

# Síndrome nefrótico primario en niños de Costa Rica: Correlación clínico-patológica

Sara Fernández<sup>1</sup>, Alfonso Carranza<sup>2</sup>, Gilbert Madrigal<sup>3</sup>

## Resumen:

La biopsia renal percutánea ha permitido conocer y clasificar la anatomía patológica del SNI y poder efectuar una correlación entre la evolución clínica y la respuesta al tratamiento, como fue establecido por el Comité Internacional de enfermedad Renal Pediátrica (ISKDC).

### Objetivo:

Describir los hallazgos histopatológicos en las biopsias renales de pacientes con síndrome nefrótico primario y su correlación con las características clínicas y su respuesta al tratamiento.

Se realizó una revisión retrospectiva en dos periodos de 5 años cada uno, de los expedientes de todos los pacientes de la consulta de Nefrología del Hospital Nacional de Niños con el diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático y que se les había realizado biopsia renal percutánea entre enero 1993 y diciembre 1997, denominado grupo A, y el segundo periodo entre enero de 1998 y el 31 de diciembre del 2002, denominado grupo B.

### Resultados:

Se recolectaron un total de 81 pacientes, de los cuales 14 se descartaron por no cumplir los criterios de inclusión.

Del total de 67 pacientes entre el grupo A y B que fueron seleccionados, 37 (55%) eran hombres y 30 mujeres (45%) ( $p < 0,05$ ). La distribución por sexo muestra mayor incidencia en varones en relación a SNER.

Se encontró que la edad media de los pacientes con SNER y SNED en comparación con la edad pico habitual en SN del niño era mayor (edad media 4,8+-3,4).

De los 31 pacientes con síndrome nefrótico esteroide resistente inicial, 35,5% tenían GNMDL, 29% LM, 29% GEFS y 6,5% GM ( $p < 0,05$ ). De los 27 pacientes con síndrome nefrótico esteroide dependiente 63% tenían LM y 33% con GNMDL, 4% GM y ninguno con GEFS ( $p < 0,05$ ).

Los pacientes esteroideos resistentes tardíos son 83% con LM y 17% con GEFS.

Los 2 pacientes con recaídas frecuentes ambos tenían LM, y un paciente con ECMBG.

La hematuria fue la manifestación más frecuente en un 24% de estos el 47% tenían GNMDL, y el 27% GEFS y LM ( $p < 0,05$ ); la hipertensión se presentó en un 16%, de los cuales el 40% con GNMDL, el 30% con GEFS y un 20% con LM. ( $p < 0,05$ ) Por último la elevación de la creatinina se presentó en 9% de los cuales 50% con GNMDL y 33% GEFS ( $p > 0,05$ ).

El 35% de los SNER iniciales respondieron al tratamiento con citotóxico, en cambio los SNERT el 60% respondieron mientras que en los SNED el 75% respondió a los citotóxicos ( $p > 0,05$ ).

Hay una relación clara entre la histología y la respuesta al citotóxico, 71% con LM, 59% para GNMDL y 50% para GNM. Una ausencia de la respuesta en el caso de la GEFS ( $p < 0,05$ ).

Entre los efectos secundarios al uso del citotóxico, uno de los más importantes fue eosinofilia relacionada con la dosis de ciclofosfamida ( $p = 0,002$ ).

### Conclusión:

El SNI con una respuesta inadecuada a

los esteroideos es más frecuente en los varones, tiene como presentación histológica más frecuente las LM. En nuestra serie se observó una mayor frecuencia de GNMDL en los pacientes con SNER, no así de pacientes con GEFS, pudiendo existir tal vez algún factor genético o ambiental que explique estas diferencias.

El factor clínico de mayor importancia para realizar biopsia renal fue la respuesta inicial a los esteroideos y la edad del paciente al momento del diagnóstico, por lo que podría ser importante poner en revisión los criterios de biopsia en pacientes con síndrome nefrótico.

### Título abreviado:

Correlación clínico-patológica en el síndrome nefrótico idiopático y la respuesta al tratamiento

### Palabras clave:

Síndrome nefrótico idiopático, correlación anatomopatológica, esteroide resistente, esteroide dependiente, citotóxico sensible resistente.

### Abreviaturas:

Síndrome nefrótico primario (SNP), síndrome nefrótico (SN), Internacional Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC), esteroide dependiente (ED), esteroide resistente (ER), recaída frecuente (RF), recaída poco frecuentes (RPF), citotóxico resistente (CR), resistente tardío (RT), lesión mínima (LM), glomerulonefritis mesangioproliferativa difusa leve (GNMDL), glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), glomerulonefritis mesangial proliferativa (GNMesP), glomerulonefritis membranosa (GNM) Hospital Nacional de Niños (HNN), Hipertensión arterial (HTA).

<sup>1</sup> Residente de nefrología,

<sup>2</sup> Patólogo pediatra, jefe del Servicio de Patología

<sup>3</sup> Nefrólogo pediatra, jefe del Servicio de Nefrología

Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" San José, Costa Rica. Correspondencia: Dr Gilbert Madrigal. gmadrigalc@hnn.sa.cr

## **Introducción**

El síndrome nefrótico no asociado a enfermedad sistémica es denominado síndrome nefrótico idopático (SNI). Representa el 90% de los casos en la edad pediátrica<sup>(1,2)</sup>.

El 70% de los pacientes presentan su primer episodio entre los 2 y los 5 años de vida, con una mayor incidencia en varones<sup>(3)</sup>, el pico de edad es entre los 2 y 3 años, excepto por el SN congénito. Aproximadamente 50% de los afectados se encuentran entre 1 y 4 años y el 75% son menores de 10 años<sup>(2)</sup>.

El SNI es la razón más frecuente de referencia al nefrólogo pediatra y el motivo de consulta es el edema<sup>(2-3)</sup>.

Según la respuesta al tratamiento, los pacientes se pueden clasificar en: esteroide-resistentes, esteroide-sensibles o esteroide-dependientes<sup>(1)</sup>.

La biopsia renal percutánea ha permitido conocer y clasificar la anatomía patológica del SNI y poder efectuar una correlación entre la evolución clínica y la respuesta al tratamiento, como fue establecido por el ISKDC<sup>(4)</sup>, en el reporte de White y cols<sup>(5)</sup>, y de Madani A. y cols<sup>(6)</sup>.

En la distribución histopatológica basada en los hallazgos de la biopsia renal de niños con SNI, entre un 85%-90% corresponde a cambios mínimos (SNLM)<sup>(1,4,7)</sup>. Estos pacientes generalmente presentan un mejor pronóstico, pero esto depende del curso tem-

prano de la enfermedad<sup>(8)</sup>; por otro lado el grupo de pacientes que no responde a esteroides, en su mayoría está compuesto por una larga lista de otras enfermedades glomerulares<sup>(1)</sup> y es bien conocido que la presencia de glomerulosclerosis focal segmentaria (GEFS) denota un alto riesgo de esteroide-resistencia<sup>(9)</sup> y la tendencia de evolucionar a una enfermedad renal terminal.<sup>(10)</sup>

Al igual que en otros sitios<sup>(1)</sup>, en nuestro servicio no se les realiza biopsia renal a todos los niños, ya que en este grupo de pacientes, sobre todo en los de 1 a 3 años de edad, en los cuales se sabe que el 95% de los casos corresponden a lesiones mínimas. En la mayoría de los casos nos basamos en la respuesta inicial al tratamiento para tomar la decisión de realizarla<sup>(1)</sup>. Las definiciones de respuesta o no al tratamiento con esteroides están dadas por ISKDC<sup>(4)</sup>. Además tomamos en cuenta otros criterios, como la presencia de hematuria, hipertensión, complemento bajo, y alteración de las pruebas de función renal al momento del diagnóstico<sup>(1)</sup>.

El objetivo de este estudio es describir los hallazgos histopatológicos en las biopsias renales de pacientes de síndrome nefrótico primario y su correlación con las características clínicas, así como la respuesta al uso de citotóxicos.

## **Materiales y métodos**

Se hizo una revisión retrospectiva de los expedientes de todos los

pacientes atendidos en la consulta de Nefrología del Hospital Nacional de Niños de San José, Costa Rica, con el diagnóstico de síndrome nefrótico primario que tenían entre uno y quince años de edad, a los que se les había efectuado una biopsia renal percutánea.

Se hicieron dos revisiones consecutivas de 5 años cada una. La primera en el periodo comprendido entre enero de 1993 y diciembre del 1997 (grupo A), y posteriormente la segunda entre enero de 1998 y diciembre del 2002 (grupo B).

Esto nos permitió tener un número más adecuado de pacientes y comparar los hallazgos entre uno y otro quinquenio.

Se excluyeron los pacientes con síndrome nefrótico secundario (lupus eritematoso sistémico, púrpura de Henoch-Schönlein, drepanocitosis, malignidad, hepatitis B y síndrome nefrótico congénito).

A todos los pacientes se les midió el nitrógeno ureico, la creatinina sanguínea, y a los pacientes del grupo B se les determinó además el complemento sérico (C3). Se definió como hipertensión arterial a los valores mayores del percentil 95, según la edad, sexo y talla del paciente<sup>(11)</sup>.

El sedimento urinario fue efectuado personalmente por alguno o varios de los autores en la primera y cada una de las visitas a la consulta de Nefrología, en busca principalmente de hematuria. Todos los pacientes recibieron

Todos los pacientes recibieron tratamiento inicial con prednisona a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día con un máximo de 80mg/día, por un total de 28 días (4 sem), luego se descendió la dosis a 40 mg/m<sup>2</sup>/días alternos, hasta completar otras 4 semanas. Luego se redujo la dosis progresivamente, hasta suspender los esteroides en 2-3 meses. Este esquema se ha utilizado en nuestro servicio en forma constante desde 1972 a la fecha.

## Definiciones

**Síndrome nefrótico:** Asociado al cuadro clínico sugestivo, se requirió que el paciente tuviera una proteinuria  $\geq 40$  mg /m<sup>2</sup> /h, en dos muestras consecutivas de orina de 12 horas, una albúmina sérica inferior a 2,5 g/dl, y un colesterol sérico mayor de 200 mg/dl<sup>(1)</sup>.

**Respuesta adecuada a los esteroides o remisión completa** cuando desaparece el edema y hay negativización de la proteinuria determinada a través del análisis cualitativo del sedimento urinario con tira reactiva y que este sea negativo o trazas, en al menos tres muestras diarias consecutivas de orina o una muestra cuantificada en  $\leq 4$  mg/m<sup>2</sup>/h, y la albúmina sérica se normaliza, lo cual tarda de 2-3 sem después que la proteinuria desaparece<sup>(1)</sup>.

**Recaída** se definió como la reaparición de la proteinuria, determinada en forma cualitativa con tira reactiva en más de 1(+) o cuantificada en más de 4 mg/m<sup>2</sup>/h, en tres muestras de orina

de días consecutivos, con o sin edema<sup>(1)</sup>.

**Recaídas poco frecuentes (RPF):** Paciente que responde al tratamiento y recae, pero que tiene menos de 2 recaídas en un periodo comprendido entre 15 días y 6 meses después de suspendido el tratamiento<sup>(1)</sup>.

**Recaídas frecuentes (RF):** Paciente que responde al tratamiento y presenta 2 o más recaídas, en un periodo comprendido entre 15 días y 6 meses después de suspendido el tratamiento<sup>(1)</sup>.

**Síndrome nefrótico esteroide dependiente (SNED):** Paciente que responde al tratamiento inicial, pero que recae al disminuir la dosis de esteroides o dentro de los primeros 15 días después de haberlo suspendido<sup>(1)</sup>.

**Síndrome nefrótico esteroide resistente (SNER):** Paciente que no responde al esquema de tratamiento inicial con esteroides<sup>(1)</sup>.

**Síndrome nefrótico resistente tardío (SNRT):** Paciente que responde al tratamiento inicial, entra en remisión, posteriormente recae y no responde al esquema de tratamiento habitual, convirtiéndose en esteroide resistente<sup>(1)</sup>.

A los pacientes que presentaron esteroide resistencia, dependencia o recaídas frecuentes, se les incluyó en un esquema de tratamiento con ciclofosfamida, durante 12 semanas, recibieron una dosis total entre 157 – 306 mg/kg que variaba entre 1,8 – 3,7 mg/kg/día de citotóxico.

Cada 21 días se documentaron los parámetros hemáticos como hemograma completo, para la vigilancia de la toxicidad medular. Lo mismo que la presencia de efectos adversos como náuseas, vómitos, diarrea, alopecia, hematuria y la asociación a infecciones.

En ambos grupos, la biopsia renal se efectuó en aquellos pacientes que tuvieron los siguientes criterios: resistencia a esteroides, dependencia a esteroides, recaídas frecuentes, o datos clínicos que sugerían que no se trataba de síndrome nefrótico asociado a lesiones mínimas, tales como hematuria, hipertensión, alteración de la función renal, e hipocomplementemia<sup>(1)</sup>.

El periodo de seguimiento y evolución de los pacientes se estableció por periodo de diez años.

## Patología:

Las muestras fueron fijadas y teñidas según las técnicas usuales del departamento de Patología de Hospital Nacional de Niños.

Al material de biopsia tomado se le realizó siempre microscopía de luz, en la mayoría de los casos inmunofluorescencia determinando depósitos de IgG, IgM, IgA, C1, C3, C4 y Fibrinógeno; no se realizó microscopía electrónica de rutina.

Las lesiones encontradas en microscopía de luz se clasificaron en las siguientes categorías:

1. Lesiones mínimas. (LM)
2. Glomerulonefritis mesangial difusa leve (GMNDL)

3. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)
4. Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)
5. Glomerulonefritis membranosa (GM)

## **Análisis estadístico**

Los datos fueron analizados y procesados utilizando el programa Epi Info 2002, la prueba estadística aplicada fue Homogeneidad de  $\chi^2$ , con un nivel de significancia de  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

Se recolectó un total de 81 pacientes de los cuales 14 se descartaron por no cumplir los criterios de inclusión.

Un total de 67 pacientes entre el grupo A y B fueron seleccionados. De estos, 37 (55%) eran hombres y 30 mujeres (45 %) ( $p < 0,05$ ). La edad media al momento del diagnóstico fue de 4, 8 años  $\pm$  3, 4. (de 1 año y 2 meses a 13 años y 6 meses).

En el grupo B se analizó la edad de presentación según respuesta clínica y se encontró que era mayor la edad media de los pacientes con SNER y SNED en comparación con la edad pico habitual en SN del niño (cuadro 1). Esto no se documentó en los pacientes del grupo A.

Todos los pacientes eran de raza blanca.

No observamos un aumento en la incidencia de la GEFS durante el segundo quinquenio con respecto al primero (Fig.1)

La correlación clínico patológica en ambos grupos se muestra en el cuadro 2 y en la fig. 2.

Los 2 pacientes con recaídas frecuentes ambos tenían LM. y un paciente con SNER tenía ECM-BG.

La correlación entre los hallazgos clínicos y anatomopatológicos en los grupos A y B en conjunto se aprecian en el cuadro 3.

De los 15 pacientes con hematuria, en 2 casos fue macroscópica, uno tenía LM y el otro GNDML. Ninguno de los pacientes con GEFS presentó hematuria macroscópica. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la hematuria e hipertensión y GNMDL ( $p < 0,05$ ) exclusivamente. La alteración de las pruebas de función renal no fue un parámetro que se asocia al tipo histopatológico ( $p > 0,05$ ). Por otro lado, si observamos la correlación entre la respuesta a esteroides y los hallazgos clínicos de ambos grupos de pacientes (A y B) (cuadro 4) existe una asociación estadísticamente significativa entre el SNER y SNED y la presencia de HTA, de hematuria y / o alteración de las pruebas de función renal ( $p < 0,05$ ).

Todos los pacientes tuvieron un complemento sérico (C3) normal.

De los 47 pacientes que recibieron citotóxicos, 45 de ellos se describen en el Cuadro 5. Ahí se observa que el 35% de los SNER respondieron al tratamiento, en cambio de los SNERT respondió el 60%, mientras que en

los SNED lo hicieron el 75% ( $p < 0,05$ ) (cuadro 6).

De los otros dos pacientes, uno de ellos con RF y el otro con SNER y ECMBG con el uso de ciclofosfamida ambos se convirtieron a RPF.

Se hizo un análisis de los efectos secundarios al uso de citotóxicos, y el más frecuente fue la alopecia con o sin cambios en el color del pelo, pero esta fue generalmente leve y en ningún caso fue irreversible. Sólo se suspendió el medicamento temporalmente en los casos que presentaban un cuadro infeccioso y fiebre.

En cuanto al conteo de leucocitos fluctuó entre 4380-19700 mm, con una media 8925 / mm, encontrándose una relación estadísticamente significativa entre el nivel de leucocitos y dosis de citotóxicos ( $p = 0,0001$ ).

Llamó la atención el aumento en el nivel de eosinófilos, cuyos valores absolutos oscilaron entre 0 y 1174 y relacionado estadísticamente con la dosis de ciclofosfamida ( $p = 0,002$ ).

También en el grupo B, veinticinco de las treinta y dos biopsias sometidas a inmunofluorescencia fueron positivas 20 (80%) y el resto fueron negativas. Esto no se documentó en el grupo A.

De todas las biopsias positivas por inmunofluorescencia sólo se encontró diferencia estadísticamente ( $p = 0,02$ ) en las biopsias que eran positivas por IgA en relación a los demás anticuerpos que dieron positivos. De estas, el 62,5% eran pacientes con GN-

MDL y el 15% con LM (cuadro 7).

## Discusión

Utilizando el esquema de tratamiento con esteroides recomendado por el ISKDC para el SNI, el 93% de los pacientes con cambios mínimos responden y entran en remisión<sup>(12,13)</sup>. Sin embargo, el porcentaje de recaídas es alto, de 60% a 75%, de las cuales la mitad de estas recaídas eventualmente se convierten en esteroide dependiente o recaídas frecuentes<sup>(12,13)</sup>.

El sexo tiene una gran relación con el pronóstico, se ha observado que hay una mayor tendencia de los varones a presentar SNI y dentro de este grupo son más frecuentes los SNER, con una prevalencia de hasta dos veces mayor que las mujeres<sup>(12-15)</sup>. Rivera F. y cols. observaron un predominio del sexo masculino en 3.329 pacientes con síndrome nefrótico a cualquier edad<sup>(16)</sup>. Por otro lado, Gesualdo L. y cols. encontraron una mayor incidencia de glomerulonefritis primaria en varones<sup>(17)</sup>.

En nuestro grupo seleccionado de pacientes que necesitaron una biopsia renal, la edad media encontrada al momento del diagnóstico fue más alta que la reportada por la literatura para el SNI en niños<sup>(12,13)</sup>, el mismo hallazgo que reportan otros autores en pacientes con SNED<sup>(12,18-20)</sup>, sugiriendo una evolución más tórpida en los pacientes de mayor edad.

Bonilla y cols. y Gulati y cols. ob-

servaron una mayor incidencia de GEFS en niños mayores de 8 años comparados con niños de menor edad, con una diferencia estadísticamente significativa.

En los últimos años se ha observado además un incremento en la incidencia de la GEFS de hasta 2,7 veces en niños negros e hispanos en comparación con niños blancos<sup>(23,24,25)</sup>, estableciendo así incluso un factor racial de suma importancia. Ingulli y Tejani reportaron una incidencia más alta de SNI con GEFS en niños hispanos en relación con niños caucásicos en New York, incluso no encontrando diferencia entre estos y los de raza negra (15, 23, 27). Por el contrario Bonilla y cols. encuentran más bien un riesgo más bajo en los niños hispanos en Texas de presentar un SNI con GEFS y una mayor incidencia de LM en relación a otros grupos raciales (caucásicos, negros, otros). Ellos consideran que estas diferencias encontradas entre los grupos de hispanos de una y otra región, se debe a que los hispanos de New York provienen en su mayoría de Puerto Rico y otras áreas del Caribe, con mayor porcentaje de población descendiente de raza negra, mientras que los hispanos de Houston proceden principalmente de México y de América Central, sugiriendo que existen factores genéticos y ambientales determinantes en la incidencia de la GEFS<sup>(21)</sup>.

Por ende es importante además mencionar que se ha descrito un tipo de síndrome nefrótico familiar con carácter autosómico recesivo o dominante, esteroide resistente, con o sin GEFS, clínicamente

indistinguible del SNR no familiar, debido a una mutación del gen NPH2 responsable de la resistencia a esteroides e incluso de la GEFS<sup>(27-30)</sup>.

Yu y cols.<sup>(27)</sup> estudiaron la expresión proteica de los podocitos, nefrina, alfa actina IV y WT1 en el glomérulo utilizando inmunofluorescencia, encontrando anticuerpos antipodocitos específicos, no observados en SN no hereditario.

Dicha mutación ha sido demostrada en el 10 al 30 % SNER y GEFS en Francia, Alemania, Israel, Reino Unido, Estados Unidos e Italia<sup>(28-29)</sup>.

Según algunas publicaciones<sup>(26,31)</sup>, en los pacientes esteroide resistentes se reporta una frecuencia de LM de hasta 40-47%, un 29-40% se presenta como GEFS y un 20-24% como GNMDL. Llama la atención que en nuestros casos con SNER inicial se halló una mayor frecuencia de GNMDL (35,5%), en comparación con LM (29%) y una incidencia relativamente baja de GEFS (29%) ( $p < 0,05$ ).

Probablemente nuestros hallazgos puedan ser explicados con base en las características genéticas de nuestra población, donde podríamos encontrar alguna mutación diferente que explique la mayor frecuencia de GNMDL en los pacientes con SNER y la baja incidencia de GEFS<sup>(26)</sup>. Tal es el caso de Vats y cols. quienes describen un síndrome nefrótico familiar asociado al cromosoma 19q13, donde describen que las anomalías patológicas ob-

servadas en la familia en estudio varió desde LM y GN proliferativa mesangial a GEFS, al tiempo de la presentación inicial, concluyendo que probablemente LM y GEFS pueden ser variantes de una misma enfermedad<sup>(27)</sup>.

En la muestra estudiada por nosotros no sólo la GEFS fue relativamente infrecuente, sino que además no parece haber habido un incremento en su incidencia en los últimos 5 años comparado con los otros 5 años estudiados previamente por nosotros. Esto en cierta forma confirma los hallazgos de Bonilla y cols. en Texas<sup>(21)</sup>.

Gulati y cols.<sup>(26)</sup> estudiaron un total de 400 niños con SNI, menores de 16 años, provenientes del norte y del este de India, incluyendo pacientes de diferentes grupos socioeconómicos; se excluyeron los pacientes con SNI secundario y se les realizó biopsia renal a un total de 227 pacientes, los cuales cumplían con los criterios establecidos por ISKDC para la realización de biopsia en pacientes con SNI y encontraron que el factor más determinante para la realización de una biopsia, fue la respuesta inicial a esteroides (en pacientes esteroide-resistentes) y luego la edad del paciente (mayores de 8 años), no así la presencia de hematuria, hipertensión, alteración de las pruebas de función renal o disminución de C3<sup>(21-22,26)</sup>.

En nuestros pacientes la respuesta a esteroides fue también el factor más importante para predecir el tipo histológico y la posible respuesta posterior al tratamiento

con citotóxicos.

La presencia de hipertensión arterial, y hematuria en forma aisladas se correlacionaron más a GNMDL que incluso a LM o GEFS ( $p < 0,05$ ). Por otro lado la alteración de las pruebas de función renal no fue un parámetro significativo en relación con el diagnóstico anatomopatológico.

La edad de los pacientes con SNER y SNED al momento del diagnóstico fue mayor que el pico habitual de mayor incidencia en niños con SNI, el cuadro parece ser también un factor predictivo de evolución menos favorable.

Tejani A y cols. compararon la eficacia de ciclofosfamida en pacientes con SNRF con LM y GEFS, encontrando una respuesta del 100% en los pacientes con LM ( $p < 0,05$ ) y en el caso de GEFS solamente un paciente de 15 respondió. Tarshish y cols.<sup>(33)</sup> reportaron una tasa de falla del 57% con el uso de citotóxicos en GEFS, comparado con el grupo control que recibió prednisona durante un año.

Sin embargo, nuestro grupo de pacientes que recibieron el citotóxico, se observa una respuesta adecuada sólo en la mitad de los pacientes con LM (55,5%) y apenas una tercera parte aproximadamente de los pacientes con GNMDL (37,8%). ( $p < 0,05$ ).

Es bien conocido que los pacientes con SNER que entran en remisión posterior al uso de ciclofosfamida entre un 30-50% van a presentar una o más recaídas<sup>(31,35,36)</sup>, Norman Siegel y

cols.<sup>(37)</sup> consideran que el factor más importante en la incidencia de recaída postciclofosfamida es el tipo histológico, siendo estas más frecuentes en pacientes con GNMDL y principalmente con GEFS.

De nuestros pacientes solamente los 20 pacientes del grupo B que recibieron ciclofosfamida fueron controlados durante un período máximo de 116 meses.

De los 20 solamente 8 respondieron, 6 de los cuales recayeron entre 1 y 12 meses después de completado el tratamiento (5 con LM y 1 con GNMDL) y 2 se mantenían en remisión 34,5 y 116 meses después (1 con LM y 1 con GNMDL).

Los efectos secundarios al uso del citotóxico en realidad fueron escasos y poco relevantes, pues se considera que se mantuvo un rango de tratamiento muy seguro con una dosis promedio de 2 mg/kg/día VO y no más de 12 semanas<sup>(32)</sup>. Uno de los efectos secundarios más temidos es la toxicidad gonadal, pero en realidad no es un parámetro que se pueda medir, pues todos los pacientes son prepúberes. Un hallazgo importante, no descrito con anterioridad, es la presencia de eosinofilia dependiente de la dosis del citotóxico ( $p = 0,002$ ). También se observó una relación significativa entre la dosis del citotóxico, la presentación de leucopenia ( $p = 0,0001$ ).

Prasad y cols.<sup>(37)</sup> refieren que la ciclofosfamida endovenosa, es mucho más efectiva en pacientes con SNED pues tiene menos

efectos secundarios, mejor sobrevivencia, requieren hasta un 40% menos de dosis total, con una mejor tasa de respuesta y menor toxicidad gonadal que el uso de ciclofosfamida oral.

Dos de los pacientes con SNER cuyas biopsias mostraron GNMDL tenían inmunofluorescencia positiva por IGA e IgG, con un patrón similar de distribución de los anticuerpos al de los pacientes con Enfermedad de Berger, la cual podría explicar su pobre respuesta al tratamiento.

En conclusión, en nuestra serie, en los pacientes con SNER no sólo se observó una baja incidencia de GEFS, sino que tampoco hubo un incremento en su incidencia en los últimos 5 años con respecto al primer quinquenio estudiado.

También en este grupo de pacientes hubo una mayor frecuencia de GNMDL con respecto a LM que la reportada en otros estudios<sup>(26,31)</sup>, pudiendo tener este hallazgo una explicación en las bases genéticas de nuestros pacientes. Los factores clínicos de mayor importancia para realizar biopsia renal fueron la respuesta a los esteroides (SNER) y la edad del paciente al momento del diagnóstico.

También se asoció en forma significativa la presencia de HTA y hematuria, por lo que podría ser importante poner en revisión los criterios de biopsia en pacientes con síndrome nefrótico.

## **Abstract:**

### **Introduction:**

Percutaneous renal biopsy have made posible to evaluate the renal histology and make clinico pathological correlations (ISKD).

### **Methods:**

A retrospective analysis in two consecutive 5 years group A and group B review of all the renal biopsies performed at the Hospital Nacional de Niños of San José, Costa Rica, a 350 beds pediatric teaching hospital.

### **Results:**

From a total of 81 cases, 14 were excluded due to lack of complete information.

From the 67 cases (group A and group B together) 37 (55%) were male and 30 (45%) were female (p less than 0.05).

The age of patients with SRNS (steroid resistant nephritic syndrome) and with SDNS (steroid dependant nephritic syndrome) had a peak age (4.8 + 3.4 years old) older than usual peak age of the idiopathic nephritic syndrome in children.

Of 31 patients with SRNS: 35% MGDGN (mild mesangial glomerulonephritis), 29% ML (minimal lesion), 29% FSGS and 6.5% MG (membranous glomerulonephritis) (p less than 0.05).

Of the 27 patients with SDNS 63% ML, 33% MDGN, 4% MG and none with. (p less than 0.05).

The 2 patients with FRNS (frequently relapsing nephritic syndrome) both had ML.

Among the clinical parameters hematuria was the most frequently found: 47% MDGN, 27% FSGS and 27% ML. (p less than 0.05).

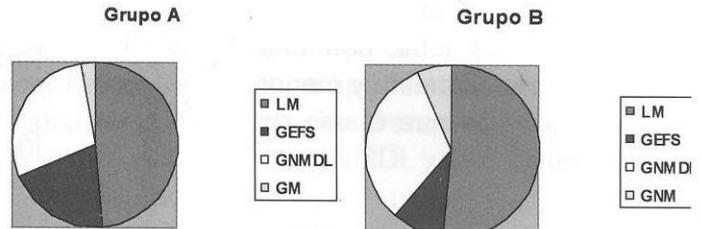
Abnormally elevated serum creatinine was rarely observed and it was only in 30% FSGS and 30% of ML. (p less than 0.05).

Regarding response to treatment with oral cyclophosphamide only 35% of SRNS responde while 75% SDNS responded. (p less than 0.05).

Response to cyclophosphamide and the type of histology was as follows: ML: 71% responded 59% for MDGN and 50% MG.

**Cuadro 1.** Distribución de la media de edad de los 32 pacientes con síndrome nefrótico idiopático del grupo A según respuesta clínica.

Clasificación Clínica	n (%)	Edad media (ámbito)
SNER	18 (56)	7,4 ( 1,16– 13,5 )
SNED	12 (38)	6,2 ( 1,75 – 10,33 )
SNRF	2 (6)	3,7 ( 2,58 – 4,5 )
Total	32 (100)	--



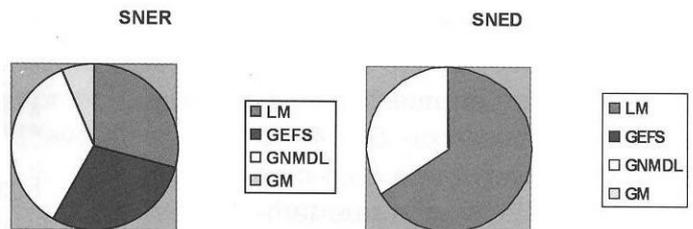
**Fig 1.** Comparación histopatológica de niños con síndrome nefrótico observada de enero 1993 a diciembre 1997 (grupo A) y de enero 1998 a diciembre 2002 (grupo B).

**Cuadro 2.** Correlación entre el diagnóstico histológico y la presentación clínica del total de los 67 pacientes con síndrome nefrótico idiopático sumando los grupos A y B.

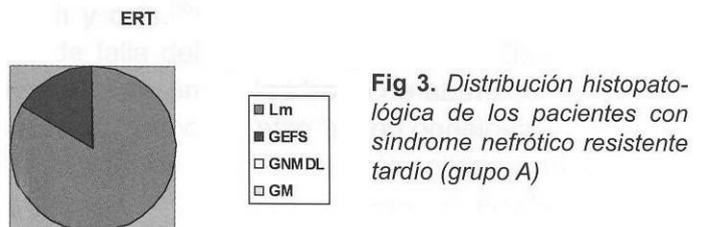
Clasificación Clínica	LM	GEFS	GNMDL	GNM	Total
SNER	9	9	11	2	31
SNRT	5	1	0	0	6
SNED	17	0	9	1	27
Total	21	10	20	3	64**

( $p < 0,05$ )

\*\*2 pacientes con SNRF y 1 ECMBG no fueron incluidos en el cuadro



**Fig 2.** Distribución histopatológica según respuesta a esteroides de los grupos A y B juntos.



**Fig 3.** Distribución histopatológica de los pacientes con síndrome nefrótico resistente tardío (grupo A)

**Cuadro 3.** Correlación entre los hallazgos clínicos y los anatomopatológicos (grupos A y B juntos).

Diagnóstico Anatomopatológico	Total n	Hipertensión		Hematuria		Creatinina > 1 mg/dl	
		Sí	No	Sí	No	Sí	No
SNLM	32	1	29	4*	27	1	30
GEFS	11	3	8	4	5	2	8
GNMDL	20	4 ( $p > 0,05$ )	16	7* ( $p < 0,05$ )	12	3	17
GNM	3	2	1	0	3	0	3
Total global	64	10	54	15	47	6	58

\*1 paciente con hematuria macroscópica

**Cuadro 4.** Correlación entre los hallazgos clínicos según respuesta a esteroides (grupo A y B juntos).

Respuesta a Esteroides Total n	Hipertensión*		Hematuria*		Creatinina > 1* mg/dl	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
SNER * 31	7	24	12	18	6	25
SNED * 28	1	26	2	24	0	28
SNRT 5	0	5	0	5	0	5
Total global 64	8	56	14	47	6	58

\*(p < 0,05)

**Cuadro 5.** Correlación entre la respuesta inicial a esteroides y la respuesta a citotóxico en 45 pacientes con síndrome nefrótico primario tratados en el grupo A o B.

Clasificación Clínica	Respuesta al Citotóxico*		
	Sí (%)	No (%)	Total (%)
Esteroides resistente inicial*	7 ( 35 )	13 ( 65 )	20 (100)
Esteroides resistente tardío	3 ( 80 )	2 ( 20 )	5 ( 100 )
Esteroides dependiente*	15 ( 75 )	5 ( 25 )	20 ( 100 )
Total pacientes	<u>25</u>	<u>20</u>	<u>45</u>

\*(p > 0,05)

**Cuadro 6.** Correlación entre la respuesta al citotóxico e histopatología.

Diagnóstico Patológico	Sí respondió	No respondió	Total
LM	15	6	21
GEFS	0	6	6
GNMDL	10	7	17
GNM	1	1	2
Total	26	20	46

\*(p < 0,05)

**Cuadro 7.** Resultado de la inmunofluorescencia en las biopsias de 32 pacientes con síndrome nefrótico idiopático de la consulta de nefrología que fueron biopsiados entre enero 1998 y diciembre 2002.

Tipo Histológico	Nº Pacientes	Positivas n %	C3 %	C4 %	C1 %	IgG %	IgM %	IgA %	Fibrinógeno %
LM	13	10 77	53,8	15	7,6	7,6	38,5	15*	7,6
GNMDL	8	7 87,5	37,5	25	25	37,5	87,5	50*	25
GEFS	1	0 0	--	--	--	--	--	--	--
GM	2	2 100	50	100	50	100	100	--	50
ECMBG	1	1 100	--	--	--	100	--	--	--
Total n/%	25/100	20/80	11/55	6/30	4/20	7/35	14/70	7/35	4/20

\*p = 0,02

## Bibliografía:

1. Barrat M, Clark G. Minimal Change Nephrotic Syndrome and Focal Segmental Glomerulosclerosis. En: Holliday M, Barrat M, Avner E.(ed):*Pediatric Nephrology*. 4th edition. William and Wilkins.Baltimore,1998: 767-787.
2. Roht K S, Amaker B H, Chan J CM. Nephrotic Syndrome: Pathogenesis and Management. *Pediatric*. in Rev.2002; 23:237-247.
3. Malaga S, Sánchez M, Santos F *et al* Síndrome nefrótico en la infancia: características clínicas, terapéuticas y evolutivas en 100 casos. *An Esp Pedia*. 1991;34:220-224.
4. Churg J, Habib R, White R. Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet*, 1970; 1:1299-1302.
5. White R, Glasgow E, Mills R. Clinic pathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*, 1979;1: 1353-135
6. Maddani A, Fahimi D, Esfehni ST *et al*. Glomerular diseases in Iranian Children: clinico-pathological correlations. *Pediatr Nephrol*, 2003; 18:925-928.
7. Tune B M, Lieberman E, Mendoza SA. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomeruloesclerosis: a treatable disease. *Pediatr Nephrol*, 1996; 10:772-778.
8. Yao LP, Cheng TL. Nephrotic syndrome. *Pediatr in Rev*. 2000; 21:432-433.
9. Hogg RJ. Focal segmental glomeruloesclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kid Int*. 1985; 27:442-449.
10. Srivastava T, Simons S D, Alon U S. High incidence of focal segmental glomeruloesclerosis in nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr Nephrol*;1999; 13:13-18.
11. Edward JR. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*, 1999; 98: 649-658.
12. Yap HK, Han EJS, Heng CK, Gong WK. Risk factors for steroid dependency in Children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol*. 2001; 16:1049-1052.
13. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome.*Pediatrics* 2000;
14. Bhimma R, Coovadia H, Adhikari M Nephrotic syndrome in South African Children: changing perspectives over 20 years. *Pediatr Nephrol*.1997; 11: 429-434.
15. Ahmad H, Tejani A. Predictive value of repeat renal biopsies in children with nephritic syndrome. *Nephron*, 2000; 84:342-346.
16. Rivera F, Lopez JM, Pérez R. Clinico-pathologic correlation of renal pathology in Spain. *Kidney Int*, 2004;66: 898-904.
17. Gesueldo L, Di Palma A, Morreno L, Stripoli G, Schena F. The Italian experience of the national registry of renal biopsias. *Kidney Int*. 2004;66: 890-894.
18. Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M Influence at age at onset of the outcome of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol*, 1998; 12:467-470.
19. Cornfield D, Schwartz MW. Nephrosis: a long term study of children treated with corticosteroids. *J Pediatr*, 1996; 68:507-515.
20. McEney PT, Strife CF. Nephrotic syndrome in childhood: management and treatment in patients with minimal change disease, mesangial proliferation, or focal glomeruloesclerosis. *Pediatr Clin North Am*, 1982; 89:875-894.
21. Bonilla M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinfords R, Portman R *et al*. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney International*.1999; 55:1885-1890.
22. Gulati S, Sharma A, Sharma R, Gupta A, Gupta R. Do current recommendation for kidney biopsy in nephritic syndrome need modifications?. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17:404-408.
23. Ingulli E, Tejani A. Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol*; 1991; 5: 393-397.
24. Habib R. Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int*, 1973; 4: 355-361.
25. Groggel GS, Cheung AK, Allis-Benigni K, Wilson DE. Treatment of nephrotic hyperlipoproteinemia with gemfibrozil. *Kidney Int*, 1989;36: 266-271.
26. Vats A, Nayak A, Ellis D, Singh P, Finegold D, Levinson K, Ferrel R. Familial nephrotic syndrome: Clinical spectrum and linkage to chromosome 19q13. *Kidney Int*.2000; 57:875-881.
27. Yu Z, Ding J, Guan N, Shi Y, Zhang J, Huang J, Yao Y, Yang J. A novel mutation of NPHS2 identified in Chinese family. *Pediatr Nephrol*, 2004; 19:1285-1289.
28. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshii S, Naohiro W, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N. NPHS2 mutation in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese Children. *Pediatr Nephrol*, 2003;18: 412-416.
29. Karle S, Uetz B, Ronner V, Glaser L, Hidelbrant F, Fuchshuber A. Novel mutation in NPHS2 detected in both familial and Sporadic-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13:388-393.
30. Gulati S, Sharma A, Sharma R, FAMS, Gupta A. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome. *American Journal of Kidney Disease*, 1991; 34: 646-650.
31. Siegel N, Gaudio K, Krassner L, McDonalds B, Anderson F, Kashgarin M. Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: Histopatology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney International*, 1981; 19: 454-459.
32. Tejani A, Phadke K, Nicastrì A, Adamson O, Chen C.K., Trachtman H, Tejani C. *Nephron*, 1985; 41:170-173.
33. Tarshish P, Tobin J, Bernstein J, Edelman Ch. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, 1996; 10: 590-593.
34. Chiu J, Drummond KN. Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequently relapsing minimal lesion nephrotic syndrome. *J Pediatr*, 1974;84:825-830.
35. McCrory WW, Shibuya M, Lu W, Lewy J. Therapeutic and toxic effects observed with different dosage programs of cyclophosphamide in treatment of steroid-responsive but frequently relapsing nephritic syndrome. *J Pediatr*, 1973; 82:614-618.
36. Besbas N, Topaloglu R, Saatci O, Bakaloglu A. Long-term follow-up in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical Pediatr* 1992 : 283-288.
37. Prasad N, Gulati S, Sharman RK, Singh U, Ahmed M. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2004; 19:494-498.