

# Síndrome nefrótico idiopático en el niño. Revisión de 175 niños

A. Fernández Escribano, M. Larrauri, A. Peña y M. Navarro

Servicio de Nefrología. Hospital Infantil La Paz. Madrid

## RESUMEN

Revisamos 175 niños con SNI (69 con biopsia renal) y seguimiento de uno a quince años ( $\bar{x}$  6,6 a.), habiendo sido excluidos los que en la evolución tuvieron biopsia renal distinta de los mínimos cambios. Todos recibieron inicialmente prednisona y en 51 se asoció ciclofosfamida (CF).

Se han clasificado en brote inicial aislado (BI), recaedor esporádico (RE), con dos o menos recaídas al año, y corticodependientes (CD) si han recaído al disminuir la prednisona o en el primer mes de su retirada. Consideramos remisión el llevar más de dos años sin actividad.

La relación de varones a hembras fue de 2,5/1 y la edad de comienzo de una a nueve años ( $\bar{x}$  3,7) con pico máximo a los tres años.

Inicialmente el 96 % ha sido corticosensible y el 4 % corticorresistente (CR), con respuesta clínica y no bioquímica el 86 %.

En la evolución se comportaron sólo con BI el 28 %, RE el 37 % y CD el 35 %. Remisión tuvo el 42 % de los RE (70 % tras CF), el 40 % de los CD (53 % tras CF), continuando el resto en actividad. Fallecieron un 1,1 %; el último en 1976.

El sexo, edad de comienzo y corticosensibilidad inicial no influyeron como factor pronóstico y sí el tiempo sin recaídas tras el brote inicial.

La remisión de los tratados sólo con prednisona y excluidos los de BI, ocurre de los tres a los trece años, con pico a los seis y ha dependido de los años de evolución de la enfermedad: 27 % el primer año, 23 % a los dos y a los tres años, disminuyendo hasta desaparecer a los nueve años.

A los cinco años de evolución (99 niños) están en remisión un 72 %, son RE un 5 % y CD un 13 %. A los catorce años de edad (40 niños) están en remisión un 82 %, son RE un 8 % y CD un 10 %.

Palabras clave: **Síndrome nefrótico. Mínimos cambios.**

## SUMMARY

### IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME: A REVIEW OF 175 CHILDREN

175 children with idiopathic nephrotic syndrome (69 with biopsy) are reviewed. Those with a histological diagnosis other than minimal change (defined as

Recibido: 10-XI-88.

En versión definitiva: 30-VI-89.

Aceptado: 1-VII-89.

Correspondencia: Dra. M. Navarro.

Servicio de Nefrología.

Hospital Infantil La Paz.

Paseo de la Castellana, 261.

28034 Madrid.

*optically normal glomeruli, or slight hypercellularity or slight mesangial thickening without immunological deposits) are not included.*

*All were treated with Prednisone and 51 also received cyclophosphamide (CF).*

*We divided them into 3 groups: BI, those with an initial episode only; RE, sporadic relapsers, with 2 or less relapses per year; CD, corticodependents, those who relapsed on diminishing doses of steroids or during the first month of discontinuing them. We defined remission as more than 2 years without activity.*

*The average follow-up was 6,6 years (1-15 years). 99 children had a follow-up longer than 5 years and 40 are older than 14. The male: female ratio was 2,5:1. The age of onset was 1 to 9 years (mean 3,7 years) and the peak age for the initial episode was 3 year (figure 1).*

*In the initial episode 96 % were steroid responders and 4 % non-responders.*

*28 % of the children had an initial episode only; 37 % were RE and 35 % CD (figure 2). 42 % of RE eventually had a remission (70 % of them after CF) as did 40 % of CD (53 % of them after CF); the others still have active disease. 2 children died of infection, the latter in 1976.*

*Sex, age of onset or initial steroid responsiveness were not prognostic factors but the time without relapses after BI was (figure 4).*

*Complete remission of children treated only with prednisone and excluding those with only an initial episode, happened at ages 3-13 with a peak at 6 years old and depended on the duration of the illness (figure 5); 27 % were in remission from the first year, 23 % from the second and third years with diminishing numbers achieving remission up to the ninth year of follow-up.*

*After 5 years of evolution in 99 children, 72 % were in remission, 15 % were still RE and 13 % CD. At 14 years old (40 children) 83 % were in remission, 8 % were RE and 10 % Cd (figure 3).*

**Key words: Nephrotic syndrome. Minimal change.**

## Introducción

El síndrome nefrótico idiopático o síndrome nefrótico a mínimos cambios (SNI) es una entidad tan frecuente en Pediatría<sup>1-2</sup> que son muchas las series que revisan sus diversos aspectos. La necesidad de efectuar biopsia renal para su diagnóstico ha ido disminuyendo y la clínica puede predecir en un 85-90 % de los pacientes la histopatología<sup>1, 3-8</sup>. Si bien su diagnóstico y tratamiento está bastante definido aún existiendo distintas pautas, su patogenia continúa controvertida apuntando hacia alteraciones de la inmunidad celular<sup>2, 9-12</sup> y su posible relación con alergias alimentarias<sup>13</sup>, viriasis<sup>14-16</sup> e infecciones bacterianas<sup>17</sup>.

Aunque la mayoría de los niños van a tener una evolución favorable a corto y largo plazo, hay un grupo que tendrá un curso más tórpido, no exento de efectos secundarios debido a la medicación que van a precisar. En la actualidad es muy difícil predecir cuál va a ser la evolución de cada paciente y los factores que van a influir sobre ella.

Hemos revisado nuestra casuística de SNMC y su evolución con los tratamientos clásicos de prednisona y ciclofosfamida.

## Material y métodos

Estudiamos retrospectivamente 175 niños (126 varones y 49 hembras) con SNI. En 69 el diagnóstico se confirmó mediante biopsia de mínimos cambios y en el resto se efectuó por los datos clínicos y respuesta al tratamiento. Excluimos del estudio aquellos pacientes en los que la biopsia evolutiva mostraba otras lesiones distintas a los mínimos cambios. Consideramos MC los glomérulos ópticamente normales, con discreta hiper celularidad mesangial o engrosamiento moderado de asas mesangiales sin depósitos inmunológicos.

La pauta terapéutica seguida fue durante el brote inicial prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día en una sola dosis matinal durante cuatro semanas, seguidos de 40 mg/m<sup>2</sup> a días alternos durante otras cuatro semanas, disminuyendo después 5 mg por semana, para retirarlo en ocho. Las recaídas esporádicas se trataron igual que el brote inicial. Los corticodependientes, aumentando los corticoides hasta la mínima dosis, con la que no presentaban proteinuria en otras ocasiones, manteniéndola hasta una semana después de desaparecer la proteinuria y descenso 5 mg por semana. Cincuenta y un pacientes recibieron ciclofos-

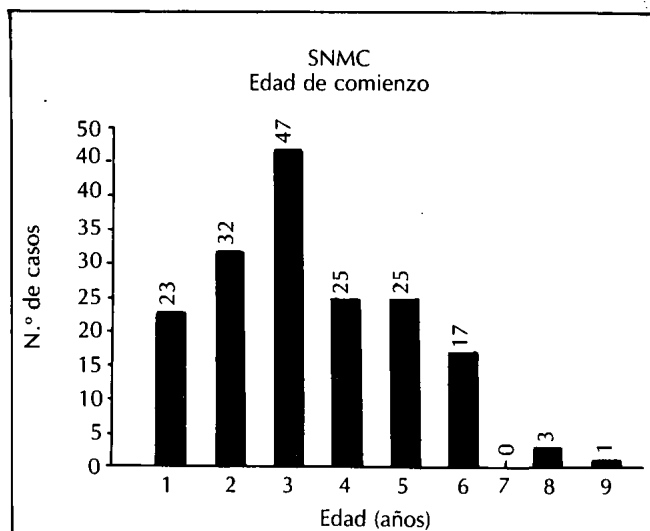


Fig. 1.—Edad de comienzo.

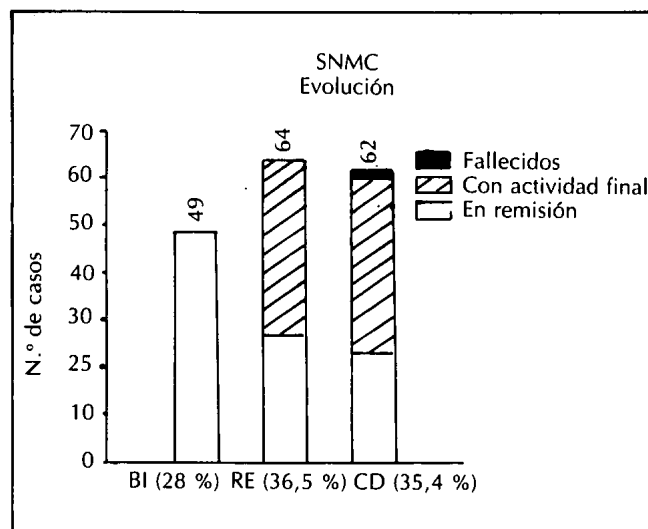


Fig. 2.—Evolución. Abreviaturas: BI (brote inicial). CD (corticodependientes). RE (recaedor esporádico).

famida (CF) a razón de 3 mg/kg de peso/día, asociado a prednisona 1 mg/kg/día durante ocho semanas.

En la evolución distinguimos aquellos pacientes con sólo brote inicial (BI), los recaedores esporádicos (RE) con dos o menos recaídas al año y los corticodependientes (CD) si recaen al disminuir los esteroides o en el primer mes de quitarlos. Los recaedores frecuentes se incluyen en los CD, ya que con más de dos recaídas al año éstas han ocurrido como máximo tras el primer mes de retirados los corticoides. Definimos como corticorresistentes (CR) aquellos que no responden tras ocho semanas de tratamiento. Hemos considerado remisión el llevar más de dos años sin actividad.

El seguimiento medio ha sido de 6,6 años (entre 1 y 15), oscilando según los grupos desde 5,3 años para los RE a 11,7 años para los CD. Noventa y nueve niños llevan más de cinco años de evolución y 40 se han seguido hasta los catorce años de edad. Dos pacientes (1,1 %) fallecieron por complicaciones infecciosas, el último en el año 1976.

## Resultados

### Sexo y edad de comienzo

De los 175 niños con SNI, 126 eran varones y 49 hembras en una relación de 2,5/1. La edad de comienzo (fig. 1) osciló entre uno y nueve años, con una media de 3,7 años, sin diferencias entre los varones (3,8 años) y las hembras (3,4 años). El pico de inicio de la enfermedad fue el tercer año, seguido del segundo y luego por igual al primero, cuarto y quinto.

### Sensibilidad a los esteroides

Según la respuesta a los esteroides durante el primer brote, fueron corticosensibles (CS) un 96 % y CR un 4 % (de ellos el 85,7 % tuvieron respuesta parcial clínica, aunque no bioquímica). La edad de comienzo de los CS fue de 3,7 años y de los CR 4,3 años.

### Comportamiento en la evolución

Durante el seguimiento de estos enfermos (fig. 2) tuvieron sólo BI 49 niños (28 %), se comportaron como RE 64 (36 %) y CD 62 (35 %). Se dio CF a cinco en el brote inicial (dos de ellos CR), 10 RE (16 % de los RE) y 36 CD (58 % de los CD). De estos grupos remitieron el 42 % (27/64) de los RE (el 70 % de los que recibieron CF y el 37 % de los que no la recibieron) y un 40 % (25/62) de los CD (53 % con CF y 23 % sin CF), continuando el resto en actividad. Dos niños CD (1,1 %) fallecieron a causa de una peritonitis y de una sepsis meningocócica.

### Actividad al final del estudio

Analizados todos los pacientes en conjunto (fig. 3), estaban en remisión un 58 % de los niños, continuaban RE un 24 % y CD un 17 %.

### Factores pronósticos

No encontramos diferencias significativas respecto al sexo o edad de comienzo en las distintas evoluciones. La respuesta inicial a los esteroides tampoco ha servido de factor pronóstico ya que de los siete niños CR, cuatro tuvieron sólo BI; de ellos dos remitieron tras CF y otros tres continúan RE. Sin embargo, sí nos ha servido de factor pronóstico el período sin recaídas

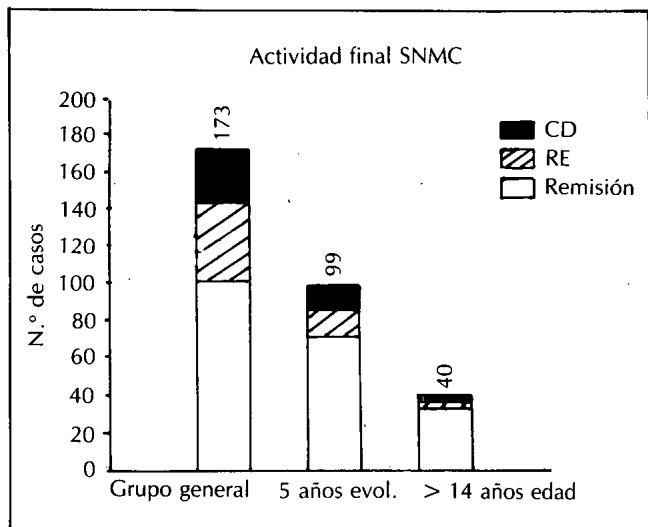


Fig. 3.—Actividad final. Abreviaturas: CD (corticodependiente), RE (recaedor esporádico).

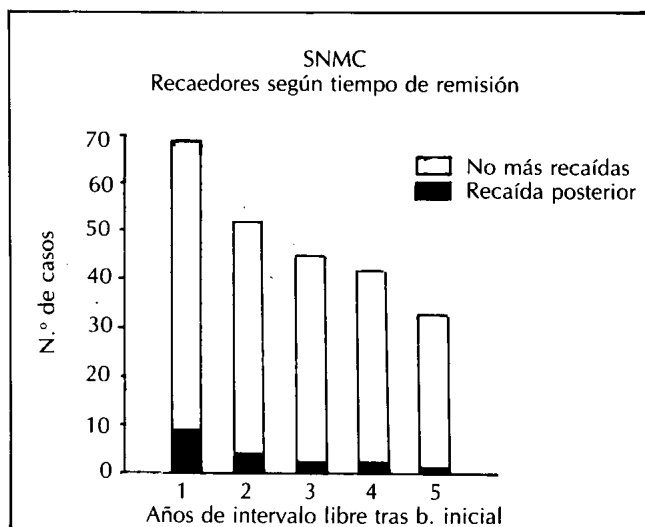


Fig. 4.—Recaedores según el tiempo de remisión.

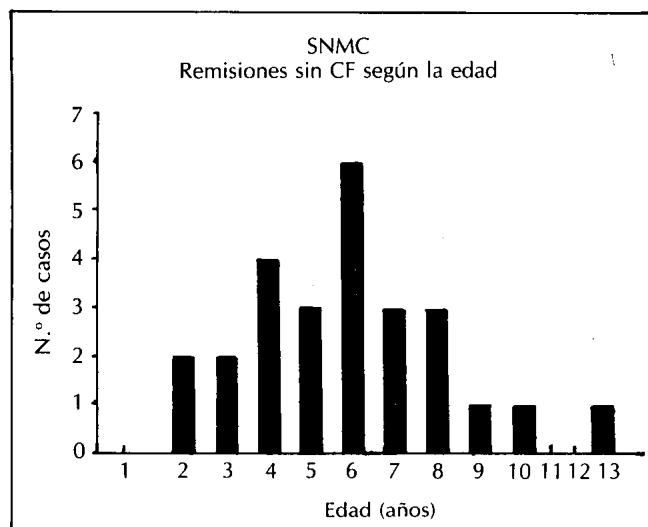


Fig. 5.—Remisiones sin ciclofosfamida según la edad.

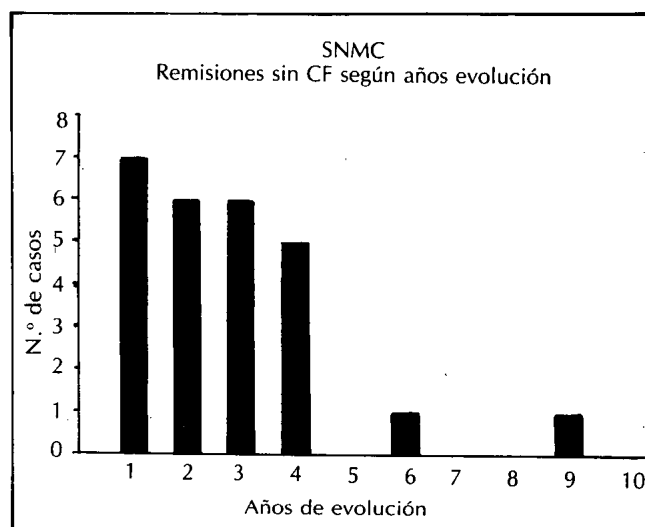


Fig. 6.—Remisiones sin ciclofosfamida según los años de evolución.

das que sigue al brote inicial (fig. 4). Así, de 69 niños sin recaídas durante el primer año, nueve (13 %) recaerán posteriormente. Esa probabilidad de recaer disminuirá al aumentar el intervalo libre; así sólo el 7 % de los niños que están sin actividad los dos primeros años recaerán después, bajando el porcentaje al 3 % tras estar los cinco primeros años en remisión.

**Factores en la remisión completa**

Hemos buscado relación de las remisiones completas con la edad o los años de evolución de la enfermedad en aquellos niños tratados sólo con corticoides en los que no se ha influido su curso con inmunosupresores. Ciento veinticuatro de nuestros pacientes se trataron sólo con corticoides y de ellos exclu-

mos 44 que tuvieron sólo el BI, ya que la remisión se produjo a la edad de dicho brote. De los 80 niños restantes que tenían recaídas, 26 alcanzaron remisiones completas. Estas ocurrieron desde los dos a los trece años de edad (fig. 5), con especial incidencia a los seis años (23 %) y luego cuatro (15 %), cinco, siete y ocho años (11 % cada año). Estas remisiones se correlacionaban con los años de evolución de la enfermedad (fig. 6), y así siete niños (27 %) remiten durante el primer año: seis (23 %) a los dos y a los tres años; cinco (19 %) remiten al cuarto año y tan sólo uno lo hace al sexto y noveno año de evolución.

Hay diferencias en el porcentaje de remisiones sin ciclofosfamida según el comportamiento de los ni-

ños. El 37 % de los RE (20/54) remiten, el 23 % de los CD (6/26) y el 40 % de los CR (2/5).

El comportamiento con CF es objeto de otro trabajo dada su extensión.

#### *Análisis a los cinco años de evolución*

Como el quinto año de evolución parece una fecha en la que ya se ha definido el curso de la enfermedad, hemos analizado 99 niños que llevaban por lo menos este seguimiento (fig. 3). El comportamiento inicial de este grupo fue similar al conjunto, teniendo sólo BI un 30 %; el 31 % fueron RE y el 38 % CD. Con esta perspectiva de al menos cinco años estaban en remisión 71 niños (72 %), seguían RE un 15 % y CD un 13 %, habiendo recibido CF desde un 35 % de los que estaban en remisión, a un 83 % de los que continuaban CD.

#### *Análisis a los catorce años de edad*

En el seguimiento de nuestros niños hay 40 que han alcanzado los catorce años de edad y 22 de igual o más de dieciséis años (fig. 3). De los 40 niños con catorce años, 33 (83 %) ya no recaen; 14 de ellos, tras recibir CF. Los otros siete siguen con actividad: tres RE (8 %) y cuatro CD (10 %), habiendo recibido todos CF. De los 22 niños de dieciséis o más años, 16 no recaen (73 %), habiendo recibido nueve de ellos CF; tres continúan RE (14 %) y tres CD (14 %).

Hemos hallado la razón de pacientes CD/RE para ver el grado de actividad del grupo y compararlo a lo largo de la evolución. Analizados todos los niños en conjunto (175), la razón es de 0,71 (30 CD/42 RE); a los cinco años de evolución 0,86 (13/15) y a los catorce años de edad 1,33 (4/3). Por ello al aumentar los años de evolución disminuyen los recaedores, pero aquellos que siguen siéndolo tienen más recaídas.

#### **Comentarios**

En nuestra serie la relación de varones a hembras y la edad de inicio es similar a la observada en otros grupos<sup>1, 18-24</sup>. En la corticosisibilidad inicial es ligeramente superior<sup>5, 19, 20</sup>, con una gran respuesta parcial a los esteroides dentro del grupo de los CR. La edad de comienzo de los CR (todos con biopsia) es algo mayor que los CS, pero sin gran diferencia e inferior en todos los casos a los seis años, edad a partir de la cual pocos CR son SNMC, sino otras histologías<sup>5, 6, 19</sup>.

El comportamiento que sigue al brote inicial es variable en los distintos trabajos<sup>18-21</sup>, siendo nuestros porcentajes intermedios entre unos y otros: la curación, tras el primer brote se encuentra desde un 16 a un 38 % y los CD de un 16 a un 44 %.

Al igual que para otros autores<sup>18-21</sup>, la evolución no dependió del sexo, edad de comienzo ni respuesta inicial a los esteroides, aunque Cameron en 1985 encuentra que el inicio precoz predispone a un curso con más recaídas<sup>22</sup>.

El porcentaje de niños que se comportan en la evolución como CD (35 %) es menor del que refieren Ueda y col. (52 %) con el mismo régimen terapéutico, y podría estar en relación con otras histologías dada la edad superior de su grupo ( $\times 7,2$  años), si bien 17/29 tienen biopsia de mínimos cambios<sup>25</sup>.

El riesgo de recaer disminuye al aumentar los años en remisión; no obstante, hay descritas recaídas tardías tras varios años en remisión<sup>18, 26</sup>. Las recaídas tempranas se han relacionado con un cierto grado de supresión adrenocortical por el tratamiento con esteroides, por lo que se recomienda mantener unas dosis bajas en los niños de riesgo<sup>6, 26-30</sup>.

El hecho de que no encontremos CR tardíos no parece depender de un seguimiento más corto de nuestros enfermos porque 49 de ellos llevan un seguimiento superior a los diez años y, sobre todo, dependerá de la exclusión en nuestro estudio de aquellos pacientes que en la evolución desarrollaron otras lesiones que los mínimos cambios<sup>19, 31</sup>.

Las complicaciones y mortalidad del SNMC han disminuido mucho en los últimos años, persistiendo un riesgo infeccioso elevado<sup>19, 21, 32-34</sup>, sobre todo en los CD y CR<sup>18</sup>, grupo éste de los CD al que pertenecían nuestros dos niños fallecidos. Esta mortalidad es anterior al año 1976 y su tasa del 1,1 % es inferior al ISKDC (2,5 %)<sup>32</sup> o a la que reporta Cameron del 3,2 %<sup>22</sup>.

En los primeros cuatro años de evolución es donde hemos visto el porcentaje mayor de remisiones que no se hallan influidas por la CF, siendo a partir de entonces muy raras. Estas remisiones alcanzan su pico a los seis años de edad, y la mayoría de ellas ocurren antes de los nueve, a diferencia de Cameron<sup>22</sup>, que encuentra el máximo a los siete años de edad, pero continuando hasta los veinte.

Con una perspectiva más larga, como pueden ser los cinco años de evolución o los catorce años de edad, era esperado encontrar más porcentaje de pacientes en remisión (71 y 83 %, respectivamente), contra el 58 % de niños en remisión en el estudio general. Estos resultados a largo plazo son superponibles a los de Cameron<sup>22</sup>, cuyo grupo tiene la evolución más larga con remisiones del 80-85 %. Sin embargo, este mayor porcentaje de las remisiones contrasta con el mayor grado de actividad del grupo que continúa recayendo: la razón CD/RE aumenta desde 0,71 en el grupo general a 0,86 a los cinco años de evolución y 1,33 para mayores de catorce años de edad. Por ello, las remisiones a largo plazo se harán fundamentalmente a expensas de los RE, y para los CD será mayor el riesgo de continuar con recaídas y,

por tanto, de seguir precisando corticoterapia y recibir CF u otros tratamientos inmunosupresores.

## Conclusiones

El comportamiento de los niños con SNI no depende del sexo, edad de comienzo o respuesta inicial a los esteroides y sí del tiempo en remisión tras el primer brote. Un tercio tendrán sólo brote inicial, otro tercio serán recaedores esporádicos y un tercer tercio corticodependientes.

Las remisiones sin CF ocurren en los primeros cuatro años de evolución y antes de los nueve años de edad (pico a los seis), como si la enfermedad fuese de una duración determinada sin relación con la pubertad.

A largo plazo (catorce años de edad) el 85 % estarán libres de la enfermedad, teniendo más probabilidades los RE que los CD.

## Bibliografía

- Barnet HL, Schoeneman M, Bernstein J y Edelman CM: The nephrotic syndrome. En *Edelman, Pediatric Kidney disease*. Little Brown and Co. Boston. 1st edition. Vol. II:679-695, 1978.
- Barnett HL, Schoenenman M, Bernstein J y Edelman CM: The minimal change nephrotic syndrome. En *Edelman, Pediatric kidney disease*. Little Brown and Co. Boston. 1st edition. Vol. II:695-711, 1978.
- Kassirer JP: Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int* 24:561-575, 1983.
- International study of kidney disease in children. Nephrotic syndrome in children. Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 13:159-165, 1978.
- 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* 98:561-564, 1981.
- Bernstein J y Edelmann CM: Minimal change nephrotic syndrome. Histopathology and steroid responsiveness. *Arch Dis Child* 57:816-817, 1982.
- Habib R, Girardin E, Gagnadoux MF, Hinglais N, Lavy M y Broyer M: Immunopathological findings in idiopathic nephrosis: clinical significance of glomerular immune deposits. *Pediatr Nephrol* 2:402-408, 1988.
- Hunt LP, Short CD y Mallick NT: Prognostic indicators in patients presenting with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 34:382-388, 1988.
- Matsumoto K, Osakabe K, Katayane H, Okano K, Watanabe S y Hatano M: Impaired delayed hypersensitivity in lipid nephrosis. *Nephron* 37:273-275, 1984.
- Feehally J, Beattie TJ, Brenehey PEC, Coupes BM, Houston IB, Mallick NP y Postlethwaite RJ: Modulation of cellular immune function by ciclophosphamide in children with minimal change nephropathy. *New Engl J Med* 310:415-420, 1984.
- Lague G, Xheneumont S, Branellec A y Weil B: Lymphokines and nephrotic syndrome. *Lancet* 1:21-22, 1975.
- Davin JC, Foidart JB y Mathieu PR: Fc receptor function in minimal change nephrotic syndrome in childhood. *Clin Nephrology* 20:280-284, 1983.
- Lague G, Heslan JM, Belghiti D, Sainte-Lardy J y Laureat J: Basophil sensitization for food allergens in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron* 42:123-127, 1986.
- Lin CY y Hsu HC: Histopathological and immunological studies in spontaneous remission of nephrotic syndrome after intercurrent measles infection. *Nephron* 42:110-115, 1986.
- McDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P y Rassier E: Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr* 108:378-382, 1986.
- Linné T y Wasserman J: Remisión parcial del síndrome nefrótico durante la tos ferina. *Acta Ped Scand* 4:725-726, 1987.
- Eskola J, Holmberg C y Kosimies: C reactive protein, and indicator of generalized bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *Acta Ped Scand* 75:846-848, 1986.
- Siegel NJ, Goldberg B, Krainer LS y Hayslett JP: Long term follow up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 81:251-258, 1972.
- Koskinies O, Vilska J, Rapda J y Hallman N: Long term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 57:544-548, 1982.
- Callis L, Valls ML, Latorre B y Guardia I: Seguimiento a largo plazo de la nefrosis lipoidea. VII Curso de Nefrología Pediátrica. Ciudad Sanitaria Vall d'Hebron. Barcelona, 28-29 noviembre 1983.
- Kleinknecht C y Gubler MC: Néphrose. Nephrologie pédiatrique. 3me édition. Flammarion médecine-sciences, 1983.
- Trompeter RS, Hicks J, Lloyd BW, White RHR y Cameron JS: Long term outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 368-370, 1985.
- Barrat TM, Berkowsky A, Osoksky SG, Soothill JF y Kay R: Cyclophosphamide treatment in steroid sensitive nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 85-88, 1985.
- Cameron JS, Chantler C, Ogg CS y White RHR: Long term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *British Med Journa* 4:7-11, 1974.
- Ueda N, Chiara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Nonoda T, Matsumoto J, Ohnishi M y Yasaki T: Intermittent versus long term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 112:122-126, 1988.
- Pru C, Kjellstrand CM, Cohn RA y Bernier RL: Late recurrence of minimal lesion nephrotic syndrome. *Annals of Internal Medicine* 100:69-72, 1984.
- Leisti S, Vilska J y Hallman N: Adrenocortical insufficiency and relapsing in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Pediatrics* 60:334-342, 1977.
- Leisti S y Koskimier O: Risk of relapse in steroid sensitive nephrotic syndrome: effect of stage of post-prednisone adrenocortical suppression. *J Pediatr* 103:553-557, 1983.
- Schoeneman MJ: Minimal change nephrotic syndrome: treatment with low doses of hydrocortisone. *J. Pediatr* 102:791-793, 1983.
- Polito C, Oporto MR, Totino SF, Mama A. la y Toro di R: Normal growth of nephrotic children during long term alternate day prednisone therapy. *Acta Paed Scand* 75:727-729, 1986.
- Srivastara RN, Agrarwal RK, Moudgil A y Bhuyen UN: Late resistance to corticosteroids in nephrotic syndrome. *J Pediatr* 108:66-70, 1986.
- Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years observation. *Pediatrics* 73, 4:497-501, 1984.
- Hoyer PF, Gonda S, Barthels M, Krohn HP y Brodehl J: Tromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. Risk and Incidence. *Acta Ped Scand* 75:804-810, 1986.
- Gorensek M, Lebel MH, FRCP y Nelson J: Peritonitis en niños con síndrome nefrótico. *Pediatrics* (ed. esp.) 25:369-376, 1988.