

Síndrome Nefrótico Idiopático na Criança. Evolução a Longo Prazo. Experiência da Unidade de Nefrologia Pediátrica

TERESA COSTA *, DULCE RAINHO **, CALDAS AFONSO *, HELENA JARDIM *, MATILDE BARREIRA *

* Serviço de Pediatria, H. S. João – Porto

** Serviço de Pediatria, H. S. Marcos – Braga

Resumo

Os autores apresentam um estudo retrospectivo de Síndrome Nefrótico Idiopático em crianças seguidas na consulta externa de Nefrologia Pediátrica, durante o período de Janeiro de 1980 a Outubro de 1996, com o objectivo de avaliar a casuística, a morbilidade, a mortalidade, a resposta à corticoterapia e a relação com achados histológicos nestes doentes.

Foram analisadas a distribuição por sexo, a idade média de início dos sintomas, as características do episódio inaugural, a histologia renal, a terapêutica efectuada e a resposta à mesma, bem como a evolução da doença.

No episódio inaugural, 83% dos doentes comportaram-se como corticossensíveis e 17% como corticorresistentes. Dos corticossensíveis, cerca de 34% apresentaram recidivas múltiplas e, destes, 39% comportaram-se como corticod dependentes. Não houve casos de corticorresistência secundária. Foi instituída outra terapêutica imunossupressora (ciclofosfamida, ciclosporina, clorambucil e vincristina), em 30% dos doentes, com remissão em cerca de 53%.

Todos os doentes que evoluíram para insuficiência renal terminal e transplant apresentaram resultados histológicos compatíveis com glomeruloesclerose focal e segmentar, glomerulonefrite membranosa e esclerose mesangial difusa e comportaram-se como corticorresistentes desde o início.

Palavras-Chave: Síndrome nefrótico idiopático; resposta à corticoterapia; histologia renal; prognóstico.

Summary

Idiopathic Nephrotic Syndrome. A Long-Term Follow-up

The authors present a retrospective study of the Idiopathic Nephrotic Syndrome in children followed in the out patient clinic of Pediatrics Nephrology, in the period from January 1980 to October 1996, with the purpose of evaluating the number of cases,

Correspondência: Teresa Costa

Rua Carlos Oliveira, 95 - 1.º D - 4465 S. Mamede de Infesta - Tel. (02) 953 96 88 ou Departamento de Pediatria - Hospital de S. João - Alameda Prof. Hernani Monteiro - 4200 Porto - Tel. (02) 52 71 51 / 61

Entregue para publicação em 10/11/97.

Aceite para publicação em 09/10/98.

the morbidity, the mortality, the response to initial corticosteroid treatment, and the relation with histologic findings in these patients.

Distribution by sex, the beginning symptoms average age, the starting episode characteristics, the renal histology, the therapeutics carried out, as well as the evolution of the disease have been analyzed.

In the first episode, 83% of the patients behaved as steroid responsive. From these, about 34% presented frequent relapses and from these last, 39% behaved as steroid dependent.

There have been no cases of secondary steroid resistance. In 30% of the patients, treatment with immunosuppressive agents (cyclophosphamide, cyclosporine, chlorambucil, vincristine), was set with a remission percentage of about 53%.

All the patients that have evolved to end-stage renal disease and transplant presented histologic results compatible with focal and segmental glomerulosclerosis, membranous glomerulonephritis and behaved as steroid resistant from the beginning.

Key-Words: Idiopathic nephrotic syndrome, response to corticosteroid treatment, renal histology, prognosis.

Introdução

O síndrome nefrótico é caracterizado por perda proteica urinária importante (> 40 mg/m²h), hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia.

Apesar do síndrome poder resultar de causas variáveis subjacentes (síndrome nefrótico secundário), a maioria das crianças apresenta uma forma primária ou idiopática de nefrose, sem qualquer etiologia identificável, caracteristicamente associada a alterações histológicas mínimas nos glomérulos (síndrome nefrótico de lesões mínimas) e que responde ao tratamento com corticosteroides. A correlação entre síndrome nefrótico de lesões mínimas e resposta à corticoterapia tem-se manifestado tão elevada em todas as séries publicadas que, na ausência de factores de risco para outras formas histológicas, a biópsia renal é, em geral, dispensada em crianças corticossensíveis, podendo-se assumir, com um certo grau de confiança, a presença de lesões mínimas⁽¹⁻⁶⁾.

A experiência demonstrou também que doentes com síndrome nefrótico idiopático e proliferação mesangial difusa ou glomeruloesclerose focal e segmentar são frequentemente resistentes à corticoterapia e têm tendência à progressão para insuficiência renal. No entanto, um número considerável destes doentes respondem ao tratamento com corticosteroides, havendo ainda um pequeno número de crianças com síndrome nefrótico de lesões mínimas que se comportam como corticorresistentes e têm pior prognóstico^(2, 3, 7). Já que as características histopatológicas não são identificadas em grande número de crianças com síndrome nefrótico idiopático, porque não é efectuada biópsia renal, parece mais apropriado classificar estes doentes como corticossensíveis e corticorresistentes, conforme a resposta à terapêutica. O grupo de crianças corticorresistentes é mais heterogéneo, com respostas variáveis a terapêuticas alternativas e muitas vezes com mau prognóstico (maior morbidade e mortalidade)^(2, 3, 8).

A resposta à corticoterapia no episódio inaugural parece assim constituir um factor de prognóstico mais fiável do que as características histológicas⁽¹⁻⁵⁾.

O objectivo deste trabalho é avaliar a casuística de síndrome nefrótico idiopático (sua morbidade, mortalidade, resposta à corticoterapia e relação com achados histológicos) em crianças seguidas na consulta externa de Nefrologia Pediátrica do H. S. João, durante um período de 16 anos.

Material e Métodos

Foi feito o estudo retrospectivo de todos os processos clínicos das crianças admitidas com o diagnóstico de Síndrome Nefrótico Idiopático, no período entre Janeiro de 1980 e Outubro de 1996.

Os critérios de diagnóstico foram: edema; valor de albumina sérica < 25 g/l; proteinúria > 40 mg/m²/h ou relação proteína / creatinina > 200 (mg/mmol) – segundo definição da «British Association for Pediatric Nephrology and Research Unit»⁽²⁾ – tendo sido excluída qualquer causa secundária de proteinúria nefrótica. Foram também excluídos os casos de síndrome nefrótico congénito ou infantil (manifestação no primeiro ano de vida).

A avaliação foi feita com base na análise dos seguintes parâmetros:

- sexo
- idade de início dos sintomas
- antecedentes pessoais e familiares
- histologia renal (quando efectuada biópsia renal)
- terapêutica efectuada / classificação quanto à resposta à terapêutica
- evolução da doença

Para melhor e mais objectivamente fazer a classificação destes doentes, segundo a resposta à corticoterapia, foram adoptadas as seguintes definições, preconizadas pela «British Association for Pediatric Nephrology and Research Unit»⁽²⁾.

Remissão – Excreção urinária de proteínas < 4 mg/h/m², durante três dias consecutivos

Recidiva – Excreção urinária de proteínas > 40 mg/h/m², durante três dias consecutivos, estando previamente em remissão

Recidivas múltiplas – Duas ou mais recidivas em seis meses após resposta inicial ou quatro ou mais recidivas em doze meses

Corticodpendência – Duas recidivas consecutivas durante corticoterapia ou até catorze dias após interrupção do tratamento.

Corticorresistência – Ausência de resposta após quatro semanas de tratamento com prednisolona (60 mg/m²/dia)

Resultados

Sexo, idade, antecedentes

Foram avaliadas 64 crianças, 44 (69%) do sexo masculino e 20 (31%) do sexo feminino, correspondendo a uma relação sexo masculino / sexo feminino de 2,2 / 1.

O tempo de seguimento médio destas crianças foi de 4,7 anos, sendo o tempo de observação mínimo de três meses e o máximo de doze anos.

A idade média de início dos sintomas foi de 5,2 anos (de 14 meses a 12 anos).

Dos antecedentes familiares, realçam-se os casos de três crianças com pai e/ou mãe com história de litíase renal e dois casos em que a um irmão tinha sido também diagnosticado síndrome nefrótico idiopático (glomeruloesclerose focal e segmentar).

Nos antecedentes pessoais, apenas seis doentes apresentavam história de atopia (asma brônquica e/ou eczema atópico).

Terapêutica instituída e resposta à mesma

Em todos os casos foi instituído um ciclo inicial de corticoterapia – prednisolona, 60 mg/m²/dia (máximo de 80 mg/dia), durante quatro semanas, com redução na dose nas quatro semanas seguintes (40 mg/m²/dia, em dias alternados).

No episódio inaugural, 53 crianças (cerca de 83%) foram corticossensíveis e 11 comportaram-se como corticorresistentes (cerca de 17%).

Na evolução, das 53 crianças corticossensíveis no episódio inaugural, 18 (34%) apresentaram recidivas múltiplas e destas, 7 (39%) manifestaram corticodependência.

Não ocorreu nenhum caso de corticorresistência secundária.

Histologia renal

Vinte e cinco (39%) das crianças estudadas foram submetidas a biópsia renal com os seguintes resultados:

- Síndrome nefrótico de lesões mínimas (SNLM) – 16 casos
- Glomerulosclerose focal e segmentar (GEFS) – 4 casos
- Glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa (GPMD) – 3 casos
- Glomerulonefrite membranosa (GM) – 1 caso
- Esclerose mesangial difusa (EMD) – 1 caso

Resposta à terapêutica / Histologia renal

O Quadro I pretende relacionar as características histológicas encontradas e a resposta à terapêutica.

QUADRO I
Resposta à terapêutica e histologia renal

	C S	R M	C D	C R
SNLM	5	3	5	3
GEFS	–	–	–	4
GPMD	1	–	–	2
GM	–	–	–	1
EMD	–	–	–	1

SNLM – Síndrome nefrótica de lesões mínimas
GEFS – Glomerulosclerose focal e segmentar
GPMD – Glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa
GM – Glomerulonefrite membranosa
EMD – Esclerose mesangial difusa
CS – Corticossensíveis
RM – Recidivas múltiplas
CD – Corticodependentes
CR – Corticorresistentes

Assim, dos 16 casos de SNLM, cinco comportaram-se como corticossensíveis, cinco como corticodependentes, três apresentaram recidivas múltiplas (mas não

manifestaram corticodependência) e três foram corticorresistentes desde o início.

As quatro crianças que apresentaram achados histológicos compatíveis com GEFS e as crianças com GM e EMD comportaram-se como corticorresistentes desde o início.

Duas das crianças com GPMD também manifestaram corticorresistência e a terceira corticossensibilidade, entrando em remissão.

Evolução

Foi instituída outra terapêutica imunossupressora em 19 crianças (30% do total), ou seja, em todas as crianças corticorresistentes e todas as corticodependentes e, ainda, a uma criança com recidivas múltiplas.

Os fármacos utilizados foram ciclofosfamida (3 mg/kg/dia durante oito semanas), ciclosporina (5 mg/kg/dia, durante doze meses), clorambucil e vincristina (1,5 mg/m²/semana e.v., durante seis a oito semanas).

Na evolução, das 16 crianças com SNLM, treze entraram em remissão, duas mantiveram proteinúria persistente, não nefrótica (uma criança corticorresistente e uma corticodependente no episódio inaugural) e, por último, um doente faleceu, por intercorrência infecciosa.

As 11 crianças que apresentaram recidivas múltiplas, mas sem corticodependência, evoluíram para remissão, mantendo-se quatro destas, actualmente, sob corticoterapia (baixas doses). Foi efectuada biópsia renal a três crianças deste grupo – todas com padrão de SNLM – e foi instituída outra terapêutica imunossupressora em apenas uma.

No Quadro II resume-se a evolução de acordo com a resposta à terapêutica e também com os achados de histologia renal nos doentes submetidos a biópsia.

QUADRO II
Evolução e resposta à terapêutica

	Recidivas múltiplas (n=11)	Corticodependentes (n=7)	Corticorresistentes (n=11)
Remissão	11 (SNLM-3)	5 (SNLM-3)	4 SNLM - 2 GPMD - 1 GEFS - 1
Proteinúria persistente (função renal normal)	–	1 SNLM	3 SNLM - 1 GPMD - 1 GEFS - 1
Insuficiência renal terminal	–	–	4 GEFS - 2 EMD - 1 GM - 1
Morte	–	1 SNLM	

SNLM – Síndrome nefrótica de lesões mínimas
GPMD – Glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa
GEFS – Glomerulosclerose focal e segmentar
EMD – Esclerose mesangial difusa
GM – Glomerulonefrite membranosa

Das sete crianças que manifestaram corticodependência, cinco evoluíram para remissão e não fazem qualquer terapêutica actualmente; uma criança manteve proteinúria persistente (mantendo-se dependente para altas doses de corticosteroide), mas sem alterações da função renal. Uma criança faleceu por intercorrência infecciosa. A todas estas crianças foi instituída outra terapêutica imunossupressora.

Das 11 crianças que se comportaram como corticorresistentes desde o episódio inaugural, três mantiveram proteinúria persistente, com função renal preservada (uma com **SNLM**, uma com **GPMD** e uma com **GEFS**). Quatro destes doentes evoluíram para insuficiência renal terminal, tendo sido todos transplantados (um com **GM**, um com **EMD** e dois com **GEFS**). Em quatro destas crianças foi induzida remissão (duas com **SNLM**, uma com **GPMD** e uma com **GEFS**). Todas efectuaram tratamento alternativo com imunossupressores.

Assim, e resumidamente, da análise da evolução clínica destes doentes, a longo prazo verificou-se:

- quatro crianças mantiveram proteinúria persistente, mas com função renal preservada (dois casos de **SNLM**; um caso de **GEFS**; um caso de **GPMD**);
- quatro casos evoluíram para insuficiência renal terminal e foram submetidos a transplante renal (um caso de **GM**; um caso de **EMD** e dois casos de **GEFS**);
- uma criança faleceu por complicação infecciosa;
- em todas as outras crianças foi obtida remissão.

Discussão e Conclusões

No estudo apresentado, a relação sexo masculino / sexo feminino encontrada (2,1:1), assim como a idade média de início dos sintomas (5,2 anos) foram sensivelmente sobreponíveis às referidas em outros trabalhos publicados (2, 9, 10).

Em relação à resposta à terapêutica instituída no episódio inaugural – corticoterapia – os resultados estão também de acordo com o descrito na literatura, já que na nossa revisão, cerca de 83% das crianças apresentaram corticossensibilidade desde o início (2, 3, 8-10).

Destes doentes, aproximadamente 66% entraram em remissão logo após o episódio inaugural e cerca de 34% apresentaram recidivas múltiplas. Destes, 39% comportaram-se como corticodependentes.

Em comparação com outros autores, o número de crianças corticossensíveis que entraram em remissão logo desde o início da doença é consideravelmente superior na nossa série, o que pode ser talvez explicado pelo curto

espaço de tempo de seguimento de algumas destas crianças (2, 3, 8, 9). De realçar também o facto de não ter havido, até ao momento, nenhum caso de corticorresistência secundária.

A análise conjunta dos resultados da histologia renal, da resposta à terapêutica e evolução da doença, encontrados no presente estudo, permite-nos também concluir que as características histopatológicas renais não são o determinante principal na evolução da doença. Com efeito, pudemos observar que, apesar da correlação estabelecida entre **SNLM** e boa evolução da doença (baixa mortalidade e morbidade) aceite pela maioria dos autores, também os nossos resultados apontam para que a resposta à corticoterapia no episódio inaugural seja um factor de prognóstico mais fiável do que os achados histopatológicos renais encontrados quando efectuada biópsia renal (1-6, 8, 11, 12).

Por outro lado, no presente estudo, todos os doentes que evoluíram para insuficiência renal terminal e transplante renal apresentaram resultados histológicos compatíveis com **GEPS**, **GM** e **EMD**, comportando-se também como corticorresistentes iniciais.

O maior avanço no tratamento de Síndrome Nefrótico Idiopático na criança ocorreu com a introdução da corticoterapia que se descobriu empiricamente que induzia remissão na maioria das crianças. Igualmente importante foi a introdução da biópsia renal que permitiu a classificação histopatológica destes doentes.

Em conclusão, os resultados permitem confirmar que a resposta à corticoterapia no episódio inaugural tem um maior valor preditivo de prognóstico que as características histológicas encontradas na biópsia inicial. Portanto, dois tipos de nefrose podem ser descritos de acordo com a resposta aos corticosteroides: aquela que responde a este tratamento, em que a proteinúria rapidamente reverte e aquela corticorresistente, em que a proteinúria nefrótica persiste, apesar do tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Schnaper, H. W., MD: **Primary Nephrotic Syndrome of Childhood**. *Curr Opin Pediatr* 1996, 8: 141-7.
2. British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians: **Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome**. *Arch Dis Child* 1994, 70: 151-7.
3. Niaudet, P., MD: **Nephrotic Syndrome in Children**. *Curr Opin in Pediatr* 1993, 5: 174-9.
4. Schnaper, H. W.; Robson, A. M.: **Nephrotic syndrome: minimal change disease, focal glomerulosclerosis and related disorders**. In *Disease of the Kidney*, edn 5. Edited by Schrier R W, Gottschalk C. W. Boston: Little, Brown and Co.. 1992, 1731-84.
5. Primack, W. A.; Schulman, S. L.; Kaplan, B. S.: **An analysis of the approach to management of childhood nephrotic syndrome by pediatric nephrologists**. *Am J Kidney Dis* 1994, 23: 524-7.

6. Nash, M. A.; Edelman, C. M.; Bernstein, J.; Barnett, H. L.: **The nephrotic syndrome.** In: Edelman, C. M., ed. *Pediatric Kidney disease.* 2nd Ed. Boston: Little Brown 1992, 1247-66.
7. International Study of Kidney Disease in Children. **The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change from initial response to prednisolone.** *J Pediatr* 1981, 98: 561-4.
8. **Prognosis of Children with Nephrotic Syndrome.** *Pediatr Rev* 1990, 12: 132.
9. Kelsch, R. C., MD; Sedman, A. B., MD: **Nephrotic Syndrome.** *Pediatric in Rev* 1993, 14: 30-9.
10. **Nephrotic Syndrome.** In: Beharman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson – Textbook of Pediatrics.* 15th Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1500-2.
11. Moxey-Mims, M. M.; Stapleton, F. V.; Feld, L. G.: **Applying decision analysis to management of adolescent idiopathic nephrotic syndrome.** *Pediatr Nephrol* 1994, 8: 660-4.
12. Ichikawa, I; Fogo, A.: **Focal segmental glomerulosclerosis.** *Pediatr Nephrol* 1996, 10: 374-91.