

ORIGINALES

Síndrome nefrótico idiopático en pacientes de edad avanzada

F. J. Ahijado, J. M. López Gómez, R. Jofre, E. Gallego, E. Niembro*, J. Luño y S. G. de Vinuesa

Servicios de Nefrología y * Anatomía Patológica.
Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Se estudia el curso clínico y respuesta al tratamiento de cuatro pacientes de avanzada edad (74-78 años) diagnosticados de síndrome nefrótico idiopático. La función renal en el momento del diagnóstico era normal o tan sólo discretamente alterada en todos los casos. Dos pacientes tenían microhematuria y uno hipertensión arterial. Sólo un paciente, que desarrolló insuficiencia renal avanzada con persistencia del síndrome nefrótico, tenía lesiones de esclerosis segmentaria y focal en un 20 % de los glomérulos y depósitos mesangiales difusos de IgM en el estudio histológico renal. Este paciente no recibió tratamiento. Los restantes mantuvieron función renal normal durante el seguimiento y en ellos la biopsia renal demostró la presencia de mínimos cambios glomerulares. Estos tres pacientes recibieron tratamiento con esteroides, asociándose ciclofosfamida por corticodependencia en un caso, remitiendo el síndrome nefrótico en todos ellos. En nuestra experiencia el síndrome nefrótico idiopático en el anciano tiene un buen pronóstico y responde adecuadamente al tratamiento esteroideo. La presencia de lesiones de esclerosis segmentaria y focal asociadas y de depósitos mesangiales difusos de IgM podrían condicionar peor evolución.

Palabras clave: **Síndrome nefrótico. Nefropatía por mínimos cambios. Pacientes de edad avanzada.**

IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME IN THE ELDERLY

SUMMARY

The clinical course and response to therapy of four elderly patients (aged 74-83) with idiopathic nephrotic syndrome was studied. Renal function at the time of diagnosis was normal or slightly impaired in all cases. Two patients had microscopic hematuria and one arterial hypertension. Only one patient with persistent nephrotic syndrome and who developed renal failure, showed focal and segmental glomerulosclerosis in 20 % of the glomeruli with diffuse mesangial IgM deposits on renal tissue. This patient was not treated. All of the remaining patients maintained normal renal function during the follow-up and the renal biopsy showed minimal change nephropathy. These three cases were treated with prednisone, and cyclophosphamide was added in one patient as a consequence of

Recibido: 28-IV-1989.

En versión definitiva: 18-VIII-1989.

Aceptado: 20-VIII-1989.

Correspondencia: Dr. F. J. Ahijado.

Servicio de Nefrología.

Hospital General Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo, 46.

28007 Madrid.

corticosteroid-dependence. Complete remission was obtained in all cases. These data suggest that nephrotic syndrome in elderly patient has a good prognosis after therapy but focal and segmental glomerular esclerosis could mean a worse outcome.

Key words: **Nephrotic syndrome. Minimal change disease. Elderly.**

Introducción

La nefropatía por mínimos cambios (NMC) aparece con mayor frecuencia en los niños, constituyendo un 75 % de los casos de síndrome nefrótico idiopático (SNI) en edades inferiores a los quince años^{1, 2}. En la población adulta su incidencia sigue siendo considerable, contabilizando un 20-30 % de los casos de SNI³⁻⁶. En los adultos mayores de sesenta años la incidencia de NMC es similar a la del adulto joven^{7, 8}.

El curso clínico de la NMC en el viejo no difiere llamativamente del que puede observarse en el niño o adulto joven, si bien se ha descrito una mayor frecuencia de hipertensión, hematuria y alteración de la función renal en el momento de la presentación del cuadro^{7, 8}.

En cuanto al tratamiento, también en el anciano se obtiene una buena respuesta con el uso de esteroides que proporcionan entre un 80-90 % de remisiones^{7, 8}, aunque suele precisarse más tiempo para su inducción que en los pacientes más jóvenes. Habitualmente, sin embargo, la frecuencia y número de recidivas suele ser menor en el adulto viejo y en general el pronóstico es bueno.

Presentamos a continuación el curso clínico y evolución de cuatro pacientes con SNI y más de setenta años de edad en el momento del diagnóstico.

Pacientes y métodos

Entre julio de 1975 y junio de 1988, cuatro pacientes, con edades superiores a los setenta años, fueron diagnosticados de SNI en base a la presencia de proteinuria > 3,5 g/24 h; hipoproteinemia < 6 g/dl e hipoalbuminemia < 3 g/dl, en ausencia de cualquier etiología responsable. Sus edades y da-

tos clínicos fundamentales al inicio de la enfermedad son recogidos en la tabla I.

En todos los casos se realizó estudio histológico mediante biopsia renal percutánea, procesándose el material para microscopía óptica (PAS, Masson, hematoxilina-eosina, plata-methenamina y rojo congo). En tres de ellos fue posible el estudio para inmunofluorescencia directa, utilizando anticuerpos fluorescentes contra IgG, IgM, IgA, C1q y C3.

Todos los pacientes, salvo el del caso 1, en el que se objetivaron lesiones glomerulares de esclerosis segmentaria y focal, fueron sometidos a tratamiento esteroideo con prednisona, comenzando con dosis de 1 mg/kg/día, que fueron reduciéndose posteriormente hasta su supresión, completándose al menos cuatro meses de tratamiento. Se utilizó ciclofosfámi- da, a dosis de 2 mg/kg/día, únicamente en un paciente (caso 4) tras aparecer corticodependencia.

Resultados

Los hallazgos histológicos de los pacientes biopsia- dos quedan reflejados en la tabla II. En todos los pa- cientes existían algunos glomérulos globalmente esclerosados, hecho que se atribuyó al proceso fisioló- gico del envejecimiento.

Sólo un paciente (caso 1) mostró lesiones asocia- das de hialinosis segmentaria y focal en el 20 % de los glomérulos y depósitos mesangiales difusos de IgM, junto con IgG, IgA, C3 y C1q segmentarias en las áreas de hialinosis en el estudio por inmunofluores- cencia directa. Este paciente debutó con síndrome nefrótico severo, hematuria e hipertensión arterial leve, y aunque la función renal al inicio era normal, se evidenció posteriormente una rápida y progresiva evolución hacia la insuficiencia renal. Dadas las ca-

Tabla I. Parámetros clinicobiológicos al comienzo del síndrome nefrótico

Caso	Edad	Sexo	Creatinina (mg/dl)	Albúmina sérica	Proteinuria (g/d)	Hematuria microscópica	Hipertensión arterial	Edemas
1. FBL.....	74	V	1,13	1,3	13	Sí	Sí	Sí
2. FGB.....	75	H	0,7	2,2	5	No	Sí *	Sí
3. AAH.....	76	V	1,0	2,3	11	Sí	No	Sí
4. EGR.....	78	V	1,5	1,7	20	No	No	Sí

* Paciente hipertensa previa al síndrome nefrótico.

Tabla II. Hallazgos histológicos

Caso	Cambios glomerulares	Otras lesiones	Inmunofluorescencia
1	NMC, GEF	—	IgM mesangial difuso IgG, IgA, C3, C1q segmentario leve
2	NMC	NAE	No disponible
3	NMC	LTIC, NAE	IgM, C3 segmentaria
4	NMC, PMD	—	Negativa

NMC: Nefropatía por mínimos cambios.
 GEF: Glomerulosclerosis focal.
 PMD: Proliferación mesangial difusa.
 NAE: Nefroangiosclerosis.
 LTIC: Lesiones tubulointersticiales crónicas.

racterísticas histológicas y el curso clínico de su enfermedad, no se consideró candidato a tratamiento esteroideo, falleciendo a los ocho meses del diagnóstico, con persistencia del síndrome nefrótico e insuficiencia renal avanzada (Crp, 7,4 mg/dl).

Ninguno de los restantes pacientes (casos 2-4) desarrolló insuficiencia renal a lo largo del seguimiento. Sólo en un paciente (caso 3) se demostró microhematuria y ninguno cursó con hipertensión arterial «de novo». La función renal en el momento del diagnóstico fue normal o acaso mínimamente disminuida en todos ellos (Crp, < 1,5 mg/dl). La biopsia renal percutánea en estos pacientes demostró lesiones compatibles con mínimos cambios glomerulares. En un caso se evidenció discreta proliferación mesangial difusa con inmunofluorescencia negativa (caso 4) y en otro (caso 3) depósitos segmentarios de

IgM y C3 en la inmunofluorescencia con glomérulos ópticamente normales. En dos pacientes la biopsia renal mostró además lesiones extraglomerulares: alteraciones tubulointersticiales y vasculares degenerativas crónicas.

En la tabla III se presenta el curso y evolución de todos los pacientes. Los casos 2, 3 y 4 recibieron tratamiento con esteroides. En dos de ellos (casos 2 y 3) se obtuvo remisión completa y otro (caso 4) desarrolló corticodependencia, por lo que se asoció ciclofosfamida, consiguiéndose finalmente la remisión completa al cabo de diez meses de tratamiento. Todos han continuado posteriormente en remisión completa por los períodos expuestos en la tabla III, sin que durante este tiempo se hayan objetivado efectos secundarios atribuibles al uso de esteroides.

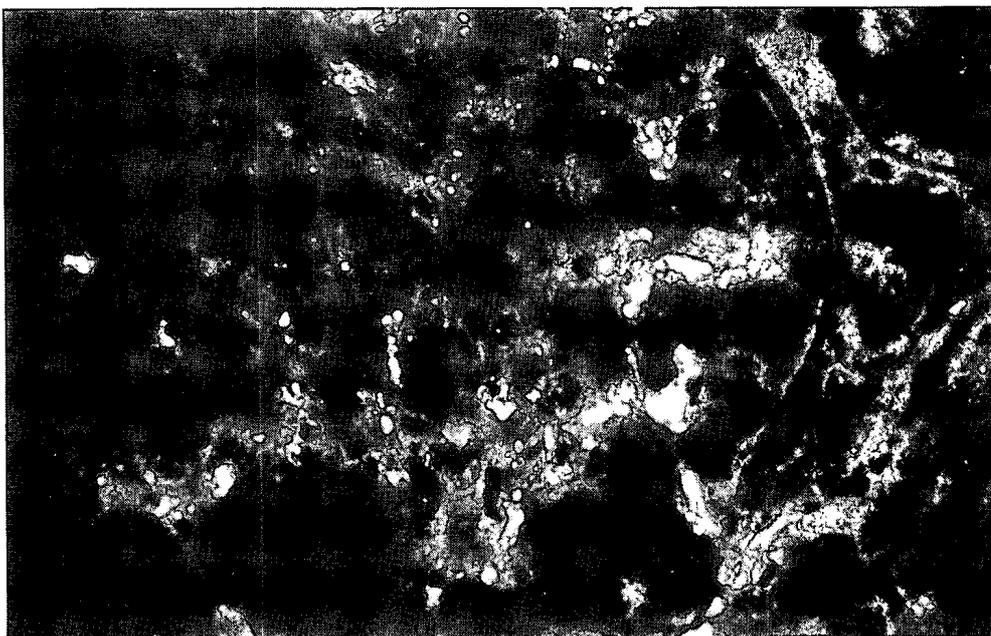


Fig. 1.—Caso 3: I.F. directa. Depósitos granulares toscos de suero anti-C3 de tamaño variable, más evidente en la vecindad del polo vascular (x 400).

Tabla III. Tratamiento y evolución

Caso	Tratamiento inicial	Duración (meses)	Respuesta inicial	Evolución	Período de seguimiento (años)
1	—	—	—	IRC, EXITUS	7/12
2	Prednisona	4	RC	Estable	2
3	Prednisona	4	RC&CD	Estable	4
4	Prednisona	?	—	RC tras CPA	12

RC: Remisión completa.
 CD: Corticodependencia.
 IRC: Insuficiencia renal crónica.
 CPA: Ciclofosfamida.

Discusión

Ciertamente un gran número de enfermedades sistémicas de mayor prevalencia en la edad avanzada (nefroangiosclerosis, insuficiencia cardíaca, nefrotoxicidad, nefropatía obstructiva, neoplasias, etc.) justifican gran parte de la patología renal en el viejo, pero ya desde los estudios de Nesson¹⁰ se sabe que las glomerulonefritis no son infrecuentes en edades superiores a los sesenta años. Las series más amplias que tratan del estudio histológico de la patología renal en el viejo^{11, 12} encuentran que las glomerulonefritis primarias son la causa más frecuente de enfermedad renal biopsiada (60-70 %) y que el síndrome nefrótico es, después de la insuficiencia renal, la forma más frecuente de presentación.

El hallazgo de síndrome nefrótico en edades superiores a los sesenta años suele relacionarse más frecuentemente con la nefropatía membranosa en un 40-45 % de los casos^{8, 11, 12}. La NMC constituye un 20-25 % de las glomerulonefritis idiopáticas, que cursan con síndrome nefrótico en el adulto¹³, y a diferencia de lo que ocurre en el niño y adulto joven, es más frecuente su asociación con otras enfermedades, especialmente neoplasias de tipo linfoproliferativo¹⁴.

Aparte de las manifestaciones clásicas del síndrome nefrótico, algunos autores⁷ encuentran mayor frecuencia de hipertensión, alteración de la función renal y hematuria en los viejos con NMC. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por otros⁹. Ninguno de nuestros pacientes presentó insuficiencia renal al inicio del cuadro, pero dos tenían microhematuria y uno de ellos, además, hipertensión.

Desde el punto de vista histológico, los glomérulos de los pacientes con NMC no muestran alteraciones valorables con la microscopía óptica o acaso ligero incremento en la matriz y celularidad mesangial, siendo la interpretación de este hallazgo difícil en tanto en cuanto la presencia de proliferación del mesangio es el rasgo característico de las glomerulone-

fritis proliferativas mesangiales, con diferencias pronósticas y terapéuticas respecto a la NMC^{15, 16}. Si a ello se añade que los glomérulos de pacientes seniles pueden asimismo mostrar cierto grado de prominencia mesangial, como ocurre, paradójicamente, en niños menores de dos años, el diagnóstico de NMC se hace aún más complicado en el viejo. Característicamente no existen depósitos de inmunoglobulinas ni complemento mediante técnicas de inmunofluorescencia directa en la NMC y tan sólo trazas de IgM y/o C3 pueden observarse ocasionalmente. La presencia de proliferación mesangial difusa, asociada frecuentemente a depósitos de IgM, conlleva una peor respuesta al tratamiento esteroideo¹⁷⁻²⁵. El único de nuestros pacientes con IgM mesangial difusa evolucionó hacia la insuficiencia renal (caso 1), si bien mostraba lesiones de hialinosis focal y segmentaria asociadas. Otro paciente (caso 3) tenía depósitos segmentarios de IgM y C3 sin otros cambios glomerulares y respondió adecuadamente al tratamiento esteroideo. Finalmente, otro (caso 4) mostraba proliferación mesangial difusa con inmunofluorescencia negativa, y aunque respondió inicialmente al tratamiento, desarrolló corticodependencia, de modo que sólo tras asociar ciclofosfamida se obtuvo remisión completa. Ninguno de estos dos últimos pacientes ha evolucionado a la insuficiencia renal a los cuatro y doce años de seguimiento, respectivamente.

Existen menos dudas, sin embargo, de que la coexistencia de esclerosis segmentaria en algunos glomérulos con normalidad histológica en el resto, bien como entidad diferente o como estadio final de la evolución de un espectro continuo que comenzaría en la NMC (NMC → proliferación mesangial difusa → esclerosis focal y segmentaria¹⁵, confiere una mala respuesta al tratamiento (esteroides y/o ciclofosfamida) y un peor pronóstico con abocamiento progresivo a la insuficiencia renal terminal. Un claro exponente de la mala evolución natural atribuible a este tipo de lesión lo constituye de nuevo el paciente del caso 1. Ciertas dificultades ofrece adicionalmente, a la hora de interpretar estos cambios histológicos, la

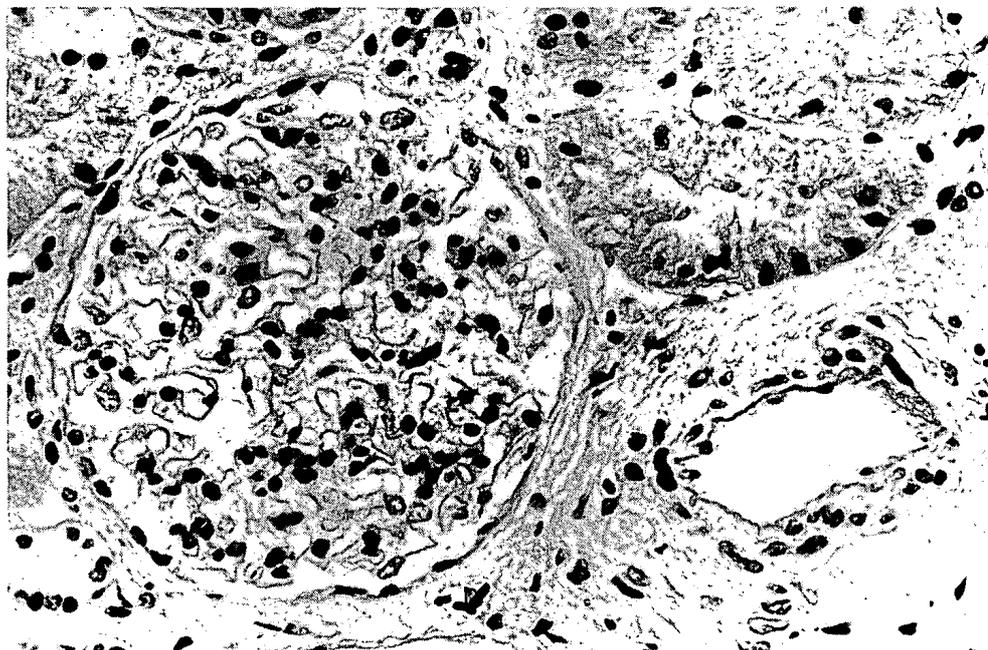


Fig. 2.—Caso 3: Mic. óptica. Area cortical con glomérulo ópticamente normal y arteria interlobulillar con lesiones de hialinosos subintimal (H-E \times 250).

presencia frecuente de algunos glomérulos globalmente esclerosados que parecen ser la consecuencia de cambios isquémicos relacionados con la edad o con hipertensión arterial²⁶. Estas lesiones, no obstante, no deben confundirse con la esclerosis segmentaria y focal, a veces sobreañadida a la NMC:

La experiencia acumulada en el tratamiento de pacientes adultos con SNI por NMC demuestra la buena respuesta al tratamiento esteroideo con un 80-90 % de remisiones^{7-9, 26-28}, si bien suele ser necesario más tiempo para conseguir la remisión completa e incluso algunos autores⁹ encuentran que este tipo de comportamiento está significativamente relacionado con la edad. Por otra parte, la frecuencia de recidiva del síndrome nefrótico parece ser menor, o acaso de aparición más tardía, tras la respuesta inicial. Asimismo se ha evidenciado, comparativamente con lo que sucede en los niños, una menor proporción de adultos con múltiples recidivas (21 %⁷ vs 43 %²⁹). Este comportamiento es otra vez similar en el adulto viejo.

En los pacientes con frecuentes recidivas, corticoddependencia, corticorresistencia o efectos secundarios demostrados o potencialmente intolerables a los esteroides, la ciclofosfamida ha proporcionado buenos resultados, consiguiendo remisiones más estables que las conseguidas con el uso de esteroides solos e incluso que las obtenidas en el niño con cualesquiera de los dos tipos de drogas⁷. Al-Khader et al.³⁰ aconseja usar ciclofosfamida como terapia inicial en aquellos pacientes mayores de cuarenta años en los que el tratamiento esteroideo puede suponer mayor

riesgo y gravedad de efectos secundarios, como ya fue revelado por Black et al.³¹. El único de nuestros pacientes tratados con ciclofosfamida durante diez meses se mantiene en remisión completa tras doce meses de seguimiento.

Finalmente un último punto conflictivo, que adquiere aún mayor importancia si cabe en el viejo, persiste en relación con la necesidad de practicar biopsia renal el adulto con SNI. Los complejos análisis de decisión computerizada diseñados por Hlatky³² y Kassirer³³ concluyen que una alternativa válida a la práctica más extendida de realizar biopsia renal como primer paso en el manejo de estos pacientes sería el ensayo ciego con esteroides con biopsia posterior en caso de no obtenerse respuesta. Una actitud así tendría su base en el beneficio que supone conseguir una buena respuesta terapéutica no sólo en casos de estar tratando con entidades que sabemos responden frecuentemente a los esteroides, como la NMC, sino también en otros tipos histológicos (nefropatía membranosa, esclerosis segmentaria y focal) que por su reconocida mayor resistencia a los esteroides no serían tratados en muchos casos de haberse conocido el diagnóstico certero. Además se evita el riesgo que, aunque pequeño, comporta una biopsia innecesaria, así como su coste económico, y se aduce finalmente que no siempre el diagnóstico histológico es lo suficientemente definitorio para su correcta clasificación. Como contrapartida, otros autores^{8, 9, 11, 34}, sin embargo, abogan por la rática de biopsia renal inicial antes de emprender ningún intento terapéutico, ya que no parece haber datos clíni-

cos que permitan identificar *a priori* si el proceso en cuestión va a responder adecuadamente al tratamiento y, por tanto, muchos pacientes se verán sometidos inútilmente a los potencialmente severos, y más aún en el viejo, efectos secundarios de los esteroides. A esto añaden, por otra parte, que sólo el conocimiento exacto del patrón histológico permitirá emitir un correcto pronóstico. En este sentido, y para terminar, queremos comentar aquí que tampoco en ninguno de nuestros pacientes la forma de presentación clínica del síndrome nefrótico hubiese permitido deducir el cuadro histológico responsable, por lo que la práctica de biopsia renal resultó de indudable valor, máxime cuando un mayor número de lesiones glomerulares parecen dar cuenta en este grupo de edad de la aparición de SNI, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la respuesta al tratamiento con esteroides \pm ciclofosfamida es igualmente buena en el viejo con SNI y mínimos cambios histológicos. Quizá fuese razonable, por tanto, el ensayo terapéutico ciego inicial si con ello además extendemos su efecto beneficioso, aun siendo parcial, a otros pacientes con SNI por lesiones diferentes de la NMC, a los que de otro modo probablemente se les hubiese negado cualquier tratamiento agresivo, como ocurrió en el caso de nuestro paciente con SNI e hialinosis focal y segmentaria.

Bibliografía

1. International Study of Kidney Disease in Children: Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1:1299-1302, 1970.
2. International Study of Kidney Disease in Children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis. *Kidney Int* 13:159-165, 1978.
3. Coggins CH: Minimal change nephrosis in adults. En *Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology*, edited by Zurukzogl W. Basel, Karger, 336-344, 1981.
4. Churg J, Grishman E, Goldstein MH, Yumis SL y Porush JG: Idiopathic nephrotic syndrome in adults. A study an classification based on renal biopsies. *N Eng J med* 272:165, 1965.
5. Sharpstone P, Ogg CS y Cameron JS: Nephrotic Syndrome due to primary renal disease in adults: A survey of incidence in South-East England. *Br Med J* 2:533-535, 1969.
6. Hopper J, Ryan P, Lee JC y Rossenau W: Lipoide nephrosis in 31 adult patients: renal biopsy study by light, electron and fluorescence microscopy with experience in treatment. *Medicine (Baltimore)* 49:321-341, 1970.
7. Nolasco J, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Oggs CS y Williams G: Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long term follow-up. *Kidney Int* 29:1215-1223, 1986.
8. Zech P, Colon S, Pointet PH, Deteis P, Labeeux M y Leitiene PG: The nephrotic syndrome in adults aged over 60: etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clin Nephrol* 18, 5:232-236, 1982.
9. Korbet S, Schwartz M y Lewis E: Minimal change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol* 8:291-297, 1988.
10. Nesson HR y Robbins SL: Glomerulonephritis in older age groups. *Arch Int Med* 105:23, 1960.
11. Moorthy AV y Zimmerman S: Renal disease in the elderly patients. *Clin Nephrol* 14, 5:223-229, 1980.
12. Kingswood JC, Banks RA, Tribe CR, Owen-Jones J y Mackenzie JC: Renal biopsy in the elderly: clinico-pathological correlations in 143 patients. *Clin Nephrol* 22, 4:183-187, 1984.
13. Bolton WK: Nephrotic syndrome in aged. En *The Nephrotic Syndrome*. Ed. por Cameron JS y Glassock RJ. Marcel Dekker, 3p. 523-552, New York, 1988.
14. Eagen JW y Lewis EJ: Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 11:297-306, 1977.
15. Waldherr R, Gubler M, Levy M, Broyer M y Habbib R: The significance of pure diffuse mesangial proliferation in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 10:171, 1978.
16. Border WA: Distinguishing minimal change disease from mesangial disorders. *Kidney Int* 34:419-434, 1988.
17. Cohen AH, Border WA y Glassock RJ: Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest* 38:610-619, 1978.
18. Tejani A y Nicastrri AD: Mesangial IgM neohopathy. *Nephron* 35:1-5, 1983.
19. Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak RF y Esparza A: Mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 39:21-29, 1978.
20. Lawler W, Williams G, Tarpey P y Maalick NP: IgM associated primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Clin Pathol* 33:1029-1038, 1980.
21. Cavallo T y Johnson MP: Immunopathology study of minimal-change glomerular disease with mesangial IgM deosits. *Nephron* 27:281-284, 1981.
22. Mampaso F, Gonzalo A, Teruel J, Losada M, Gallego N, Ortuño J y Bellas C: Mesangial deposits of IgM in patients with the nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 16:220-234, 1981.
23. Allen WR, Travis LB, Cavallo T, Brouhard BH y Cunningham RJ: Immune deposits and mesangial hypercellularity in minimal change nephrotic syndrome: clinical relevance. *J Pediatr* 100:188-191, 1982.
24. Kobayashy Y, Shigematsu H, Tgatenno S e Hiki Y: Nephrotic syndrome with diffuse mesangial IgM deposits. *Acta Pathol Jpn* 32:307-317, 1982.
25. Helin H, Mustonen J, Pasternack A y Antonen J: IgM associated glomerulonephritis. *Nephron* 31:11-16, 1982.
26. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Sharptone P y Brown C: The nephrotic syndrome in adults with "minimal change" glomerular lesions. *Q J Med* 171:461-468, 1974.
27. Blainey JD, Brewer DB y Hardwicke CJ: Proteinuric glomerular disease in adults: cumulative life tables over twenty years. *Q J Med* 59:557-567, 1986.
28. Galicia M, Valles M, Ferrer E y Piera L: Síndrome nefrótico por cambios mínimos en el adulto. *Med Clin* 92:250-253, 1989.
29. A report of The International Study of Kidney Disease in Children: Early identification of frequent relapses among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 101:514, 1982.
30. Al-Khader AA, Lien WK y Aber GM: Cyclophosphamide alone in the treatment of adults patients with minimal change glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 11:26-30, 1979.
31. Black DA, Rose G y Brewer DB: A controlled trial of prednisone in adults patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 3:421-426, 1970.
32. Hlatky MA: Is renal biopsy necessary in adults with nephrotic syndrome? *Lancet* 2:1264-1268, 1982.
33. Kassirer JP: Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int* 24:561-575, 1983.
34. Allen MJ, Thomas CA y Eastwood JB: Minimal change glomerulonephritis in the elderly: the rolo of renal biopsy. *Clin Nephrol* 28:9, ...