

Síndrome nefrótico con lesión hística de glomerulonefritis proliferativa mesangial: evolución y pronóstico

Por los Dres.:

SANDALIO DURAN ALVAREZ*, OSIRIS CUBERO MENENDEZ** y
JUAN AGUILAR VALDES***

Durán Alvarez, S. y otros. Síndrome nefrótico con lesión hística de glomerulonefritis proliferativa mesangial: evolución y pronóstico. Rev. Cub. Ped. 51: 6, 1979.

Se estudian las características de 25 niños con síndrome nefrótico idiopático y lesión hística de glomerulonefritis proliferativa mesangial, 20 son varones y 5 hembras. Este tipo de lesión se encontró en el 12.6% de los niños nefróticos que tienen biopsia renal. El tiempo de seguimiento de estos pacientes oscila entre 6 meses y 12 años (promedio: 5½ años). La edad de comienzo de la enfermedad fluctúa entre 10 meses y 13½ años y en el 68% de estos pacientes se inició antes de los 6 años de edad. Todos han recibido esteroides: 5 no han recaído, 8 respondieron con recaídas esporádicas, 8 con recaídas frecuentes y 4 no respondieron. Se administró ciclofosfamida a 7 pacientes con recaídas frecuentes y a 3 que no respondieron a los esteroides. De los 3 pacientes corticorresistentes, uno respondió a la ciclofosfamida y lleva 43 meses asintomático y los otros dos no respondieron y mientras uno ha experimentado mejoría espontánea, el otro falleció por sepsis. De los 7 que presentaron recaídas frecuentes, 4 están asintomáticos entre 26 y 51 meses, sin recaídas después del tratamiento inmunodepresor, uno alejó las recaídas y dos han continuado cayendo frecuentemente.

INTRODUCCION

La glomerulonefritis proliferativa mesangial, glomerulonefritis endocapilar pura o glomerulonefritis proliferativa, se caracteriza por un aumento moderado y difuso en el número de células me-

sangiales¹ y puede encontrarse hísticamente en el síndrome nefrótico idiopático del niño². En nuestra serie de pacientes nefróticos, 25 presentan estas características hísticas y analizamos sus características evolutivas y su respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y METODO

Veinticinco niños con síndrome nefrótico y glomerulonefritis proliferativa mesangial en la biopsia renal, son analizados desde el punto de vista de respuesta a los esteroides y ciclofosfamida, número de recaídas y evolución de la función renal. El tiempo de evolución

* Profesor auxiliar de pediatría. Facultad No. 2, ISCM-H. Jefe del servicio de nefrología del hospital pediátrico provincial docente "William Soler," Avenida San Francisco 10112, Ciudad de La Habana, 8, Cuba.

** Jefe del departamento de anatomía patológica. Hospital pediátrico provincial docente "William Soler".

*** Especialista de I grado en pediatría. Servicio de nefrología del hospital pediátrico Provincial docente "William Soler".

de estos pacientes oscila entre 6 meses y 12 años (promedio: 5½ años).

Conceptos

- Recaidas esporádicas: paciente que responde a los esteroides para volver a recaer después de 6 meses.
- Recaidas frecuentes: paciente que responde a esteroides pero recaer mediando menos de 6 meses entre una y otra recaída.
- Corticorresistente: síndrome nefrótico que recibe esteroides a 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal y por día y después de 4 semanas de tratamiento mantiene el cuadro nefrótico o persiste la proteinuria.
- Resistente a la ciclofosfamida: paciente que recibe esta droga a razón de 2.5-3 mg por kg de peso y por día y después de 6-8 semanas de tratamiento su cuadro nefrótico no se ha modificado o persiste la proteinuria.

RESULTADOS

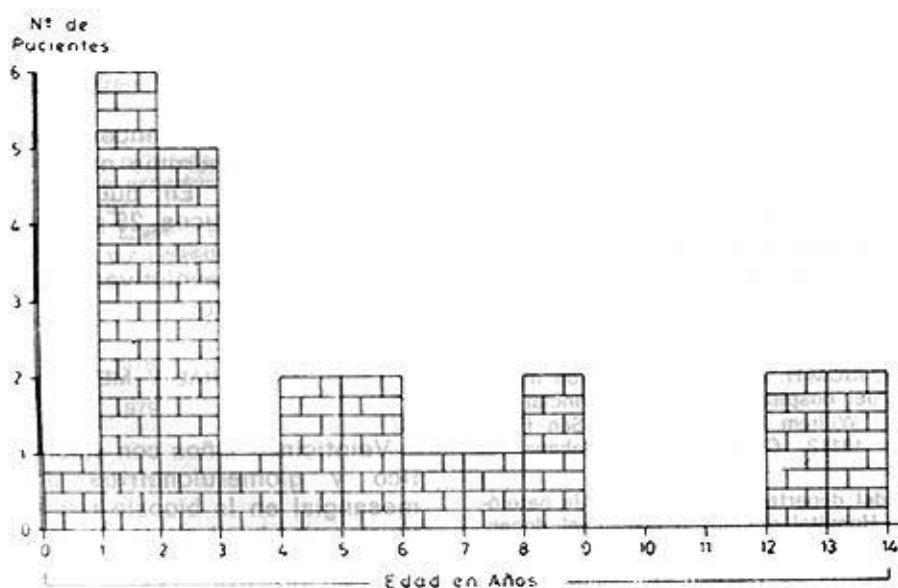
Veinticinco niños con síndrome nefrótico idiopático que sus biopsias nos permiten clasificarlos en este grupo histico representan el 12,6% de nuestros pacientes con biopsia. De ellos 20 son varones y 5 hembras, para una proporción mayor de varones de 4: 1. La edad de comienzo del síndrome nefrótico osciló entre 10 meses y 13½ años (gráfico) y el tiempo de evolución de estos niños al terminar este estudio, fluctúa entre 6 meses y 12 años, para un promedio de 66 meses (5½ años).

La respuesta a los esteroides en este grupo de pacientes se muestra en el cuadro I: 5 no han recaído, 8 respondieron con recaídas frecuentes, 8 con recaídas esporádicas y 4 no respondieron.

Se administró ciclofosfamida a 7 pacientes con recaídas frecuentes y a 3 de los que no respondieron a los esteroides. Un paciente que a pesar de haber recibido esteroides mantiene la proteinuria no ha sido tratado con ciclofosfamida por haber desaparecido los

Gráfico

EDAD DE COMIENZO DEL SINDROME NEFROTICO CON GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA MESANGIAL



CUADRO I

RESPUESTA A LA PREDNISONA EN 25 NIÑOS CON SINDROME IDIOPATICO Y GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA MESANGIAL

No recaídas		Recaídas esporádicas		Recaídas frecuentes		Corticorresistencia	
No. pacientes	%	No. pacientes	%	No. pacientes	%	No. pacientes	%
5	20	8	32	8	32	4	16

CUADRO II

RESPUESTA A LA CICLOFOSFAMIDA EN 10 PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO Y GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA MESANGIAL

Paciente	Indicación de ciclofosfamida		Dosis × kg × día	Tiempo de tratamiento en días	Tiempo transcurrido desde la suspensión de ciclofosfamida (en meses)	Estado actual
	Recaídas frecuentes	Corticorresistencia				
1	X		2.5 mg	97	51	Asintomático
2	X		2.5 mg	180	49	Recaídas frecuentes
3		X	3.5 mg	91	43	Asintomático
4	X		3.7 mg	45	34	Asintomático
5	X		2.5 mg	120	34	Recaídas frecuentes
6	X		2.4 mg	45	34	Recaídas esporádicas
7	X		2.0 mg	65	33	Asintomático
8		X	2.0 mg	45	30	Proteinuria persistente
9	X		2.5 mg	45	26	Asintomático
10		X	2.5 mg	100	3	Fallece por sepsis

demás elementos, clínicos y humorales del síndrome nefrótico y la proteinuria no es mayor de 1 gramo en 24 horas. El paciente con recaídas frecuentes que no ha recibido ciclofosfamida, se caracterizó por responder inicialmente con recaídas esporádicas y en la última etapa de su evolución ha comenzado a presentar recaídas frecuentes.

La evolución de estos 10 pacientes después del tratamiento con ciclofosfamida es mostrada en el cuadro II, y como podemos observar los pacientes 1, 3, 4, 7 y 9 se mantienen asintomáticos entre 26 y 51 meses después de suspendido el tratamiento, a pesar de que uno de ellos (paciente 6) alejó las recaídas y continúa respondiendo a los

esteroides; los pacientes 2 y 5 continúan recayendo frecuentemente, por lo que se administró la droga en dos ciclos diferentes y los pacientes 8 y 10 no respondieron al tratamiento. La paciente 8, a los 30 meses de suspendido el tratamiento tiene una proteinuria ligera y está clínicamente asintomática y el paciente 10 presentó un síndrome de malabsorción mientras recibía ciclofosfamida y falleció a los 3 meses de suspendido el tratamiento por una sepsis por salmonella B y con síndrome nefrótico activo.

El número de recaídas en estos pacientes está en relación con el tiempo de evolución y el tipo de respuesta a los esteroides. Cinco pacientes no han presentado recaídas entre 6 meses y 42 meses de evolución y el resto que no presentó corticorresistencia inicial, ha tenido entre 1 y 19 recaídas y su tiempo de seguimiento varía entre 3½ y 10½ años, para un promedio de 0,8 recaídas por paciente y por año en el grupo, aclarando que se exceptúan de este análisis de las recaídas, dos pacientes que llegaron a nosotros después de algún tiempo de evolución y ambos han recibido ciclofosfamida por recaídas fre-

cuentes, lo que aumentaría el número de recaídas por paciente y por año.

En 6 pacientes se ha repetido el estudio biopsico mediante microscopia óptica. Uno de estos pacientes no ha presentado recaídas, la biopsia fue repetida a los dos meses de evolución y persistía una imagen glomerular similar. Se repitió al año en el paciente que después de recibir esteroides mantiene proteinuria, pero no ha recibido ciclofosfamida y la proliferación mesangial persistía. Fue repetido el estudio al paciente que presentaba recaídas esporádicas y ha pasado a recaer frecuentemente y la proliferación ha disminuido después de 8 años de evolución. Tres pacientes del grupo que recibió ciclofosfamida se estudiaron evolutivamente. En el paciente 2 desapareció la proliferación, en el paciente 5 persiste una imagen similar y el paciente 10 "borró" la proliferación a pesar de no responder a los esteroides ni a la ciclofosfamida.

Se determinó el complemento hemolítico por la técnica descrita previamente³ y todos los pacientes presentan niveles normales.

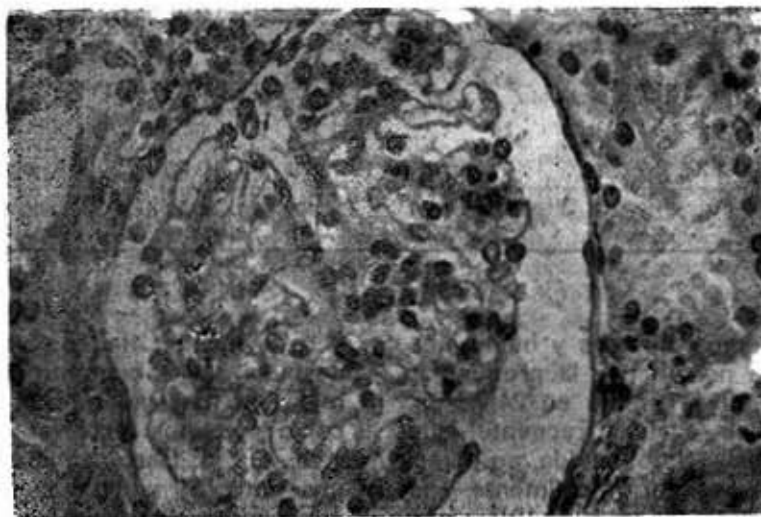


Figura 1. Glomérulo con proliferación mesangial en un paciente con síndrome nefrótico idiopático.

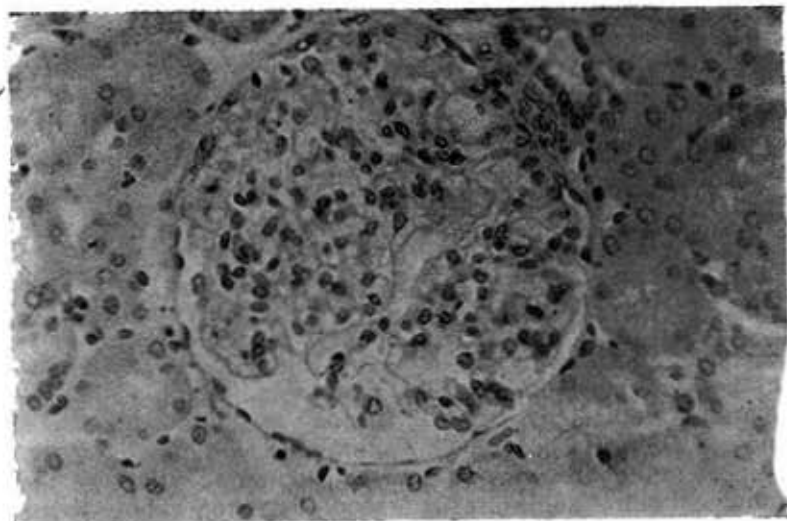


Figura 2. Glomerulo en biopsia evolutiva del mismo paciente de la figura 1.

COMENTARIOS

Poco se ha escrito hasta la fecha sobre el síndrome nefrótico idiopático del niño con lesión histica de glomerulonefritis proliferativa mesangial, pero debemos destacar que esta lesión predomina en los varones, que la edad de comienzo del síndrome nefrótico oscila entre 1 y 13 años (cuando se estudian pacientes pediátricos), constituye el 12.6% de los niños con síndrome nefrótico idiopático y de ellos el 16% no responde a los esteroides y el 32% responde para recaer frecuentemente.

Rubin¹ refiere la evolución de 7 de estos pacientes. Todos presentaron múltiples recaídas, 2 no respondieron al inicio, pero respondieron en las próximas recaídas y al terminar su estudio, 5 estaban libres de síntomas, uno estaba sin signos de enfermedad clínica, recibiendo esteroides y el último paciente tenía una glomeruloesclerosis focal en la biopsia evolutiva y se hizo resistente a una combinación de esteroides y ciclofosfamida.

Habib y Kleinknecht² informan pacientes que siendo resistentes a los esteroides se normalizan espontáneamente

en periodos de uno o varios años, y uno de nuestros pacientes resistente a los esteroides y ciclofosfamida, después de 30 meses sin tratamiento no presenta síntomas y la proteinuria ha descendido considerablemente, por lo que puede esperarse este tipo de evolución, y White y colaboradores³ informan otro paciente con igual respuesta.

Ninguno de nuestros pacientes ha evolucionado a la insuficiencia renal crónica y el único fallecido, aunque no respondió a los tratamientos, conservaba una función renal normal al morir por una sepsis por salmonella B. El síndrome de malabsorción que presentó este paciente y que no pudimos precisar bien su causa, ha sido señalado por algunos durante la administración de ciclofosfamida y se ha planteado la posibilidad que sea debido a la terapéutica con inmunodepresores⁷.

En ninguno de los pacientes biopsiados evolutivamente hemos encontrado lesiones de glomeruloesclerosis focal, pero este hallazgo se ha informado en el niño^{4,8,9} y se ha encontrado en los adultos¹⁰.

El síndrome nefrótico del niño con le-

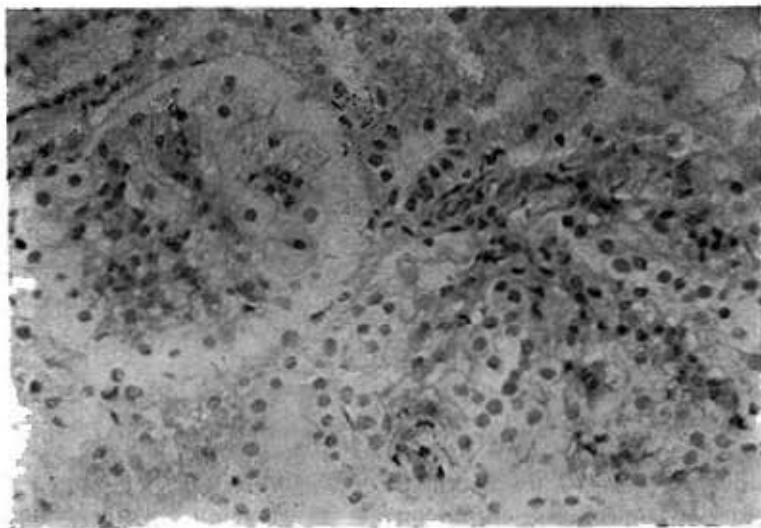


Figura 3. Proliferación mesangial en otro paciente con síndrome nefrótico idiopático.

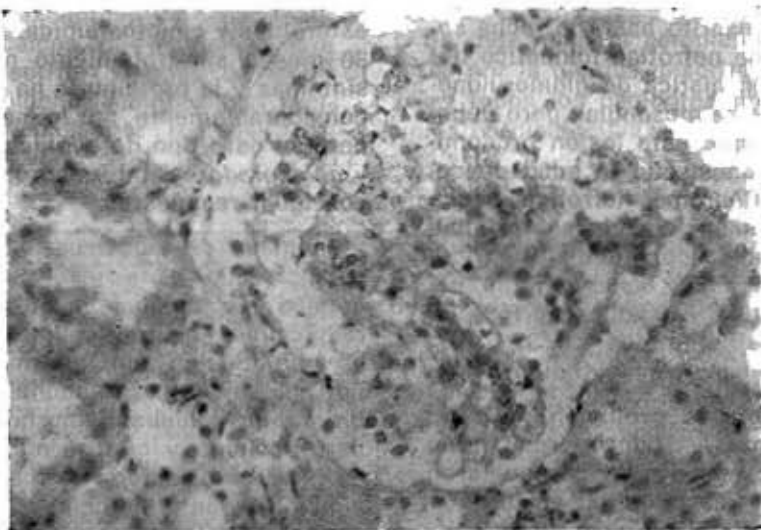


Figura 4 Biopsia evolutiva del mismo paciente de la figura 3.

sión histica de glomerulonefritis proliferativa mesangial, presenta algunas peculiaridades que se deben destacar: la imagen histica es bastante sugestiva de glomerulonefritis aguda posestrepto-

cócica⁴, los estudios con inmunofluorescencia son negativos⁹, pudiera confundirse con las verdaderas glomerulonefritis agudas que se acompañan de síndrome nefrótico transitorio inicial¹¹, por

lo que el síndrome nefrótico con proliferación endocapilar no forma un grupo homogéneo; a él corresponden auténticas glomerulonefritis agudas curables o nefropatías de larga evolución que presentan todas las características de un síndrome nefrótico con lesiones mínimas o focales¹².

Consideramos debe tenerse cuidado para no incluir en este grupo los síndromes nefróticos con glomerulonefritis con crecientes epiteliales, ya que su pronóstico es habitualmente malo², los síndromes nefróticos con glomerulonefritis membranoproliferativa, y sobre todo si ésta se acompaña de crecientes epiteliales, por su mal pronóstico¹³, las glomerulonefritis agudas posestreptocócicas con síndrome nefrótico inicial que tienen buen pronóstico¹¹ y las lesiones mínimas que se estudian con cortes gruesos de las biopsias.



Figura 5. Paciente de 10 meses de edad con síndrome nefrótico idiopático y lesión histica de glomerulonefritis proliferativa mesangial.

Para diferenciarlas en caso de alguna duda, es de gran utilidad la inmunofluorescencia, que es negativa en estos pacientes y positiva en los otros tipos de glomerulonefritis y la determinación del complemento hemolítico que fue normal en nuestros pacientes, mientras se encuentra persistentemente bajo en la mayoría de las glomerulonefritis membranoproliferativas¹⁴ y transitoriamente bajo en el 80% o más de las glomerulonefritis agudas posestreptocócicas³.

Si descartamos las posibilidades de confundir una entidad con otra, podemos señalar que el pronóstico de estos niños difiere de la lesión mínima en un mayor porcentaje de resistencia a los esteroides¹⁵, que las complicaciones son las que con mayor frecuencia llevan a la muerte, como sucede en la lesión mínima^{16,17} y que se diferencia clínicamente de la glomeruloesclerosis focal por mejor respuesta a esteroides y ciclofosfamida y la no evolución a la insuficiencia renal después de algunos años de seguimiento.

CONCLUSIONES

1. El síndrome nefrótico idiopático con lesión histica de glomerulonefritis proliferativa mesangial constituye el 12,6% de nuestra serie.
2. Este tipo de lesión es 4 veces más frecuente en el varón que en la hembra.
3. El 20% de estos pacientes no han presentado recaídas, el 16% no respondió a los esteroides y el resto responde con recaídas esporádicas o frecuentes.
4. Los que presentan recaídas frecuentes se benefician del tratamiento con ciclofosfamida.
5. Ningún paciente ha evolucionado hacia la insuficiencia renal.
6. La proliferación mesangial puede disminuir hasta prácticamente desaparecer en biopsias evolutivas.

SUMMARY

Durán Alvarez, S. et al. *Nephrotic syndrome with a tissular appearance of mesangial proliferative glomerulonephritis: Its course and prognosis.* Rev Cub Ped 51: 6, 1979.

Characteristics of 25 children (20 males and 5 females) with an idiopathic nephrotic syndrome and a tissular appearance of mesangial proliferative glomerulonephritis were studied. The tissular lesion was found in 12.6% of nephrotic children with renal biopsy. In these patients the follow-up period ranged between 6 months and 12 years (mean, 5.5 years). The age of onset of the disease ranged between 10 months and 13.5 years; in 68% of patients it appeared before 6 years old. All patients have received steroids; 5 have not relapsed, 8 responded with sporadic relapses, 8 with frequent relapses and 4 did not respond. Cyclophosphamide was administered to 7 patients with frequent relapses and 3 non-responders to steroids. One out of the latter three responded to cyclophosphamide and has been asymptomatic for 43 months; the other two did not respond though one has experienced a spontaneous improvement and the other one died for sepsis. Four out of the seven patients with frequent relapses are asymptomatic between 26 and 51 months and have not had relapses following the immunodepressive therapy; relapses have been delayed in another one and other two patients have frequent relapses.

RÉSUMÉ

Durán Alvarez, S. et al. *Syndrôme néphrotique avec lésion tissulaire de glomérulonéphrite proliférative mésangiale: évolution et pronostic.* Rev Cub Ped 51: 6, 1979.

Les auteurs étudient les caractéristiques de 25 enfants ayant syndrome néphrotique idiopathique et lésion tissulaire de glomérulonéphrite proliférative mésangiale, dont 20 garçons et 5 filles. Ce type de lésion a été trouvée chez 12,6% des enfants néphrotiques avec biopsie rénale. Ces patients ont été suivis pendant une période de 6 mois à 12 ans (moyenne: 5 ans et demi). La maladie a débuté entre l'âge de 10 mois et 13 ans et demi, et dans 68% des cas, elle a commencé avant l'âge de 6 ans. Tous les patients ont été soumis à un traitement par stéroïdes: 5 sans rechute, 8 ont répondu avec rechutes sporadiques, 8 avec rechutes fréquentes et 4 n'ont pas répondu. On a administré cyclophosphamide à 7 patients qui n'avaient pas répondu aux stéroïdes. Des 3 patients corticorésistants, un a répondu à la cyclophosphamide et il est asymptomatique depuis 43 mois, et les deux autres n'ont pas eu de réponse (l'un a présenté une amélioration spontanée, et l'autre est décédé par sepsie). Des 7 patients qui ont présenté des rechutes fréquentes, 4 sont asymptomatiques depuis 26-51 mois, sans rechutes après le traitement immunodépresseur; un patient, a des rechutes moins fréquentes, et deux continuent à avoir des rechutes fréquentes.

РЕЗЮМЕ

Дуран Альварес, С. и др. Нефротический синдром с гистическим поражением мезангиального пролиферативного гломерулонефрита: развитие и прогноз. *Rev Cub Ped* 51: 6, 1979

Проводится исследование характеристик 25 детей с идиопатическим нефритическим синдромом и гистическим поражением мезангиального пролиферативного гломерулонефрита; эта группа пациентов состоит из 20 мальчиков и 5 девочек. Этот тип поражения был обнаружен у 12,6% нефритических детей, которые имеют ренальную биопсию. Время лечения этих пациентов колебалось от шести месяцев до 12 лет (средний период равен 5,5 годам). Возраст начала развития заболевания колеблется от 10 месяцев до 13,5 лет и в 68% из этих пациентов болезнь начала эволюционировать в шестимесячном возрасте. Всем пациентам были введены стероиды: 5 из пациентов не заболели повторно; 8 ответили часто повторяющимися заболеваниями; 8 ответили редко повторяющимися заболеваниями и 4 не дали ответа. Был администрирован циклофосфамид семи пациентам, страдающим часто повторяющимися заболеваниями и трем пациентам, которые не имели реакции на стероиды. Из трех пациентов кортикостероидных, один ответил на циклофосфамид и уже в течение 43 месяцев не обнаруживает синдрома, а другие два пациента не имели реакции, и в то время как один имеет спонтанное улучшение здоровья, другой умер от сепсиса. Из семи пациентов, имевших часто повторяющиеся заболевания, четверо не имели симптомов болезни в течение периода времени от 26 до 51 месяца, без повторения болезни после повторения иммунодепрессорного лечения, у одного болезнь повторяется в более продолжительный промежуток времени, а у других двух пациентов болезнь продолжает повторяться довольно часто.

BIBLIOGRAFIA

1. Rance, C. P. et al. Tratamiento del síndrome nefrótico en niños. *Clin Pediat Norteam* (Editorial Interamericana) 23: 741, 1976.
2. Churg, J. et al. Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1: 1299, 1970.
3. Durán, S. y otros. Complemento hemolítico en la glomerulonefritis difusa aguda. XIX Jornada Nacional de Pediatría. (Resumen). La Habana, 1977, pág. 113.
4. Rubin, M. I. Nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. Baltimore, Rubin, M. I. and Barrat, T. M. Editors. The William & Wilkins Company, 1975, p. 454.
5. Habib, R.; C. Kleinknecht. The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathol Ann* 6: 417, 1971.
6. White, R. H. R. et al. Clinicopathologic study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1: 1353, 1970.
7. Uldall, R. et al. Cyclophosphamide in human organ transplantation. *Lancet* 2: 258, 1971.
8. Habib, R.; M. C. Gubler. Focal sclerosing glomerulonephritis. *Glomerulonephritis*. New York, Kincaid-Smith, P., Mathew, T. N. and Becker, E. L. Eds. John Wiley & Sons, 1973, p. 263.
9. Habib, R. Classification of glomerular nephropathies. *Pediatric Nephrology*. Baltimore, Rubin, M. I. and Barrat, T. M. Eds. The William & Wilkins Company, 1975, p. 521.
10. Magrans, Ch. Comunicación personal.
11. Aguilar, J. y otros. Glomerulonefritis aguda en el niño. I. Evolución clínica de 100 pacientes. *Rev Cub Ped* 49: 55, 1977.
12. Habib, R. Le syndrome néphrotique primitif de l'enfant: Le Press Med (Editorial) 79: 1733, 1971.
13. Habib, R. et al. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in Children. Report of 105 cases. *Clin Nephrol* 1: 194, 1973.
14. West, C. D. et al. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis: clinical and pathological characteristics. *J Pediat* 67: 1089, 1965.
15. Durán, S. y otros. Síndrome nefrótico: corre-

lación entre histología y respuesta a los esteroides. Rev Cub Ped 48: 533, 1976.

16. Durán, S. y otros. Causas de muerte en el niño con síndrome nefrótico. Rev Cub Ped 48: 393, 1976.

17. Durán, S. y otros. Significado de una glomeruloesclerosis focal en el niño con síndrome nefrótico. XIX Jornada Nacional de Pediatría. (Resumen). La Habana, 1977, pág. 114.

Recibido: febrero 28, 1979.

Aprobado: marzo 15, 1979.