

SÍNDROMA NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE

ISABEL LEAL, SOFIA FERREIRA, ALZIRA SILVA, FERRA DE SOUSA
Unidade de Nefrologia do Hospital de Dona Estefânia. Lisboa

RESUMO/SUMMARY

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança de 18 meses, sexo masculino, raça branca, internada na Unidade de Nefrologia com o diagnóstico de síndrome nefrótica - crise inaugural. Atendendo à idade, aos parâmetros bioquímicos e estudo imunológico negativo, admite-se síndrome nefrótica de lesões mínimas e inicia corticoterapia na dose de 60 mg/m²/dia.

Porque às seis semanas mantinha edema refractário e comportava-se como corticorresistente, efectuou-se biópsia renal que revelou glomerulonefrite membranosa com proliferação de crescentes e depósitos de IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, a favor de doença imunológica de base e sugestiva de nefropatia lúpica. O protocolo terapêutico foi revisto e iniciou terapêutica com seis ciclos mensais de ciclofosfamida endovenosa. A resposta clínica e laboratorial foi favorável a partir do quarto ciclo e está em remissão após os seis ciclos efectuados e seguimento em ambulatório de 14 meses.

Palavras-chave: Síndrome nefrótica corticorresistente, glomerulonefrite membranosa.

STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME

The authors present a case report on a eighteenth months old male white, who was admitted at the Nephrology Unit with nephrotic syndrome - first episode. Considering the age of the patient, the laboratorial results and the negative result of the immunologic study, the first diagnostic hypothesis was the minimal lesions nephrotic syndrome and was initiated treatment with corticosteroid in the dosis of 60 mg per square meter, per day.

The generalized oedema and the massive proteinuria persisted although the corticosteroid and additional therapy. At the sixth week the renal biopsy revealed membranous glomerulonephropathy with mesangial deposits of IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, compatible with an immunologic disease and suggestive of lupus nephritis. Then, was initiated the therapeutic protocol with 6 mensal pulses of intravenous cyclophosphamide. After the 4th pulse of cyclophosphamide the proteinuria was negative, and the patient remains in clinical and laboratorial remission since the end of the 6 pulses, and after 14 months of follow-up.

Key words: Steroid-resistant nephrotic syndrome, membranous glomerulonephropathy.

INTRODUÇÃO

O síndrome nefrótico na criança é corticossensível em cerca de 90% dos casos e, em apenas 10% se comporta como corticorresistente. A etiologia do síndrome nefrótico corticorresistente é, em cerca de 75 a 80% dos casos, de causa idiopática e histologicamente corresponde a lesões mínimas; em 15 a 30% a causa é secundária (nomeadamente infecciosa por vírus da hepatite B, ou imunológica, por lupus eritematoso sistêmico, etc); a glomerulonefrite membranosa é rara, e surge em apenas 1% dos casos.

CASO CLÍNICO

Criança de 18 meses, sexo masculino, raça branca, internada em Maio de 1997 pelo serviço de urgência com hipótese de diagnóstico de síndrome nefrótica.

Dos antecedentes familiares salienta-se o pai com rinite alérgica. Dos antecedentes pessoais é um primeiro filho de uma gravidez vigiada, em todas as ecografias pré-natais efectuadas foi detectada macrosomia fetal e o parto foi pré-termo por início de trabalho de parto às 36 semanas de gestação, eutócico na Maternidade Alfredo da Costa, com peso à nascença de 3875 g (P75-90), comprimento 54 cm (P90-95) e perímetro cefálico 38,5 cm (> P95), índice de Apgar 7/8 com bossa sero-sanguínea grande e gemido, pelo que foi internado na Unidade de Cuidados Intermédios, tendo efectuado antibióterapia durante cinco dias, por não apresentar parâmetros laboratoriais de infecção.

Fez leite materno durante quinze dias e diversificação alimentar após os três meses de idade sem intolerâncias. Tem evolução estatura-ponderal acima do P95 e desenvolvimento psicomotor adequado. Após os 14 meses de idade refere-se dois episódios de bronquiolite por mês, que resolveram com terapêutica oral com salbutamol e cetirizina, mantendo cetotifeno durante algum tempo.

Tem imunizações actualizadas segundo o programa nacional de vacinações e fez três doses da vacina anti-*Haemophilus influenzae* tipo b. Não tem vacina da hepatite B e a última vacina efectuada foi em Fevereiro de 1997: vacina anti-sarampo, papeira e rubéola.

A história da doença actual começa um mês antes do internamento, quando por crise de dificuldade respiratória recorre à médica assistente, que lhe detecta edema palpebral à direita e aumento de volume escrotal direito. Pela hipótese de hidrocele à direita foi nessa altura observado por Cirurgia Pediátrica que notou um aumento global do abdómen. Entretanto já havia referência a aumento de peso, mas que foi interpretado como consequência do tratamento com cetirizina e cetotifeno. A avó materna notava as fraldas cada vez menos molhadas.

Uma semana antes do internamento há agravamento

progressivo do edema tornando-se generalizado e com diminuição franca da diurese. Recorre à médica assistente que o enviou ao serviço de urgência do Hospital de Dona Estefânia, ficando internado na Unidade de Nefrologia. Foi negada qualquer sintomatologia do foro cardíaco, hepático e gastro-intestinal, e do foro genito-urinário, nomeadamente macrohematúria, cefaleia ou vômitos.

À observação havia edema generalizado nomeadamente palpebral, ascite, edema escrotal e dos membros inferiores, normotenso e apirético, com aumento de 3 Kg de peso em relação a um mês atrás. Os exames complementares revelaram: hemoglobina 10,8 g/dl, leucócitos 22 020/mm³, com PCR negativa, hipoproteïnemia (4,4 g/dl), hipoalbuminemia (1,7 g/dl), com função renal normal, elevação do colesterol total (716 mg/dl) e dos triglicéridos (583 mg/dl). A análise de urina revelou proteinúria maciça (> 300 mg/dl), relação proteinúria/creatinúria > 4 e apresentava também microhematúria com 20% de eritrócitos dismórficos, sem cilindrúria. A radiografia do tórax não revelou alterações, a ecografia abdominal e renal revelou ascite com líquido puro e rins aumentados de tamanho sem outras alterações.

O estudo imunológico revelou-se negativo, nomeadamente o estudo das imunoglobulinas (IgG - 1,75 g/l, IgA - 0,58 g/l, IgM - 1,33 g/l, IgE total - 38 UI/ml), do complemento sérico (C3 - 1,07 g/dl / C4 - 0,219 g/dl / C1q - 0,123 g/dl / CH100 - 94 U/ml), assim como a pesquisa de anticorpos (LE teste, AC antinucleares, Anti-DNA, AC anti-músculo liso e AC anti-mitocôndria todos negativos). As serologias para vírus da hepatite B, mononucleose, HIV foram negativas, assim como as serologias para sífilis e toxoplasmose.

Com o diagnóstico de síndrome nefrótica e após o conhecimento do estudo imunológico negativo, nomeadamente para a hepatite B e para o lupus, iniciou ao terceiro dia de internamento corticoterapia com prednisolona na dose de 60 mg/m²/dia.

Durante as primeiras cinco semanas não houve resposta à corticoterapia, a clínica manteve-se com ligeiras oscilações apenas com melhoria relacionada com terapêutica sintomática (transfusões de albumina e diuréticos: no início com furosemida, posteriormente tiazida associada a espironolactona e por último metolazona associada à espironolactona).

Observaram-se valores de tensão arterial > P95 (sobretudo da tensão sistólica), a partir da quarta semana de terapêutica, pelo que fez pontualmente nifedipina, com alguma resposta. À quinta semana de corticoterapia mantinha edema e proteinúria maciça. Por manter tensão arterial com valores > P95 iniciou terapêutica com enalapril (0,5 mg/Kg/dia).

Entre a 5ª e 6ª semana houve contacto com varicela, tendo efectuado imunoglobulina anti-varicela zooster (Varitect® 1 ml/kg).

Por continuar sem responder à corticoterapia à sexta semana, é efectuada biópsia renal que decorre sem complicações e cujo exame anatomo-patológico revela glomerulonefrite membranosa com proliferação de crescentes e depósitos de IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q compatível com doença imunológica de base e muito sugestiva de nefropatia lúpica, o que leva à inclusão do doente num protocolo terapêutico cujo início é adiado pelo aparecimento de lesões de varicela. Nesta altura é efectuada a segunda dose de imunoglobulina anti-varicela zooster. A varicela não foi complicada e mostrou-se favorável na evolução clínica. Assim à nona semana de internamento faz o primeiro ciclo de ciclofosfamida por via endovenosa, de um total programado de 6, na dose de 500 mg/m²/mensal e com substituição da prednisolona por deflazacort em dose equivalente e em dias alternados. Teve alta à décima semana sem edema, com facies cushingóide, normotenso, peso quase normalizado e com proteinúria +++, microhematúria +++, V.S. 134 mm e hemoglobina 9,2 g/dl.

Em ambulatório manteve a terapêutica com enalapril na dose de 0,5 mg/Kg/dia, o dipiridamol 25 mg duas vezes/dia e deflazacort (2 mg/Kg em dias alternados).

Após o quarto ciclo de ciclofosfamida verificou-se uma melhoria progressiva primeiramente com negatificação da proteinúria e depois com redução dos efeitos iatrogénicos dos corticóides (facies não cushingóide e normalização do peso ao quinto ciclo de ciclofosfamida) e evolução favorável dos parâmetros laboratoriais (Hb 12 g/dl, V.S. 25 mm, microhematúria (+) no final do esquema terapêutico).

Na última consulta estava clínica e laboratorialmente em remissão completa (sem proteinúria e sem microhematúria) e com imunologia negativa (nomeadamente com o estudo do complemento sérico normal e estudo de anticorpos para lupus negativo). Mantém a corticoterapia com deflazacort em dose mínima (0,75 mg/kg/dia).

DISCUSSÃO

Neste doente, o episódio inaugural de síndrome nefrótica, parecia corresponder a uma situação de lesões mínimas de causa idiopática, pela idade, forma de apresentação clínica e parâmetros laboratoriais, incluindo o estudo imunológico completo com inclusão da serologia para a hepatite B, motivo porque se deu início à terapêutica com prednisolona na dose de 60 mg/m²/dia, tendo feito também infusões de albumina e diuréticos por edema marcado e persistente.

A evolução do quadro clínico, edema generalizado

refractário à terapêutica, com manutenção da proteinúria maciça ao longo de seis semanas de corticoterapia, fez-nos pensar em provável causa secundária para esta corticorresistência, pelo que a biópsia renal se tornou imperativa.

O exame histopatológico renal do doente revelou uma *glomerulonefrite membranosa*, de provável causa secundária, nomeadamente etiologia lúpica, o que nos levou a fazer uma pesquisa bibliográfica exaustiva na tentativa de encontrar o protocolo terapêutico mais adequado a este caso, que saía fora do habitual.

A prevalência da glomerulonefrite membranosa idiopática¹ nas crianças com síndrome nefrótica, que efectuaram biópsia renal, é de aproximadamente 1% segundo o ISKDC, e de 2 a 6% em estudos de outras séries²⁻⁶. Nos adultos a percentagem de glomerulonefrite membranosa é superior - 25 a 40%^{7,8}.

Apesar da maior frequência do síndrome nefrótico ser entre os 2 e 6 anos de idade, a glomerulonefrite membranosa pode ser diagnosticada⁹ em qualquer idade pediátrica. Há casos descritos de crianças com idade inferior a um ano. O sexo predominante é o sexo masculino (M 60%: F 40%). O diagnóstico pode ser efectuado no decurso de um síndrome nefrótico (situação mais frequente em 72% dos casos) ou mais raramente durante investigação de proteinúria assintomática¹⁰. Existe microhematúria em 70% dos doentes, mas hematúria macroscópica é rara³. No início da doença é pouco frequente haver hipertensão (22%), tal como insuficiência renal (2,7%).

A evolução clínica da glomerulonefrite membranosa idiopática é variável, podendo doentes com proteinúria assintomática ter remissão espontânea, doentes com síndrome nefrótica permanecer sintomáticos ou ainda alguns destes evoluir para insuficiência renal terminal.

Numa revisão da literatura que seguiu um grupo de 163 crianças com glomerulonefrite membranosa, por um período de 1 a 14 anos, tendo ou não efectuado terapêutica, obtiveram-se os seguintes resultados: 39% tiveram remissão da doença, 42% mantiveram doença activa mas sem insuficiência renal, 19% desenvolveram insuficiência renal crónica^{3,4,6,9,11}.

Em estudos efectuados nos E.U.A. encontrou-se¹² aproximadamente 10% de casos de glomerulonefrite membranosa no lupus enquanto que em França a percentagem foi de 3%¹³.

A clínica apresenta frequentemente doença glomerular associada a manifestações extra-renais de lupus, mas podem existir apenas alterações renais e só mais tarde surgirem manifestações em outros órgãos ou sistemas. Laboratorialmente é habitual haver anticorpos anti-

nucleares e anticorpos anti-DNA positivos, diminuição sérica de C3 e C4. Por vezes, estas alterações surgem só mais tardiamente com o evoluir da doença. A biópsia renal revela-nos a presença de depósitos mesangiais de C3, C4 e C1q (típicos de lupus).

No caso descrito a idade, a clínica e parâmetros laboratoriais não invalidam o diagnóstico histológico de glomerulonefrite membranosa, muito provavelmente secundária a lupus eritematoso sistémico, uma vez que há casos descritos na literatura com perfil evolutivo semelhante e em muitos casos a serologia para lupus só surge anos mais tarde.

Neste doente constituiu problema não só o diagnóstico como o protocolo terapêutico.

Na glomerulonefrite membranosa secundária, a nefropatia melhora com a terapêutica da doença de base. O problema coloca-se quando se quer tratar a glomerulonefrite membranosa idiopática, uma vez que não há séries controladas em número e tempo suficientes para tirar ilações seguras. No que respeita a crianças há que ser prudente relativamente ao seguimento de qualquer protocolo terapêutico. Deve tratar-se a criança que se apresente com síndrome nefrótica, insuficiência renal ou hipertensão. No caso de haver apenas proteinúria assintomática deve manter-se vigilância.

No caso dos adultos as perspectivas terapêuticas são:

- 1 - recentemente são usadas com sucesso imunoglobulinas intravenosas em altas doses^{14,17} em doentes com substrato imunológico.
- 2 - os inibidores do enzima de conversão da angiotensina (I.E.C.A.) exercem um efeito anti-proteinúria^{15,17} provável no decurso da glomerulonefrite membranosa.
- 3 - está indicado tratamento preventivo com anticoagulantes^{16,17}.
- 4 - os agentes alquilantes usados isoladamente ou em associação com os corticóides são mais eficazes^{18,19}.

No caso do doente relatado, foi utilizado com sucesso o protocolo terapêutico de seis ciclos mensais de ciclofosfamida endovenosa, juntamente com deflazacort em dias alternados; foram administradas imunoglobulinas quando do contacto e da infecção por vírus da varicela, foi utilizado como inibidor da enzima de conversão da angiotensina, o enalapril e como anticoagulante o dipiridamol, o que poderá ter contribuído beneficemente na evolução da doença.

BIBLIOGRAFIA

1. BARNETT H: The natural and treatment history of glomerular diseases in children - what can we learn from cooperative studies? *Proceedings of the VIth Congress of the ISN* 1976: 470-485
2. KLEINKNECHT C, HABIB R: Membranous glomerulonephritis. In: Holliday MA, Barratt TM, Vernier RL, eds. *Pediatric nephrology*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1987: 462-470
3. HABIB R, KLEINKNECHT C, GUBLER MC: Extramembranous glomerulonephritis in children: report of 50 cases. *J Pediatr* 1973; 82: 754-766
4. RAMIREZ F, BROUHARD BH, TRAVIS LB et al: Idiopathic membranous nephropathy in children. *J Pediatr* 1982; 101: 677-681
5. LOCARD-BISSOT S, COCHAT P, GILLY J, PARCLOUX B, COLON S, ROUSSON A et al: Membranous glomerulonephritis in children: 20 cases. *Pediatrics* 1990; 45: 527-532
6. TRAININ EB, BOICHIS H, SPITZER A, GREIFER I: Idiopathic membranous nephropathy. *Clinical course in children*. NY State J Med 1976; 76: 357-360
7. GLASSROCK RJ, ADLER SG, WARD HJ, COHEN AH: Primary glomerular diseases. In: Brenner BM, Rector FC Jr, eds. *The kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 1238-1244
8. COGGINS CH: Membranous nephropathy. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Strauss and Welt's diseases of the kidney*. Boston: Little, Brown & Co 1988; 2005-2033
9. Southeast Pediatric Nephrology Study Group. Comparison of idiopathic and systemic lupus erythematosus associated membranous glomerulonephritis in children. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 115-124
10. YOSHIKAWA N, KITAGAWA K, OHTA K, TANAKA R, NAKAMURA H: Asymptomatic constant isolated proteinuria in children. *J Pediatr* 1991; 119: 375-379
11. LATHAM P, POUCELL S, KORESAAR A et al: Idiopathic membranous glomerulopathy in Canadian children: a clinicopathologic study. *J Pediatr* 1982; 101: 682-685
12. PLATT JL, BURKE BA, FISH AJ et al: Systemic lupus erythematosus in the first two decades of life. *Am J Kidney Dis* 1982; 2: 212-222
13. KLEINKNECHT C, LEVY M, GAGNADOUX MF, HABIB R: Membranous glomerulonephritis with extra-renal disorders in children. *Medicine* 1979; 58: 219-228
14. NANGAKU M, PIPPIN J, RICHARDSON CA et al: Beneficial effects of systemic immunoglobulin in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50(6): 2054-2062
15. SASINKA MA, PODRACKA L, KOVACS L et al: Enalapril treatment of proteinuria in normotensive children. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(5): C38
16. DE-LA-CRUZ JP, CAMARA S, FRUTOS MA, SANCHEZ-DE-LA-CUESTA F: Effect of dipyridamol with or without aspirin on urine protein excretion in patients with membranous glomerulonephritis. *Eur. J. Clin. Pharmacology* 1992; 43(3): 307-309
17. ROSTOKEN G, WEIL B: Therapy prospects in primary extramembranous glomerulonephritis in adults. *Ann Med. Interne* 1996; 147 (1): 49-60
18. AUSTIN III HA, KLIPPEL JH, BALOW JE et al: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619
19. MC CUNE WJ et al: Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1423-1431