

Comunicación breve

Síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranosa en la infancia

Dras. Estrella Benzaquén de De Giovanni* y Beatriz Meletti Madile**

RESUMEN

El síndrome nefrótico se caracteriza por proteinuria masiva e hipoalbuminemia, con edema, oliguria e hipercolesterolemia. Puede ser primario o secundario y puede estar causado por diversas lesiones; la menos frecuente en la infancia es la glomerulonefritis membranosa.

La glomerulonefritis membranosa es una entidad antomopatológica de patogenia inmune, causada por complejos inmunes formados en las membranas basales glomerulares. Puede ser idiopática o secundaria a múltiples enfermedades. Tiene tendencia a la cronicidad con recaídas, si bien pueden existir remisiones espontáneas. El tratamiento se basa en el uso de corticoides con inmunosupresores o sin ellos.

Se presentan dos niños con síndrome nefrótico, causado por glomerulonefritis membranosa; se describen los resultados de la biopsia, la evolución clínica y la terapéutica. En ambos pacientes, el síndrome se asoció con hematuria microscópica y función renal normal, sin hipertensión.

Uno de los pacientes tenía el antecedente de infecciones urinarias recidivantes y contacto con tóxicos. Se trataron con corticoides y en ambos casos la glomerulonefritis se consideró idiopática.

La precocidad del diagnóstico, la edad, la ausencia de hipertensión, la función renal normal, la respuesta al tratamiento y los resultados de las biopsias sugieren buen pronóstico. Sin embargo, su control continúa en forma estricta.

Queda como incógnita en estos pacientes la posible relación entre glomerulonefritis membranosa con infecciones urinarias repetidas y con el contacto con tóxicos.

Palabras claves: síndrome nefrótico en la infancia, glomerulonefritis membranosa.

SUMMARY

Nephrotic syndrome is associated with a spectrum of primary and secondary glomerular diseases; being the less frequent in children membranous glomerulonephritis (MGN). MGN is an immune complex-mediated disease in which unbound antibodies react "in situ" against antigens usually present. Most cases occur in a primary or idiopathic form, but they also can be secondary to other conditions.

MGN evolves slowly to chronicity with relapses, even though complete clinical remission can be achieved.

We report two children presenting with nephrotic syndrome, caused by MGN, their renal biopsies findings, outcomes and responses to treatment. One of the patients had previously been treated for repeated episodes of urinary infection. She had also

been exposed to nephrotoxic substances.

Both patients developed classical features of nephrotic syndrome with micro-hematuria. Renal function was normal and no hypertension was detected. They were treated with steroids and they responded to medication with remission of the nephrotic syndrome. However, both had several relapses. MGN was considered idiopathic.

The short course of the disease, the age of the patients, the absence of hypertension, the normal renal function, the response to treatment, the outcome and the pathologic features suggest good prognosis. Nevertheless, both children are being carefully controlled.

Relationship between MGN and exposure to nephrotoxic substances and to repeated urinary tract infection could not be elucidated.

Key words: nephrotic syndrome in childhood, membranous glomerulopathy.

INTRODUCCIÓN

El aumento de permeabilidad de la membrana basal glomerular lleva al pasaje de cantidades a normales de proteínas a la orina. Esta proteinuria puede asociarse con aumento de la excreción de células sanguíneas: leucocitos y eritrocitos, cilindros y células epiteliales tubulares.

Cuando la proteinuria es masiva (50 mg/kg/día o 40 mg/m²/hora) y genera hipoalbuminemia menor de 2,5 mg/dl conforma el síndrome nefrótico, el cual puede acompañarse de edema, oliguria e hipercolesterolemia (mayor de 250 mg/dl), en general sin alteraciones del filtrado glomerular.

El síndrome nefrótico puede ser primario o idiopático en el 90% de los niños y secundario a enfermedades en el 10% restante.

Los patrones histológicos más frecuentes que se expresan con este síndrome en la infancia son: lesión a cambios mínimos 75%, hialinosis segmentaria y focal 15%, proliferación mesangial 5%, glomerulonefritis membranoproliferativa y glo-

* Servicio de Nefrología, Hospital de Niños "Víctor J. Vilella". Santa Fe, Argentina.

** Servicio de Anatomía Patológica.

Correspondencia:
Estrella Benzaquén
de De Giovanni
Mendoza 969.
Piso 8, depto. "A".

merulonefritis membranosa (GNM) en el 5% restante. Es fundamental distinguir estas patologías, ya que tienen evolución clínica, terapéutica y pronóstico diferentes.¹

La GNM puede ser la primera manifestación y no asociarse con ningún factor etiológico o desencadenante conocido (GNM idiopático) o bien puede coexistir con diversas patologías subyacentes o responder a agentes ambientales (GNM secundaria).

Constituye una forma de enfermedad glomerular de patogenia inmunológica caracterizada por depósitos de complejos inmunes subepiteliales que se forman en la vertiente epitelial de la membrana basal glomerular (conformación de complejos inmunes en el sitio de la lesión).

El curso clínico usualmente es de progresión lenta hacia la cronicidad, con remisión espontánea y tendencia a las recaídas. Su incidencia es mucho mayor en el adulto que en el niño.

OBJETIVOS

Presentamos en esta comunicación a dos niños de 10 años con síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranosa (GNM), una nefropatía de baja incidencia en pediatría.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente 1

Se trata de una niña de 10 años en quien se descubrió proteinuria en controles habituales por padecer infecciones urinarias de 7 años de evolución, que alcanzó rangos de proteinuria masiva. Se acompañaba de microhematuria con glóbulos rojos dismórficos.

Desde pequeña la niña estuvo en contacto con sustancias utilizadas en un taller de carpintería, pintura para autos y fumigaciones.

El examen clínico fue normal, con peso, talla y tensión arterial correspondientes al percentilo 50 (P50) para la edad. Los resultados de laboratorio fueron: velocidad de eritrosedimentación: 105 mm/h; PCR, 1/160; VDRL(-); CH50, 40 mg/dl (N 32-62 mg/dl); C3, 219 mg/dl (N 84-196 mg/dl); C4, 42 mg/dl (N 23-39 mg/dl); Na, 138 mEq/l (N 143-150 mEq/l); K, 4,5 mEq/l (N 4,1-5,6 mEq/l); Cl, 98 mEq/l (N 98-108 mEq/l). Estado ácido-base: pH, 7,45 pO₂, 77; pCO₂, 39; CO₃H, 20,6; EB, +1; fosfatasa alcalina, 507 UI/l (N hasta 600 UI/l); Hb: 12,7 g/dl; Hto, 36%; glóbulos rojos: 4.300.000/ml; glóbulos blan-

cos, 6.000/ml; plaquetas, 367.000/mm³; glucemia, 86 mg/dl; uremia, 0,16 mg/dl; creatinemia, 0,42 mg/dl; colesterol, 284 mg/dl (N 150-200 mg/dl); triglicéridos, 310 mg/dl (N hasta 150 mg/dl); proteínas totales, 5,94 g/dl (N 6,5-7,5 g/dl); albúmina, 2,64 g/dl (N 3,5-4,5 g/dl); alfa 2, 1,30 g/dl (N 0,48-7,3 g/dl); gamma, 1,20 g/dl (N 0,53-1,2 g/dl), factor articular (FAN y anti-ADN nativo) negativo; factor reumatoideo: Látex (aglutinación) y Rose Ragan negativos; anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) C(-), anti BsAg y C(-). Plumbemia: 6 µg/l (N hasta 40 µg/l).

Orina proteínas: 3 g/24 h; Hb ++++. Glóbulos rojos dismórficos, 305. Cultivo negativo.

La ecografía renal fue normal y la cistouretrografía miccional descartó reflujo vesicoureteral u otras anomalías del árbol urinario. El estudio dinámico renal (radiatorrenograma) demostró función renal conservada y no se observaron cicatrices renales.

La persistencia de proteinuria masiva (desde diciembre de 1998 a mayo de 1999), el antecedente de contacto con pinturas, la clínica silenciosa, la presencia de signos nefróticos (hematuria más glóbulos rojos dismórficos) a pesar de no existir hipertensión ni hematuria macroscópica en un paciente de 10 años, nos indujo a considerar la posibilidad de un patrón histológico diferente al de una neuropatía a cambios mínimos. Por ese motivo se decidió realizar biopsia renal antes de iniciar el tratamiento.

El cilindro incluía hasta 11 glomérulos permeables los cuales presentaban leve proliferación de células mesangiales, en forma irregular. Las membranas se encontraban engrosadas y rígidas en la tinción con hematoxilina-eosina. Con colorante tricrómico se reconoció la existencia de depósitos fucsínófilos localizados en la porción subepitelial de las membranas basales y en menor grado, en el mesangio. Con metenamina de plata pudo observarse buen número de proyecciones de la membrana basal a modo de espículas. El componente túbulovasculointerstitial se hallaba indemne.

El estudio de inmunofluorescencia demostró depósito de IgG a lo largo de las membranas basales glomerulares con ++ de intensidad, apreciándose en el mesangio

depósitos de IgM, IgA, fibrinógeno y C3 de escasa jerarquía. El diagnóstico final fue de GNM estadio II. No pudo realizarse microscopía electrónica.

Se instituyó tratamiento con prednisona 60 mg/m², todos los días durante un mes y posteriormente a 40 mg/m² en días alternos. Se agregaron enalapril a 0,3 mg/kg/día, vitamina D3 a 2.000 U/día y lactato de calcio elemental a 50 mg/kg/día. La proteinuria desapareció a los 3 meses del tratamiento, si bien en el transcurso de los 6 años de seguimiento, el síndrome nefrótico recidivó ante interurrencias infecciosas. A los 2 años de iniciado el tratamiento debió ser internada por un nuevo cuadro de pielonefritis.

Actualmente la paciente está aprotéinúrica, sin corticoterapia, con quimioprofilaxis por las infecciones urinarias.

Paciente 2

Se trata de un niño de 10 años, derivado al Servicio por presentar edema generalizado, proteinuria masiva y microhematuria. Se constató en el examen clínico síndrome obstructivo bronquial. Tensión arterial normal.

Datos de laboratorio: glóbulos rojos, 4.800.000/ml; glóbulos blancos, 4.300/ml (neutrófilos, 51; linfocitos, 42); Hb, 12,3 g/dl; Hto, 37%; uremia, 14 mg/dl; creatinemia, 0,49 mg/dl; colesterol, 398 mg/dl; triglicéridos, 113 mg/dl; TGO, 36 UI/l (N 4-40 UI/l); TGP, 14 UI/l (N 1-45 UI/l); calcemia, 8,9 mg/dl (N 8,5-10,5 mg/dl); fosfatasa alcalina, 333 UI/l; proteínas totales, 4,71 g/dl; alb, 2,21 g/dl; alfa 1: 0,13 g/dl (N 0,09-0,18 g/dl); alfa 2, 1,16 g/dl; beta 2, 0,8 g/dl (N 0,4-0,6 g/dl); gamma, 0,32 g/dl; velocidad de eritrosedimentación, 60 mm/h; C3, 134 mg/dl; C4, 27 mg/dl; anti-ADN, (-); FAN; 1/40 homogéneo.

Orina: Hb, +++; cilindros hemáticos, +++; proteinuria en 24 horas, 5,9 g. Ecografía renal normal.

Por la persistencia de proteinuria masiva y la presencia de signos nefróticos (hematuria y cilindros hemáticos) en un paciente de 10 años, se decidió efectuar biopsia renal antes de iniciar el tratamiento.

El cilindro, de zona cortical, poseía 15 ovillos permeables sin alteraciones. Con colorante tricrómico se reconocían pequeños y escasos depósitos fucsínófilos subepiteliales

con metenamina de plata las membranas basales presentaban un aspecto moteado con vacuolización puntiforme, correlacionable con los depósitos. Las células epiteliales eran hipertróficas y vacuoladas. No se observaban lesiones en túbulos, intersticio y vasos.

Con inmunofluorescencia se observaron depósitos de IgG a lo largo de las membranas basales, hallándose C3 con menor intensidad. Pudieron reconocerse también depósitos mesangiales de IgM, IgA y fibrinógeno de escasa jerarquía. El informe anatomopatológico permitió el diagnóstico de GNM estadio I. No pudo efectuarse microscopía electrónica.

El paciente comenzó tratamiento con corticoides a 60 mg/m², todos los días durante un mes y posteriormente a 40 mg/m² en días alternos. La proteinuria desapareció a los 8 meses de instituido el tratamiento, pero 1 año después el síndrome nefrótico recidivó, esta vez resistente a los corticoides, por lo que se agregó a ellos clorambucilo a 0,2 mg/kg/día, medicación que debió ser suspendida 3 meses después por aplasia medular.

En la actualidad, después de más de 5 años de evolución, el paciente se halla aprotéinúrico, sin corticoides, con buen estado general y con peso, talla y presión arterial en el P50 para la edad.

DISCUSIÓN

Ambos niños presentaban síndrome nefrótico secundario a GNM. La baja incidencia de la enfermedad está documentada en la bibliografía. En un estudio colaborativo se halló 1,5% de GNM sobre 521 biopsias realizadas en niños.² Kleinknecht encontró 5,6% de GNM en niños biopsiados por afectación glomerular.³

En esta nefropatía, el síndrome nefrótico se encuentra en el 74% de los casos en el momento del diagnóstico; el 37% presenta edema y en el 57% se detecta en el análisis aislado de orina.³

La hematuria microscópica estaba presente en nuestros pacientes desde el comienzo de las consultas y ninguno presentó hipertensión. Los datos bibliográficos relatan una incidencia de hematuria microscópica en la niñez entre el 15 y 80%. En cambio, la hematuria macroscópica fue de sólo 6 al 20%.³

Es posible que, de existir hipertensión,

ésta sea de grado leve y se manifieste durante el tratamiento con corticoides; en general es rara y transitoria.

La GNM obedece a la acción de anticuerpos que reaccionan directamente contra antígenos tisulares intrínsecos propios de la estructura renal (GNM idiopática) o bien contra antígenos exógenos (por infecciones o fármacos) o endógenos (ADN, IgA), previamente implantados en los glomérulos, transportados por la circulación (GNM secundaria).

Los anticuerpos se unen al antígeno en la base de los podocitos, se diseminan por la superficie celular, coalescen y se ocultan en la zona subepitelial, para terminar formando los característicos depósitos subepiteliales. Estos depósitos pueden persistir por lapsos prolongados.

La reacción activa al complemento, cuyo componente tardío complejo de ataque de membrana (CAM) o C5b-9, induciría lisis celular a través de su inserción en las membranas celulares. Además, el CAM estimula la síntesis de productos proinflamatorios, incluidos prostaglandinas y metabolitos reactivos del oxígeno, por parte de las células epiteliales y activa a estas células para liberar proteasas, las que degradarían el colágeno de la membrana basal glomerular. Todos estos elementos son responsables de la separación de los pies de los podocitos de la matriz subyacente, de la lesión de la pared capilar y de la mayor permeabilidad para las proteínas.⁴

Los linfocitos T son esenciales para la respuesta inmunológica mediada por anticuerpos. Los linfocitos T CD4 + Th2, a través de las interleuquinas 4, 6, 10 y 12 y el factor de crecimiento tumoral beta que liberan, promueven la inmunidad humoral, el depósito de inmunoglobulinas en los glomérulos y la activación del complemento.⁴

Ehrenreich y Churg,⁵ propusieron en 1968 una clasificación que permite relacionar el depósito de los complejos inmunes con la reacción de la membrana basal frente a ellos. De acuerdo con esta clasificación, las GNM se pueden dividir en 5 estadios.

Los límites entre cada estadio no son netos, pudiéndose observar formas mixtas.⁶

El examen con microscopio electrónico establece con certeza el diagnóstico de estadio, pero en las instituciones en las que habi-

tualmente no se puede acceder a ese estudio, la suma de coloraciones como la hematoxilina-eosina, PAS-metenammina de plata y clorante tricrómico, realizadas en cortes seriados incluidos en parafina, junto con la inmunofluorescencia, interpretadas por patólogos entrenados, permiten llegar a un diagnóstico fidedigno.

Consideramos a nuestros pacientes portadores de GNM idiopática.

En el niño se encontró un FAN de 1/40, que podría sugerir una forma secundaria a enfermedad inmunológica. Sin embargo, el bajo valor, sumado a la negatividad de los marcadores serológicos, el resultado de la biopsia, la localización de la IgG a nivel de las membranas exclusivamente y la negatividad de C1q, alejan tal posibilidad.

En la niña, la presencia de proliferación mesangial glomerular planteó problemas diagnósticos. Sin embargo, la escasa intensidad de la proliferación así como su carácter irregular, variable de un glomérulo a otro, la presencia de gran número de las características espículas argirófilas propias del estadio II, la limitación de la IgG a las membranas basales, el bajo número de depósitos mesangiales de C3 e inmunoglobulinas, sumado a la negatividad de C1q, restan especificidad al proceso.

Se conoce que metales pesados, drogas e hidrocarburos como el tolueno, pueden asociarse a GNM.^{7,8} Por ese motivo, debido a los antecedentes, se dosó en la niña plomo en sangre, único control que pudo realizarse, con resultados normales.

Múltiples enfermedades infecciosas (bacterianas, virales o parasitarias), inmunitarias como el lupus sistémico, anomalías del árbol urinario, tumores y gran variedad de patologías se han asociado con GNM en la infancia. Por ello en cada caso se impone efectuar los estudios correspondientes con el fin de establecer si se trata de formas primarias o secundarias.

La GNM puede evolucionar: 1) con remisión espontánea de la proteinuria en 5 a 20% de los casos, 2) con remisión parcial (menos de 2 g de proteinuria / día), en 25 a 40%; 3) en progresión a enfermedad terminal a los 5 años en 14% de los pacientes, a los 10 años 35% y a los 15 años en 41%.⁹⁻¹¹

Múltiples estudios han demostrado que la enfermedad tiene un curso más favorable

en niños que en adultos, en especial si se ha conservado una función renal normal.¹² Asimismo, evoluciona con mayor benignidad en el sexo femenino.

A pesar de los variables resultados según las diferentes experiencias, la elevación de la creatinina sérica en forma persistente o su aparición durante los dos años siguientes a la presentación clínica, predice un pronóstico más desalentador. Otro factor de influencia adversa sería la existencia de síndrome nefrótico en el momento del diagnóstico.

La terapéutica administrada a nuestros pacientes se basó en el uso de corticoides por vía oral. Los planes de tratamiento que figuran en la literatura, utilizan corticoides por vía oral o en pulsos, solos o con fármacos citotóxicos (clorambucilo-ciclofosfamida-ciclosporina), con el agregado de anticoagulantes en el caso de eventuales fenómenos tromboembólicos. Se ha comprobado una mejor respuesta de los pacientes tratados, de una u otra forma, que en los que no recibieron terapia.¹²

En nuestra experiencia, el uso de clorambucilo produjo en el niño un efecto colateral grave, que obligó a su suspensión.

En ambos, la precocidad del diagnóstico (menor de 8 meses), la ausencia de hipertensión, la conservación de la función renal durante toda la evolución de la enfermedad, la remisión clínica en respuesta al tratamiento y los resultados de las biopsias sugieren un pronóstico favorable independientemente de la eventual aparición de recaídas. Ambos pacientes son controlados estrictamente y se espera hacerlo a largo plazo en alerta permanente, con el fin de descubrir una eventual enfermedad de base.

En la niña, queda como incógnita la relación entre la GNM y las reiteradas infecciones urinarias, así como con la toxicidad por el contacto con pinturas.

En conclusión, en pediatría, el síndrome nefrótico primario corresponde al patrón histológico de lesiones mínimas en la mayoría de los casos. La respuesta al tratamiento con corticoides durante las recaídas generalmente es la remisión de la proteinuria.

Ante la presencia de corticorresistencia deben plantearse otros diagnósticos histológicos y la biopsia renal es la práctica indicada para confirmarlos. En estos casos, la esclerosis segmentaria y focal y la proliferación mesangial son hallazgos más frecuentes.

La glomerulonefritis membranosa es una causa común de síndrome nefrótico en la edad adulta, no así en pediatría.

Sin embargo, debería considerarse entre los diagnósticos diferenciales en todo paciente que comienza con síndrome nefrótico en la adolescencia y que no responde al tratamiento con corticoides. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Habib R, Kleinknecht C. The primary nephrotic syndrome of childhood: classification and clinicopathologic study of 406 cases. En: Sommers SC, ed. Pathology Annual. 1971. New York editorial, 1971: 417.
- Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int 1978; 13:159-165.
- Kleinknecht C. Glomérulonéphrite extra membraneuse. En: Roger P, Habib R, Mathieu M, et al. Nephrologie Pédiatrique. París: Pris Flammarion, 1983:306.
- Montinaro V, López A, Monno R, Caponelo V, Mauno C, Gesualdo L, Schena FP. Renal C3 synthesis in idiopathic membranous nephropathy: correlation to urinary C5b-9 excretion. Kidney Int 2000; 57(1):137-146.
- Ehrenreich T, Churg J. Pathology of membranous nephropathy. Pathol Ann 1968; 3:14-18.
- Heptinstall's Pathology of the kidney. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
- Rose BD. Causes of membranous nephropathy. Up to date. Apr 24-2001.
- Plaza JJ, Herrero G, Barat A, et al. Membranous glomerulonephritis as a complication of oral gold therapy. Ann Intern Med 1982; 97:563-4.
- Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. Am J Kidney Dis 1995; 25:862-75.
- Ponticelli C, Altieri P, Scolari F. A randomized study comparing methyl-prednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998; 9:444-50.
- Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Eng J Med 1993; 329:85-9.
- Rose BD, Appel G. Treatment of membranous nephropathy. Up To date 1999.