional de Valdivia, en un periodo comprendido entre el 1º de Julio de 1972 y el 1º de Junio de 1974.

En los 12 casos fue practicada biopsia percutánea renal, clasificándose el material obtenido de acuerdo a las Normas del Estudio Cooperativo Internacional de Enfermedades Renales en el Niño.

Se correlacionan aspectos clínicos con los hallazgos histopatológicos enunciados en el estudio del material de biopsias.

Se presentan resultados obtenidos con tratamiento esteroideal y los resultados ya obtenidos con terapia combinada de Ciclofosfamida 2,5 mg./kg./peso asociado a Prednisona 0,5 mg./kg./peso con el grupo resistente al corticoide.

SUMMARY

Twelve patients with Idiopathic Nephrotic Syndrome were interned in the Pediatric Department of the Valdivia Regional Hospital; during the period between the 1th July 1972 and the 1th June 1974.

In all the patient percutaneous renal Biopsy with Silvermann needle were practiced.

The renal specimen were classified according to the proceeding of Internacional Cooperative Study of Kidney Disease in Children.

Clinical Aspects were annalized according to the glomerular histological findings.

The results obtained with esteroideal treatment and combined therapy with Cyclophosphamide and Prednisona in the esteroideal-Nonresponsive patients were presented.

REFERENCIAS

- 1.— Barnett H. Forman C. Lauson H. The Nephrotic Syndrome in children. *Advances in Pediatric* 5: 53, 1952.
- 2.— Bozzo F. Chuaqui B. Rodríguez J. del Pino H. y Cols. La Biopsia Renal Percutánea en el Niño. *Rev. Chil. Ped.* 39: 285, 1968.

- 3.— *Churg J. Habib R. White R.* Pathology of the Nephrotic Syndrome in Children, *Lancet* 7660: 299, 1970.
- 4.— *Donoso P. Rosemberg H. Solar G. y cols.* Síndrome Nefrótico Idiopático. Correlación anatomoclínica. *Rev. Chil. Ped.* 44: 28, 1973.
- 5.— *Galan E. Maso C.* Needle Biopsy in children with nephrosis. *Pediatric* 20: 610, 1957
- 6.— *Gordillo G. García-Antillon L.* Síndrome nefrótico en el niño. Informe sobre un estudio Colaborativo Internacional. *Gaceta Medica de México* Vol. 100 N° 11.
- 7.— *Habib L.* Le Syndrome Nephrotique Primitif de L'Enfant. *Arch. Franc. Ped.* 1971 28: 277.
- 8.— *Habib R.* Le Syndrome Nephrotique Primitif de L'Enfant. *La Presse Medicale* Sept. 7: 79 N° 40.
- 9.— *Hoyer J. R. Michael A. F. Good R. A.* The Nephrotic of Infancy: Clinical, Morphologic and Immunologic Studies of four infant. *Pediatric*, Vol. 40 N° 2 August 1967.
- 10.— *Puga F. y cols.* Nefrología Ed. Andrés Bello II serie 387, 1968.
- 11.— *Puga F., Rodríguez E., Zilleruelo G. y cols.* Síndrome Nefrótico Idiopático I parte. *Rev. Chil. Ped.* Vol. Enero-Febrero 1974.
- 12.— *Puga F., Rodríguez E., Allende N. y cols.* Síndrome Nefrótico Idiopático. Correlación Anatomoclínica de 90 pacientes, *Rev. Chil. Ped.* Vol. 45: 47, 1974.
- 13.— *Silva M., Valdés B., Bravo I. y Cols.* Síndrome Nefrótico Idiopático del niño. I parte. *Histopatología y respuesta al tratamiento esteroideal.* *Rev. Chil. Ped.* 41: 36. 1970.
- 14.— *Silva M., Valdés B. y Cols.* Tratamiento combinado de Azathioprine y corticoides en el Síndrome Nefrótico Idiopático del niño. *Rev. Chil. Ped.* 43: 27, 1972.
- 15.— *West. C. D., Hong R., Holland N.* Effect of Cyclophosphamide on Nephrosis in the Human and Aminonucleoside Nephrosis in the Rat. *J. Pediatric* 68: 516, 1966.