

SÍNDROME NEFRÓTICO

O que há de novo desde o levantamento de 1988

M.G. SEVES, M. J. BRITO, S. LAMY, P.V. LUIZ, G. BASTOS, M. FALEIRO,
J. BATISTA, J. FERRA DE SOUSA

Serviço 2. Unidade de Nefrologia. Hospital de Dona Estefânia. Lisboa.

RESUMO

Os autores fazem a análise retrospectiva dos 53 novos casos de Síndrome Nefrótica (S.N.) seguidos na Consulta de Nefrologia, de Novembro de 1988 a Março de 1994, com o objectivo de avaliar alterações do padrão da doença em relação ao estudo feito anteriormente, em 1988. Foram estudados aspectos epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e evolutivos. Identificaram-se 44 casos de S.N. primário (83%) - dos quais 61.4% comportaram-se como cortico-sensíveis, 25% como cortico-dependentes e 13.6% como cortico-resistentes. Com S.N. secundário a infecção (8 casos - 15%), Lupus Eritematoso Sistémico (L.E.S.) e Amiloidose e 1 caso de S.N. congénito (2%). O elevado número de cortico-dependentes atribui-se a um maior rigor no diagnóstico da recaída e/ou a alterações do padrão de vida das crianças. Verificou-se também um reduzido número de altas, relacionado com atitudes mais prudentes que se vêm adoptando em relação à evolução da doença.

SUMMARY

Nephrotic Syndrome. What is new since the study of 1988.

The authors make a retrospective review of 53 new cases of Nephrotic Syndrome followed up in the Nephrology Unit from November 1988 to March 1994, bearing in mind the evaluation of casual changes of the disease standard regarding a previous study of 1988. Epidemiological, clinical, therapeutical and evolutionary aspects were studied. Forty-four cases of primary Nephrotic Syndrome (83%) were identified, 61.4% of which behaved as cortico-sensitive, 25% as cortico-dependent, and 13.6% as cortico-resistant; 8 cases (15%) of Nephrotic Syndrome secondary to infection, Systemic Lupus Erythematosus and Amyloidosis, and 1 case of congenital Nephrotic Syndrome (2%). The theory that the high number of cortico-dependant is, probably, related with a higher severity in the relapse diagnosis and/or changes in the children's standard of living is admissible. It was also observed that at present there is a lower number of hospital discharges, related to more careful attitudes adopted regarding the evolution of the disease.

INTRODUÇÃO

O Síndrome Nefrótico é ainda a glomerulopatia mais frequente depois da Glomerulonefrite Aguda^{1,2,3}.

Em geral na criança o S.N. caracteriza-se pela existência de alterações histológicas glomerulares mínimas, uma boa resposta à corticoterapia, recidivas após o episódio inaugural e um bom prognóstico a longo prazo. No entanto as recidivas frequentes, a evolução de alguns casos para a corticodependência e a inexistência, até à data, de um protocolo terapêutico ideal, fazem com que esta patologia se mantenha actual e continue a ser objec-

to de investigação e de novos ensaios terapêuticos^{2,4,5}.

Em 1988 foi feita uma análise retrospectiva de todos os casos de Síndrome Nefrótica inscritos na Consulta de Nefrologia do Hospital de Dona Estefânia. Foram então identificados 116 casos com este diagnóstico num período de 12 anos².

Na sequência desta análise é feita em meados de 1994, uma actualização com os novos casos de Síndrome Nefrótica entretanto diagnosticados, com o objectivo primordial de detectar eventuais alterações no padrão desta doença.

MATERIAL E MÉTODOS

No período decorrido entre Novembro de 1988 e Março de 1994 foram inscritos na Consulta de Nefrologia, 53 novos casos de Síndrome Nefrótica. Na análise destes casos utilizaram-se os parâmetros seleccionados para o levantamento de 1988: a idade do episódio inaugural, o sexo, a raça, a origem dos doentes, as manifestações clínicas iniciais, a terapêutica instituída e a resposta à mesma, a indicação e o resultado da biópsia renal e a evolução clínica.

Quanto às definições utilizaram-se as já adoptadas no estudo anterior (Quadro I)^{2,6-8}.

Quadro I - Síndrome Nefrótica Definições

Síndrome Nefrótica	proteinúria > 40 mg/m ² /h + albumina sérica < 2.5 g/dl
Cortico-sensibilidade	desaparecimento da proteinúria 4 semanas após a terapêutica com prednisolona a 60 mg/m ² /dia
Cortico-dependência	reaparecimento da proteinúria ao diminuir a dose da prednisolona ou no mês a seguir à suspensão
Cortico-resistência	ausência de resposta à corticoterapia na dose adequada após 4 semanas
Resposta à terapêutica	redução da proteinúria < 4 mg/m ² /h durante 3 dias consecutivos
Recaída	reaparecimento da proteinúria > 40 mg/m ² /h ou Albustix > ++ durante 3 dias consecutivos
Recaídas múltiplas	> 2 recaídas nos primeiros 6 M ou > 4 em qualquer período de 12 M
Remissão	desaparecimento dos sinais clínicos e alterações laboratoriais
Cura	ausência de sinais clínicos e alterações laboratoriais após 5 anos
Insuficiência Renal	D.F.G. < 80% utilizando a fórmula de Schwartz D.F.G. = K (comp)Pcr ⁷

Constituíram critérios para a realização de biópsia renal a existência de hematuria, insuficiência renal, hipertensão arterial, corticodependência, cortico-resistência, S.N. secundário e idade inferior a 1 ano ou superior a 10 anos^{6,9,10}.

RESULTADOS

Dos 53 doentes estudados, 88% (47) eram de raça branca e 69.8% (37) do sexo masculino, com uma relação entre os dois sexos de M:F = 2.1:1.

A idade em que ocorreu o episódio inaugural oscilou entre os 16 dias e os 13 anos, com uma maior incidência do grupo etário dos 2 aos 5 anos (54.7%) e uma idade média de 5 anos.

Relativamente à origem dos doentes, 19 (35.7%) foram enviados por outras instituições hospitalares, sendo 2 de países africanos de língua oficial portuguesa

(PALOP).

A manifestação clínica inicial mais frequente foi o edema - 96% dos casos; outras formas de apresentação foram a oligúria (20%), a hematuria macroscópica (14%) e a urina espumosa (4%).

A corticoterapia foi instituída *ab initio* em 48 (90.5%) doentes, dado os outros cinco casos terem sido reconhecidos desde o princípio como S.N. congénito¹ e S.N. secundário⁴. Embora o esquema inicial tenha sido o do ISKDC (60 mg/m²/dia - 4 semanas - em terapêutica contínua, seguida de 40 mg/m²/em dias alternados - 4 semanas)¹¹, na prática ao passar à terapêutica em dias alternados verificou-se não haver uniformidade na dose, duração e redução progressivas dos corticoides, quer no episódio inaugural, quer nas recidivas.

A clínica de apresentação e a evolução permitiram o diagnóstico de S.N. primário em 44 casos (Quadro II). Destes, 27 (61.4%) comportaram-se como corticossensíveis, 11 (25%) como corticodependentes e 6 (13.6%) como corticorresistentes.

Quadro II - Diagnóstico

Síndrome Nefrótica Primária	44
Corticossensíveis	27
Recaídas simples	15
Recaídas múltiplas	6
Crise única	6
Corticodependentes	11
Cortico-resistentes	6
Síndrome Nefrótica Secundária	8
Hepatite B	3
Sífilis	2
LED	1
Vírus Epstein-Barr	1
Amiloidose	1
Síndrome Nefrótica Congénita	1

Entre os corticodependentes (11 doentes) apenas 2 tinham sido enviados por hospitais distritais. Encontrou-se um predomínio do sexo masculino e uma idade média do diagnóstico de 4 anos e 9 meses (máximo de 11 anos e mínimo de 20 meses). A apresentação clínica foi típica em 7 das crianças (com idades compreendidas entre os 20 meses e os 4 anos) e as infecções respiratórias constituíram o factor precipitante das recaídas. Nas restantes 4 crianças, 2 tinham história de atopia e 2 cumpriam irregularmente os esquemas terapêuticos prescritos por má adesão familiar. Outro aspecto a ressaltar é o da cortico-dependência se ter manifestado logo no episódio inaugural em sete casos e nos restantes quatro após a primeira recaída.

No grupo que se comportou como cortico-resistente (6

doentes), verificou-se uma distribuição em relação ao sexo de M:F = 1:1, uma idade média do diagnóstico de 6 anos (máximo de 13 anos e mínimo de 20 meses) e uma evolução final mais desfavorável, com 1 doente actualmente em hemodiálise.

Com base na resposta à corticoterapia, 17 doentes foram submetidos ainda a terapêutica com ciclofosfamida (16 doentes na dose de 2 mg/Kg/dia durante 8 semanas ou até atingir em dose cumulativa 140 mg/Kg) e clorambucil (1 doente na dose de 0.2mg/Kg/dia durante 8 semanas). A evolução foi a que se regista no Quadro III.

Quadro III - Evolução após terapêutica com imunossuppressores

	NºCasos	Remissão		S/resposta	Biópsia
		Completa	Parcial		
SN Primário					
Cortico	2				LM
Resistente	4		1*		GNMP
					1**
Cortico	5			3***	GESF
Dependente	10		1		LM
					1***
Cortico					GNP
Sensível RM	1		1		LM
SN Secundário					
Amiloidose	1		1		Amiloidose
LED	1			1*	Nefrite
					Lúpica
Total	17	10	2		5

LM - Lesões mínimas

GNMP - Glomerulonefrite proliferativa mesangial

GESF - Glomerulonefrite segmentar e focal

GNP - Glomerulonefrite proliferativa

Sob o ponto de vista evolutivo, verificaram-se complicações durante o episódio inaugural em 5 doentes (9.4%): dois casos de hipertensão intracraniana benigna (com retinopatia hipertensiva em 1 doente), dois casos de abdómen agudo (1 por peritonite e 1 por adenite mesentérica) e ainda um caso de enteropatia exsudativa.

A biópsia renal foi efectuada em 15 doentes (28%) e a sua indicação e resultados constam do Quadro IV.

Na altura em que foi feita a análise dos casos clínicos, verificou-se que o tempo de controlo em Consulta de Nefrologia foi em média de 3 anos, com extremos entre os 6 meses e os 6 anos. Quando da última consulta, sob o ponto de vista clínico e laboratorial, 38 doentes encontravam-se em remissão, 6 em remissão sob terapêutica, 6 sob terapêutica e com proteinúria < 40 mg/m²/h; 1 em recaída, 1 em insuficiência renal terminal com débito de filtrado glomerular de 7.9 ml/min./1.73 m² e havia a registar 1 óbito (doente com S.N. congénito). Dos 53 doentes, 6 tinham sido transferidos para outros hospitais, pela idade, origem ou para iniciar hemodiálise e 2 tinham tido

Quadro 4 - Biópsia Renal (15 doentes)

Motivo	Diagnóstico histológico	Número
S.N. Primário		
Cortico-resistência	Lesões mínimas	2
6	GESF (a)	2
	GNMP (b)	1
	GNMP (c)	1
Cortico-dependência	Lesões mínimas	3
4	GNMP (b)	1
S.N. Secundário		
4	GNP endocapilar (d)	1
	GN extramembranosa	1
	Amiloidose	1
	Nefite lúpica	1
S.N. Congénito 1	Inconclusivas	1

(a) GESF - Glomerulosclerose focal e segmentar

(b) GNMP - Glomerulonefrite membrano-proliferativa

(c) GNMP - Glomerulonefrite proliferativa mesangial

(d) GNP - Glomerulonefrite proliferativa

alta da consulta.

DISCUSSÃO

Os dados obtidos são na generalidade sobreponíveis aos da revisão anterior e aos referidos na bibliografia em geral^{2,4,6,7,12-14}, sendo de assinalar:

- 1 - a incidência de nove casos por ano;
- 2 - a cortico-sensibilidade em 61.4% dos doentes com S.N. primário;
- 3 - o aumento do número de casos de S.N. primário cortico-dependente registados neste estudo (25%) comparativamente ao ano de 1988 (7.2%);
- 4 - uma ligeira diminuição do número de biópsias renais (28%), comparativamente ao estudo anterior (32%);
- 5 - o número reduzido de altas.

Em relação aos pontos 1 e 2 são aspectos que, na generalidade, não têm mostrado alterações ao longo dos anos^{1,2,4,5,7}.

Quanto ao ponto 3 há, aparentemente, um aumento do número de casos de corticoddependência que admitimos ser em parte, devido a um maior rigor no diagnóstico de recaída [6], que se define como o aparecimento de proteinúria, não esperando pela clínica, salvaguardando-se o período necessário para a resolução de eventuais proteinúrias transitórias associadas a patologia intercorrente^{6,15}. Este maior rigor no diagnóstico de recaída implica que alguns dos casos rotulados, no estudo anterior, de recaídas múltiplas por o diagnóstico de recaída só ter sido feito em presença da clínica, corresponderiam a cortico-dependentes.

Se tivermos em conta que o risco de infecções inter-

correntes, particularmente as respiratórias, é maior nas crianças mais jovens, e aumenta com a frequência de creches e infantários, com os grandes agregados familiares e a existência de irmãos, não será desprovido de lógica admitir que a modificação do padrão de vida das crianças possa, em alguns casos, concorrer para a dependência dos corticosteróides, uma vez que as infecções respiratórias constituem frequentemente um factor desencadeante das recaídas^{6,7,13,14,16,17}. Este argumento não passa de uma suposição, uma vez que dada a natureza do trabalho (estudo retrospectivo) não foi possível a realização de qualquer estudo epidemiológico.

De realçar, a idade e a precocidade da evolução para a corticoddependência, o que está de acordo com o descrito no S.N. primário⁹.

O contributo dos hospitais distritais neste grupo não foi marcante, dado apenas 2 doentes terem sido enviados para esclarecimento e orientação nesta unidade, após uma primeira abordagem terapêutica no hospital de origem.

O número de doentes submetido a biópsia renal, traduz a tendência para uma indicação cada vez mais restrita^{4,6,7,18} embora, em alguns destes casos a sua realização possa ainda ser contestada. De facto a maioria das crianças com S.N. responde à terapêutica com corticosteróides e apresenta apenas um padrão histológico de lesões mínimas (L.M.). Uma constelação de dados clínicos e laboratoriais permite a admissão de um diagnóstico provável de Síndrome Nefrótica de Lesões Mínimas (S.N.M.L.) e o início da terapêutica no episódio inaugural, sem necessidade de exames histológicos prévios [9,15]. Os critérios de biópsia renal devem basear-se essencialmente na evolução e resposta à terapêutica.

Nos casos em que existem factores de risco iniciais que indicam a realização de biópsia renal, dever-se-á ter presente o benefício daí resultante para o doente, tendo em conta que muitas das lesões são progressivas e a terapêutica específica é problemática^{10,15}.

O último ponto focado é o dos doentes com alta. O tempo de controlo ainda curto, 6 anos no máximo, é um elemento a ter em conta, mas não é o único. Actualmente há na nossa Consulta uma atitude de prudência quanto à alta por: ser possível a recaída na adolescência ou na vida adulta após um período de remissão longo^{4,6,7,17}; não existirem marcadores biológicos que permitam detectar a

actividade da doença nos períodos de remissão^{12,16}; e existir a preocupação quanto aos efeitos tardios das terapêuticas instituídas^{4,5,7,17,19}. Assim, a tendência é agora para protelar a alta definitiva, manter controlos diferidos de acordo com a evolução clínica e referenciar, posteriormente, estes doentes a uma consulta de Nefrologia de adultos.

BIBLIOGRAFIA

1. NIAUDET P: Nephrotic syndrome in children. *Current Opinion in Pediatrics* 1993; 5 (2): 174-179
2. BAPTISTA J, SILVA A, GARCIA C, SOUSA F, COELHO M, DUARTE JP: Síndrome Nefrótica em Pediatria. *Casística da Consulta de Nefrologia do Hospital D. Estefânia. Bol Clin H.C.L.* 1989; 46 (3-4): 47-52
3. BROYER M: La nephrose idiopathique de l'enfant et son traitement. *Arch Fr Pediatr* 1988; 45: 1-4
4. BRODEHL J: Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol* 1991; 35 (suppl. 1): 15-58
5. EHRICH JHH, BRODEHL J: Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-361
6. Consensus Statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. *Arch Dis Child* 1994; 70: 115-157
7. ROBSON WLM, LEUNG AKC: Nephrotic syndrome in childhood. *Advances in Pediatrics*. 1993; 40: 287-323
8. MENESSES RP, LAUDTHALER G: Étude retrospective de quatre-vingt-huit observations de nephroses corticossensibles de l'enfant. *Ann Pediatr*, 1986; 33: 177-182
9. KELSH RC, SEDMAN AB: Nephrotic Syndrome. *Pediatrics in Review*, 1993 Jan. 14 (1): 30-37
10. NIAUDET P: Relapsing nephrotic syndrome. *Current Paediatrics*, 1993, 3: 160-163
11. International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982; 101: 514-518
12. EDELMANN CM: *Pediatric Kidney Disease*. Little Brown and Company. 1st Ed. Boston, 1978: 695-711
13. LIMA A, VILARINHO A, ARAÚJO R, PEREIRA E: Síndrome Nefrótica Idiopática. *Rev Port Pediatr* 1987; 18: 45-50
14. DUARTE JP, SOUSA F: Estudo de 65 casos de Síndrome Nefrótica na criança. *Rev Port Pediatr* 1987; vol. 9, nº 3/4: 386-401
15. WARSHAW BL: Nephrotic syndrome in children. *Pediatric Annals*, 1994; 23, 9/September: 495-504
16. LOIO P, CARRILHO EM, RIBEIRO M, ALMEIDA M, ROSA C: Frequência de recidivas e Esquema de Corticoterapia no Síndrome Nefrótico Corticossensível da criança. *Rev Port Pediatr* 1989; 20: 413-417
17. KEHR KK, SWEET M, MAKKER SP: Nephrotic Syndrome in Children. *Curr Probl Pediatrics* 1988, April 18 (4): 202-249
18. PRIMACK WA, SCHULMAN SL, KAPLAN BS: An analysis of the approach to management of childhood nephrotic syndrome by pediatric nephrologists. *Am J Kidney Dis*. 1994; Apr 23 (4): 524-527
19. NEHAUS TJ, FAY J, DILLON MJ, TOMPETER PS, BARRAT TM: Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71: 522-526