

Síndrome nefrótico idiopático del adulto (lesiones mínimas y mesangial): respuesta a los corticosteroides y al clorambucil

A. Gonzalo, L. Orte, C. Quereda, F. Mampaso y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Se analiza la respuesta al tratamiento con esteroides y clorambucil en 24 pacientes con síndrome nefrótico idiopático (SNI) del adulto. En el estudio histológico, 15 presentan lesiones mínimas y nueve proliferación mesangial. El tiempo medio de evolución es de seis años (2-10 años), 11 varones y 13 mujeres, con edades entre 14 y 66 años. Dos pacientes presentaron remisión espontánea y 22 recibieron un ciclo de prednisona: 16 (72 %) son corticosensibles y seis (28 %) corticorresistentes. Ocho corticosensibles (50 %) tienen un brote único y un tiempo medio de remisión completa estable de cuatro-seis años (uno-nueve años). Recidivan ocho (50 %), con las siguientes características: tres aisladas, tres frecuentes y dos dependientes. Se ha administrado clorambucil, en un solo ciclo, a 10 pacientes: seis corticorresistentes, dos frecuentes recaídas y dos dependientes, induciendo remisiones estables (cinco-ocho años) en un tercio de los corticorresistentes y en la mitad de los dependientes y con frecuentes recaídas. La situación clínica en el último control es: 20 (83 %) en remisión completa, uno en remisión parcial, uno con síndrome nefrótico y dos en IRCT. Por tanto, en comparación con el SNI infantil, la corticosensibilidad inicial es menor, pero las recaídas son menos frecuentes y las remisiones inducidas por el clorambucil son más estables.

Palabras clave: **Síndrome nefrótico idiopático del adulto. Biopsia renal. Clorambucil.**

ADULT-ONSET IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME (MINIMAL CHANGES AND MESANGIAL PROLIFERATION): RESPONSE TO CORTICOSTEROIDS AND CHLORAMBUCIL

SUMMARY

Twenty-four patients with adult-onset nephrotic syndrome aged 14-66 years and minimal changes (15) or mild mesangial proliferation (9) on renal biopsy have been studied. The mean follow-up was 6 years (2-10 yrs), 11 were male and 13 female. Two patients experienced a spontaneous remission and 22 received a first course of Prednisone in an initial dose of 1 mg/K/day: 16 (72 %) were

Recibido: 27-II-89.

En versión definitiva: 4-V-89.

Aceptado: 5-V-89.

Correspondencia: Dra. Ana Gonzalo.

Servicio de Nefrología.

Hospital Ramón y Cajal.

Carretera de Colmenar, km. 9,100

28034 Madrid.

steroid-responsive and 6 (28 %) steroid-resistant. Subsequently, eight (50 %) steroid-responsive patients never relapsed and 8 (50 %) relapsed with the following pattern: 3 occasional, 3 frequently and 2 were steroid-dependent. Chlorambucil was used in 10 patients because of steroid-resistance (6), frequent relapses (2) and steroid-dependence (2). Chlorambucil induced stable remissions (mean 6.5 yrs, range 5-8 yrs) in a third of steroid-resistant and in a half of steroid-dependent patients. Of the whole group (24), at the most recent follow-up, 20 (83 %) were in complete remission, 1 with proteinuria, 1 nephrotic and 2 reached end-stage renal failure. Thus, when compared with primary nephrotic syndrome in children, the initial response to corticosteroid therapy was lower but relapse less frequently and Chlorambucil induced a more stable remissions.

Key words: Idiopathic Nephrotic Syndrome in Adults. Renal Biopsy. Chlorambucil.

Introducción

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) infantil, que representa el 77 % de los casos con SN en el International Study of Kidney Disease in Children, ha sido objeto de numerosos estudios. La mayoría de los niños responden a los esteroides y su evolución también se ha descrito con detalle. Aproximadamente el 20 % de los adultos con SN tienen lesiones mínimas o proliferación mesangial en el estudio histológico. La mayoría de los SNI del adulto —como los niños— responden a los esteroides y, sin embargo, la literatura en este sentido es limitada¹⁻⁴. Por otra parte, la indicación de biopsia renal en el SN del adulto antes de iniciar un tratamiento ha sido criticada recientemente^{5, 6}.

Este estudio analiza la respuesta inicial y la evolución a medio plazo del SNI del adulto con lesiones mínimas y proliferación mesangial en la biopsia.

Pacientes y métodos

El estudio comprende 24 pacientes con síndrome nefrótico idiopático (lesiones mínimas y mesangial) estudiados desde junio de 1977 a julio de 1988. Se han excluido seis casos por evolución inferior a un año (dos casos) o porque el seguimiento se realizó en otro hospital (cuatro casos). El tiempo medio de evolución es de seis años (2 a 10 años). La biopsia renal se realizó en el momento del diagnóstico del SN con microscopía óptica, inmunofluorescencia y electrónica. El estudio incluye lesiones glomerulares mínimas con y sin depósitos de IgM (nueve y seis casos, respectivamente) y mesangial con y sin depósitos de IgM (siete y dos casos, respectivamente). Se han considerado proliferación mesangial más de cinco células por campo periférico. Dos pacientes han sido rebiopsiados por SN persistente con insuficiencia renal (corticorresistentes y resistentes a inmunosupresores)

a los 14 meses y seis años del primer estudio histológico, objetivándose en ambos lesiones de hialinosis focal. Se ha excluido de este análisis la hialinosis focal «de comienzo».

Definiciones

Síndrome nefrótico: proteinuria > a 50 mg/kg/día con albúmina inferior a 3 g/dl y edema. Remisión completa: ausencia de edema y proteinuria inferior a 5 mg/kg/día. Remisión parcial: desaparición del SN con proteinuria inferior a 25 mg/kg/día. Recaída: reaparición de la proteinuria o del SN. Insuficiencia renal crónica: creatinina superior a 2 mg/dl y/o Ccr < 50 ml/min/1,73 m² durante más de seis meses. Insuficiencia renal crónica terminal: paciente en diálisis o con Ccr < 20 ml/min/1,73 m². Frecuentes recaídas: tres o más recaídas durante el primer año. Corticodependencia: dos recaídas seguidas al disminuir los esteroides o en los 14 días siguientes a la suspensión. Recaída aislada: una o más recaídas que no cumplen los criterios de las definiciones anteriores.

Tratamiento

El tratamiento inicial ha sido prednisona: 1 mg/kg/día durante un mes. En los dos siguientes la dosis se ha reducido a 1 mg/kg/días alternos y posteriormente se ha descendido gradualmente, de forma que la duración total del tratamiento ha sido de cuatro-cinco meses. La corticorresistencia se ha definido como persistencia del SN a los dos meses de tratamiento. El clorambucil se ha indicado, en un solo ciclo, por corticorresistencia, corticodependencia y frecuentes recaídas. Se han administrado 0,2 mg/kg/día durante tres meses hasta 1981, en que se redujo la dosis a 0,15 mg/kg/día durante ocho semanas. Un paciente con frecuentes recaídas recibió (en lugar de clorambucil) corticoterapia alterna prolongada, manteniendo durante 13 meses la dosis de 0,3 mg/kg/días alternos después de inducir la remisión.

Otro paciente con frecuentes recaídas (y fracaso del clorambucil) ha sido tratado con ciclosporina A en dosis inicial de 2,5 mg/kg/día (niveles en sangre de 100-180 ng/ml) durante tres meses en la fase de remisión inducida con prednisona.

Resultados

La edad en el primer brote (tabla I) muestra una mayor incidencia en las primeras décadas, con una frecuencia ligeramente superior de mujeres. Ocho casos tienen microhematuria en el primer brote (33 %). Un paciente de 66 años presenta hipertensión arterial sistólica. En cuatro pacientes hay antecedentes de infección respiratoria previa y en uno de alergia alimenticia.

Dos casos con remisión completa espontánea inicial no han recaído en uno y cinco años, respectivamente. Recibieron un ciclo de prednisona 22 pacientes: 16 (72 %) son corticosensibles y seis (28 %) corticorresistentes. De los corticosensibles, ocho (50 %) cursan con brote único y un tiempo medio de remisión completa estable de 4,6 años (uno a nueve años). En la tabla II se indican las características de las recaídas. Los tres casos con frecuentes recaídas tienen edades de 14, 18 y 54 años. Seis casos corticorresistentes (tabla III) recibieron clorambucil, respondiendo dos de ellos. Un paciente resistente al clorambucil ha tenido una remisión completa espontánea tardía, estable durante cinco años. En la tabla V se resume la indicación del tratamiento con clorambucil en 10 casos, la respuesta (o fracaso) y el tiempo de remisión. Un caso con frecuentes recaídas que no recibió clorambucil y fue tratado con corticoterapia alterna prolongada permanece en remisión completa estable cuatro años. La situación clínica en el último control (tabla IV) muestra 20 pacientes (83 %) en remisión completa. Por otra parte, dos casos corticorresistentes y resistentes al clorambucil con deterioro de función renal presentan lesiones de hialinosis focal en la segunda biopsia. Uno de ellos tuvo un curso rápidamente progresivo con insuficiencia renal a los 14 meses y requirió hemodiálisis periódica a los dos años del primer brote. Otro curso con síndrome nefrótico persistente y función renal normal durante seis años, objetivándose entonces una insuficiencia renal que precisó tratamiento sustitutivo a los ocho años del primer brote.

Los efectos secundarios del tratamiento han sido: psicosis esteroidea (un caso), rasgos faciales de Cushing (tres casos), acné esteroideo (dos casos) y herpes intercostal (un caso). Estas manifestaciones se han presentado durante el primer ciclo de tratamiento con esteroides. En relación con el clorambucil, un paciente ha tenido leucopenia reversible. El único caso tratado con ciclosporina A no ha presentado

Tabla I. Edad en el primer brote

Años	n	V/M
14-19	8	3/5
20-29	5	3/2
30-39	4	1/3
40-49	4	1/3
50-59	2	2/0
60-69	1	1/0
Total	24	11/13

Tabla II. Características de las recaídas

n = 8	
Aisladas	3
C. dependencia ^a	1
Recaída con esteroides ^b	1
Frecuentes recaídas	2
Frecuentes recaídas + recaída con esteroides ^b	1

^a Corticodependencia según ISKDC.

Tabla III. Tratamiento con clorambucil

n	Respuesta	Tiempo de remisión	Fracaso
6 Corticorresistencias.	2	8 y 6 años	4 ^c
1 Corticodependencia.	1	7 años	—
1 Recaída con esteroides	0	—	1 ^a
1 Frecuentes recaídas.	1	5 años	—
1 Frecuentes recaídas + recaída con esteroides	0	—	1 ^b

^a Fracaso «parcial» tres meses con proteinuria no nefrótica.

^b Seis meses en remisión completa posciclo CyA.

^c Uno en remisión completa espontánea tardía.

Tabla IV. Situación actual

n = 24	
1403 0200 0300	
Remisión completa	20 (83%)
Remisión parcial	1 (4%)
Síndrome nefrótico	1 (4%)
IRCT ^a	2 (8%)

^a Rebiopsia con HSF.

IRCT = Insuficiencia renal crónica terminal.

ningún efecto secundario clínico ni analítico. Por otra parte, dos mujeres han tenido un embarazo a término, una en situación de remisión completa y otra con síndrome nefrótico, sin deterioro de función renal ni hipertensión.

Discusión

La frecuente corticosensibilidad en el SNI infantil es también cierta en el adulto, y en ambos se admite que esta enfermedad constituye un trastorno autolimitado. Sin embargo, algunos aspectos clínicos son diferentes en el SNI del adulto.

La mayor incidencia del sexo femenino no se observa en la forma infantil. La corticosensibilidad inicial —en este estudio del 72 %— es similar a otros análisis en adultos^{3, 4} e inferior al 93 % referido en el ISKDC⁷. La menor respuesta a los esteroides parece un efecto de la dosis relativamente inferior, en relación con el peso, que reciben los adultos³, ya que los 60 mg/m²/24 horas iniciales en la infancia equivalen aproximadamente a 100 mg/día o más en la mayoría de los adultos. Después de la remisión del primer brote, el 50 % de nuestros pacientes no recaen, mientras que en los niños se estima en un 70-80 %, fenómeno éste que parece ligado a la edad. Los pacientes con frecuentes recaídas y corticodependientes a dosis bajas parecen beneficiarse de una pauta de corticoterapia alterna prolongada⁸. Este enfoque terapéutico —diferente del ISKDC, que recomienda ciclos cortos de uno o dos meses en cada recaída— tiene el objetivo de disminuir el número de recaídas (y en consecuencia la dosis acumulativa de esteroides), así como la posibilidad de obviar la administración de un inmunosupresor.

Las complicaciones de los esteroides han sido menores, pero conviene señalar que se presentaron en el primer ciclo de tratamiento. Resulta igualmente oportuno precisar aquí este aspecto si se considera que la biopsia renal no es necesaria inicialmente en el SN del adulto —y se expone a un número indeterminado de pacientes a un tratamiento inútil—, como proponen Hlatky⁵ y Kassirer⁶ y más recientemente Arias⁹ en nuestro país. Por otra parte, el estudio de Kassirer⁶, que consiste en un modelo computarizado de análisis de decisión, se fundamenta en ciertas premisas con las que no todos los nefrólogos estarán de acuerdo; esto es, que la nefropatía membranosa es una entidad que responde a los esteroides y que la hialinosis focal no es tratable.

El clorambucil tiene en el SNI un efecto terapéutico similar al de la ciclofosfamida¹⁰ y además algunos autores han sugerido que la toxicidad es inferior y se tolera mejor^{11, 12}. La leucopenia es el efecto secundario principal durante su administración y parece dependiente de la dosis¹³. Existe actualmente una tendencia general de precaución respecto al empleo de inmunosupresores debido a las complicaciones descritas a largo plazo. El efecto adverso más preocupante es el oncogénico, ya que se han descrito leucemias y tumores sólidos asociados al tratamiento previo con clorambucil¹⁴. Por otra parte, la toxicidad gonadal, especialmente el riesgo de esterilidad en va-

rones¹⁵, puede evitarse utilizando dosis acumulativas inferiores a las que se indicaron inicialmente y que, según las estimaciones actuales, no deben ser superiores a 8 mg/kg. En este estudio, el clorambucil ha inducido remisiones estables en la mitad de los casos corticodependientes y con frecuentes recaídas y en un tercio de los corticorresistentes, por lo que parece justificada su administración con las precauciones mencionadas. Recientemente se ha señalado el efecto terapéutico de la ciclosporina A¹⁶, que puede inducir remisiones en los casos corticorresistentes o mantenerlas en los que recaen frecuentemente, aunque los datos actuales son todavía insuficientes para situar con precisión el lugar de este nuevo inmunosupresor¹⁷.

Se puede concluir que en el SNI del adulto con lesiones mínimas y proliferación mesangial, en comparación con el SNI infantil, la corticosensibilidad inicial es inferior, pero las recaídas son menos frecuentes y las remisiones inducidas por el clorambucil son más estables.

Bibliografía

- Hopper JJ Jr, Ryan P, Lee JC y Rosenau W: Lipoid nephrosis in 31 adult patients: renal biopsy study by light, electron and fluorescence microscopy with experience in treatment. *Medicine* 49:321-341, 1970.
- Coggins CH: Minimal change nephrosis in adults. *Proceedings of the VIIIth International Congress of Nephrology*. Atenas, pp. 336-344, 1981.
- Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C y Williams DW: Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: A long-term follow-up. *Kidney Int* 29:1215-1223, 1986.
- Lewis EJ: Management of the nephrotic syndrome in adults. En *The Nephrotic Syndrome*, ed. por JS Cameron y RJ Glasscock, pp. 461-521. Marcel Dekker, N. York, 1988.
- Hlatky MA: Is renal biopsy necessary in adults with nephrotic syndrome? *Lancet* 2:1264-1268, 1982.
- Kassirer JP: Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic syndrome? *Kidney Int* 24:561-575, 1983.
- International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 98:560-564, 1981.
- Broyer M y Kleinknecht C: Traitement des néphroses corticostéroïdiques par la corticothérapie discontinue prolongée. En *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Flammarion Médecine. París, pp. 158-170, 1978.
- Arias M: Glomerulonefritis primarias, 1988. *Biopsiar, ¿para qué?* *Nefrología* 8:315-318, 1988.
- Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 306:451-454, 1982.
- Grupe WE: Chlorambucil in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Pediatr* 82:598-606, 1973.
- Pascual JF, Molina M y López J: Long-term assessment of Clorambucil in children with nephrotic syndrome who fail to respond adequately to corticosteroids. *Contrib Nephrol* 27:65-74. Karger, Basel, 1981.

13. López Gómez JM, Gómez Campderá F, Luque A, Lecea M, Canals MJ y Cervera A: Efecto del clorambucil en el síndrome nefrótico idiopático con mala respuesta a los corticosteroides. *Nefrología* 3:89-93, 1983.
14. Cameron JS: Chlorambucil and leukemia. *N Engl J Med* 296:1065, 1977.
15. Callis L, Nieto J, Vila A y Rende J: Chlorambucil treatment in minimal lesion nephrotic syndrome: a reappraisal of its gonadal toxicity. *J Pediatr* 97:653-656, 1980.
16. Meyrier A, Simon P, Perret GF y Condamin-Meyrier MC: Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with Cyclosporine A. *Br Med J* 292:789-792, 1986.
17. Broyer M: Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático del niño. *Nefrología* 8:197-201, 1988.