

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Causas de muerte en el niño con síndrome nefrótico*

Por los Dres.:

SANDALIO DURAN,** OSIRIS CUBELO*** JUAN AGUILAR,**
JUAN R. LLAPUR**

Duran, S. et al. *Causas de muerte en el niño con síndrome nefrótico*. Rev Cub Ped 48: 4, 1976.

Se revisan 10 casos de fallecidos con síndrome nefrótico, y se encuentra que el 50% de los mismos fallece por causas infecciosas; el 40%, bacterianas; y el 10%, virales; el 30% muere por insuficiencia renal crónica, concomitante, en la mayoría de ellos, con causas infecciosas; y el 20% fallece en cuadros tromboembólicos. En un mismo paciente pueden asociarse más de una de estas causas para llevarlo a un desenlace funesto. Las infecciones más frecuentes son las bacterianas, pero las virales y micóticas pueden influir notablemente en el cuadro final de estos pacientes.

INTRODUCCION

Mucho se ha escrito sobre el síndrome nefrótico, su cuadro clínico, sus alteraciones humorales, la respuesta a los distintos tipos de tratamiento, su anatomía patológica, procesos inmunológicos, etc., pero las causas por las cuales pueden fallecer estos niños son poco investigadas.

Por tal motivo, hemos considerado útil investigar sobre los pacientes que han terminado por fallecer, ya que consideramos de gran interés pediátrico la divulgación de algunas complicaciones y tipos de evolución de estos enfermos.

MATERIAL Y METODO

Se revisan los pacientes fallecidos en nuestro hospital en el período de tiempo comprendido entre los años 1965 y 1974, ambos inclusive. En este período de 10 años tenemos 10 fallecidos portadores de síndrome nefrótico, y se revisan sus historias clínicas para analizar la edad del comienzo de la enfermedad, su evolución y respuesta al tratamiento, así como la causa directa de la muerte y las contribuyentes, que en definitiva es el objetivo de este trabajo.

En todos los casos se volvieron a practicar nuevos cortes del riñón para reclasificarlos si fuera necesario, para lo que se utilizó microscopía óptica con las coloraciones de hematoxilina y eosina, PAS, Mallory y plata metenamina.

* Trabajo presentado en el Primer Congreso Nacional de Nefrología, septiembre 11 al 13 de 1975. La Habana.

** Servicio de nefrología.

*** Servicio de anatomía patológica.

RESULTADOS

De los 10 fallecidos, 6 pertenecen al sexo femenino y 4 al masculino y la aparición del cuadro nefrótico osciló entre pacientes cuyas edades estaban comprendidas entre 13 meses y 13 años. A la provincia de La Habana pertenecen 6 pacientes, y 4 a la provincia de Oriente (cuadro I).

En el cuadro II podemos apreciar que de los 10 pacientes, a 4 no se les realizó biopsia renal previa, por lo que se clasificaron por estudio necrópsico: 2 con glomeruloesclerosis focal segmentaria (casos 1 y 3) y 2 con lesión mínima (casos 2 y 9).

Al resto de los pacientes se les había realizado una o más biopsias renales antes de su fallecimiento.

Dos pacientes (casos Nos. 4 y 10) se habían diagnosticado, por biopsia renal, con lesiones de glomeruloesclerosis focal segmentaria, y en la necropsia se detectó que habían evolucionado hacia la glomerulonefritis crónica avanzada.

A un paciente (caso No. 5) se le realizaron dos biopsias con lesión mínima, y al fallecer por una causa infecciosa, se le realizó la necropsia, mediante la cual se encontraron lesiones de glomeruloesclerosis focal segmentaria en los glomérulos yuxtamedulares.

El paciente señalado como el caso No. 6, en los dos estudios (biopsia y necropsia) mostró una nefropatía membranosa.

El paciente del caso No. 7 en la primera biopsia mostró alteraciones mínimas; en la segunda practicada evolutivamente se encontró una glomeruloesclerosis focal segmentaria; y en la necropsia se hallaron lesiones de glomerulonefritis crónica avanzada, a los 7 años del comienzo de su síndrome nefrótico.

La paciente catalogada como el caso No. 8 mostró, en los dos estudios, engrosamiento de la membrana basal sin

proliferación celular; y en ninguno de los dos estudios se pudo demostrar la presencia de espículas.

Esta paciente presentó un nefroblastoma a los dos años de evolución del síndrome nefrótico, y falleció por agranulocitosis como consecuencia del tratamiento citostático para el tumor maligno y sin actividad del síndrome nefrótico. El estudio biopsico se realizó en la pieza quirúrgica al extirpar el tumor de Wilms.

En el cuadro III podemos apreciar que dos pacientes (casos Nos. 1 y 9) mueren por trastornos tromboembólicos; el caso 1 con glomeruloesclerosis focal segmentaria y resistencia a los esteroides; y el caso 9 con lesión mínima y buena respuesta a la prednisona (figura 1).

Los pacientes que corresponden a los casos Nos. 2, 3, 5, 6 y 8 mueren por causas infecciosas; 4 de ellos de etiología bacteriana y uno (caso 3) de etiología viral (figuras 2 y 3).

Los pacientes (casos Nos. 4, 7 y 10) que mueren en insuficiencia renal, habían sido diagnosticados previamente, mediante la biopsia renal, como glomeruloesclerosis focal segmentaria; y en dos de ellos (casos Nos. 4 y 10) concomitaban causas infecciosas al fallecer, en uno bacteriana y en otro micótica (figura 4). En estos pacientes las diálisis peritoneales lograron prolongar la vida, pero mueren por causas infecciosas sobreñadas, súbita e inesperadamente después de una diálisis peritoneal, y al "tabicarse" el peritoneo y no poderse continuar dializando, respectivamente (figura 5).

COMENTARIOS

Las infecciones virales¹ y bacterianas² son temidas en el síndrome nefrótico.

Las infecciones eran, antes de la aparición de los antibióticos, la causa más frecuente de mortalidad en el síndrome nefrótico, y aunque los antibióticos han

CUADRO I
FALLECIDOS CON SINDROME NEFROTICO
HOSPITAL "WILLIAM SOLER" (1965-1974)

Caso	Paciente	H C	Sexo	Edad al comienzo	Procedencia
1	I.V.A.	118941	F	13 meses	Guantánamo, Oriente
2	A.C.B.	202325	M	2 años	Media Luna, Oriente
3	L.M.L.	61357	M	2 años	Marianao, La Habana
4	A.C.B.	159680	M	13 años	Arroyo Naranjo, La Habana
5	B.S.F.	217750	F	7 años	Guantánamo, Oriente
6	A.R.M.	230944	F	13 años	Cabañas, La Habana
7	M.L.G.	127433	F	6 años	Bauta, La Habana
8	C.P.P.	207854	F	2 años	Punta Brava, La Habana
9	O.B.L.	205709	F	21 meses	Embil, La Habana
10	M.L.M.	234739	M	12 años	Baracoa, Oriente

CUADRO II
FALLECIDOS CON SINDROME NEFROTICO
HOSPITAL "WILLIAM SOLER" (1965-1974)

Caso	Histología en biopsia	Histología en necropsia
1	—	Glomeruloesclerosis focal segmentaria
2	—	Lesión mínima
3	—	Glomeruloesclerosis focal segmentaria
4	Glomeruloesclerosis focal segmentaria	Glomerulonefritis crónica avanzada
5	Lesión mínima ²	Glomeruloesclerosis focal segmentaria
6	Nefropatía membranosa	Nefropatía membranosa
7	Lesión Mínima ¹	
	Glomeruloesclerosis focal segmentaria ²	Glomerulonefritis crónica avanzada
8	Nefropatía membranosa*?	Nefropatía membranosa*?
9	—	Lesión mínima
10	Glomeruloesclerosis focal segmentaria	Glomerulonefritis crónica avanzada

* Engrosamiento de la membrana basal, sin proliferación celular ni presencia de espículas.

CUADRO III
 FALLECIDOS CON SINDROME NEFROTICO
 HOSPITAL "WILLIAM SOLER" (1965-1974)

Caso	Respuesta a los esteroides	Causa directa de la muerte	Causas contribuyentes
1	Resistente	Tromboembolismo pulmonar	Varicela Peritonitis fibrinopurulenta
2	Sensible	Sepsis por Klebsiella Enfermedad de inclusión	Peritonitis fibrinopurulenta
3	Sensible	citomegálica	Cistitis aguda
4	Resistente	Insuficiencia renal crónica	Bronconeumonía abscedada Pericarditis fibrinopurulenta Pielonefritis abscedada
5	Sensible	Absceso retroperitoneal	Congestión visceral
6	Resistente	Shock séptico-septicopiohemia	Meningoencefalitis purulenta
7	Resistente	Insuficiencia renal crónica Sepsis bacteriana	Hipertensión arterial
8	Sensible		Agranulocitosis Tumor de Wilms
9	Sensible	Tromboembolismo cerebral	Caquexia Daño cerebral grave
10	Resistente	Insuficiencia renal crónica	Adenitis abscedada intertráqueo branquial por aspergillus

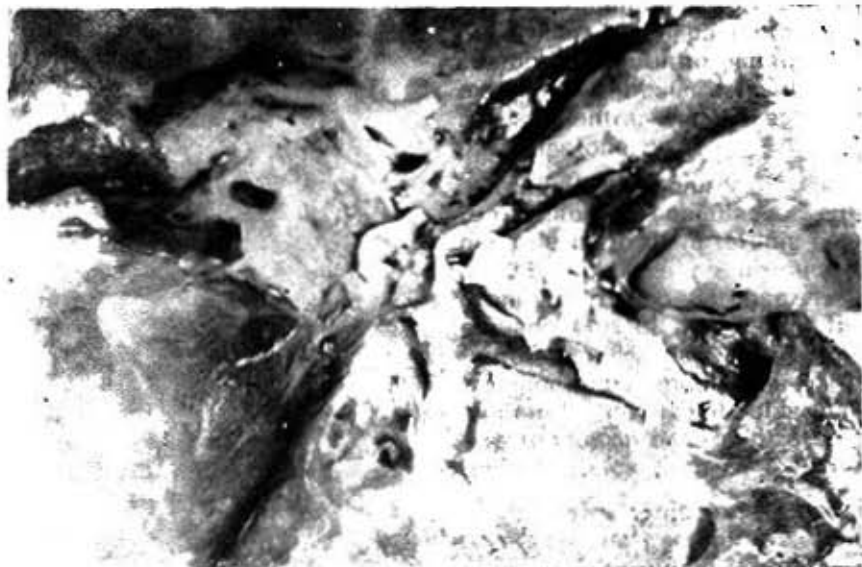


Figura 1. Paciente (caso No. 1): tromboembolismo pulmonar.

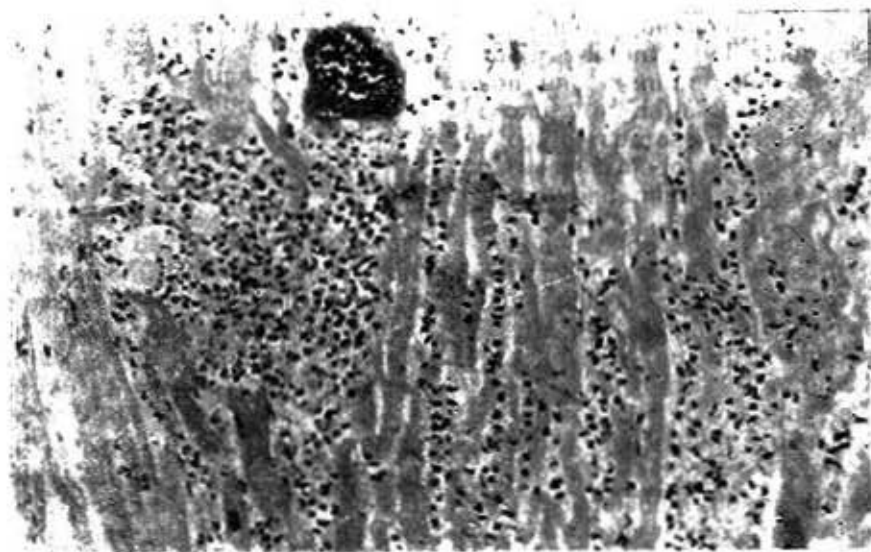


Figura 2. Paciente (caso No. 6): lesión miocárdica en el curso de una sepsis bacteriana (H y E \times 140).

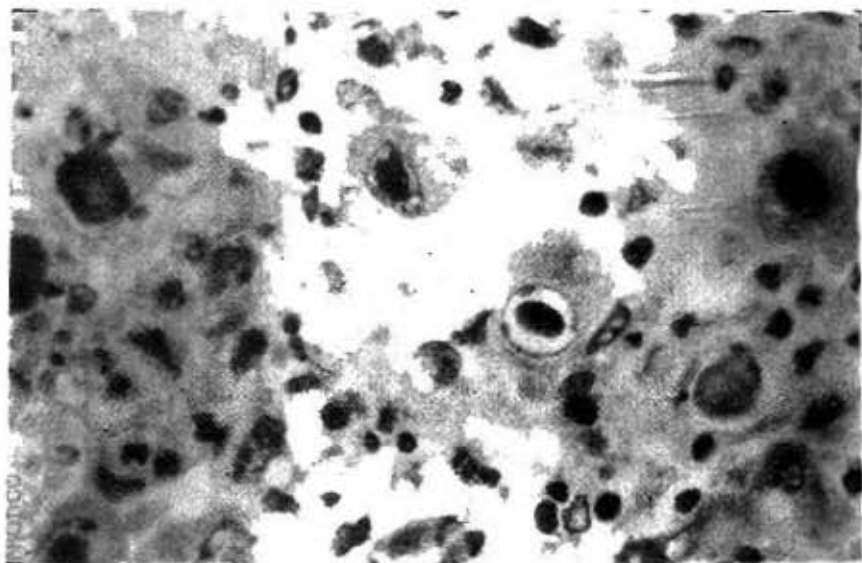


Figura 3. Paciente (caso No. 3): enfermedad de inclusión citomegálica pulmonar (H x E x 350).

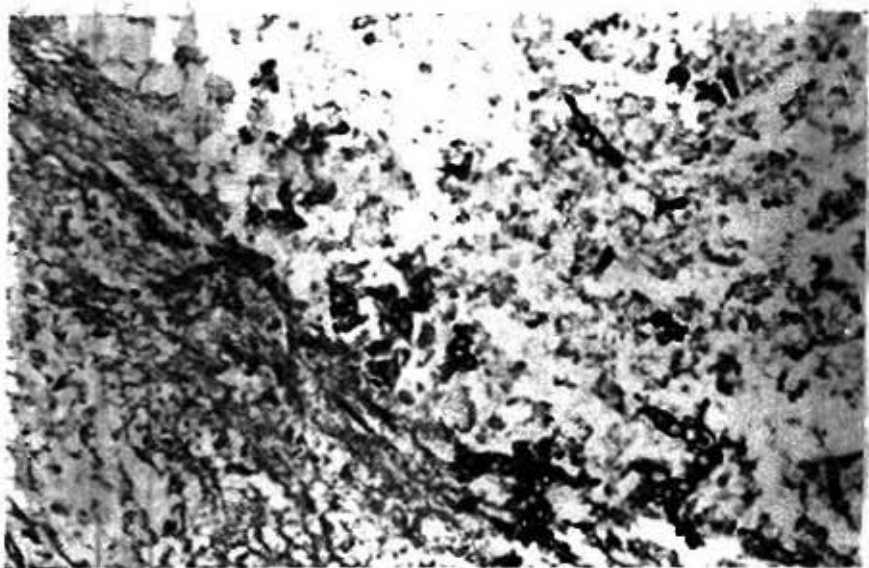


Figura 4. Paciente (caso No. 10): adenitis abscedada intertraqueobronquial con presencia de hilas micóticas de morfología compatible con un Aspergillus (PAS-VERDE LUZ x 140).



Figura 5. Paciente (caso No. 10): extensas adherencias de asas intestinales con obliteración de la cavidad peritoneal.

transformado el pronóstico, quedan todavía localizaciones temibles: la celulodermatitis de la pared abdominal, del escroto y los miembros, las peritonitis neumocócicas y estreptocócicas y las infecciones de las vías respiratorias.²

La importancia de las infecciones en nuestros 10 pacientes queda demostrada al ser la causa directa de la muerte en 5 de ellos, (50% del total), y además por contribuir al cuadro final de otros 3 pacientes (30%), bien de etiología bacteriana, viral o micótica.

Aunque es necesario destacar que la terapéutica inmunodepresora con esteroides o ciclofosfamida, utilizada en estos pacientes después del advenimiento de los antibióticos, puede contribuir a este tipo de complicación, podemos señalar que las infecciones son la principal causa de muerte en nuestros pacientes.

Los trastornos tromboembólicos, encontrados por primera vez por *Gootman* en 1964,³ también representan un serio peligro en estos pacientes; y *Levine* y *colaboradores*⁴ informan un caso por una extensa trombosis de las arterias pulmonares mientras recibía esteroides y espirolactona.

Kendall, *Lehmann* y *Dossetor*⁵ realizaron prueba de coagulación, antes y después de instituir la terapia convencional en 35 pacientes no urémicos con síndrome nefrótico, y observaron niveles elevados en el plasma de fibrinógeno, factor V, combinado con VII y X y VIII, trombocitosis moderada y generación acelerada de tromboplastina, pruebas que tendieron a normalizarse con la remisión clínica.

*Murkerjes*⁶ relaciona el tromboembolismo en sus pacientes a la administración de esteroides; y *Siegel*⁷ señala el tromboembolismo como complicación por los esteroides. *Calcagno* y *Rubin*⁸ no han observado nunca trastornos tromboembólicos en pacientes no nefróticos con tratamiento esteroideo, por lo que consideran que cuando estos accidentes se presentan en el síndrome nefrótico son una manifestación propia del síndrome y no de la corticoterapia; *Kendall* y *colaboradores*⁵ demostraron que este estado, llamado por ellos de hipercoagulabilidad, mejora con el tratamiento.

Los dos pacientes nuestros que presentaron complicaciones de este tipo, uno recibió esteroides, pero el otro paciente no estaba recibiendo la droga al presentar el cuadro tromboembólico, y aunque esto no nos permite hacer conclusiones definitivas por la casuística escasa, nos inclina a pensar en lo afirmado por *Calcagno* y *Rubin*.⁸

La asociación de enfermedades malignas y síndromes nefróticos es frecuente motivo de informes en la literatura médica, sobre todo las que se refieren a su coincidencia con enfermedades malignas del sistema linfático,^{9,10} entre las que se destacan: la enferme-

dad de Hodgkin^{11,12,13,14} y también otras neoplasias con localización primaria en otros órganos.^{15,16}

La asociación de nefroblastoma y el síndrome nefrótico también se ha informado,¹⁷ y en nuestros casos encontramos una paciente que presentó este tipo de tumor maligno a los dos años de diagnosticado el síndrome nefrótico, la cual falleció sin actividad del síndrome nefrótico y como consecuencia del tratamiento citostático para el tumor.

A *Plager y Stutzman*,¹¹ después de analizar varias posibilidades etiológicas del síndrome nefrótico asociado a enfermedades de Hodgkin, les parece más verosímil que esta asociación se explique por deducir que el tumor produce una sustancia que lesiona directamente la membrana basal o quizás después de combinarse bajo la forma de un complejo antígeno anticuerpo.

*Kimbad*¹⁴ señala que las posibilidades parecen estar en que ambos tienen una

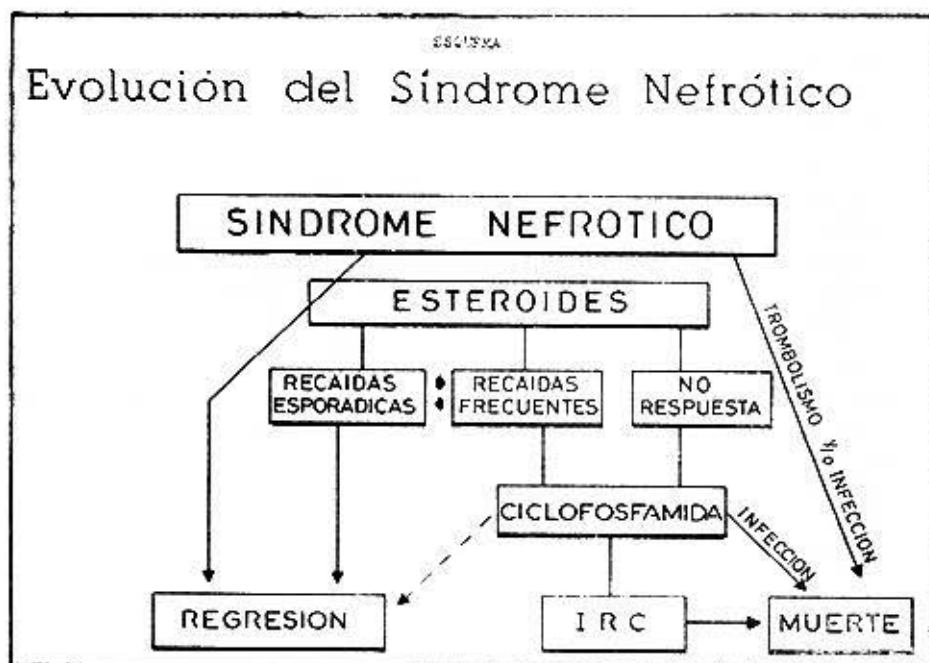
causa común, o que el síndrome nefrótico surja como una complicación de la neoplasia.

Estas posibilidades teóricas no son aplicadas en nuestra paciente que presentó primero el síndrome nefrótico y dos años después aparece la neoplasia, por lo que consideramos este hecho casual en un paciente con síndrome nefrótico idiopático.

El *shock* hipovolémico ha sido considerado e informado como complicación del síndrome nefrótico,¹⁸ pero en nuestra paciente, el *shock* que presentó fue atribuido a la sepsis que presentaba.

Sabemos que algunas variedades histológicas del síndrome nefrótico tienen un carácter evolutivo,¹⁹ y a cualquier edad pueden verse lesiones crónicas que su evolución es hacia la insuficiencia renal como lo demuestran *Hoekstra* y *Minielly*.²⁰

*Hayslett y colaboradores*²¹ informan sobre un paciente al que se le desarrolló



una glomeruloesclerosis focal e insuficiencia renal, y *Mata y Gordillo*²² se refieren al mal pronóstico de este tipo de lesión y su evolución hacia la insuficiencia renal; *Hymann y Burkholder*²³ y *Velosa y colaboradores*²⁴ también lo han señalado.

Nuestros 3 pacientes con insuficiencia renal crónica se les había diagnosticado, por biopsia renal, glomeruloesclerosis focal segmentaria, lo que demuestra la evolución desfavorable de este hallazgo histológico.

En la nefropatía membranosa también se ha visto su evolución hacia la insuficiencia renal y, sobre todo, su mala respuesta a los esteroides.²⁵

Nuestro paciente con nefropatía membranosa demostró lo planteado por *Erwing, Donadio y Holley*,²⁶ al fallecer por una complicación séptica mientras recibía tratamiento con ciclofosfamida por no responder a los esteroides.

De este análisis, y de nuestra experiencia en la evolución de estos pacientes, podemos resumir que un niño por-

tador de síndrome nefrótico puede evolucionar en distintas formas, y puede llegar hasta la muerte, por una de las vías que exponemos en el esquema que aparece en este trabajo.

CONCLUSIONES

1. El 50% de la mortalidad en el síndrome nefrótico, es debido a una causa infecciosa; son más frecuentes las infecciones bacterianas, pero pueden ser también virales y micóticas.
2. El 30% de los fallecimientos ocurren en pacientes que evolucionan hacia la insuficiencia renal, y que previamente se les ha diagnosticado, mediante biopsia, una lesión de glomeruloesclerosis focal segmentaria.
3. El 20% de los pacientes que fallecieron presentaron un tromboembolismo que los llevó a la muerte.
4. En un paciente con síndrome nefrótico pueden combinarse dos o más de estas causas para conducirlo a la muerte.

SUMMARY

Durán, S. et al. *Causes of death in the child with nephrotic syndrome*. Rev Cub Ped 48: 4, 1976.

Ten children with nephrotic syndrome who died are studied. Fifty per cent of them died as a consequence of infections (40% with bacterial infections, and 10% with viral infections); 30% died as a consequence of chronic renal failure with a concomitant infection in most of them; and 20% died as a consequence of thromboembolisms. More than one of these causes may be associated in a patient leading to his death. Bacterial infections are the most frequent, but viral and mycotic infections can markedly influence the end state of these patients.

RESUME

Durán, S. et al. *Causes de mort chez l'enfant atteint de syndrome néphrotique*. Rev Cub Ped 48: 4, 1976.

Dix cas de décédés avec syndrome néphrotique sont révisés, et on constate que 50% des décès était dû à des causes infectieuses; 40%, bactériennes; 10%, virales; et 30% a cause d'insuffisance rénale chronique, concomitante, chez la plupart des patients, avec des causes infectieuses; 20% sont décédés dans un tableau thromboembolique. Chez le même patient plus d'une de ces causes peuvent être associées, provoquant sa mort. Les infections les plus fréquentes sont les bactériennes, mais les virales et les mycosiques peuvent influencer notablement sur le tableau final de ces patients.

RESUME

Дуран С., и др. Причины смерти у детей с нефротическим синдромом. Rev Cub Ped 48:4, 1976.

Были рассмотрены 10 детей погибших от ряда нефротическим синдромом и было определено, что 50% их погибло по поводу инфекционных болезней; 40% которых были бактериального происхождения, а 10% вирусного происхождения, 30% погибло по поводу хронической почечной недостаточности, совпадающей в большинстве их инфекционными причинами; а 20% погибло тромбоэмболическими картинами. У одного пациента можно наблюдать больше одного из этих причин, что ведет к его смерти. Наиболее часто встречаемые инфекции были бактериальными, но вирусные и микотические инфекции значительно влияют на конечном картине этих пациентов.

BIBLIOGRAFIA

1. Meadow, S. R. et al. Fatal systemic measles in a child receiving cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *Lancet* 2: 876, 1969.
2. Debauchez, C. Estado actual del tratamiento de los síndromes nefróticos en el niño. *Prog Ped Pueric* 9: 178, 1966.
3. Gootman, et al. (Citado por Levine, S. E.)⁴
4. Levine S. E. et al. Thrombosis of the pulmonary arteries and the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1: 153, 1967.
5. Kendall, A. G. et al. Nephrotic syndrome: A hipercoagulable state. *Arch Intern Med* 127: 1021, 1971.
6. Murkerjee, A. P. et al. Complicaciones vasculares en el síndrome nefrótico. Relaciones con la terapéutica esteroidea y generación acelerada de tromboplastina. *Rev Clin Esp* 123: 414, 1971.
7. Siegel, S. Corticosteroids and acth in the management of the atopic child. *Pediatric Clin North Am* 16: 287, 1969.
8. Calcagno, P. L.; Rubin, M. I. Physiologic considerations concerning corticosteroid therapy and complications in the nephrotic syndrome. *J Pediatr* 58: 585, 1961.
9. Millar, P. H. Nephrotic syndrome with a lymphoma. *Lancet* 1: 1023, 1971.
10. Muggia, F. M. Ultmann, J. E. Glomerulonephritis and nephrotic syndrome in malignant lymphoma, reticulum-cell type. *Lancet* 1: 805, 1971.
11. Plager, J.; Stuzman, M. Acute Nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's disease. *Am J Med* 50: 56, 1971.
12. Bichel, J.; Bjorn Jensen, K. Nephrotic syndrome and Hodgkin's disease. *Lancet* 2: 1425, 1971.
13. Lowry, W. S. et al. Nephrotic syndrome and Hodgkin's disease. *Lancet* 1: 1127, 1971.
14. Kimbad, K. G. et al. Malignant disease and the nephrotic syndrome. *Br. Med* 5: 3: 657, 1971.
15. Lewis, M. G. et al. Immunological studies in nephrotic syndrome associated with extrarenal malignant disease. *Lancet* 2: 134, 1971.
16. Loughridge, L. W.; Lewis. Nephrotic syndrome in malignant disease of nonrenal origin. *Lancet* 1: 256, 1971.
17. Lines, D. R. Nephrotic syndrome and nephroblastoma. Report of a case. *J Pediatr* 72: 264, 1968.
18. Egan, T. J. et al. Shock as a complication of the nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 113: 364, 1967.
19. Duran, S. et al. Atrofia testicular por ciclofosfamida en un niño nefrótico (en prensa).
20. Hoekstra, R. G. and Minielly, J. Nephrotic syndrome and renal failure in a child. *Mayo Clin Proc* 46: 452, 1971.
21. Hayslett, J. P. et al. Progression of "Lipoid nephrosis" to renal insufficiency. *N Eng J Med* 281: 181, 1969.
22. Mata, F.; Gordillo, G. Síndrome nefrótico con hialinosis glomerular segmentaria en niños. *Bol Med Hosp Inf (Méjico)* 28: 13, 1971.
23. Hymann, L. R.; Burkholder, P. M. Focal sclerosing glomerulonephropathy. *J Pediatr* 84: 217, 1974.
24. Velosa, J. A. et al. Focal sclerosing glomerulonephropathy. A clinico Pathologic study. *Mayo Clin Proc* 50: 121, 1975.
25. Erwing, D. T. et al. The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. *Mayo Clin Proc* 48: 697, 1973.
26. Llapur, J. R. Evolución del síndrome nefrótico. Trabajo para la obtención del título de Especialista de Primer Grado en Pediatría. La Habana, 1975.

Recibido el trabajo: enero 6, 1976.