

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

11257
10

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"



- Síndrome Nefrótico del Primer Año de la Vida

SECRETARÍA DE
EDUCACIÓN DE
JUNTA FEDERAL DE
ESTADOS

2003

TESIS DE POSTGRADO
Para obtener el título de la especialidad en
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA
Que presenta la doctora:

ELVIRA TORRES INFANTE

Director de la Tesis:
Dr. Ricardo Muñoz Arizpe



DIVISION DE ESPECIALIZACIONES
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

México, D.F., febrero de 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS DE RESPONSABLES DE TESIS



**Dr. Ricardo Muñoz Arizpe
Subdirector de Servicios Auxiliares y de Diagnóstico
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, que me ha permitido finalizar esta etapa tan importante en mi vida.

A mi PADRE (QEPD), que siempre depositó su confianza en mí y creyó en todos y cada uno de mis proyectos.

A mi MADRE, constante ejemplo de amor infinito.

A mis HERMANOS, Juan Manuel, Juan Francisco, María Teresa y Juan Eduardo, por su apoyo y cariño incondicionales

A mi TÍA ANITA y MI ABUELITA, por los cuidados, atenciones y cariño que recibí siempre de su parte.

A DR. RICARDO MUÑOZ, DR. BENJAMÍN ROMERO y DR. SAUL VALVERDE, mis maestros. Por el tiempo que dedicaron en mi formación; por compartir conmigo su valiosa experiencia y conocimientos.

A ANY, LUZ ELENA, RICARDO y demás compañeros y amigos; por el camino recorrido juntos, por brindarme su amistad, compañerismo y apoyo en momentos difíciles.

A mis QUERIDOS PACIENTES, razón de ser de nuestra profesión y ejemplo vivo de valor y entereza.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

Contenido:

Hoja de firmas	2
Agradecimientos	3
Introducción	5
Objetivo	11
Justificación	11
Material y métodos	11
Resultados	12
Discusión	16
Conclusiones	17
Bibliografía	18

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico del primer año (SNPA) es una entidad poco común. Dependiendo de la serie, la incidencia varía entre 5 y 6% de todos los casos de síndrome nefrótico en pediatría. Se asocia a un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden ser hereditarias, esporádicas, adquiridas o presentarse como parte de un síndrome de malformación general: todas ellas con un curso, evolución y pronóstico muy diferentes entre sí.^{1,2}

De acuerdo a la edad de inicio, el SNPA se denomina congénito (SNC) si se presenta antes de los 3 meses; o infantil (SNI) si se presenta entre los 3 y 12 meses de edad. Esta connotación es importante, ya que los niños con SNC suelen no responder a ningún tipo de inmunosupresión y la remisión espontánea es extremadamente rara. Histológicamente tienen un pronóstico muy pobre y la muerte ocurre por lo general dentro de los primeros 6 meses de edad. Por otra parte, los pacientes con SNI tienen mayor oportunidad de presentar remisión espontánea y el pronóstico depende del tipo histológico. Se han descrito tipos primarios (o idiopáticos) y secundarios.^{3,4}

Tipos idiopáticos

- Síndrome nefrótico finlandés (SNF)
- Esclerosis mesangial difusa (EMD)
- Lesiones de cambios mínimos (LCM)
- Proliferación mesangial difusa (PMD)
- Esclerosis segmentaria focal (HSF)

Tipos secundarios

- Infecciones perinatales:
 - Sífilis
 - VIH
 - Toxoplasmosis
 - CMV
 - Epstein Barr
 - Rubeola
 - Hepatitis B
- Intoxicación por mercurio
- Síndrome hemolítico urémico
- Lupus eritematoso sistémico
- Asociado a condiciones sindrómicas :
 - Síndrome de uña-rótula
 - Síndrome de Denys-Drash
 - Síndrome de Fraiser
 - Síndrome de Lowe

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Síndrome congénito tipo finlandés

El síndrome nefrótico finlandés (SNF) es el prototipo de los síndromes nefróticos congénitos. Es una enfermedad autosómica recesiva, que se observa con mayor frecuencia en Finlandia, pero que se ha reportado alrededor de todo el mundo. Su incidencia se estima en uno por cada 8,000 nacimientos en Finlandia.^{1,2,9,10}

Su patogénesis aún es incierta, aunque se sabe que el defecto se encuentra a nivel del brazo corto del cromosoma 19. Se ha sugerido una alteración en la incorporación de varios componentes aniónicos dentro de la membrana basal glomerular, especialmente el proteoglicano sulfato heparán. Esta anomalía está presente in útero y se asocia con un incremento de los niveles de alfa-feto proteína, que puede ser detectada en el líquido amniótico y en el suero de la madre desde la semana 15 ó 16 de embarazo.^{9,10}

Histológicamente existe dilatación pseudoquistica irregular de los túbulos proximales y frecuentemente existe fusión de los pedicelos de las células epiteliales glomerulares. Más tarde se agrega fibrosis intersticial, infiltración linfocítica y de células plasmáticas, depósitos concéntricos periglomerulares y de tejido conectivo y esclerosis glomerular progresiva.^{1,2,9,10}

El cuadro clínico es muy uniforme. El primer y más constante signo es la gran placenta de más del 25% del peso del niño al nacimiento. La prematurez es común y generalmente existe el antecedente familiar. El aspecto clínico característico incluye suturas y fontanela amplias, nariz pequeña, hipertelorismo e implantación baja de pabellones auriculares, distensión abdominal y ascitis, hernia umbilical, posición de opistótonos junto con edema generalizado. El edema se detecta desde la primera semana en la mitad de los casos.^{1,2,9,10}

La albúmina sérica generalmente tiene valores por debajo de 1gr/dl. Los niveles de IgG están disminuidos y existe pérdida urinaria de factores de complemento B y D, con la consiguiente susceptibilidad a infecciones. La pérdida urinaria de algunas otras proteínas como la transferrina, vitamina D unida a proteínas, 25OH colecalciferol y hormonas tiroideas unidas a proteínas pueden producir anemia por deficiencia de hierro, pobre crecimiento, defecto en la osificación e hipotiroidismo respectivamente en algunos pacientes.^{2,9,10}

Los pacientes son resistentes a esteroides y otros inmunosupresores. La causa de muerte por lo general no es uremia, sino infecciones o diarrea grave con desequilibrio hidroelectrolítico.^{9,10}

Esclerosis mesangial difusa

La esclerosis mesangial difusa (EMD) es una entidad poco común. Fue descrita por primera vez por Denys en 1967, pero Drash en 1970 fue quien sugirió un posible mecanismo patogénico común durante la embriogénesis.¹⁴⁻¹⁶ Su curso clínico es el de un síndrome nefrótico sin respuesta al tratamiento y con rápida progresión a insuficiencia renal terminal. En la primera etapa existe incremento de la matriz mesangial, con paredes capilares normales pero con hipertrofia de los podocitos. Posteriormente existe engrosamiento de la membrana basal glomerular y la expansión mesangial causa obliteración de los lúmenes de los capilares que a la larga provocan contracción del ovillo glomerular. La progresión de la SMD no incluye proliferación celular pero existe una singular capa de podocitos que cubren los

glomérulos esclerosados. Las lesiones túbulo-intersticiales incluyen atrofia tubular y fibrosis intersticial¹¹

Pueden existir túbulos dilatados, pero su aspecto no es tan pronunciado como en el SNF. Lo interesante de la SMD es que no sólo aparece como enfermedad primaria, sino que también se asocia a otros tipos de SNPA. La asociación de tumor de Wilms, alteraciones de la diferenciación sexual y glomerulopatía progresiva es conocida como síndrome de Denys-Drash y es causada por una alteración en el gen del tumor de Wilms WT1.

Los esfuerzos por identificar el gen responsable del tumor de Wilms condujeron a la identificación del gen WT1 en el cromosoma 11, banda p13. Las mutaciones constitucionales del gen WT1 fueron inicialmente demostradas en pacientes con SMD en 1991 y han sido descritas en más de 90% del síndrome de Denys-Drash.¹¹⁻¹⁶

Existen formas completas e incompletas, siendo el elemento unificador la nefropatía. Ésta consiste en síndrome nefrótico, hipertensión e insuficiencia renal. Típicamente, los hallazgos renales de este síndrome son los de una glomerulopatía crónica con hiperceclularidad mesangial difusa, esclerosis glomerular y adelgazamiento de la membrana basal de los capilares en asociación con inflamación tubulointersticial.¹⁵

Las alteraciones sexuales son casi siempre pseudohermafroditismo masculino, pero se han reportado casos con disgenesia gonadal mixta y pura. Frecuentemente las gónadas disgenéticas tienen gonadoblastoma, un tumor poco agresivo que permanece asintomático por años. El nefroblastoma puede ser uní o bilateral o no estar presentes. Su ausencia puede deberse a que el paciente sea muy pequeño y el tumor no se haya aun manifestado, a que el tumor sea diminuto y no haya sido detectado, o a una variedad incompleta del síndrome.¹¹⁻¹⁷

La presentación clásica es en el período neonatal con genitales ambiguos, aunque más del 40% parecen fenotípicamente femeninos. Generalmente existe síndrome nefrótico e insuficiencia renal, con una progresión inevitable hacia estadio final. Una vez que se instala la uremia y debido al riesgo de tumor de Wilms oculto, se prefiere la nefrectomía bilateral. Al momento de la nefrectomía, todo el tejido gonadal debe ser removido, por la alta incidencia de transformación maligna.¹⁴⁻¹⁷

Existe también una sobreposición clínica entre este síndrome y el complejo WARG (Wilms tumor, Aniridia, ambiguo Genitalia and Mental Retardation).¹³

Por último, el diagnóstico temprano permite una asesoría genética apropiada. Casi todos los casos parecen ser esporádicos. Se ha propuesto, basados en la evidencia circunstancial, que el síndrome de Denys-Drash resulta de un defecto en la embriogénesis del surco urogenital y el riesgo de recurrencia en familiares parece ser pequeño.¹⁴

El síndrome de Fraiser es otra patología asociada a una mutación del gen WT1 que también cursa con pseudohermafroditismo masculino. Los pacientes generalmente se presentan con genitales externos femeninos pero con cariotipo XY. Sin embargo, a diferencia del síndrome de Denys-Drash, la lesión histopatológica característica es HSF, tienen una progresión más lenta a falla renal terminal y existe mayor incidencia de tumores gonadales (gonadoblastomas), más que tumor de Wilms.¹³

Otras glomerulopatías primarias

Los demás tipos idiopáticos ocurren con mayor frecuencia después de los 3 meses de edad. Su pronóstico es variable, pero por lo general es menos severo que en el SNF o SMD. Una pequeña proporción de pacientes responden favorablemente a la terapia con esteroides y en algunos casos esporádicos existe remisión espontánea.^{1-3,8}

Puede observarse cualquier variante histológica. Cerca del 5% de los pacientes con SNPA cursan con lesiones de cambios mínimos. Es raro que presenten hematuria, azoemia o hipertensión. En relación a la esclerosis segmentaria y focal, se ha reportado una incidencia entre el 5 y 10%. No hay evidencias concluyentes de que la terapia inmunosupresora altere el pronóstico de esta condición. Se ha observado recurrencia de esta lesión posterior al trasplante renal.¹⁷

Infecciones perinatales

De las infecciones asociadas a SNPA, la sífilis es una causa bien conocida. Puede manifestarse en etapa neonatal, pero por lo general se observa entre uno y cuatro meses de edad. La sífilis ocasiona una combinación de glomerulonefritis y nefritis intersticial. La glomerulonefritis membranosa parece ser común. Histopatológicamente se observa infiltración intersticial con células plasmáticas y linfocitos, pero en el glomérulo sólo se ha reportado discreta proliferación endotelial y adelgazamiento de la membrana basal. Se han demostrado depósitos granulosos difusos de IgG y el antígeno treponémico a lo largo de capilares glomerulares con microscopio de inmunofluorescencia y se han observado depósitos densos glomerulares subepiteliales por estudios ultraestructurales en estos casos. El pronóstico de la enfermedad renal depende de la severidad de la lesión histopatológica. La terapia antimicrobiana, generalmente penicilina.^{1,4-7,17,18}

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se manifiesta principalmente por infecciones intercurrentes con gérmenes oportunistas y por el desarrollo de neoplasias. Las alteraciones renales se manifiestan por: a) alteraciones electrolíticas y del metabolismo ácido-base, ocasionadas a su vez por diarrea, infecciones de repetición, desnutrición y uso de medicamentos nefrotóxicos; b) insuficiencia renal aguda o crónica; c) síndrome nefrótico; observándose diversas lesiones glomerulares y tubulointersticiales que aunadas a las manifestaciones clínicas se les conoce como nefropatía del SIDA.¹⁹

La nefropatía del SIDA en edad pediátrica presenta características clínicas e histopatológicas similares a las del adulto. La proteinuria es el signo más temprano y constante. Su intensidad es variable y puede cambiar desde mínima hasta síndrome nefrótico. La hipertensión y la hematuria son raras excepto en los casos de SIDA. Otro signo característico es la presencia de niveles muy altos de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM en suero. Entre las lesiones que podemos encontrar, la esclerosis segmentaria focal es la más característica y frecuente, pero pueden observarse también lesiones de cambios mínimos, hiperplasia mesangial moderada, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial y nefrocalcinosis.¹⁹⁻²²

En algunos estudios se ha encontrado que la sobrevida de los adultos con SIDA se acorta cuando se acompaña de lesión renal. Al poco tiempo de iniciarse la diálisis, desarrollan un síndrome de emaciación y desnutrición fulminante de etiología desconocida y fallecen a las pocas semanas. Algunos autores han manejado la nefropatía asociada al SIDA en niños con prednisona por vía oral, sin respuesta favorable. En la actualidad, se utilizan otros medicamentos como la ciclosporina "A".¹⁹

La nefrosis secundaria a toxoplasmosis es extremadamente rara. El aspecto histológico del síndrome nefrótico congénito es variable e incluye lesiones típicas de enfermedad microquística renal, HSF y proliferación endocapilar.^{1,4,7,23,24}

La enfermedad por CMV también se ha asociado al síndrome nefrótico. Pueden observarse comúnmente inclusiones virales, sobre todo en células de túbulos contorneados distales y colectores. Otras infecciones asociadas a SNPA son la hepatitis B y la rubéola congénita, que causan glomerulonefritis membranosa.^{1,4,7,24}

Misceláneas

En relación al síndrome nefrótico congénito asociado con la intoxicación por mercurio, no se han señalado anomalías con microscopio de luz. Resultados más recientes han demostrado que es un síndrome mediado por complejos inmunes.^{1,6,7,24,25}

Algunos niños con malformaciones cerebrales presentan síndrome nefrótico en etapas muy tempranas después del nacimiento. El síndrome de Galloway-Mowat incluye microcefalia, síndrome nefrótico y hernia hiatal. Otras entidades incluyen alteraciones a nivel cerebral, ocular, cardíaco y diafragmático.^{1,4,6,25}

Además se ha observado proteinuria masiva durante el primer año en enfermedades como síndrome de Lowe, síndrome uña-rótula, disgenesia gonadal XY.^{1,4,6,25}

El lupus eritematoso sistémico es raramente diagnosticado antes de los 5 años de edad; sin embargo, debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del SNPA. Estos pacientes tienen títulos elevados de ANA, hipocomplementemia y glomerulonefritis proliferativa difusa. La respuesta a la terapia inmunosupresora es pobre en muchos casos.^{1,4,6,25,26}

Curso clínico de la enfermedad

Se conoce que la barrera de los capilares glomerulares con carga selectiva juega un papel importante en el paso transglomerular de macromoléculas. La membrana basal glomerular contiene sitios aniónicos constituidos por proteoglicanos de sulfato-heparán, que constituyen la barrera con carga selectiva. Los cambios en estas moléculas pueden inducir la pérdida de la selectividad de la carga y permitir fácilmente el paso de proteínas a través de las paredes capilares.^{27,29}

La pérdida masiva de proteínas condiciona en estos pacientes numerosas complicaciones. Las infecciones constituyen el principal problema. Debido a la pérdida de gammaglobulina y

factores de complemento B y D, hay mayor susceptibilidad para infecciones por bacterias capsuladas, tales como neumococo, E. coli, Staphilococcus, Klebsiella, Enterococcus. Se han reportado casos de neumonía, peritonitis, meningitis, infección urinaria y sepsis, entre otros.²⁷⁻²⁹

La hiperlipidemia es una importante característica del síndrome nefrótico. La fisiopatología es compleja. Se han postulado tres causas para su desarrollo: a) incremento en la síntesis hepática de colesterol, triglicéridos y lipoproteína; b) disminución de la lipoprotein-lipasa, que conduce a una disminución de la conversión de lipoproteínas de baja densidad a las de alta densidad; c) disminución en la actividad de los receptores de LDL.³⁰

Puede haber alteraciones en los índices de hormona tiroidea y es común que presenten hipotiroidismo. Se ha demostrado una disminución de los niveles séricos de T4 total, T4 libre, T3 total; acompañadas de una elevación de TSH.^{31,32}

La pérdida urinaria de plasminógeno y antitrombina III estimulan en forma compensatoria la producción de macroglobulinas, tromboplastina, factores II, V, VII, VIII, X y XII, contribuyendo así a la hipercoagulabilidad y problemas trombóticos del síndrome nefrótico, tales como la trombosis de la arteria radial, braquial, femoral o sagital superior. En ocasiones existe TPT alargado, aunque no se encuentran complicaciones hemorrágicas.^{7, 27-30}

Se han observado anomalías neurológicas y a veces, presencia de convulsiones. Asimismo, los pacientes suelen cursar con desnutrición, retardo en el crecimiento hipocalcemia, anemia por deficiencia de hierro y déficit del desarrollo psicomotor. En caso de existir hipoalbuminemia importante, los pacientes pueden presentar complicaciones tales como derrame pleural, ascitis restrictiva, hidrocele a tensión. En ocasiones y de acuerdo a la patología de base, pueden desarrollar uremia.²⁷⁻³⁰

El tratamiento, por lo tanto, está encaminado a mantener al paciente en las mejores condiciones de vida. Los puntos que comprende la terapia incluyen: 1) control de infecciones, 2) administración de albumina en caso necesario (derrame pleural, ascitis restrictiva), 3) mantenimiento de una nutrición adecuada, 4) tratamiento del hipotiroidismo secundario, 5) prevención de trombosis, 6) diálisis y trasplante en caso de falla renal terminal.^{27,30}

En algunos casos se realiza nefrectomía unilateral para reducir la pérdida de proteínas, si es que ésta no permite un crecimiento y desarrollo adecuados. Pueden emplearse también en forma empírica medicamentos antiplaquetarios como ac. acetilsalicílico y dipiridamol en niños con eventos trombóticos.^{27,30}

Se ha observado que el tratamiento médico integral seguido de trasplante renal, ofrece una muy buena oportunidad de supervivencia en estos casos. Por lo general, no existe recurrencia de la enfermedad primaria después del trasplante.⁷

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO

Conocer la presentación clínica, respuesta al tratamiento y evolución de los pacientes con SNPA y analizar las diferencias entre ellos según los diagnósticos histológicos.

JUSTIFICACIÓN

El SNPA es una entidad que constituye un reto para el pediatra y nefrólogo pediatra. El reconocimiento de la variedad de causas de SNPA, las diferencias en la respuesta al tratamiento y su heterogeneidad patológica, justifican su estudio exhaustivo. La biopsia renal es imprescindible para su clasificación. La gran mayoría tendrán una forma idiopática primaria.

No obstante que un gran porcentaje de pacientes no responde a la terapia con inmunosupresores y su pronóstico suele ser sombrío, es importante la detección oportuna de causas secundarias a las que pueda ofrecérseles tratamiento específico como la sífilis, toxoplasmosis y lupus. Además, se requiere de un diagnóstico tan preciso como sea posible para dar asesoría genética a las familias afectadas. En los pacientes que desarrollan uremia, la terapia médica intensiva seguida del trasplante renal, es el tratamiento de elección para mejorar su calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: observacional, longitudinal, retrospectivo. Se revisaron los expedientes clínicos de los niños que acudieron a nuestro servicio con diagnóstico de SNPA entre enero de 1990 y agosto de 2001.

La información que se obtuvo de cada paciente fue el sexo, edad al inicio del padecimiento y a su ingreso al hospital, signos y síntomas, exámenes de laboratorio y gabinete, biopsia renal, evolución y destino final.

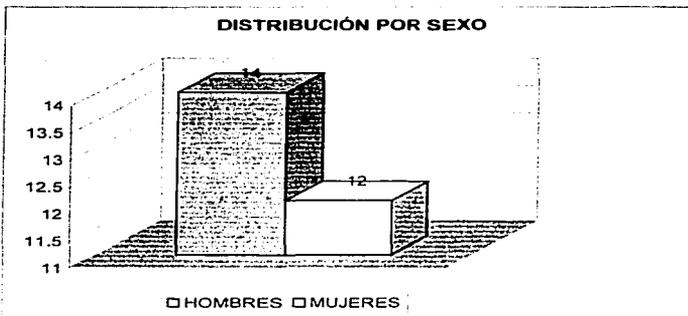
Los exámenes de laboratorio que se solicitaron fueron general de orina, química sanguínea que incluía urea, creatinina, sodio, potasio, triglicéridos, colesterol, albúmina, globulina. Exámenes inmunológicos (inmunoglobulinas y fracciones C3 y C4 del complemento), anticuerpos para investigar infecciones virales (TORCH). Los estudios de gabinete realizados fueron ultrasonido renal, en algunos casos se solicitó ureterocistograma y en otros más se complementó su estudio con ultrasonido transfontanelar, ultrasonido abdominal, radiografías de cráneo, gammagrama tiroideo.

Los métodos utilizados en el presente estudio para el análisis estadístico fueron las medidas de tendencia central como promedio, desviación estándar, porcentaje.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se analizaron en los expedientes clínicos de 26 pacientes que fueron atendidos en el Departamento de Nefrología de nuestro Instituto con diagnóstico de SNPA, durante el período de enero de 1990 y agosto de 2001; de los cuales 14 fueron del sexo masculino y 12 del sexo femenino.



La edad al inicio del padecimiento fue de 3,8 meses ($\pm 3,1$ meses) y la edad al ingreso al hospital fue de 5,4 meses ($\pm 3,6$ meses). El diagnóstico se sospechó por edema en el 88,4% de los casos. En tres pacientes no hubo edema y el diagnóstico se sospechó por la presencia de proteinuria masiva en el examen de orina. Estos niños consultaron por distensión abdominal y red venosa colateral, por probable infección urinaria otro y por datos de sepsis el tercero.

Otros síntomas asociados al cuadro inicial fueron oliguria, hipertensión, diarrea, distensión abdominal, falta de crecimiento ponderal, vómitos, hiporexia, astenia y adinamia. Se documentó hipotiroidismo en 4 pacientes, uno con LCM, otro con HSF y dos más con SNF.

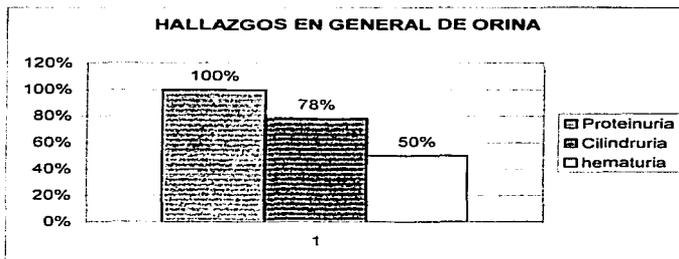
Todos los pacientes presentaron proteinuria masiva (igual o mayor de 40mg/m²/hora) en recolección urinaria nocturna de 12 hrs y se acompañó de hematuria en el 50% y de cilindruria en el 78% de los casos. Todos presentaron hipoalbuminemia (2,0 grs \pm 0,67) y en 83% hubo hipercolesterolemia. La Ig G estuvo disminuida en 35% y la Ig M se incrementó en 75% de los casos. Se tomó serología para investigar presencia de infecciones. En un paciente se diagnosticó SIDA

Estudios de laboratorio

Immunoglobulina	Normal	Elevada	Disminuida	No se realizó
IgA	34%	39%	0%	27%
IgG	27%	8%	35%	30%
IgM	0%	75%	0%	25%

Estudios de laboratorio

Colesterol total (normal de 65-175 mg/dl)	295 mg/dl (± 110)
Proteínas totales (normal de 6-8 gr/dl)	4.2 gr/dl (± 1.3)
Albúmina (normal 3.5-5.5 gr/dl)	2.0 gr/dl (± 0.67)
Globulina (normal 2.3-3.5 gr/dl)	2.1 gr/dl (± 0.9)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

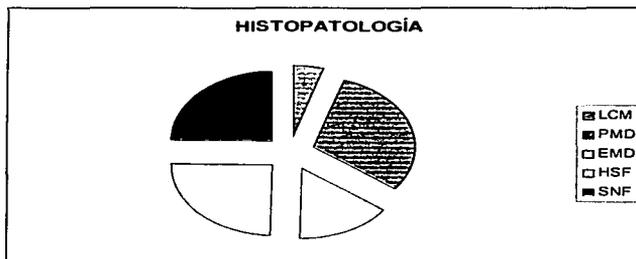
En relación a la función renal, se encontró una creatinina promedio inicial de 0.76 mg% (± 0.41) y la depuración, por método indirecto con fórmula de Schwartz de 41.7ml/ min / 1.73/m2, que muestran una velocidad de filtración disminuida.

Exámenes de función renal	Valor inicial
Creatinina sérica	0.76 mg/dl (± 0.41)
Depuración de creatinina	46ml/min/1.73 (± 28.11)
Examen general de orina	Proteinuria masiva 100%

Se solicitaron además, los siguientes estudios complementarios, los más relevantes:

Estudio	No. Pacientes	Porcentaje
Ultrasonido renal	14	53.84%
Ultrasonido transfontanelar	5	19.23
TORCH	24	92.30
Perfil tiroideo	4	15.38
Biopsia renal	20	76.92

Se realizó biopsia renal en 20 pacientes (76.92%), encontrando LGM en uno, PMD en 6, EMD en 3, HSF en 5 y SNF en 5 más. En el resto de los pacientes no se realizó biopsia porque las condiciones clínicas no lo permitieron en ese momento o porque se trasladaron a otra Institución. En los pacientes con EMD no se observó asociación con algún otro síndrome.

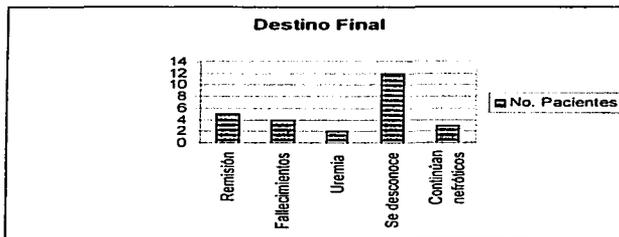


**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Respecto al tratamiento, seis pacientes recibieron prednisona a razón de 60mg/m²/día durante 1 mes y posteriormente a 40mg/m²/día en días alternos durante un mes más. De ellos, uno presentó LCM, 2 tuvieron PMD, 2 más tuvieron HSF y a uno no se le realizó biopsia. Hubo remisión sólo en un paciente con PMD y en el que no contaba con biopsia renal. Tres pacientes recibieron tratamiento con ciclosporina y prednisona en forma conjunta: 2 con HSF, y 1 con EMD. Los pacientes con HSF eran gemelos, recibieron prednisona 30mg/m²/día en días alternos por 6 meses y ciclosporina a 6mg/kg/día durante 18 meses. El paciente con EMD recibió ciclosporina a 6mg/kg/día y prednisona 30mg/m²/día en días alternos durante 1 mes, pero posteriormente no regresó a control por consulta externa. Ninguno de los tres pacientes que recibieron ciclosporina junto con prednisona remitió. Los pacientes con SNF no recibieron tratamiento. En este último grupo, uno falleció por sepsis, otro llegó a uremia terminal y se trasplantó. Tres más continuaron nefróticos, uno con disminución de la función renal y los otros dos no regresaron a control.

Lesión histopatológica	Prednisona	Pdn y CyA	Remisión	Sin remisión
Sin biopsia	1	—	1	—
LCM	1	—	—	1
PMD	2	0	1	1
EMD	—	1	—	1
HSF	2	2	0	4
TOTAL	6	3	2	7

Cinco pacientes tuvieron remisión del cuadro: el paciente que no contaba con biopsia renal y cuatro pacientes con PMD. En total fallecieron cuatro pacientes, todos por sepsis; de los cuales, uno tenía PMD, otro EMD, uno más tuvo SNF y el último paciente fue el portador de VIH. Dos pacientes desarrollaron uremia, uno con HSF y otro con SNF. Ambos fueron trasplantados y han tenido buena evolución, sin recurrencia de la enfermedad primaria. En once pacientes se desconoce la evolución final. Tres fueron trasladados a otro hospital y el resto no regresó a su control por consulta externa



DISCUSIÓN

El SNPA es una entidad que no se observa con frecuencia en pediatría. En nuestra revisión de 11 años, sólo se documentaron 26 casos, de los cuales, 50% correspondió a SNC y 50% a SNI.

Al igual que se reporta en la literatura, se encontró que las glomerulopatías primarias son la primera causa del SNPA.^{1,4} El pronóstico más favorable se observó en los pacientes que cursaban con lesiones de cambios mínimos o proliferación mesangial difusa, donde existió remisión espontánea en 4 casos. Como se ha descrito en estudios previos, nuestros pacientes con SNF no presentaron ninguna remisión y aquéllos con HSF no tuvieron mejoría del cuadro con tratamiento inmunosupresor.^{1,7} Un paciente presentó síndrome nefrótico secundario a infección por VIH. No hubo ningún caso de síndrome nefrótico congénito ni infantil asociado a otros síndromes clínicos.

De los 5 pacientes con síndrome nefrótico tipo finlandés, 4 iniciaron su padecimiento en los primeros 3 meses de edad. No fue posible averiguar si las madres cursaron con polihidramnios durante el embarazo, ni si al momento del nacimiento la placenta era grande. A pesar que la literatura menciona la asociación del SNF con prematurez y bajo peso al nacer; sólo encontramos peso bajo en un paciente. Ninguno fue prematuro. Tampoco se documentó antecedente familiar de la enfermedad.^{1,7,9,10} Uno de ellos cursó con hipotiroidismo. Este paciente evolucionó a uremia y se trasplantó. Hasta el momento, no ha habido recurrencia de la enfermedad.

El edema es el dato clínico más sobresaliente y constituye el principal motivo de consulta por parte de los padres. En nuestra serie, estuvo presente en 88% de los casos. Sin embargo, en tres pacientes no se documentó y el diagnóstico se sospechó al encontrar proteinuria masiva en el examen de orina. Pueden observarse otros signos y síntomas más inespecíficos, tales como oliguria, disuria, hematuria, diarrea, distensión abdominal, hiporexia. El examen de orina reveló proteinuria en todos los casos y en la mayoría el sedimento urinario fue patológico. La función renal se encontró alterada casi siempre al momento del diagnóstico. Este último dato nos confirma el mal pronóstico que por lo general se observa en el SNPA, ya que un gran porcentaje evolucionan a uremia.^{1,7}

Por lo tanto, es necesario tener presentes los posibles diagnósticos al ingresar a un niño menor de un año con proteinuria masiva, realizar una buena exploración física e interrogatorio y apoyarse además en estudios complementarios de laboratorio y gabinete. En nuestros pacientes, además de los exámenes iniciales, que incluían biometría hemática, urea, creatinina, electrolitos y albúmina sérica, triglicéridos, colesterol, inmunoglobulinas, fracciones del complemento y serología para investigar infecciones virales (TORCH); se solicitó ultrasonido renal y algunos otros estudios de gabinete que fueron necesarios en forma individual, según el caso. Sin embargo, el procedimiento más importante para establecer el diagnóstico indudablemente es la biopsia renal. En nuestra serie, se realizó biopsia a 19 pacientes. En el resto, sus condiciones clínicas no lo permitieron.^{6,7}

El curso clínico de nuestros pacientes fue similar a lo reportado en otras series. Las infecciones fueron frecuentes, reportándose infecciones de vías aéreas superiores, conjuntivitis, celulitis, diarreas por gérmenes como *Cryptosporidium* y *Campylobacter*, así como neumonía por *P. carinii* y peritonitis. Cuatro de ellos presentaron sepsis y fallecieron^{1-3, 7,10}

CONCLUSIONES

- El síndrome nefrótico del primer año es una patología poco común en pediatría
- No existe predominio de sexo
- Como en cualquier síndrome nefrótico, el signo cardinal es la proteinuria masiva y el edema es el signo más constante, principal motivo de consulta por parte de los familiares
- Las glomerulopatías primarias constituyen la principal etiología de este padecimiento
- Es necesaria la biopsia renal para establecer el diagnóstico histopatológico
- Existen casos esporádicos de remisión de la patología y por lo general se observan en el grupo de PMD
- Las infecciones constituyen la principal causa de hospitalizaciones y mortalidad
- Los pacientes con EMD, HSF y SNF tienen mal pronóstico, con evolución a falla renal terminal
- El trasplante renal constituye una excelente opción en estos pacientes y por lo general no se observa recurrencia de la enfermedad en pacientes con SNF.
- Existe un alto porcentaje de deserción de los pacientes en su seguimiento, por lo que es necesario concientizar a los familiares sobre la importancia de vigilar su curso clínico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- T. Martín Barrat, Ellis D Avner, William E. Harmon. Congenital nephritic syndrome. En: *Pediatric Nephrology* 4th edition, USA: Lippincott Williams & Wilkins
- 2.- Habib René: Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 347-53
- 3.- J.Rapola: Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1987; 441-446
- 4.-Tej K. Mattoo, Abdul M. Al-Sowailem: Nephrotic syndrome in 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 16-18
- 5.- Comité de expertos en Nefrología: Síndrome nefrótico en niños. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2000; 57: 522-36
- 6.- B.S. Kaplan, M.B., B.Ch.: The nephritic syndrome in the first year of life: Is a pathologic classification possible?. *J Pediatr* 1974; 85: 615-21
- 7.- Mary B. Garza, Martha Guttenberg, Bernard S. Kaplan: Nephrotic syndrome at 5 months: no definitive treatment or complications for 12 years. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 604-6
- 8.- John D. Mahan, M.D., S. Michael Mauer: Congenital nephrotic syndrome: Evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr* 1984; 105: 549-57
- 9.- Arno Fuchshuber, Patrick Niaudet, Oliver Gribouval: Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: linkage to the locus in a non-Finnish population. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 135-138.
- 10.- Christer Holmberg, Marjatta Antikainen, Kai Rönnholm: Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 87-93.
- 11.- H.B Mendelsohn, M. Krauss: Familial early-onset nephrotic syndrome diffuse mesangial sclerosis. *Acta Paediatr Scand* (1982); 71: 753-758.
- 12.- A. Koziell, V.K. Iyer, N.E Moghul.: Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:185-89
- 13.- S.J. McTaggart, E. Algar, C.W. Chow, H.R. Powell: Clinical spectrum of Denys-Drash and Fraser syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 335-339
- 14.- L. Jadresic, J. Leake, I. Gordon: Clinicopathologic review of twelve children with nephropathy, Wilms tumor and genital abnormalities (Drash syndrome). *J Pediatr* 1990; 117: 717-25
- 15.- Allison A. Eddy, M.D., F.R.C.P., S. Michael Mauer, M.D.: Pseudohermaphroditism, glomerulopathy and Wilms tumor (Drash syndrome): Frequency in end-stage renal failure. *J Pediatr* 1985; 106: 584-587

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 16.- Romeo García-Torres, Gabriela Braun, Guillermo Ramón: Síndrome de Drash y sus variantes. Informe de 3 casos. Bol Med Hosp. Infant Mex 1992; 49: 372-9
- 17.- Olli Koskimies, Hannu Sariola: Clinical quiz. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 433-5
- 18.- Robert McDonald, MD; Jan Wiggelinkhizen: The nephrotic syndrome in very young infants. *Amer J Dis Child* 1971; 122: 507-12
- 19.- Ricardo Muñoz-Arizpe, Benjamín Romero Navarro, Rebeca Gómez-Chico: Síndrome nefrótico asociado a síndrome de inmunodeficiencia adquirida en niños. Bol Med Hosp Infant Mex 1992; 49: 600-4
- 20.- Gastón Zilleruel, MD (1995): Nefropatía por virus de inmunodeficiencia humana. *Clin Ped North Am* 6: 1381-6
- 21.- Edward Connor MD, Suresh Gupta MD, Anthony Minnefor MD: Acquired immunodeficiency syndrome-associated renal disease in children. *J Pediatr* 1988; 113:39-44
- 22.- José Strauss, Carolyn Abitbol, Gastón Zilleruelo: Renal Disease in children with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 625-630
- 23.- Bahman Shahin, M.D., Zoe L. Papadopoulou, M.D.: Congenital nephrotic syndrome associated with congenital toxoplasmosis. *J Pediatr* 1974; 85: 366-70
- 24.- Donald L. Batiksky, Shane Roy: Congenital nephrosis and neonatal cytomegalovirus infection: a clinical association. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 741-743
- 25.- Hoyer JR, Anderson CE (1981) Congenital nephrotic syndrome. *Clin Perinatol* 8:333-46
- 26.- Susan F., Massengill, MD: Infantile systemic lupus erythematosus with onset simulating congenital nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1994; 124: 27-31
- 27.- Kazuhiko Washizawa, Shinji Kasai: Ultrastructural alteration of glomerular anionic sites in nephrotic patients. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 1-5
- 28.- J.G.J Vande Walle: Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 283-93
- 29.- Karl S. Roth MD, Barbara H. Amaker, MD: Nephrotic syndrome: Pathogenesis and management. *Pediatr in Review*; 23: 237-48
- 30.- Mohamed Alaa Eldin Hassan Thabet: Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 559-66
- 31.- Robert H. McLean, MD, Baltimore, MD: Hypothyroidism in the congenital nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982; 101: 72-5
- 32.- Vimal Chandha, Uri S. Alon: Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol* 1999; 13: 209-11

