

SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA NA INFÂNCIA: DIAGNÓSTICO E MANEJO

Hans Gehrke
Patrícia Schumacher Sant'Anna
Eliandra da Silveira de Lima
Jorge Antônio Hauschild

UNITERMOS

SÍNDROME NEFRÓTICA, SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA, PROTEINÚRIA.

KEYWORDS

NEPHROTIC SYNDROME, IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME, PROTEINURIA.

SUMÁRIO

A síndrome nefrótica é um conjunto de sinais, de sintomas e de achados laboratoriais, comum a diferentes doenças. Aproximadamente 90% das crianças com síndrome nefrótica apresentam síndrome nefrótica idiopática. É importante termos o conhecimento de como identificar essa síndrome e de como realizar o manejo adequado dos pacientes, visto que, estes podem desenvolver insuficiência renal crônica, podendo necessitar de transplante renal precoce.

SUMMARY

Nephrotic syndrome is a group of sign, symptoms and laboratorial findings commonly seen in children. Approximately 90% of children with Nephrotic syndrome have idiopathic Nephrotic syndrome. It's important to acknowledge how to identify this syndrome and how to have an adequate management of these patients, since they can develop chronic kidney disease, and may need early kidney transplant.

INTRODUÇÃO

Síndrome nefrótica (SN) caracteriza-se pela presença de proteinúria maciça (50mg/Kg/dia), hipoalbuminemia (<3g/dL), edema e hipercolesterolemia. É causada por doenças que aumentam a permeabilidade da membrana de filtração glomerular, podendo ser classificada como primária, ou secundária, se associada a outras doenças sistêmicas como lúpus, diabetes

mellitus, sífilis, AIDS, toxoplasmose, linfoma¹. As causas secundárias deste tipo de lesão renal são raras na infância e não serão abordadas neste texto.

Epidemiologia

A SN idiopática (responsável por mais de 90% dos casos de SN primária) tem incidência de 2-7 novos casos por ano em 100.000 crianças com menos de 16 anos e prevalência de 16/100.000 crianças. A faixa etária mais afetada pela SN primária é a pré-escolar, com 60% crianças entre 2 a 6 anos de idade. É mais comum em crianças do sexo masculino, tendo uma proporção de 3:2 casos. Etnia também tem relação com a apresentação histológica da SN, sendo pacientes de origem hispânica e afrodescendentes mais suscetíveis a ter a apresentação não responsiva aos corticoides do que caucasianos.²

Patogênese

A parede do capilar glomerular é constituída por três elementos estruturais, que formam a barreira de permeabilidade seletiva: células endoteliais fenestradas; a membrana basal, constituída por diversas proteínas de matriz com carga negativa, responsáveis por criar uma barreira de carga aos ânions grandes como a albumina; e células epiteliais especializadas, os podócitos. Estes podócitos são interligados por interdigitações, que formam a fenda de filtração, e por diversas proteínas, que formam o chamado diafragma de filtração. Normalmente, essa barreira formada pela estrutura especializada dos podócitos, é capaz de excluir proteínas grandes como a albumina (69kd). No entanto, em biópsias renais de pacientes com SN é possível identificar alterações morfológicas destes podócitos, que seriam incapazes de evitar que as moléculas de proteínas plasmáticas fossem filtradas, ocasionando assim a proteinúria maciça.

A perda importante de proteína pela urina faz com que ocorra hipoalbuminemia, ocasionando diminuição da pressão oncótica nos vasos, ocasionando passagem do líquido intravascular para o interstício, resultando em edema importante. A redução do volume circulatório efetivo, determina hipovolemia, ativando assim o sistema renina-angiotensina, ocasionando retenção de sódio e água.

A hipoalbuminemia, pela diminuição da pressão oncótica, também é responsável pelo aumento da atividade de enzimas como HMG-CoA redutase e acil-CoA:colesterolaciltransferase, e diminuição de colesterol-7-alfa-hidroxilase e lipoproteína lipase, desordenando assim o metabolismo das lipoproteínas, resultando na hiperlipidemia, vista na SN.

Paralelamente ao aumento da síntese de triglicerídios, ocorre aumento também da síntese de fatores de coagulação, aliado a perda de antitrombina III

(fator inibidor da cascata de coagulação), provocando o estado de hipercoagulabilidade da síndrome nefrótica.²

A SN idiopática é a forma mais comum de SN em crianças, representando mais de 90% dos casos entre 1 e 10 anos de idade. Está associada com doença glomerular primária, sem evidência de causa sistêmica específica.³ É definida pela associação de manifestações clínicas da SN com biópsia renal que evidencia alteração dos pedículos dos podócitos em microscopia eletrônica. Inclui múltiplos tipos histológicos, como a doença de lesões mínimas (DLM), a proliferação mesangial e a glomérulo esclerose focal segmentar (GESF), entre outras.³

Uma análise multicêntrica demonstrou que achados clínicos na apresentação do quadro de SN são capazes de diferenciar com bastante acurácia crianças com síndrome nefrótica por DLM das com outra glomerulopatia. Esses achados incluem: idade entre 1 e 6 anos, ausência de hipertensão, ausência de hematúria, nível sérico de complemento dentro dos padrões da normalidade, e ausência de alteração de função renal.⁴

Pacientes com SN Idiopática podem ser classificados baseando-se em sua resposta ao tratamento com corticoide.

- Córtico-sensíveis:** a grande maioria de crianças com SN idiopática pertence ao grupo das córtico-sensíveis, pacientes que entram em remissão com o uso somente de corticoides. Nestes pacientes a maior probabilidade é de que a alteração histológica responsável seja a DLM, apesar de que pacientes com GESF também podem responder à corticoterapia. Esses pacientes tem um prognóstico a longo termo mais favorável, com baixo risco para doença renal crônica.

- Córtico-resistentes.** Aproximadamente 20 por cento de todas as crianças com SN idiopática não respondem à corticoterapia. A taxa de resposta é melhor em crianças mais novas, as quais tem mais chance de serem causadas por DLM. Pacientes com SN córtico-resistente têm um pior prognóstico, com uma chance de sobrevida renal de 50% aos 10 anos em caucasianos, sendo esta pior em etnias hispânicas ou afrodescendentes.⁵

Manifestações clínicas

A SN na infância geralmente se apresenta como edema, muitas vezes após algum tipo de insulto, como infecção respiratória ou picada de inseto, por exemplo. O edema aumenta gradualmente e torna-se perceptível quando a retenção líquida excede 3-5% do peso corporal. Tipicamente, o edema periorbital é o primeiro a ser notado e não raramente é confundido com reação alérgica. O edema é sensível à gravidade, portanto o edema orbital é mais importante pela manhã, e ao longo do dia, edema em membros inferiores acaba por se tornar mais aparente. O edema pode evoluir, tornando-se generalizado

(anasarca), quando se pode observar distensão abdominal devido ascite, edema escrotal ou vulvar e edema periorbital, o qual impossibilita a abertura ocular.

Devido ao fato da perda importante de volume para o meio extracelular, alguns pacientes podem apresentar sintomas de hipovolemia como taquicardia, vasoconstrição periférica, oligúria, diminuição da taxa de filtração glomerular, elevação plasmática de renina e aldosterona. Algumas crianças, após algum insulto como uso de diurético, presença de diarreia ou sepse, podem fazer hipotensão e até mesmo choque.⁶

Achados Laboratoriais

- Proteinúria: Proteinúria na faixa nefrótica >50mg/Kg/dia ou 40mg/m²/h. Normalmente medida em coleta de urina de 24h, mas pode-se realizar coleta com duração mais curta e então calcula-se a relação proteína/creatinina na urina (VR 0,2 mg/mg; faixa nefrótica > 3,5mg/mg)

- Hipoalbuminemia: albumina sérica menor que 2,5g/dL

- Hiperlipidemia: Elevação de LDL e VLDL, HDL normal ou diminuído.

- Hipertrigliceridemia também é um achado bastante frequente.

- Função renal: Normais, podendo ter alterações transitórias devido a diminuição da perfusão renal (decorrente da diminuição de volume circulante efetivo). Alteração constante sugere lesão mais grave do que DLM.

- Exame Qualitativo de Urina: Proteinúria. Comumente encontra-se cilindros hialinos e granulares e partículas de gordura. Hematúria microscópica pode estar presente em 25% de pacientes com DLM.¹

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado pelo quadro de edema, proteinúria maciça e hipoalbuminemia. Hipercolesterolemia não é essencial para o diagnóstico, apesar de ser um achado constante em pacientes com Síndrome Nefrótica.

Devido ao fato de que a grande maioria das síndromes nefróticas na infância ser ocasionada por DLM, que responde bem à corticoterapia, não está indicada a biópsia em um primeiro momento. Algumas indicações para realização de biópsia renal são as seguintes: início no primeiro ano de vida, hematúria macroscópica inicial, hematúria microscópica persistente associada à hipertensão, C3 baixo, Insuficiência renal não atribuível à hipovolemia, início tardio (mais do que 7 a 12 anos), pacientes córtico-resistentes.¹

Tratamento específico

Existem diversos *guidelines* sobre o tratamento de SN. As seguintes orientações correspondem ao *guideline* compilado em 2012 pela KDIGO (*KidneyDisease: Improving Global Outcomes*).

Terapia da primeira manifestação de SN: prednisona 60mg/m² ou 2mg/kg/dia (dose máxima diária 60mg), durante 4 a 6 semanas, seguidas por dias alternados de prednisona, 40mg/m² ou 1,5mg/kg/dia (dose máxima diária 40mg/dia), em 2 a 5 meses, com diminuição progressiva da dosagem.

Recidiva frequente ou córtico-dependente: prednisona 60mg/m² ou 2mg/Kg por dia até exames de urina não evidenciarem presença de proteína por três dias consecutivos, seguida por dias alternados de prednisona por no mínimo 3 meses. A dose a ser mantida durante os dias alternados deve ser a menos possível para evitar a recidiva, evitando-se efeitos colaterais do corticoide.⁷

Outros agentes que não corticoides, podem ser utilizados no tratamento de pacientes córtico-dependentes, que desenvolvem toxicidade ao medicamento. Dentre eles citamos agentes alquilantes (ciclofosfamida ou clorambucil), inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), levamisol, micofenolato, rituximab.¹

Manejo Geral e de Complicações da Síndrome Nefrótica

A grande maioria dos pacientes com SN responde à corticoterapia. No entanto, é necessário realizar manejo sintomático dos pacientes durante o início do tratamento, tendo em vista que a resposta aos corticoesteróides pode demorar algumas semanas para ocorrer.

Edema

-Dieta com restrição de sal: Esta medida é tomada pelo fato de que a retenção de sódio é um dos dois principais mecanismos que ocasionam o edema. Devido à hipovolemia, o sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado, fazendo com que se retenha mais sódio e mais água, ocasionando, juntamente com a queda da pressão oncótica intravascular, o edema.

-Diuréticos: O uso de diuréticos deve ser pensado cuidadosamente, devido à possibilidade de depleção importante do volume intravascular, o qual pode já estar comprometido, levando à insuficiência renal aguda e também aumentando o risco de trombose. Diuréticos devem ser utilizados somente em caso de edema severo e sem sinais de hipovolemia (taquicardia, sinais de má perfusão periférica). Utiliza-se preferencialmente furosemida (1-2mg/kg/dose), em combinação com solução hipossódica de albumina (0,5-1g/Kg), infundidos em 4 horas. Esta terapia deve ser reservada para pacientes com anasarca, que tenham sintomas respiratórios devido ascite e/ou derrame pleural ou edema escrotal importante.⁸

Hipercoagulabilidade

Pacientes com SN e com hipoalbuminemia severa têm risco elevado para complicações tromboembólicas. Portanto, medidas preventivas como deambulação regular, evitar hemoconcentração devido hipovolemia, evitar uso de cateter central e tratamento precoce para depleção de volume devem ser tomadas. Em alguns centros, utiliza-se cumarínicos em pacientes de alto risco (>12 anos ou albumina sérica inferior a 2g/dL). No entanto, não há estudos que demonstrem eficácia de tais medidas.⁹

Infecção

Crianças com SN apresentam risco elevado para desenvolvimento de infecções, em especial por bactérias encapsuladas, devido à redução de imunoglobulinas (excretadas na urina, juntamente com albumina e outras proteínas), diminuição da imunidade celular e pela terapia imunossupressora. O agente mais comum de infecções, neste caso, é o *Streptococcus pneumoniae*, seguido pela *Escherichia coli*.

Antibioticoterapia profilática não é recomendada, mas deve-se responder prontamente a qualquer sinal de infecção, devido ao risco aumentado de complicações.²

Prognóstico

Tendo em vista que a maior parte dos pacientes com SN é córtico-sensível, o prognóstico, em geral, é excelente. Mesmo existindo uma taxa de recorrência da doença alta, os períodos de remissão são longos. Em torno de 17% dos pacientes são inicialmente córtico-resistentes. Entre os córtico-sensíveis um terço apresenta apenas um único episódio, 1/3 recidiva infrequentemente e 1/3 torna-se córtico-dependente.¹

Pacientes córtico-resistentes tendem a ter pior prognóstico, com perda progressiva de função renal, além da exposição prolongada ao estado nefrótico e suas complicações. Mesmo com o avanço da terapêutica, estudos de *follow up* de pacientes com SN demonstram mortalidade de 1 a 7,2% a longo prazo, devido a complicações da doença, sendo as principais sepse e trombose.²

REFERÊNCIAS

1. Garcia CD, Barros VR. Síndrome Nefrótica. In: Ferreira JP, et al. Pediatria: diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 195-98.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet. 2003;362(9384):629-39.
3. Pais P, Ellis, DA. Nephrotic Syndrome, In: Kleigman RM, Stanto BF; Geme, JW, et al. Nelson Textbook of Pediatrics. New Delhi: Saunders Elsevier; 2012. p. 1801-06

4. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978 Feb;13(2):159-65.
5. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr.* 1981 Apr;98(4):561-4.
6. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, et al. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet.* 1995 Jul 15;346(8968):148-52.
7. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM, et al. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013 Mar;28(3):415-26.
8. Haws RM, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1993 Jun;91(6):1142-6.
9. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014 Jun;29(6):989-97.