

Síndrome nefrótico en el primer año de vida

Colomba Norero V.^{1*}; M. Angela Delucchi B.^{2*}; M. Angélica Contreras M.³;
Elizabeth Lagos R.^{1*}; Pía Rosati M.^{1*}; Vilma Nazal Ch.³; Martina Verdaguer D.³

Nephrotic syndrome in the first year of life

Among 99 children enrolled to a Chilean multicentric protocol on nephrotic syndrome along a 30 months period, eight patients (five girls) are reported which were younger than 1 year of age (median 7.5 months). Clinical symptoms begun before age 10 days in three of them, microscopic hematuria was observed in seven; arterial hypertension and acute renal failure were respectively found in four cases each. Laboratory findings in nephrotic infants were not different from those in older children with the syndrome. Known causes of secondary nephrotic syndrome were discarded in these patients. Histopathological studies were done in six cases and showed diffuse mesangial sclerosis (n = 2) (in one infant it was associated to Drash's syndrome); Finnish type (n = 2); focal segmental glomerulosclerosis (n = 1) and minimal change nephrotic syndrome (n = 1). Six patients were given prednisone treatment; three were considered to be steroid resistant (one patient each of the Finnish type, diffuse mesangial sclerosis and focal segmental nephrosclerosis); two were steroid dependent (one without biopsy and another one with minimal change disease), and one was steroid responsive. Cyclophosphamide was used in two patients (minimal change and focal segmental nephrosclerosis) with a favourable outcome. Severe bacterial infections were observed in seven and thrombosis in two affected infants. Four patients died, two had diffuse mesangial sclerosis (both of septic shock) and the other two the Finnish type (one of pulmonary artery thrombosis), in all of them clinical disease begun before age four months. Currently four patients remain alive, three are under remission (after 36, 37 and 39 month follow-up time) and one has persistent proteinuria (after 17 months follow-up). Prognosis is poor in patients with nephrotic syndrome associated to diffuse mesangial sclerosis or Finnish type beginning before age four months. Nephrotic infants with focal segmental nephrosclerosis and minimal change disease behave like older pediatric patients with this syndrome.

(**Key words.** nephrotic syndrome, infants; Finnish type, minimal change, focal segmental nephrosclerosis, diffuse mesangial sclerosis.)

El síndrome nefrótico (SN) en el menor de un año forma parte de un heterogéneo grupo de alteraciones de diferentes etiología, evolución, características clínico-patológicas y pronóstico. Para fines prácticos el trastorno se clasifica como congénito o infantil, según si las manifestaciones clínicas aparecen entre el nacimiento y los tres primeros meses de vida, o lo hacen más tarde en el curso del primer año de vida.

El tipo finlandés es el más conocido de los síndromes nefróticos congénitos. Se caracteriza por dilataciones pseudoquisticas de los túbulos. Es muy frecuente en Finlandia (1 por 100 000 recién nacidos)^{1, 2}, generalmente se hereda en forma autosómica recesiva. Se describen formas aisladas y familiares en otros grupos étnicos, son resistentes a esteroides e inmunosupresores. Su letalidad es de 100% a los dos años y la supervivencia es —en promedio— 7,6 meses^{3, 4}. Las complicaciones más importantes y las responsables de la letalidad son las infecciones bacterianas severas y las trombosis.

Otra entidad asociada a síndrome nefrótico en menores de un año es la denominada escleritis mesangial difusa⁵, que puede manifestarse en forma aislada o asociada a pseudohermafroditismo masculino (síndrome de Drash)⁶. Se caracteriza morfológicamente por escleritis del

1. Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría Occidente; Unidad de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, SSM Occidente.

2. Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría Oriente; Unidad de Nefrología, Hospital Luis Calvo Mackenna, SSM Oriente.

3. Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría Norte; Unidad de Nefrología, Hospital Roberto del Río, SSM Norte.

* Subvención Fondecyt 19405.

glomérulo e hipertrofia de los podocitos. Tiene una tendencia a aparecer en familias de un modo que sugiere transmisión autosómica recesiva. Generalmente se manifiesta después de la edad de tres meses, los pacientes no responden a tratamiento esteroideal o inmunosupresor y evolucionan hacia la insuficiencia renal crónica, que es la principal causa de su muerte, antes de los tres años de vida.

Aunque menos frecuentes también se registran en los niños menores de un año las otras causas de síndrome nefrótico idiopático, como la enfermedad por cambios mínimos, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria y la glomerulonefritis membranosa, cuya respuesta al tratamiento esteroideal puede ser semejante a la de los niños de más edad.

El propósito de este análisis fue describir las características clínicas, los resultados de los exámenes de laboratorio, el aspecto histológico, tratamiento, complicaciones y letalidad en un conjunto de pacientes menores de un año de edad con síndrome nefrótico detectados en un estudio colaborativo chileno.

Pacientes y Método

En un estudio nacional multicéntrico que abarcó un período de treinta meses, en el que participaron once unidades pediátricas, se registraron 99 pacientes de síndrome nefrótico. En ocho de ellos, que constituyen el motivo de este análisis, la enfermedad comenzó durante el primer año de vida. Los requisitos para el diagnóstico fueron edema, proteinuria mayor a $40 \text{ mg/m}^2 \cdot \text{día}$ e hipoproteinemia con albuminemia inferior a $2,5 \text{ g/dl}$.

Los estudios histológicos renales se realizaron en muestras obtenidas por biopsia ($n = 4$) o necropsia ($n = 2$), mediante microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica, la mayoría de ellos por el Dr. Helmar Rosenberg (Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile), los restantes por el Dr. Guillermo Murray (Facultad de Medicina de la Universidad de Chile). Mediante las pruebas apropiadas se descartó que el síndrome nefrótico fuese secundario a sífilis, toxoplasmosis e inmunodeficiencia.

Resultados

Los márgenes de la edad de los ocho niños, cinco mujeres, eran 2 días a 11 meses, mediana de 7,5 meses. Tres pacientes habían nacido antes de término. En un paciente la placenta era de tamaño mayor que el normal. Tres presentaron

anasarca al inicio de la enfermedad. En tres casos el trastorno se expresó antes de los diez días de vida, en uno a los cuatro meses y en cuatro a los once meses. Siete niños afectados tuvieron hematuria microscópica; cuatro hipertensión arterial e insuficiencia renal aguda. El índice de los promedios de proteinemia y albuminemia (g/dl) fue 3,8/1,6. El promedio de la creatinina plasmática fue de $0,83 \text{ mg/dl}$ (márgenes 0,2 a 3,17).

El estudio histológico de los cuatro pacientes en que la enfermedad se manifestó antes de los cuatro meses de edad, mostró en dos lesiones características del síndrome nefrótico de tipo finlandés, en otros dos esclerosis mesangial difusa (en uno de éstos asociadas a pseudohermafroditismo masculino o síndrome de Drash). De los restantes niños, en quienes la enfermedad comenzó cerca de la edad de once meses, se obtuvieron muestras para estudio histológico en dos, uno tenía lesión con cambios mínimos y el otro glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Se emplearon esteroides en seis casos. Dos de aquellos cuya enfermedad comenzó antes de los cuatro meses (los otros dos no alcanzaron a recibir tratamiento) resultaron ser resistentes. De los cuatro cuyo síndrome nefrótico empezó a los once meses, todos recibieron esteroides, dos resultaron ser dependientes a éstos, uno sensible y otro resistente. En un paciente resistente y otro dependiente a corticoesteroides se utilizó ciclofosfamida; la respuesta fue favorable en ambos casos, que posteriormente se hicieron sensibles a la prednisona (tabla).

Las infecciones bacterianas severas fueron las complicaciones más frecuentes presentándose en 7 (87,5%) pacientes, destacando cinco episodios de septicemia, una peritonitis, tres neumopatías y dos pielonefritis. Otras complicaciones graves fueron las trombosis, observadas en dos pacientes (25%), en la vena renal y en la arteria pulmonar respectivamente. La letalidad en el período de observación fue de 50%; todas las muertes ocurrieron en pacientes que tenían menos de cuatro meses al comienzo de los síntomas: dos con esclerosis mesangial difusa, fallecieron por falla circulatoria de causa séptica; de los dos con lesiones del tipo finlandés, uno murió de trombosis de la arteria pulmonar y el otro de insuficiencia renal crónica terminal y septicemia al cabo de 36 meses de seguimiento. Los cuatro niños cuyas manifesta-

Tabla

Síndrome nefrótico en menores de un año. Diagnóstico y evolución

| Sexo | Edad inicio | Tiempo en control | Histología renal | Tratamiento/ estado | Respuesta |
|-------|-------------|-------------------|------------------|---------------------|------------|
| Mujer | 2 d | 12 d | finlandés | no | fallece |
| Varón | 5 d | 14 d | EMD(Drash) | no | fallece |
| Mujer | 10 d | 31 m | finlandés | pred | R/ fallece |
| Varón | 4 m | 8 m | EMD | pred | R/ fallece |
| Varón | 11 m | 36 m | SNCM | pred/cicl | R/ vivo |
| Mujer | 11 m | 17 m | - | pred | D/ vivo |
| Mujer | 11 m | 39 m | GNFS | pred/cicl | D/ vivo |
| Mujer | 11 m | 37 m | - | pred | S/ vivo |

R: resistente; D: dependiente; S: sensible; EMD: esclerosis mesangial difusa; SNCM: síndrome nefrótico con cambios mínimos; GNFS: glomerulonefritis focal y segmentaria; pred: prednisona; cicl: ciclofosfamida; Drash: síndrome de...

ciones clínicas comenzaron a la edad de 11 meses sobreviven, tres están en remisión con función renal normal al cabo de 36, 37 y 39 meses de seguimiento, el otro tiene proteinuria persistente a los 17 meses de seguimiento.

Comentario

El síndrome nefrótico en menores de un año ha sido considerado excepcional en nuestro medio, pero en este recuento colaborativo se registraron ocho casos, que corresponden a 8% de los pacientes incluidos. Desde una perspectiva patológica el trastorno es heterogéneo, ya que los casos obedecen a cuatro entidades de características histopatológicas distintas, con respuesta a tratamiento, evolución, y mortalidad diferentes, dependiendo de la edad de inicio de los síntomas.

El síndrome nefrótico de tipo finlandés es de herencia autosómica recesiva. Su diagnóstico se puede realizar antes del nacimiento por aumento de la alfa-fetoproteína en la sangre materna y el líquido amniótico. Se caracteriza por la pérdida masiva intrauterina de proteínas, 90% de las cuales son albúmina, sin que necesariamente exista insuficiencia renal al detectarse la enfermedad. El hallazgo más constante es el aumento del tamaño de la placenta, cuyo peso excede a 25% del correspondiente al recién nacido, y es frecuente el parto prematuro⁷. El gen que produce la enfermedad ha sido localizado en el brazo

largo del cromosoma 19, pero la patogénesis de la enfermedad aún es desconocida. Se piensa que ella afecta sólo al riñón y no se ha comunicado recurrencias después del trasplante renal.

A pesar que la esclerosis mesangial difusa se presenta con más frecuencia después de los tres meses de vida, también se describe en recién nacidos. Los dos pacientes incluidos en esta casuística se diagnosticaron antes de la edad de cuatro meses, evolucionando con importante deterioro de la función renal, pero falleciendo, en ambos casos de infecciones bacterianas severas. En este tipo de afección, a diferencia de lo que sucede en el tipo finlandés, no se ha descrito placentomegalia, prematuridad o bajo peso de nacimiento y en el examen histológico el compromiso glomerular es predominante, lo que causa precozmente la insuficiencia renal crónica. La asociación de esta nefropatía a pseudohermafroditismo masculino (disgenesia gonadal XY) y tumor de Wilms, sugiere una anomalía embriogénica ocurrida antes de la diferenciación de las estructuras renales y genitales. No siempre la tríada está presente, porque es posible que el tumor se manifieste más tarde, por esto se habla de síndrome de Drash completo o incompleto, dependiendo si se presentan todas o sólo dos de las características, incluyendo la nefropatía^{6,7}. Hasta hace algún tiempo los pacientes con síndrome nefrótico infantil fallecían antes de los seis meses de edad, pero hoy es posible prolongar su sobrevida corrigiendo el déficit de proteínas y la nutrición (lo que se

consigue mediante albúmina endovenosa y apoyo nutricional intensivo precoz), tratando agresivamente las complicaciones y recurriendo a nefrectomía bilateral, diálisis peritoneal y trasplante renal temprano⁸.

Cuando el síndrome nefrótico infantil comienza antes de la edad de cuatro meses, suele asociarse con cambios histológicos de esclerosis mesangial difusa o del tipo finlandés, y el pronóstico para los pacientes es malo, porque fallecen precozmente de complicaciones infecciosas o tromboembólicas, en contraste con lo que ocurre cuando el síndrome nefrótico se expresa después de los seis meses de edad, cuando el curso de la enfermedad se comporta como en niños mayores, en el conjunto de los cuales, al cabo de 18 meses de seguimiento, no hubo mortalidad y las frecuencias de complicaciones fueron en 1,8% tromboembólicas, en 36% infecciosas y en 1,8% hipertensión arterial⁹.

Resumen

En un estudio colaborativo de 99 niños con síndrome nefrótico en un período de 30 meses, ocho (5 mujeres) eran menores de un año (mediana 7.5 meses de edad) y constituyen el motivo de esta comunicación: ninguno tenía lúes, toxoplasmosis o inmunodeficiencia; en tres la afección se expresó antes de los 10 días; siete tenían hematuria microscópica, cuatro hipertensión arterial e insuficiencia renal. Los hallazgos de laboratorio fueron similares a los encontrados en niños mayores. En seis casos se hizo examen histológico, que mostró esclerosis mesangial difusa en dos, asociada en uno de ellos a síndrome de Drash; síndrome nefrótico de tipo finlandés en otros dos; glomeruloesclerosis focal y segmentaria en uno y síndrome nefrótico a cambios mínimos en otro. Seis pacientes fueron tratados con prednisona: tres resultaron resistentes (uno de tipo finlandés, otro de esclerosis mesangial difusa y otro de glomeruloesclerosis focal y segmentaria); dos fueron dependientes (uno con cambios mínimos y otro sin biopsia) y uno era sensible. En dos casos se empleó ciclofosfamida: en uno a cambios mínimos y en otro con glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Las complicaciones observadas fueron infecciones bacterianas graves en siete pa-

cientes y trombosis en dos. Cuatro de estos niños fallecieron; en todos, los síntomas comenzaron antes de los cuatro meses de edad, dos tenían esclerosis mesangial difusa y dos el tipo finlandés. En los cuatro sobrevivientes el síndrome nefrótico empezó a la edad de once meses, tres están en remisión a los 36, 37 y 39 meses de seguimiento, el otro tiene proteinuria persistente al cabo de 17 meses de seguimiento. Los niños cuyo síndrome nefrótico se expresa antes del cuarto mes de vida tienen mal pronóstico, pues morfológicamente sus lesiones se relacionan con esclerosis mesangial difusa o el tipo finlandés y fallecen precozmente de complicaciones infecciosas severas. Los pacientes menores de un año con glomeruloesclerosis focal y segmentaria o cambios mínimos se comportan como los de edades posteriores.

(Palabras clave: síndrome nefrótico, lactante menor, tipo finlandés, cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, esclerosis mesangial difusa.)

Referencias

1. Hoyer J, Anderson C: Congenital nephrotic syndrome. *Clinics in Perinatology* 1981; 8: 333-345.
2. Rapola J, Huttunen N, Hallman N: Congenital and infantile nephrotic syndrome. En: *Pediatric Kidney Diseases*. Chester M, Edelman JR (ed). Second Ed, Little, Brown and Co, Boston, 1992: 1291-1305.
3. Huttunen N: Congenital nephrotic syndrome of Finnish type. *Arch Dis Child* 1976; 51: 344-348.
4. Mahun J, Mauer M, Sibley R, Vernier R: Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr* 1984; 105: 549-556.
5. Habib R, Bois E: Hétérogénéité des syndromes néphrotiques a début précoce du nourrisson. *Helv Paediatr Acta* 1973; 28: 91.
6. Drash A, Sherman F, Hartmann W, Blizzard R: A syndrome of pseudohemaphroditism, Wilms' tumor, hypertension and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970; 76: 585-593.
7. Habib R: Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 347-353.
8. Holmberg C, Antikainen M, Ronnlund K, Ala-Houhala M, Jalanko H: Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1995; 1: 87-93.
9. Norero C, Delucchi A, Lagos E, Rosati P: Grupo Colaborativo Chileno de Estudio del Síndrome Nefrótico del Niño: Evaluación a 18 meses de dos esquemas de tratamiento con prednisona en el cuadro inicial del síndrome nefrótico primario del niño. *Rev Med Chile* (en prensa).