

Hospital «Dr. Max Peralta Jiménez», San José (Costa Rica)

Síndrome nefrótico primario: análisis clínico patológico

Dr. Ronald Armando Noguera Valverde,¹ Dr. Gilbert Madrigal Campos² y Dr. Alfonso Carranza Portocarrero³

RESUMEN

El principal hallazgo histológico en las biopsias de los niños con síndrome nefrótico primario son lesiones mínimas que responden al tratamiento con esteroides. Se pueden presentar otras lesiones histológicas que no responden a los esteroides, algunas de evolución mortal. Otros pacientes muestran dependencia a esteroides y la consiguiente aparición de efectos indeseables. Con el objetivo de describir la correlación entre hallazgos clínicos, la respuesta inicial a esteroides y la histología en niños con síndrome nefrótico primario, se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de 35 pacientes con síndrome nefrótico primario, con biopsias realizadas en el Hospital Nacional de Niños, en Costa Rica, entre enero de 1993 y diciembre de 1997. Se encontraron lesiones mínimas en el 45,7 % de las biopsias; glomerulonefritis mesangial difusa en el 28,6 %; glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el 22,9 %; glomerulonefritis membranosa en el 2,9 %; y se encontró que la hematuria y la elevación de la creatinina están asociadas significativamente con la resistencia inicial a esteroides ($p < 0,05$). La glomeruloesclerosis focal y segmentaria se manifiesta clínicamente con resistencia inicial a los esteroides y con falta de respuesta a los citotóxicos. Los pacientes dependientes de esteroides presentaron en la histología cambios mínimos o glomerulonefritis mesangial difusa, con respuesta favorable a los citotóxicos y con buena tolerancia, y su curso clínico cambió a recaídas poco frecuentes. Se mantiene la indicación de realizar biopsia a pacientes con resistencia a esteroides; sin embargo, en pacientes dependientes de estos se podría obviar la biopsia y ofrecer un régimen de tratamiento con citotóxicos, para cambiar el curso clínico. A los pacientes resistentes a los esteroides se les deben ofrecer otros regímenes de tratamiento.

Palabras clave: Síndrome nefrótico, biopsia renal, lesiones mínimas, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis mesangioproliferativa, esteroides, niños.

El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza clínicamente por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema, hipercolesterolemia e incluso hiperlipidemia¹ y refleja diferentes tipos de enfermedades glomerulares. Cuando no está relacionado con enfermedades sistémicas, se le denomina síndrome nefrótico primario (SNP) o idiopático, en contraste con el secundario, en el cual estas manifestaciones ocurren en el transcurso de algunas otras enfermedades. Entre estas se pueden citar las enfermedades autoinmunitarias, p. ej., el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad mixta del tejido conectivo; otras enfermedades sistémicas como la púrpura de Schölein-Henoch, la amiloidosis; nefropatías como la enfermedad por depósito de IgA o de Berger; algunas enfermedades infecciosas como la glomerulonefritis postinfecciosa o postestreptocócica, sífilis, lepra, endocarditis infecciosa, infecciones virales, o puede estar asociado con la exposición a ciertas drogas (antiinflamatorios no esteroideos, penicilamina, sales de oro) o toxinas, como las que dejan las picaduras de abejas. El SNP corresponde a un 90 % a 95 % de los casos diagnosticados en niños, según diferentes reportes,² mientras que en adultos la proporción de SN secundario es sustancialmente mayor.

En el SNP la lesión glomerular tiene morfológicamente un espectro que va desde los cambios o lesiones mínimas (SNLM), generalmente de buen pronóstico, hasta la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) generalmente de mal pronóstico.

Cuando el SN aparece en menores de 6 meses de vida y en especial, durante el periodo neonatal, se le denomina SN congénito. La mayoría de los casos corresponden al tipo finlandés o enfermedad microquística, que es una enfermedad autosómica recesiva.¹ Estos pacientes tienen un comportamiento clínico tórpido y el pronóstico en general es fatal.

En relación con la clasificación histológica del SNP se siguen las recomendaciones del Comité Internacional de Nomenclatura, descritas por *Churg*³ y basadas en la observación de las biopsias con microscopía de luz y suplementado por inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Los términos utilizados están conformes a los usos en reportes previos, en especial el de *Churg* y cols.³ y el de *Habib* y cols.,⁵ que han influenciado en forma importante a los estudios posteriores.

La realización de biopsias renales percutáneas ha permitido conocer la anatomía patológica del SNP y poder efectuar una correlación con la evolución clínica y la respuesta al tratamiento, como se ha mostrado en los reportes del *International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)*^{4,6} y en el reporte de *White* y colaboradores.⁷ De aquí se desprende que en el momento actual no se realiza biopsia a todos los niños con SNP, ya que en este grupo de pacientes, sobre todo en los niños entre 1 y 3 años, se ha encontrado que el 95 % de los casos corresponde a SNLM. Con base en la respuesta inicial al tratamiento con esteroides se tomará la decisión de realizar la biopsia renal.¹ Las definiciones para describir la respuesta al tratamiento con esteroides están descritas por el ISKDC.⁶ Además se pueden contemplar otras características clínicas como la presencia de hematuria, hipertensión, hipocomplementemia y elevación de creatinina sérica, que sugieran la presencia en la biopsia de algún hallazgo patológico diferente de SNLM⁶ para decidir la realización de la biopsia desde un inicio.

El objetivo de este estudio fue describir los hallazgos histopatológicos en las biopsias renales de pacientes con SNP, la correlación con los hallazgos clínicos, con la respuesta a esteroides y con la respuesta a citotóxicos.

MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de pacientes atendidos en la consulta de nefrología del Hospital Nacional de Niños «Dr. Carlos Sáenz Herrera», en San José (Costa Rica), que fueran mayores de 1 año y menores de 15 años de edad, con el diagnóstico de síndrome nefrótico primario y a quienes se les hubiera efectuado biopsia renal percutánea durante el período de enero de 1993 a diciembre de 1997. Se excluyeron los pacientes con SN secundario y SN congénito.

Para el diagnóstico de SN, asociado al cuadro clínico sugestivo, se requiere que el paciente tenga *a*) proteinuria cuantificada en más de 40 mg/(m² · hora) recolectada en una orina de 12 h, *b*) albúmina sérica menor de 2,5 g/dL y, *c*) colesterol sérico mayor de 200 mg/dL.¹ Además se les realizó análisis del sedimento urinario en busca de hematuria microscópica, definida como la presencia de más de 5 eritrocitos por campo (400x), determinación del nitrógeno ureico y la creatinina sanguíneos, y la cuantificación de complemento C3. Se consideró hipertensión arterial a la presión sistólica y diastólica mayor que el percentil 95, según edad, sexo y talla.⁹

Todos los pacientes con SNP recibieron tratamiento inicial con prednisona, en dosis de 60 mg/(m² · día) con un máximo de 80 mg/(m² · día) por un total de 4 semanas, para luego descender la dosis a 40 mg/(m² · día) en días alternos, hasta completar otras 4 semanas, según el esquema del ISKDC.¹⁰ Luego se procedió a descender progresivamente la dosis para llegar a suspender el esteroide en término de 2 a 3 meses.

Para el tratamiento de las recaídas, cuando el paciente mostró sensibilidad a los esteroides, se reinició el tratamiento con prednisona en dosis dividida de 60 mg/(m² · día), hasta llevar la proteinuria a valores negativos, detectados en forma cualitativa por urianálisis o por tira reactiva, momento en el cual se descendió la dosis a 40 mg/(m² · día) en días alternos por 4 semanas. La dosis de 60 mg/(m² · día) no debe darse por más de 4 semanas, sino que, independientemente de la respuesta, se procede a descender la dosis al esquema de días alternos.

Para describir la respuesta a la prednisona se utilizan los términos siguientes:^{1,8}

- Síndrome nefrótico sensible a los esteroides (SNES): paciente que responde durante las primeras 8 semanas del tratamiento inicial.
- Recaídas poco frecuentes: las que presente un paciente que responde y recae pero que tiene menos de 2 recaídas dentro de los primeros 6 meses de la respuesta inicial.
- Recaídas frecuentes (SNRF): aquel paciente que responde inicialmente al esteroide y presenta 2 o más recaídas en un período de 6 meses; o 4 y más recaídas en un período de 12 meses.
- Síndrome nefrótico dependiente de esteroides (SNED): cuando el paciente responde al esteroide pero recae en las dos semanas siguientes después de suspender el esteroide.

- Síndrome nefrótico resistente inicial (SNERI): paciente que no responde al tratamiento durante las 8 semanas de tratamiento inicial.
- Resistente tardío (SNERT): paciente que presenta remisión inicial con el esteroide pero que evoluciona hacia la falta de respuesta al esteroide.

Se considera *respuesta adecuada al esteroide* cuando hay negativización de la proteinuria determinada mediante el análisis cualitativo del sedimento urinario con tira reactiva (negativo o trazas) en al menos 3 muestras de orina de 3 días consecutivos, o cuantificada en menos de 4 mg/(m² · h). En el caso de que ello no suceda, se considera el caso como resistente a los esteroides. La recaída se define como la reaparición de la proteinuria, determinada en forma cualitativa en el análisis de orina con tira reactiva mayor a 1+ en 3 muestras de orina de días consecutivos, o cuantificada en más de 4 mg/(m² · h).

Se realizó biopsia renal a los pacientes que presentaron las características siguientes: resistencia a esteroides (temprana o tardía), dependencia de esteroides, recaídas frecuentes, o datos clínicos que sugirieran que no se trataba de SNLM.

Las muestras tomadas para biopsia se destinaron básicamente para microscopía de luz y en algunos casos también se procesaron para inmunofluorescencia; en una minoría de casos se logró realizar microscopía electrónica. Las muestras fueron fijadas y teñidas según las técnicas usuales del servicio de patología del Hospital Nacional de Niños. Estas muestras fueron observadas con microscopía de luz y las lesiones encontradas se clasificaron en las categorías siguientes:

- Síndrome nefrótico de lesiones mínimas (SNLM).
- Glomeruloesclerosis focal.
 - Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)
 - Glomeruloesclerosis focal y global.
- Proliferación mesangial difusa (glomerulonefritis mesangioproliferativa; [GNMD]).
 - Proliferación difusa pura.
 - Glomerulonefritis esclerosante.
- Glomerulonefritis membranosa (GNMemb).

A los pacientes que presentaban las características descritas para la realización de la biopsia, es decir, que presentaran resistencia a los esteroides o dependencia de estos, o con recaídas frecuentes, se les incluyó en un esquema de tratamiento con citotóxicos (ciclofosfamida en dosis de 2 a 3 mg/(kg · día) *p. o.* o clorambucil en 0,2 mg/(kg · día) también por vía oral durante 12 semanas, como tratamiento alternativo para inducir remisión del SN, además del descenso progresivo de la dosis de prednisona. Para la vigilancia de toxicidad hematológica se documentaron los parámetros hemáticos, como conteo de leucocitos y diferencial. Además se documentó la asociación de efectos secundarios como náuseas, vómitos, diarrea, alopecia, hematuria, y la presencia o ausencia de infecciones intercurrentes.

Se registró también el período de seguimiento de los pacientes y el resultado al final del seguimiento, si hubo remisión del SN, respuesta al tratamiento, o si hubo progreso hacia la insuficiencia renal crónica con programa de diálisis, trasplante o muerte.

Los datos se analizaron y procesaron con el programa *EpiInfo*TM para *Windows* 6.02.¹¹ Para determinar la significancia estadística se aplicó la prueba de ji al cuadrado (χ^2) y en caso de no resultara válida se aplicó la prueba de Fischer. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Investigación del Hospital Nacional de Niños.

RESULTADOS

Desde enero de 1993 hasta diciembre de 1997 se realizaron 51 biopsias renales percutáneas en 47 pacientes con SNP. Se logró obtener registros completos del expediente clínico en 35 casos, mientras que en los restantes faltaron datos en el expediente o este se encontraba parcialmente microfilmado en el archivo.

Las características demográficas y la frecuencia de los hallazgos clínicos de los pacientes (hipertensión, hematuria y elevación de la creatinina) se muestran en tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y frecuencia de hallazgos clínicos

| | |
|--|----------------|
| Relación sexo masculino: femenino | 19:16 (1,19:1) |
| Edad al diagnóstico (años) | 4,4 \pm 2,8 |
| Edad al momento de la biopsia (años) | 5,8 \pm 3,4 |
| Hipertensión arterial | 5/34 (14,7 %) |
| Hematuria microscópica | 9/32 (28,1 %) |
| Creatinina sérica > 88 μ mol/L (1 mg/dL) | 4/33 (12,1 %) |

La distribución de las lesiones histopatológicas encontradas se observa en la tabla 2. El hallazgo más frecuente fueron las lesiones mínimas, seguidas de la glomerulonefritis mesangial difusa. La distribución de los pacientes según hallazgos clínicos en relación con la respuesta inicial a los esteroides y la histología se muestra en la tabla 3. No hubo diferencia significativa al comparar los grupos de pacientes según su respuesta inicial a esteroides en relación con la hipertensión, pero sí hubo diferencias significativas entre el grupo de pacientes SNERI y los SNED, en especial al comparar la presencia de hematuria y elevación de la creatinina, lo cual muestra un valor de $p = 0,046$ y $p = 0,048$, respectivamente. Del mismo modo, si se agrupan los pacientes SNERT con los SNED y se comparan con los SNERI, hay diferencia significativa con relación a la presencia de hematuria, con valor de $p = 0,008$, y la elevación de creatinina, con valor de $p = 0,014$.

Tabla 2. Distribución de pacientes con síndrome nefrótico primario según histología

| Hallazgo histológico | Cifras absolutas (n = 35) | Porcentaje |
|----------------------|------------------------------|------------|
| SNLM | 16 | 45,7 |
| GNMD | 10 | 28,6 |

| | | |
|--------|---|------|
| GEFS | 8 | 22,9 |
| GNMemb | 1 | 2,9 |

SNLM: síndrome nefrótico de lesiones mínimas; GNMD: glomerulonefritis mesangial difusa; GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; GNMemb: glomerulonefritis membranosa.

Tabla 3. Distribución de pacientes con síndrome nefrótico primario por hallazgos clínicos según respuesta a esteroides e histología

| | Hipertensión | | Hematuria microscópica | | Creatinina sérica > 88 µmol/L (1,0 mg/dL) | |
|------------------------|--------------|------|------------------------|------|---|------|
| Respuesta a esteroides | (n = 34) | % | (n = 32) | % | (n = 33) | % |
| ERI | 4/14 | 28,6 | 7/13 | 53,8 | 4/14 | 28,6 |
| ERT | 0/5 | 0 | 0/5 | 0 | 0/5 | 0 |
| ED | 1/15 | 6,7 | 2/14 | 14,3 | 0/14 | 0 |
| ER frente a ED | p = NS | | p = 0,046 | | p = 0,048 | |
| ER frente a (ERT + ED) | p = NS | | p = 0,008 | | p = 0,014 | |
| Histología | | % | | % | | % |
| SNLM | 1/16 | 6,2 | 2/15 | 13,3 | 0/15 | 0 |
| GNMD | 2/10 | 20,0 | 4/9 | 44,5 | 2/10 | 20,0 |
| GEFS | 2/7 | 28,6 | 3/7 | 42,8 | 2/7 | 28,6 |
| GNMemb | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | p = NS | | p = NS | | p = NS | |

ERI: esteroide-resistente inicial; ERT: esteroide-resistente tardío; ED: esteroide-dependiente; SNLM: síndrome nefrótico de lesiones mínimas; GNMD: glomerulonefritis mesangial difusa; GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; GNMemb: glomerulonefritis membranosa; NS: no significativa.

Al comparar los pacientes según histología y los hallazgos clínicos (tabla 3), las proporciones de pacientes con datos sugestivos de nefritis son mayores en los grupos de GEFS y GNMD. En el grupo de pacientes con lesiones mínimas se encontró hipertensión en solamente 6,25 % de los casos, hematuria en 13,3 % y ninguno tenía creatinina elevada. En los pacientes con GEFS se encontró hipertensión en 28,5 % de los pacientes, hematuria microscópica en 42,8 % y elevación de la creatinina en 28,5 %. El 20 % de los pacientes con GNMD presentaron hipertensión y elevación de creatinina y el 44,4 % presentó hematuria. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa al comparar entre sí a estos grupos. Se comparó el grupo de SNLM con el de GEFS y también el de SNLM con GNMD, y no se encontraron diferencias significativas.

La distribución de los pacientes según su clasificación clínica y el diagnóstico histológico se muestra en la tabla 4 y en la figura. La prueba de 2 arrojó un valor de 15,63 con $p = 0,016$. Al comparar la respuesta inicial a los esteroides y el tipo histológico, hubo diferencias significativas entre los pacientes con SNLM y GEFS, con un valor de $p = 0,015$. Entre los pacientes con SNLM y GNMD no hubo diferencias significativas.

Tabla 4. Distribución de pacientes con síndrome nefrótico primario según respuesta inicial a esteroides e histología

| Respuesta inicial a esteroides | Diagnóstico patológico | | | | Total |
|--------------------------------|------------------------|----------|-----------|----------|-----------|
| | SNLM | GEFS | GNMD | GNMemb | |
| Esteroides-resistente inicial | 3 | 7 | 4 | 0 | 14 |
| Esteroides-resistente tardío | 5 | 1 | 0 | 0 | 6 |
| Esteroides-dependiente | 8 | 0 | 6 | 1 | 15 |
| Total | 16 | 8 | 10 | 1 | 35 |

SNLM: síndrome nefrótico de lesiones mínimas; GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; GNMD: glomerulonefritis mesangial difusa (mesangioproliferativa); GNMemb: glomerulonefritis membranosa.

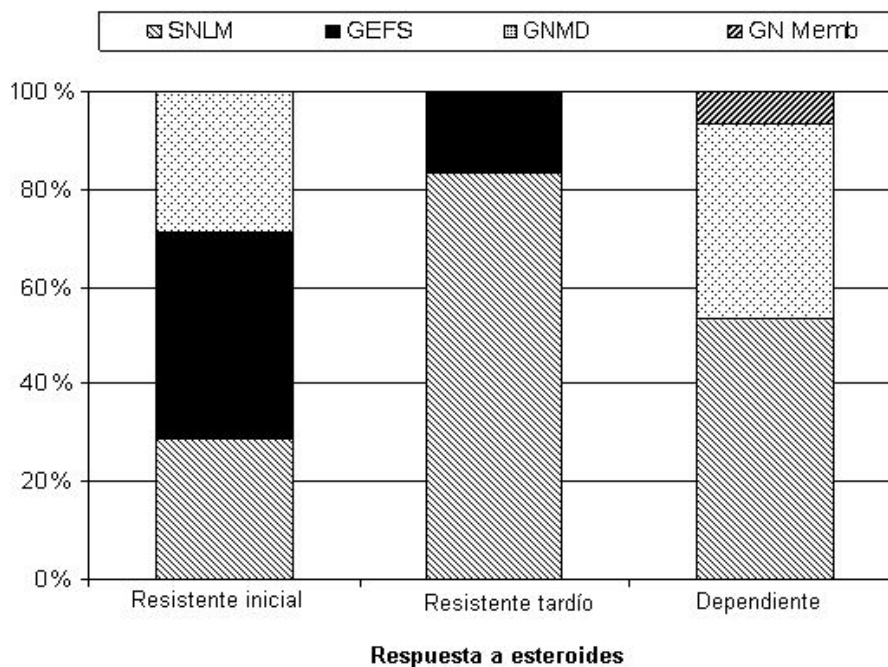


Figura. Distribución de pacientes con síndrome nefrótico primario según respuesta a esteroides e histología ($n = 35$). SNLM: síndrome nefrótico de lesiones mínimas; GEFS: glomeruloesclerosis focal y

segmentaria; GNMD: glomerulonefritis mesangial difusa; GNMemb: glomerulonefritis membranosa.

Se utilizó algún citotóxico en 31 de los 35 pacientes. En 25 de los 35 casos (71,4 %) se aplicó ciclofosfamida *p. o.*; en 2 casos (5,7 %) se aplicaron bolos de ciclofosfamida endovenosa y en 4 casos se utilizó clorambucil por vía oral. En 27 de ellos se logró evaluar la respuesta al tratamiento. La distribución según la respuesta inicial a los esteroides y la respuesta subsecuente a citotóxicos se refleja en la tabla 5. Globalmente, la respuesta es significativamente positiva, con un valor de $p = 0,014$, considerando los pacientes que respondieron al citotóxico. Aquí se encontró diferencia significativa al comparar los pacientes esteroide-resistentes iniciales con los esteroide-dependientes, con un valor de $p = 0,003$, pero no hallamos diferencias al comparar a los esteroide-resistentes iniciales con los esteroide-resistentes tardíos. Si se agrupan los pacientes con SNERT con los SNED y se comparan con los esteroide-resistentes iniciales, se encuentra una diferencia significativa en relación con su respuesta a los citotóxicos, con un valor de $p = 0,010$.

Tabla 5. Distribución de pacientes por respuesta a los citotóxicos según respuesta inicial a esteroides e histología

| Respuesta inicial a esteroides | | Respuesta al citotóxico | | Total |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|----------|-----------|
| | | Sí | No | |
| Respuesta inicial a esteroides | Esteroides-resistente inicial | 3 | 6 | 9 |
| | Esteroides-resistente tardío | 3 | 2 | 5 |
| | Esteroides-dependiente | 12 | 1 | 13 |
| | Total | 18 | 9 | 27 |
| Histología | SNLM | 10 | 1 | 11 |
| | GEFS | 1 | 5 | 6 |
| | GNMD | 7 | 2 | 9 |
| | GNMemb | 1 | 0 | 1 |
| | Total | 19 | 8 | 27 |

SNLM: síndrome nefrótico de lesiones mínimas; GEFS: glomerulosclerosis focal y segmentaria; GNMD: glomerulonefritis mesangial difusa; GNMemb: glomerulonefritis membranosa.

En tabla 5 también se resume la correlación entre diagnóstico histológico y respuesta al tratamiento con citotóxicos, con diferencias globalmente significativas con valor de $p = 0,005$. Al comparar entre sí a los pacientes con SNLM y GEFS se encontró una diferencia significativa, con valor de $p = 0,002$. En cambio, al comparar a los pacientes con SNLM y GNMD no hubo diferencias en cuanto a la respuesta a citotóxicos. Así, se tiene que de 9 pacientes con resistencia inicial a esteroides, respondieron positivamente 3 (33,3 %), sin recaídas posteriores durante el período de seguimiento. El promedio de seguimiento de los pacientes con SNERI fue de $25,5 \pm 22,8$ meses. El grupo de

pacientes con SNERT tuvo un seguimiento promedio de $49,2 \pm 18,4$ meses. De estos se logró evaluar a 5 pacientes, de los cuales 3 respondieron al citotóxico; uno de ellos no presentó recaídas, mientras que los otros 2 tuvieron su siguiente recaída a los 3 y 13 meses respectivamente y su patrón cambió a SNED. El último grupo por evaluar fue el de pacientes con dependencia a esteroides y en él hubo respuesta positiva en 12 de 13 pacientes (92,3 %). Nueve de ellos no recayeron durante el período de seguimiento ($50,0 \pm 30,5$ meses) y 3 pacientes tuvieron su siguiente recaída a los 12 ± 9 meses como promedio (3,11 y 22 meses respectivamente). Hubo 4 pacientes que no recibieron citotóxicos, pero que continuaron en vigilancia en el servicio de nefrología del hospital.

Se logró evaluar a 7 de los 9 pacientes que no respondieron al citotóxico. De estos, 2 progresaron a insuficiencia renal crónica, por lo que entraron al programa de diálisis. Al cierre de la recolección de datos al menos uno de estos pacientes había sido trasplantado. Los demás pacientes continuaban en control, tratados con otras terapias (diuréticos, enalapril, etc.). Hubo un paciente fallecido que no recibió citotóxicos, pues al momento de su segunda recaída progresó rápidamente a insuficiencia renal con desenlace mortal. En relación con los efectos secundarios de los citotóxicos se encontró hematuria macroscópica y microscópica además de alopecia en un paciente de un total de 28 registros, para una frecuencia de 3,6 % de efectos secundarios. No se documentaron náuseas, vómitos o diarrea. El conteo de leucocitos/mm³ mantuvo un promedio de 8220 ± 3428 con un rango de 3300 a 15 200. Solamente en 11.5% 3 de 26 casos se documentaron cifras menores a los 4000/mm³. Al momento del corte de la recolección de datos, los pacientes que habían continuado control en el servicio de nefrología tenían un tiempo promedio de seguimiento de $40,3 \pm 28,1$ meses, con rango de 3 a 120 meses. Los tiempos más cortos corresponden a los pacientes de diagnóstico y biopsia más recientes, ya que el 18,2 % de los casos mostró un seguimiento de menos de 10 meses.

DISCUSIÓN

La biopsia renal percutánea se realiza en el curso de diferentes patologías que interesan el riñón. En el Hospital «Dr. Max Peralta Jiménez» la patología que más frecuentemente se estudia con biopsia renal es el síndrome nefrótico, ya sea primario o secundario. La causa más frecuente en el grupo de pacientes estudiados corresponde a SNP. Por otro lado la causa más frecuente de SN secundario fue el lupus eritematoso sistémico, hallazgo al margen del objetivo principal de este estudio.

Los datos muestran un predominio de los varones sobre las mujeres, como se menciona en la literatura general. También el mayor grupo de pacientes se acumula en edades tempranas. En el presente estudio tres cuartas partes de los pacientes tenían 6 años o menos al momento del diagnóstico, con una moda al año de edad, la cual representa en esta serie una quinta parte de todos los casos.

Entre los hallazgos clínicos adicionales al momento del diagnóstico se encontró que los datos sugestivos de nefritis tienen mayor porcentaje de presentación en los pacientes con resistencia inicial a esteroides, pero solamente la hematuria y la elevación de la creatinina fueron significativas, en comparación con los pacientes con resistencia tardía a esteroides y dependencia a estos. A pesar de que también hipertensión, microhematuria y elevación de la creatinina estaban presentes en una mayor proporción

de pacientes con GEFS y GNMD, al compararlos entre sí y con los pacientes con SNLM, las diferencias no son significativas ($p > 0,05$). Esto puede sugerir que los pacientes con datos de nefritis pueden tener un comportamiento clínico dentro del patrón de resistencia a esteroides, pero los datos indicativos de nefritis no ayudan en la correlación con la histopatología.

Por otro lado, los pacientes dependientes de esteroides no presentan en su histología GEFS, lo cual indica que su curso clínico es más benigno y que si un paciente muestra dependencia a esteroides inicialmente, se le podría iniciar tratamiento con citotóxicos sin realizar biopsia previa, como una alternativa a los esteroides para evitar efectos secundarios indeseables de estos.¹²

En cambio, los pacientes que inicialmente muestran resistencia a los esteroides tienen una mayor proporción de GEFS (40 %), y porcentajes similares de SNLM y GNMD; por lo tanto, no es posible predecir la histología según la respuesta al esteroide, sobre todo en los ERI, por lo que en este grupo de pacientes se justifica la realización de biopsia renal percutánea. Pero es necesario anotar que todos los pacientes con GEFS en esta serie se comportan clínicamente como ER, la mayoría resistentes iniciales y las diferencias de los hallazgos son significativas al compararlos con los pacientes con SNLM ($p = 0,015$).

La mayoría de pacientes con dependencia a esteroides respondieron a citotóxicos de forma significativa; esta sería una justificación del uso de citotóxicos sin biopsia previa. Algunos autores consideran replantear las indicaciones para realizar biopsia renal en niños según su respuesta inicial.¹³ Se podría decir entonces que después de que el paciente dependiente de esteroides recibe citotóxicos y no hay respuesta adecuada, se debe indicar la realización de biopsia renal.

De la misma manera, algunos autores están buscando actualmente indicadores clínicos para disminuir la realización de biopsias renales en niños y que se correlacionen con la histopatología. Como se destaca en este estudio, todavía existe un porcentaje importante de pacientes que presentan lesiones mínimas en la biopsia (45,7 %). Por ejemplo, *Gulati* y cols. reportan una frecuencia de 34,2 % de lesiones mínimas en su serie de pacientes biopsiados.¹³

La biopsia renal es necesaria entonces en los pacientes con resistencia a esteroides para definir si el paciente debe recibir citotóxicos o no. El presente estudio encontró que ninguno de los pacientes con GEFS respondió a citotóxicos, por lo que se les podría ofrecer algún esquema alterno de tratamiento, como se describe en algunos otros reportes.^{14,15} Otros autores plantean un aumento en la incidencia de GEFS,¹⁶ cuestión que deberá revisarse en un estudio adicional que analice esta propuesta, ya que en este no se puede determinar si hay algún cambio en la incidencia de la GEFS.

Los efectos clínicos secundarios a los citotóxicos tuvieron una proporción muy baja (3,6 %) en nuestro grupo de pacientes, y por tanto fue un esquema de tratamiento bastante bien tolerado.

Este ha sido un estudio retrospectivo preliminar para determinar la correlación de los hallazgos histopatológicos con el comportamiento y presentación clínicos. Sería importante la realización de análisis o estudios prospectivos para continuar con el

seguimiento de los pacientes con SNP, ofrecerles los beneficios de terapias alternativas y observar su respuesta clínica. Los datos obtenidos en este estudio son similares a los reportados por otros autores en la literatura, en relación con la presentación clínica y la correlación con los hallazgos en la biopsia.

El principal hallazgo histopatológico en las biopsias fue SNLM. Estos Los pacientes, aunque presenten resistencia inicial a los esteroides, responden significativamente a los citotóxicos. Según el comportamiento clínico inicial, los pacientes con SNED se correlacionan con la ausencia de GEFS en la histopatología, por lo que en ellos se puede obviar la realización de biopsia renal y ofrecerles el tratamiento con citotóxicos en las dosis recomendadas para inducir la remisión del SN. Además, estos pacientes responden favorablemente a los citotóxicos y su curso clínico cambia a la remisión completa o a recaídas poco frecuentes, y se puede suspender entonces los esteroides.

Solamente la hematuria microscópica y la elevación de la creatinina fueron hallazgos significativamente positivos en los pacientes con resistencia inicial a esteroides comparados con los dependientes de esteroides y los resistentes tardíos. La hipertensión arterial, la hematuria y la elevación de la creatinina están presentes en un mayor porcentaje de pacientes con GEFS, aunque en este estudio no fue significativo al compararlo con otros tipos de histología; es decir, con los datos disponibles de este estudio y mediante parámetros clínicos no es posible sugerir la hispatología.

La GNMD ocupó el segundo lugar como hallazgo histológico en las biopsias. Estos pacientes también respondieron favorablemente a los citotóxicos. La GEFS ocupó el tercer lugar como hallazgo histopatológico; los pacientes con GEFS en general tienen un curso clínico difícil, ya que son resistentes a esteroides desde el inicio de la terapia y en el presente estudio tampoco respondieron a citotóxicos. A estos pacientes se les deben ofrecer esquemas alternativos de tratamiento, para evitar la progresión a insuficiencia renal crónica o el trasplante renal.

SUMMARY

The main histological finding in biopsies from children with primary nephrotic syndrome are minimal lesions sensitive to steroid treatment. There may be other histological steroid-resistant lesions, some of them leading to fatal consequences. Other patients progress with steroid dependence and occurrence of some adverse effects. With the objective of describing the correlation among clinical findings, initial response to steroids and the histology in children with primary nephrotic syndrome, the medical histories of 35 patients suffering primary nephrotic syndrome, whose biopsies had been performed at the National Child Hospital of Costa Rica from January, 1993 to December, 1997, were prospectively reviewed. Slight lesions were found in 45,7% of biopsies; diffuse mesangial glomerulonephritis in 28,6%; focal and segmentary glomerulosclerosis in 22,9%; membranous glomerulonephritis in 2,9% and besides, it was observed that hematuria and increased creatinine were significantly associated to initial steroid resistance ($p < 0,05$). Focal and segmentary glomerulosclerosis clinically manifest with initial steroid resistance and lack of response to cytotoxic drugs. Steroid-

dependent patients presented with minimal changes or diffuse mesangial glomerulonephritis in their histology, with favorable response to cytotoxic drugs and good tolerance, and their clinical course changed to unfrequent relapses. Steroid-resistant patients must undergo biopsy as indicated, but in steroid-sensitive patients, this procedure may be neglected and instead, a cytotoxic drug-based treatment may be offered in order to change the clinical course of the disease. To those patients with steroid resistance, other treatment regimes should be provided.

Key words: nephrotic syndrome, renal biopsy, minimal lesions, focal and segmentary glomerulosclerosis, mesangial proliferative glomerulonephritis, steroids, children.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nash MA, Edelmann Jr ChM, Bernstein J, Barnett HL. The Nephrotic Syndrome. In: Edelmann ChM (ed): Pediatric Kidney Diseases. 2nd ed. Boston: Little Brown; 1992. Pp. 1247-66.
2. Málaga S, Sánchez M, Santos F, García M, Gómez S, Matesanz JL, *et al.* Síndrome nefrótico en la infancia: características clínicas, terapéuticas y evolutivas en 100 casos. *An Esp Pediatr.* 1991;34:220-224.
3. Churg J. Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases. Tokyo: Igaku-Shoin; 1982.
4. Churg J, Habib R, White RHR. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Diseases in Children. *Lancet* 1970;1:1299-1302.
5. Habib R, Kleinknecht C. The primary nephrotic syndrome of childhood: classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathology Annual* 1971;6:471.
6. International Study of Kidney Diseases in Children. Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* 1978;13:159-165.
7. White RHR, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970;1:1353-1359.
8. International Study of Kidney Disease in Children. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 1974;2:423.
9. 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* 1996;98:649-658.
10. International Study of Kidney Diseases in Children. The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981;98:561-564
11. Epi Info™ for Windows ver 3.2.2. Atlanta: Centers of Disease Control and Prevention, 2005. Disponible en: <http://www.cdc.gov/epiinfo/> .
12. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H. Two years cyclosporin treatment with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13(1):33-38.

13. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK Gupta A, Gupta L. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol* 2002;17(6):404-408.
14. Mendoza SA, Tune BM. Management of the difficult nephrotic patient. *Pediatr Clin North Am* 1995;42(6):1459-1468.
15. Tenbrock K, Muller-Berghaus J, Fuchshuber A, Michalk D, Querfeld U. Levamisol treatment in steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998;12(6):459-462.
16. Kim JS, Bellow CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005;68:1275-1281

Recibido: 1 de febrero de 2007. Aprobado: 24 de abril de 2007.

Dr. Ronald Armando Noguera Valverde. Apartado postal 2109-2050 Montes de Oca, Costa Rica.

Correo electrónico: rnoquera@ice.co.cr

1 Especialista en Pediatría. Servicio de Pediatría del Hospital «Dr. Max Peralta Jiménez». Caja Costarricense Seguro Social, Cartago (Costa Rica). Universidad Hispanoamericana, Universidad Autónoma de Ciencias Médicas
2 Especialista en Nefrología Pediátrica. Jefe Servicio de Nefrología, Hospital Nacional de Niños. Caja Costarricense Seguro Social, San José (Costa Rica). Universidad de Costa Rica.
3 Especialista en Patología Pediátrica. Jefe Servicio de Patología, Hospital Nacional de Niños. Caja Costarricense Seguro Social, San José (Costa Rica). Universidad de Costa Rica.