



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO
(GLOMERULOPATÍA DE CAMBIOS MÍNIMOS)”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL
DR. ALFONSO HUANTE ANAYA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSEVICH**



MÉXICO D.F.

NOVIEMBRE 2012

SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO
(Glomerulopatía de Cambios Mínimos)



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFOLOGIA PEDIATRICA



DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
TUTOR DE TESIS

Síndrome nefrótico idiopático en niños

Alfonso Huante Anaya • Beatriz de León Bojorge • Samuel Zaltzman Girshevich

El **síndrome nefrótico de cambios mínimos** (SNCM), también descrito como **nefrosis lipoídica** o **lipoidea** en 1913 por Munk, es la causa más frecuente (70 a 90%) de síndrome nefrótico en niños entre los 2 y los 6 años. Queda fuera de los objetivos de este capítulo detallar sobre las causas secundarias de síndrome nefrótico.

Definición

El síndrome nefrótico se define como las consecuencias metabólicas secundarias a proteinuria severa persistente (≥ 40 mg/m²sc/hora o ≥ 50 mg/kg/día o $\geq 1\,000$ mg/m²SC/día o en una orina al azar, relación proteína urinaria/creatinina urinaria ≥ 2 g/g), especialmente albuminuria, hipoalbuminemia (albúmina sérica < 2.5 g/dl), edema, hiperlipidemia, hiperfibrinogenemia y otras alteraciones bioquímicas.

CLASIFICACIÓN

El síndrome nefrótico se puede clasificar, de acuerdo con la respuesta terapéutica, en:

- a) Corticosensible: desaparición de los síntomas y negativización de la proteinuria antes de cuatro semanas de tratamiento, por lo general cuatro semanas.
- b) Corticorresistente inicial: no responde al tratamiento por más de cuatro semanas.
- c) Corticorresistente tardío: no responde al tratamiento después de una recaída y tres pulsos de metilprednisolona.
- d) Corticodependiente: requiere de tratamiento esteroideo para continuar en remisión y al suspender se produce una recaída.
- e) Recaídas frecuentes: dos o más recaídas en seis meses, más de tres en 12 meses, más de cuatro en 24 meses o más de cinco en 36 meses.

El síndrome nefrótico idiopático con histopatología de cambios mínimos generalmente es corticosensible (*a*), aunque también puede expresarse como en (*b*, *c* y *d*) con una frecuencia variable.

Fisiopatología

La etiología del síndrome nefrótico idiopático se desconoce. Para comprender cómo ocurren los signos y síntomas en esta patología, es importante recordar cómo se constituye la barrera física al paso de macromoléculas del plasma al espacio urinario, la cual es altamente selectiva, permite el paso de agua y solutos evitando la filtración de proteínas, así como de elementos formes (eritrocitos, leucocitos y plaquetas).

Está compuesta por: a) endotelio glomerular, b) la membrana basal glomerular y c) la célula epitelial visceral o podocito.

Los factores que impiden la filtración de elementos formes de la sangre y macromoléculas inician en los poros de aproximadamente 70 a 100 nm de diámetro (glucocálix) a nivel de la célula endotelial; posteriormente, y de suma importancia, está la carga negativa, que se encuentra a nivel de la membrana basal glomerular (MBG) (compuesta principalmente por colágena tipo IV, laminina, entactina, nidógeno y varios proteoglicanos como condroitín y heparán sulfato), que impide que las células y las proteínas (de carga negativa) estén en contacto con esta última.

No se ha descrito el mecanismo exacto de daño a nivel del podocito, pero existen mutaciones asociadas al síndrome nefrótico congénito en las proteínas que forman un puente en el poro urinario (figura 5-1: podocina, nefrina, etc.) y también se han descrito las siguientes:

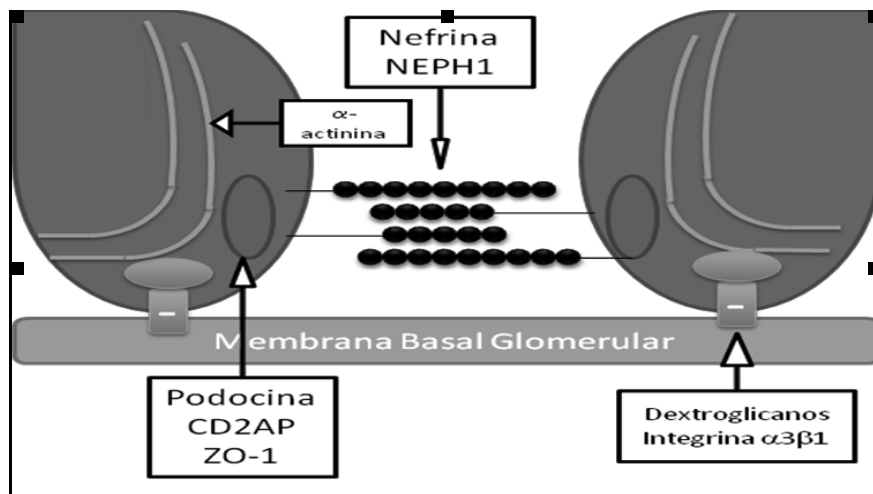


Figura 5-1. Poro urinario.

- a) Disminución del número de podocitos, ya sea por apoptosis, desprendimiento, disminución en su proliferación y daño al ácido desoxirribonucleico (DNA).
- b) Borramiento de los pedicelios, secundario a cambios conformacionales de las proteínas del diafragma que se forma en el poro urinario, interacción anormal entre el podocito y la MBG; reorganización del citoesqueleto de actina (sinaptopodina, α -actinina-4, CDK5) pérdida de la carga negativa.
- c) Pérdida de la carga negativa de los podocitos, secundaria a disminución de la proteína podocalixina, y de la proteína epitelial glomerular (GLEPP).
- d) Trastornos de la membrana basal glomerular por producción de proteasas o productos oxidantes que llevan a un engrosamiento de la MBG, acumulación de matriz mesangial, disminución en la producción de heparán sulfato.
- e) Una disfunción en la célula endotelial por una disminución del factor de crecimiento derivado del endotelio.

Todo esto mediado por una activación anormal de las células T; se cree que existe alguna linfocina que incrementa la permeabilidad de la MBG a las proteínas.

La pérdida de proteínas por la orina produce daño directo al promover la inflamación y fibrosis del túbulo contorneado proximal; la proteinuria masiva impide que la producción de albúmina hepática sea suficiente, por lo que la disminución de su concentración sérica afecta las fuerzas de Starling, disminuyendo la presión coloidosmótica, promoviendo así la fuga de líquido al intersticio. Ello disminuye el volumen intravascular efectivo que, a su vez, estimula al aparato yuxtaglomerular para producir renina, la cual metaboliza el angiotensinógeno a angiotensina I, y la enzima convertidora de angiotensina (ECA) metaboliza ésta a angiotensina II, estimulando así la producción de aldosterona que provoca retención de sodio y agua por el túbulo contorneado distal y colector.

Investigaciones recientes han derivado en que el podocito o célula epitelial visceral es la encargada de producir las proteínas del diafragma urinario y se ha confirmado que estas moléculas pudieran ser incluso más importantes que la misma carga negativa de la membrana basal glomerular, así como una explicación dentro de la perspectiva epigenética.

HIPOALBUMINEMIA

El hígado produce de 12 a 14 g de albúmina al día, de los cuales hasta 90% son metabolizados en sitios extrarrenales, y sólo 10% del *pool* de albúmina se pierde por la orina ($< 4 \text{ mg/m}^2/\text{sc/h}$); en el síndrome nefrótico las pérdidas están incrementadas, por lo que la capacidad del hígado para contrarrestar éstas es insuficiente.

La hipoalbuminemia estimula la producción hepática de albúmina, ésta no es exclusiva, también se producen colesterolos de baja (LDL) y muy baja densidad (VLDL) y fibrinógeno.

EDEMA

El edema es el síntoma de presentación más frecuente y motivo de consulta. Existen dos teorías que explican este dato.

1. Teoría del “infralllenado” (*underfill*). Al existir albuminuria disminuye la presión oncótica intravascular; esto provoca “fuga” del líquido al intersticio y disminución del líquido intravascular, estimulando el sistema renina-angiotensina-aldosterona (R-A-A) con la consecuente retención de sodio y agua a nivel del túbulo contorneado distal y colector.
2. Teoría del “sobrellenado” (*overfill*). Existe retención primaria de sodio (secundario al proceso inflamatorio intersticial por células T activadas con incremento de la angiotensina II y disminución del óxido nítrico) por el túbulo contorneado distal; esto incrementa el volumen intravascular y la presión arterial, situación que inhibe el eje R-A-A, con incremento en la producción de péptido natriurético auricular; esto, aunado a la alteración en las fuerzas de Starling por incremento de la presión hidrostática capilar, contribuye a la formación del edema.

HIPERLIPIDEMIA

La hiperlipidemia se debe a una sobreproducción y disminución de su catabolismo. La hipoalbuminemia incrementa en el hígado la generación de LDL (incrementa la síntesis de apoB y la actividad de la colesterol-éster transferasa), incrementa la síntesis de colesterol (por actividad de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, disminuye la 7 α -hidroxilasa de colesterol e incrementa la regulación a la alta de la acil-carnitín transferasa); asimismo, existe una disminución en la depuración de LDL por reducción en la expresión hepática de LDL y en el catabolismo de la apoB.

Hay una reducción en la actividad de la lipoproteína lipasa y de la lipasa hepática, reducción en los receptores de VLDL así como del enriquecimiento de apoE y apoC; la elevación de la actividad de la acetil-CoA carboxilasa y la síntesis de ácidos grasos en adición al incremento de la actividad de la diacilglicerolacil transferasa explican las alteraciones en las VLDL.

Las lipoproteínas de alta densidad se encuentran igualmente afectadas con una disminución de la L-carnitín-acil transferasa, así como la expresión disminuida de los receptores de HDL.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

El 1.8% de los niños con síndrome nefrótico tienen diversas alteraciones funcionales de la coagulación que provocan un estado procoagulante:

- a) La disminución del volumen intravascular efectivo provoca hemoconcentración e incremento de la relación entre factores procoagulantes/anticoagulantes, creando un estado de hipercoagulabilidad.
- b) Incremento de la agregación plaquetaria por aumento de la síntesis de endoperoxidasas y tromboxano A₂ a partir del ácido araquidónico.
- c) Incremento en la producción de factores de la coagulación (cimógenos y cofactores), hiperfibrinogenemia.

- d) Pérdida de factores inhibidores como antitrombina III o deficiencias parciales de proteínas C o S.

OTRAS ALTERACIONES

La proteinuria selectiva (albuminuria) se acompaña de pérdidas de inmunoglobulinas, sobre todo IgG; esto predispone a infecciones por gérmenes encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* β -hemolítico) (figura 5-2), especialmente peritonitis primaria. Otras infecciones frecuentes son la rinosinusitis y el sarampión. La cifra de complemento es normal, aunque se ha descrito pérdida de factores B y D del complemento que provoca disminución en la opsonización.

Hay pérdida de la proteína fijadora de la vitamina D y de eritropoyetina, sin repercusión clínica. Existe pérdida urinaria de globulinas fijadoras de hormonas tiroideas, que

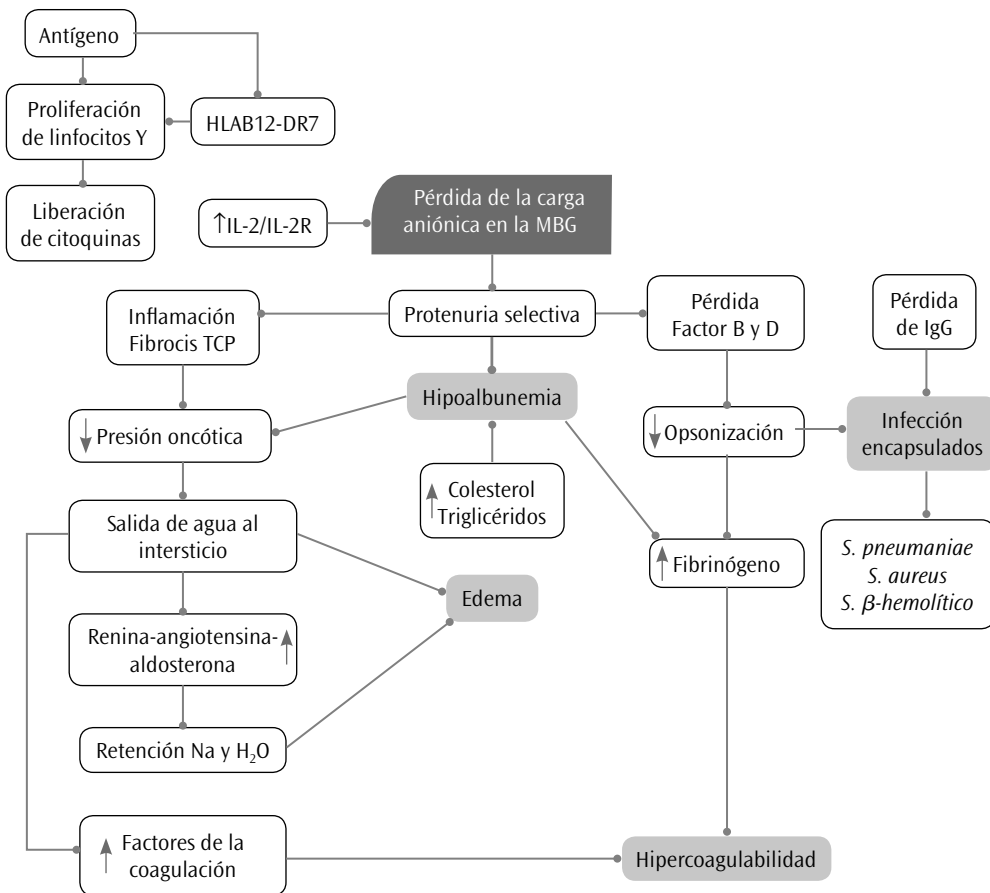


Figura 5-2. Fisiopatología del síndrome nefrótico.

disminuyen las concentraciones de tiroxina y triyodotironina total. La globulina transportadora de corticoides y los 17-hidroxicorticosteroides se encuentran disminuidos. El 13% de los pacientes tienen hipertensión.

Existen enfermedades que pueden precipitar el síndrome nefrótico de cambios mínimos, como las infecciones virales, sobre todo sarampión, alergias (alimentos, ácaros, pólenes, dermatitis herpetiforme), fármacos (penicilina, AINE, litio, etc.) y con menor frecuencia tumores (enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia, etc.).

Histopatología

En el SNCM la microscopia de luz no muestra alteraciones (figura 5-3A, B); en raras ocasiones se observa proliferación mesangial leve; la inmunofluorescencia generalmente es negativa, pero pueden existir depósitos de IgM. En la microscopia electrónica existe fusión extensa de podocitos (figura 5-3C).

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, ante la presencia de edema matutino, que puede ser bpalpebral o generalizado (anasarca). Desde el punto de vista macroscópico, la orina tiene un color

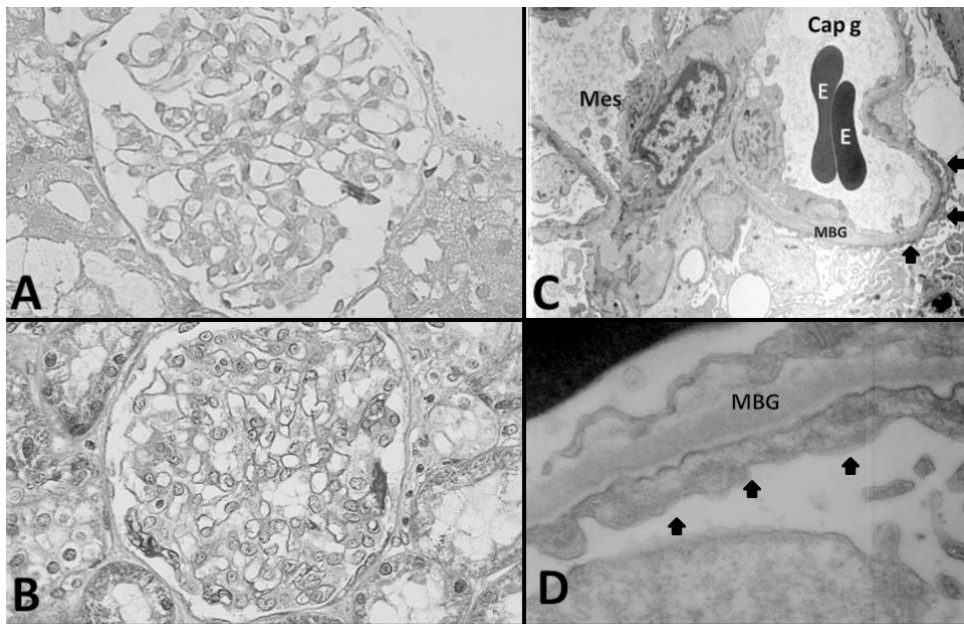


Figura 5-3. Biopsia renal. **A.** Glomérulo de características normales a la tinción hematoxilina-eosina 40×. **B.** Glomérulo de características normales a la tinción Masson 40× **C y D.** Las flechas señalan fusión de pedicelos. Microscopia electrónica.

más amarillo de lo habitual, con espuma (secundaria a la proteinuria). La confirmación diagnóstica se establece con los siguientes exámenes de laboratorio:

- Química sanguínea: hipoalbuminemia < 2.5 g/dl, hiperlipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, VLDL y LDL incrementados).
- Examen general de orina: proteinuria desde +(30 mg/dl), ++(50 mg/dl), +++(150 mg/dl) y comúnmente ++++(> 500 mg/dl).
- Proteinuria cuantitativa > 40 mg/m²/sc/h o > 50 mg/kg/día, o hematuria (15%).
- Relación proteínas/creatinina urinaria mayor de 2 mg/dl.
- Relación albúmina urinaria/creatinina urinaria mayor a 30 mg/g.
- Velocidad de sedimentación globular incrementada, hiperfibrinogenemia, IgG disminuida e IgM incrementada, elevación de IgE, sobre todo cuando se relaciona con alergias. El complemento suele ser normal.

Tratamiento

El tratamiento consiste en el cumplimiento de tres objetivos (figura 5-4):

1. Dieta. Mejorar el estado nutricional; el incremento en la ingesta de proteínas es tema de controversia, pero se recomienda cubrir el requerimiento en 120 a 130% de la ingesta diaria de proteínas; el énfasis se deberá poner en el contenido de líquidos, que en un principio deberá de ser restringido hasta disminuir el edema y luego se incrementará en forma progresiva.
2. Diurético. Previo al inicio del tratamiento con glucocorticoides, se debe tratar el edema con diuréticos para evitar incremento en la retención de sodio y agua con el uso del esteroide. Se inicia con diurético de asa a razón de 0.5 a 1 mg/kg/dosis dos o tres tomas al día; en casos de hipopotasemia debe agregarse espironolactona, 1 a 3 mg/kg/día, como ahorrador de potasio. Está contraindicado el uso de tiazídicos.
3. Tratamiento esteroideo. La base del tratamiento del SNCM son los corticosteroides. Se usa prednisona a dosis de 60 mg/m²SC/día, durante 4 a 6 semanas; con esto, 90% de los pacientes tienen una remisión completa. En el 10% de los pacientes puede persistir la proteinuria hasta 8 o 10 semanas; cuando ocurre esto se debe sospechar otra variedad diferente a la de cambios mínimos.

Al término de las primeras cuatro semanas y si las proteínas en orina son negativas, se cambia el esteroide en días alternos, por lo que la dosis se incrementa a 80 mg/m²sc/día, cada tercer día por 2 a 4 semanas.

La reducción debe ser lenta y progresiva en un período de hasta seis meses; se deberá reducir en 10 mg/m²sc/día cada 7 a 14 días, vigilando siempre la aparición de proteinuria o recaída de los síntomas. El tratamiento esteroideo ha recibido mucha atención, ya que en los cursos cortos de esteroide (menores a tres meses) la tasa de recaída es tan alta como de 70% durante el primer año y en pacientes en que se prolonga el tratamiento hasta por siete meses, la tasa de recaída disminuye hasta menos de 30%.

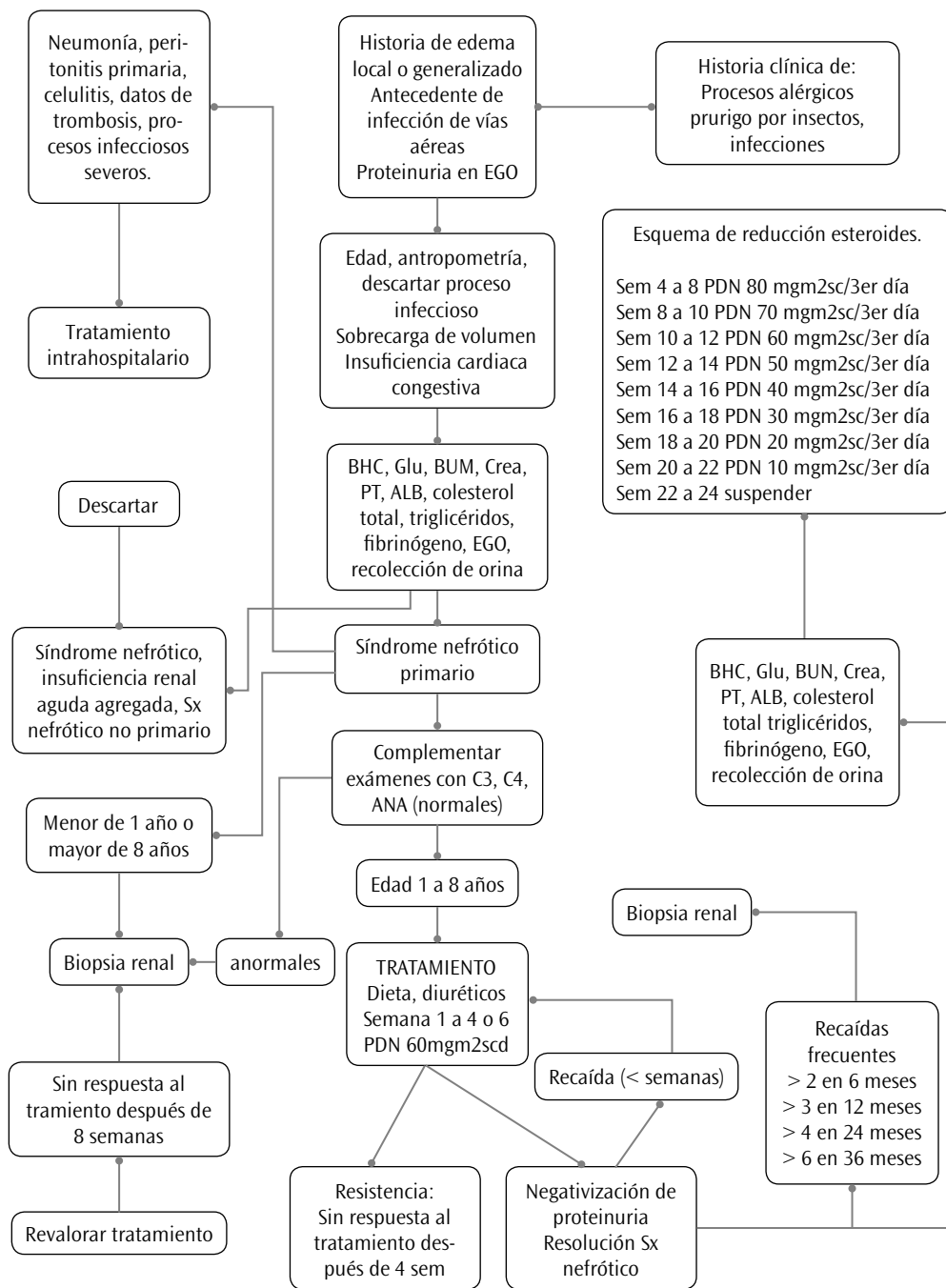


Figura 5-4. Algoritmo en el tratamiento de SNCM.

En caso de recaída debe considerarse la posibilidad de un síndrome nefrótico corticorresistente, corticodependiente u otro diagnóstico.

INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL

El paciente con síndrome nefrótico corticorresistente debe ser remitido con un nefrólogo pediatra, quien juzgará si es necesaria una biopsia renal. Las indicaciones de ésta son: proteinuria persistente después de cuatro semanas de tratamiento, hipertensión, hematuria, cilindros granulosos o ambos en el examen general de orina, hipocomplementemia, sospecha de otro síndrome renal o enfermedad glomerular (síndrome nefrótico-nefrítico, insuficiencia renal).

COMPLICACIONES

- **Insuficiencia renal aguda.** Secundaria a hipovolemia por disminución de la presión oncótica y pérdida de volumen al espacio intersticial. Aunque el agua corporal total se encuentra incrementada (retención de sodio y agua y fuga de la misma a tercer espacio).
- **Peritonitis primaria.** Es la infección más frecuente; es provocada por gérmenes encapsulados como *S. pneumoniae* y *S. aureus*.
- **Infecciones virales.** Existe incremento en el riesgo de varicela, sobre todo al iniciar el tratamiento esteroideo.
- **Alteraciones tromboembólicas.** Ocurren en menos de 3% de los niños con SNCM.

Bibliografía

- Appel GB, Blum CB, Chien S *et al.* The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome: Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. *N Engl J Med* 312:1544-1548. 1985.
- Elie V, Fakhoury M *et al.* Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Ped Nephrol* 6(7): 2011.
- Farquhar MG, Wissig SL, Palade GE. Glomerular permeability. I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. *J Exp Med* 113:47-91. 1961.
- Gbadegesin R *et al.* Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Ped Nephrol* 26(6):1001-15. 2011.
- Graham RC, Kellermeyer RW. Bovine lactoperoxidase as a cytochemical protein tracer for electron microscopy. *J Histochem Cytochem* 16:275-278. 1968.
- Groggel GC, Stevenson J, Hovingh P *et al.* Changes in heparan sulfate correlate with increased glomerular permeability. *Kidney Int* 33:517-523. 1988.
- 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.

- Kaldor JM, Day NE, Pettersson F *et al.* Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 322:1-6. 1990.
- Kanwar YS, Jakubowski ML. Unaltered anionic sites of glomerular basement membrane in aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 25:613-618. 1984.
- Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J *et al.* Albumin synthesis, albuminuria, and hyperlipemia in nephrotic patients. *Kidney Int* 31:1368-1376. 1987.
- Laurent J, Rostoker G, Robeva R *et al.* Is adult idiopathic nephrotic syndrome food allergy? Value of oligoantigenic diets. *Nephron* 47:7-11. 1987.
- Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 28:429. 1985.
- Munk F. Die nephrosen. *Med Klin* 12:1019. 1946.
- Perico N, Remuzzi G. Edema of the nephrotic syndrome: The role of the atrial peptide system. *Am J Kidney Dis* 22:355. 1993.
- Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A *et al.* The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 22:135-142. 1993.
- Remuzzi G, Mecca G, Marchest D *et al.* Platelet hyperaggregability and the nephrotic syndrome. *Thromb Re* 16:345-354. 1979.
- Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: A unifying hypothesis. *Kidney Int* 62:1379-1384. 2002.
- Sato T, Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of lipoprotein lipase and VLDL receptor in rats with focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 61:157-162. 2002.
- Shankland SJ. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 69: 2131-2147. 2006.
- Shearer GC, Couser WG, Kaysen GA. Nephrotic livers secrete normal VLDL that acquire structural and functional defects following interaction with HDL. *Kidney Int* 65:228-237. 2004.
- The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 98:561-564. 1981.
- VanHusen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 26(6):881-92. 2011.
- Vaziri ND, Liang K. Up-regulation of acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 61:1769-1775. 2002.
- Venkatachalam MA, Cotran RS, Karnovsky MJ. An ultrastructural study of glomerular permeability in aminonucleoside nephrosis using catalase as a tracer protein. *J Exp Med* 132:1168-1180. 1970.