

## Síndrome Nefrótico del Lactante: Presentación de caso clínico

### Nephrotic Infant Syndrome: Clinical Case Report

Karen Stephanie Rodriguez Ochoa\*, Rubén Galeas\*\*

#### RESUMEN

El síndrome nefrótico se define por proteinuria de rango nefrótico (40 mg/m<sup>2</sup>/hora o relación proteína/creatinina de orina 200 mg/ml o 3+ proteína en tira reactiva de orina), hipoalbuminemia (25 g/L) y edema. El presente caso clínico se centra en la clasificación, epidemiología, fisiopatología, estrategia de manejo y pronóstico del síndrome nefrótico exclusivo del lactante, como etiología los más frecuentes asociados son mutaciones en genes que codifican las proteínas reguladoras y estructurales de la barrera de filtración glomerular. Estas mutaciones han sido identificadas en: NPHS1, NHPS2, WTI, LAMB2, mediante Biopsia Renal la lesión histológica más frecuente es la Glomerulonefritis mesangial difusa proliferativa con esclerosis, suele ser de mal pronóstico y con tendencia a fallo de tratamiento o cortico-resistencia terminando en falla renal y diálisis. Se presenta paciente femenina lactante mayor de 17 meses de edad, sin antecedentes durante el periodo perinatal, con síntomas característicos de síndrome nefrótico, a su corta edad, sin antecedentes infecciosos, presentando relación proteína/creatinina en orina positiva, llamando la atención los resultados de biopsia renal de la misma, ya que se sale de las lesiones histológicas más frecuentes a esta edad.

#### PALABRAS CLAVES

Síndrome Nefrótico, lactante, proteinuria.

\*Residente de 3er año Postgrado de Pediatría, UNAH-VS

\*\*Nefrólogo Pediatra, HNMCRIHSS

Dirigir correspondencia a: key\_ro8a@hotmail.com

Recibido: 18 de enero de 2019 Aprobado: 20 de Febrero de 2019

#### ABSTRACT

Nephrotic syndrome is defined by nephrotic-range proteinuria (40 mg/m<sup>2</sup>/hour or protein/refining ratio of urine 200 mg/ml or 3+ protein in urine test strip), hypoalbuminemia (25 g/L) and edema. In this clinical case it focuses on the classification, epidemiology, pathophysiology, management strategies and prognosis of infant-exclusive nephrotic syndrome as etiology the most common associated with mutations in genes that encode proteins regulators and structural regulations of the glomerular filtration barrier. These mutations have been identified in: NPHS1, NHPS2, WTI, LAMB2, in Renal Biopsy the most common histological injury is diffuse mesangial Glomerulonephritis proliferative with sclerosis, usually poor prognosis and prone to treatment failure, leading to kidney failure and dialysis.

A female Infant patient 17 months of age, with no history during the perinatal period, with characteristic symptoms of nephrotic syndrome, at a young age, without infectious history, presenting protein/creatinine in urine positive, drawing attention to the results of renal biopsy of the same, as it comes out of the most frequent histological lesions at this age.

#### KEYWORDS

Nephrotic Syndrome, Infant, proteinuria.

#### INTRODUCCIÓN

El Síndrome Nefrótico (SN) es una enfermedad crónica común de la infancia caracterizada por proteinuria, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edema. La nefrosis se presume que fue de inicio posnatal, sin antecedentes prenatales o polihidramnios. Sin antecedentes familiares

de problemas renales. El síndrome nefrótico congénito (SNC) (edad al inicio de la enfermedad 0-3 meses) y el síndrome nefrótico del lactante (SNL) (edad al inicio de la enfermedad de 4 a 24 meses) se asocian más comúnmente con mutaciones en genes que codifican las proteínas estructurales y reguladoras de la membrana glomerular o al podocito, aunque rara vez puede ser ocasionado por infecciones. Se ha reportado ser 4.7 por cada 100,000 niños de acuerdo a etnicidad y localización geográfica <sup>(1,2)</sup>.

El pronóstico del síndrome nefrótico que se presenta en el primer año de vida depende del diagnóstico, pero la edad de presentación es un fuerte indicador de probabilidad de progresión a insuficiencia renal terminal, los lactantes tienen resultados peores que niños mayores. El SN en el primer año de vida puede ser de naturaleza primaria, como el tipo finlandés; o secundaria a infecciones e intoxicaciones, como citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis y exposición al mercurio <sup>(3)</sup>.

Los corticosteroides y otros medicamentos inmunosupresores son el pilar del tratamiento; sin embargo, en pacientes con defectos genéticos que afectan a la integridad estructural y funcional de la barrera de filtración glomerular se sabe generalmente que los tratamientos inmunosupresores son ineficaces <sup>(4)</sup>. Estos pacientes están en riesgo de efectos secundarios debido a tratamientos inmunosupresores innecesarios <sup>(5)</sup>. En consecuencia, la importancia del diagnóstico genético en pacientes con SNL no puede ser subestimada. Se han identificado mutaciones en varios genes en pacientes con SNC e SNL, pero la mayoría de los pacientes tienen mutaciones en uno de los cuatro genes específicos NPHS1, NPHS2, WT1 y LAMB2. Las mutaciones genéticas en la estructura y función de los podocitos resultan en disfunción renal. Algunos de los desórdenes genéticos incluyen los genes que codifican a NPHS1 y NPHS2. Finalmente, WT1 y LAMB2 son responsables de la disfunción de la filtración glomerular llevando a las podocitopatías progresivas más severas <sup>(4)</sup>.

Se notificaron mutaciones en uno de estos cuatro genes en el 66 % de todos los casos de SNC y

SNL. Se ha reportado que el pronóstico a largo plazo es pobre en SNC y en SNI asociado con WT1 y LAMB2. En estos grupos, la enfermedad renal en fase terminal puede presentarse desde el nacimiento y enmascarar los síntomas nefróticos. La mortalidad en ambos genes WT1 y LAMB2 fue de 100% a 2 años. Las indicaciones para realizar exámenes genéticos son: Síndrome Nefrótico Congénito, SN del lactante, historia familiar de Síndrome Nefrótico y múltiples manifestaciones extra renales <sup>(6)</sup>.

La evaluación del SN en su primera manifestación debe incluir las siguientes investigaciones: Uro análisis y microscopia de la orina, relación proteína creatinina en una muestra de orina al azar, electrolitos séricos, albúmina, función renal, hemograma completo, colesterol, C3, C4, ANA, anti-DNA, Si ANA es (+) : ANCA e inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) ASO, TORCH, VDRL, Hepatitis B y C. Diagnóstico histopatológico, biopsia renal, en su mayoría de muy mal pronóstico, presentando Glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa con esclerosis, los casos de remisión espontánea son raros, y los cambios histológicos que se han descrito incluyen lesión de cambios mínimos, glomerulosclerosis segmentaria focal y enfermedad microquística, siendo indicaciones tempranas de biopsia renal en niños: edad menores de 1 año o mayores de 12 años, elevación persistente de creatinina sérica, hipocomplementemia, hematuria macroscópica, infección con VIH, Tuberculosis o Hepatitis B y C, corticorresistencia <sup>(7,8)</sup>.

El manejo es de apoyo en primera instancia con infusiones de albúmina, estricto control de equilibrio de fluidos y tratamiento de la sepsis. También se utilizan medicamentos que disminuyen proteinuria. Sin embargo, la mayoría de los lactantes tienden a progresar a Insuficiencia Renal Crónica y requieren terapia de reemplazo renal. En algunos casos esta descrita la resolución espontánea de la enfermedad en lactantes, con interrupción de los medicamentos y función renal normal.

Síndrome nefrótico causada por mutaciones genéticas pueden ser sensibles

a inmunomoduladores o de quimioterapia. La ciclosporina puede ejercer efectos antiproteinúricos mediante el bloqueo de la calcineurina mediada por desfosforilación de sinaptopodina, lo que lleva a la estabilización del citoesqueleto de actina. La respuesta al tratamiento, incluso si es sólo una respuesta parcial, podría prevenir o retrasar la progresión a enfermedad renal terminal que requiere diálisis y trasplante <sup>(9)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 17 meses de edad, procedente de San Pedro Sula, Cortés, la cual fue llevada al área de emergencia pediátrica del Hospital Nacional Mario Catarino Rivas, con historia de presentar edema palpebral y facial, 4 días de evolución de predominio matutino, el cual iba resolviendo en el transcurso del día, posteriormente madre nota edema a nivel abdominal y de miembros inferiores, disminución de volumen miccional, niega fiebre u otra sintomatología, se ingresa para realizar estudios laboratoriales.

La madre niega antecedentes personales y familiares relevantes a dicha patología, recibió sus controles prenatales sin anormalidades.

Paciente nace vía vaginal, producto femenino, único, vivo, cefálico, sin complicaciones con APGAR 8 y 9 al 1er y 5to minuto, se dio en alojamiento conjunto, alimentada con lactancia materna, crecimiento y desarrollo normal, con esquema de vacunación completo para la edad.

Al examen físico paciente luce edematosa, Peso: 11.46 kg Talla: 81 cm

SC: 0.54 m2 Diuresis: 2.6 cc/kg/hr

Edema palpebral, facial, abdominal y de miembros inferiores con signo de fóvea positiva ++, abdomen con leve distensión secundario a edema, blando depresible, no doloroso, no presencia de masas ni visceromegalias, ruidos intestinales normales, presentando cifras tensionales elevadas para su edad P/A: 120/80, por lo cual se le indico Enalapril 2.5 mg VO cada día, resultados de EGO: Proteínas +++, sangre oculta: trazas, eritrocitos: 1 a 5 x campo,

leucocitos: 1 a 5 x campo, cilindro granuloso grueso: 0-1 x campo, cilindro granuloso fino: 0-2 x campo, resto en parámetros normales, con relación proteína/creatinina de orina mayor de 200 mg/ml, hemograma: WBC: 5, 800, GRAN: 23.3% LYMPH: 69.8% HB: 12.9 HTC:40.9 PLT: 869, 000 Hepatitis B y C: negativo, VDRL: NR, VIH: negativo, TORCH: negativo Química Sanguínea: BUN: 9, CREA: 0.26, Proteínas totales: 4.21, Albumina: 2.0, Colesterol Total: 302, LDL: 204.4, Triglicéridos: 238, Ácido Úrico: 3.6 Complementos: C3: 152(84-174), C4: 26 (12-40)

Biopsia Renal: Lesión de cambios mínimos, sin fibrosis intersticial, ni atrofia tubular. Estudios de inmunofluorescencia: IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, NEGATIVOS. Por lo que se le indica corticoterapia con Prednisona oral en dosis de 60mg/m2/día durante 6 semanas, continuo manejo con enalapril y durante su estancia hospitalaria requirió 3 dosis de albúmina humana al 25%.

Exámenes genéticos: no disponibles en nuestro centro.

## DISCUSIÓN

El Síndrome Nefrótico del Lactante es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por proteinuria masiva, hipoalbuminemia y edema. El diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas, histología y una mayor disponibilidad de investigaciones genéticas. La progresión clínica es variable, y aunque la mayoría de los pacientes progresan a Insuficiencia

Renal Terminal, hay informes en la literatura de pacientes bien controlados con medicamentos que reducen la proteinuria solos. Sin embargo, estos pacientes generalmente recaen cuando se reducen sus medicamentos <sup>(1)</sup>.

En este caso se trata de una lactante de 17 meses, con datos clínicos y laboratoriales de síndrome nefrótico, debutante sin antecedentes previos, no había antecedentes de consanguinidad u otros hermanos afectados, no datos infecciosos, que comenzó posnatalmente y requirió reemplazo regular de albúmina del 25%, Los casos de remisión

espontánea son raros, y los cambios histológicos que se han descrito incluyen un cambio mínimo, glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa, glomerulosclerosis segmentaria focal y enfermedad microquística, afortunadamente en este caso nuestra paciente no presentó el cambio histológico más común y con mal pronóstico que se presenta en esta etapa de la vida la cual es glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa, en cambio presentó Lesión de cambios mínimos por el cual se le indicó corticoterapia de acuerdo a la ISKDC<sup>(8)</sup>.

Se sabe que las mutaciones en cuatro genes principales (NPHS1, NPHS2, WT1 y LAM) representan hasta el 70% de la enfermedad. Las mutaciones en NPHS1, NPHS2 y LAM conducen a la interrupción de la arquitectura y estabilidad de los podocitos, mientras que las mutaciones del WT1 interrumpen el desarrollo glomerular. El pronóstico de los niños afectados es pobre, con una progresión a la Insuficiencia Renal Terminal. Los factores asociados con una tasa de disminución más lenta son la edad avanzada en la presentación y las mutaciones NPHS2. A pesar de ser estos estudios un pilar diagnóstico en este caso no se realizan en nuestro centro hospitalario, desconociendo en este momento el gen afectado y el pronóstico específico de la paciente, con el fin de proporcionar el mejor seguimiento y resultado posible<sup>(10)</sup>.

Las pacientes femeninas con mutaciones NPHS1 y con mutaciones NPHS1 que afectan a la transmembrana o a los dominios intracelulares de la nefrina se asociaron con una supervivencia más prolongada. En pacientes nefróticos de <1 año de edad, los médicos deben hacer todo lo posible para identificar la anomalía genética subyacente, lo que puede facilitar la predicción de pronóstico, tratamiento racional y asesoramiento genético adecuado<sup>(7)</sup>.

La resistencia a los esteroides sigue siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo futuro de la Enfermedad Renal Crónica. Aunque hay efectos secundarios significativos del uso crónico de esteroides y medicamentos ahorradores de esteroides, tratamientos actuales son razonablemente exitosos en inducir la

remisión de la enfermedad, aunque aún quedan muchas preguntas en cuanto a la variabilidad individual en respuesta a diferentes tratamientos, y cuáles son los desencadenantes específicos que provocan la recaída. Es necesario seguir trabajando para aclarar los protocolos de dosificación y duración de los inhibidores de la calcineurina, el micofenolato mofetilo y las terapias de rituximab. Por último, es necesario desarrollar nuevas terapias para el tratamiento de la enfermedad resistente a los esteroides.

Este caso clínico describe lo que actualmente se conoce sobre el Síndrome Nefrótico del lactante, específico en este grupo etario, ya que conlleva un abordaje diferente al de la edad pediátrica, así como la comprensión actual de cómo la causa subyacente influye en las estrategias de manejo y los resultados generales de la enfermedad (3).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mallory L. Downie, Claire Gallibois, Rulan S. Parekh & Damien G. Noone, Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management, Paediatrics and International Child Health, 2017, 37:4, 248-258, DOI: 10.1080/20469047.2017.1374003
2. Onur Cil & Nesrin Besbas & Ali Duzova & Rezan Topaloglu & Amira Peco-Antić & Emine Korkmaz & Fatih Ozaltin, Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome, Pediatric Nephrology, 2015, DOI 10.1007/s00467-015-3058-x
3. Bernward G., Hinkes, M.D., Bettina Mucha, Da, Christopher N. Vlangos, Ph.D., Rasheed Gbadegesin, M.D., F.A.A.P.A., Jinhong Liu, M.D., Katrin Hasselbacher, Daniela Hangan, M.D., Fatih Ozaltin, M.D., Martin Zenker, M.D., Friedhelm Hildebrandt, M.D., Nephrotic Syndrome in the First Year of Life: Two Thirds of Cases Are Caused by Mutations in 4 Genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2), Paediatric Nephrology Study Group, 119 (4):

907-919

4. Rasheed A. Gbadegesin, Michelle P. Winn and William E. Smoyer, Gbadegesin, R. A. Genetic testing in nephrotic syndrome —challenges and opportunities, *Rev. Nephrol. Advance*, 2013; doi:10.1038/nrneph.2012.286

5. Jon Jin Kim & Joanna Clothier & Neil J. Sebire & David V. Milford & Nadeem Moghal & Richard S. Trompeter, Nephrotic syndrome in infancy can spontaneously resolve Received, *Pediatr Nephrol* 2011, 26:1897–1901, DOI 10.1007/s00467-011-1911-0

6. Stephanie Dufek<sup>1</sup> & Elisa Ylinen<sup>2</sup> & Agnes Trautmann<sup>3</sup> & Harika Alpay<sup>4</sup> & Gema Ariceta<sup>5</sup> & Christoph Aufricht<sup>6</sup> & Justine Bacchetta<sup>7</sup> & Sevcan Bakkaloglu<sup>8</sup> & Aysun Bayazit<sup>9</sup> & Salim Caliskan<sup>10</sup> & Maria do Sameiro Faria<sup>11</sup> & IsmailDursun<sup>12</sup> & MesihaEkim<sup>13</sup> & AugustinaJankauskiene<sup>14</sup> & GünterKlaus<sup>15</sup> & FabioPaglialonga<sup>16</sup> & AndreaPasini<sup>17</sup> & Nikoleta Printza<sup>18</sup> & Valerie Said Conti<sup>19</sup> & Claus Peter Schmitt<sup>3</sup> & Constantinos Stefanidis<sup>20</sup> & Enrico Verrina<sup>21</sup> & Enrico Vidal<sup>22</sup> & Hazel Webb<sup>1</sup> & Argyroula Zampetoglou<sup>20</sup> & Alberto Edefonti<sup>16</sup> & Tuula Holta<sup>2</sup> & Rukshana Shroff<sup>1</sup> & On behalf of the ESPN Dialysis Working Group, Infants with congenital nephrotic síndrome have comparable outcomes to infants with other renal diseases, *Pediatric Nephrology* 2019 34:649–655 <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4122-0>

7. Sunil N. Jondhale<sup>1</sup> & Sushma U. Save<sup>1</sup> & Rahul G. Koppikar<sup>1</sup> & Sandeep B. Bavdekar, Auto-immune Thyroiditis in an Infant Masquerading as Congenital Nephrotic Syndrome, *The Indian Journal of Pediatrics*, 2019, 86(2):180–182, <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2766-1>

8. Olivera Marsenic & Ajla Wasti & Zonghin Yu & Kevin Couloures & Dwayne Henry & Martin Turman, Infant with gross hematuria and nephrotic syndrome: answers, *Pediatr Nephrol*, 2012, 27:565–569 DOI 10.1007/s00467-011-1968-9

9. Patrick Niaudet, El síndrome nefrótico congénito y síndrome nefrótico congénito infantil e infantil, *Revista Pediatrics*, 2004, 1(1), 89-96, doi: 10.1016 / j.nephro.2005.03.001

10. Baker, Elizabeth, An unusual case of nephrotic syndrome in a microcephalic infant: Answers, *Pediatric nephrology*, 2019, DOI: 10.1007/s00467-019-04261-3