



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“SÍNDROME NEFRÍTICO EN NIÑOS”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. RAQUEL JIMÉNEZ GARCÍA

TUTOR DE TESIS:

DR. ALFONSO HUANTE ANAYA

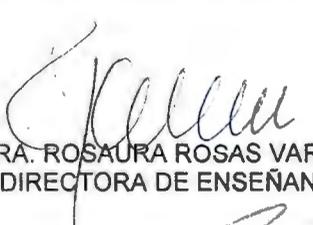
MÉXICO, D.F., ENERO 2013.

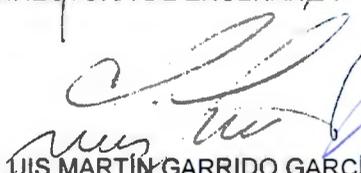


"SINDROME NEFRITICO EN NIÑOS"


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. ALFONSO HUANTE ANAYA
TUTOR DE TESIS



TÍTULO:

SÍNDROME NEFRÍTICO EN NIÑOS

**AUTOR: RAQUEL JIMÉNEZ GARCÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**TUTOR: ALFONSO HUANTE ANAYA
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA**

CONTENIDO

1. Definición.....	4
2. Epidemiología.....	4
3. Fisiopatología.....	5
4. Etiología.....	7
5. Cuadro Clínico.....	8
6. Abordaje diagnóstico.....	9
7. Biopsia Renal.....	9
8. Evolución y pronóstico.....	11
9. Tratamiento.....	11
10. Bibliografía.....	12

Síndrome nefrítico en niños

Desde que Wells en 1812 describió la nefritis (inflamación renal) asociada a edema, escarlatina, orina roja y coagulable pasando por Bright en 1836, Seegal y Earle con sus primeras descripciones de nefritis asociada a cepas nefritogénicas de *Streptococos* en 1941, la glomerulonefritis ha constituido una de las enfermedades más interesantes dentro de la patología glomerular.¹⁻⁴

Definición

El síndrome nefrítico se puede definir como el conjunto de manifestaciones clínicas que se presentan de manera aguda o crónica, secundarias a una lesión renal inflamatoria, que puede ser de diversas etiologías y que de manera común desencadenan una respuesta inmunológica en el riñón.⁴

Se caracteriza por edema (80-90%), hematuria (100%), asociado a hipertensión arterial sistémica (60-80%), con deterioro en grado variable de la función renal (<5% severa) y proteinuria en rango no nefrótico pero que puede encontrarse en ocasiones en rango nefrótico. La evolución y pronóstico dependerán de la causa del síndrome.⁵⁻⁶

Epidemiología

Su distribución es amplia, y la incidencia es difícil de determinar por las diversas etiologías que lo desencadenan.

Se encuentra con mayor frecuencia en la edad escolar (43%).⁶⁻⁷

La causa más común del síndrome nefrítico (50-90%), y que es considerada como el prototipo del síndrome nefrítico, son las glomerulonefritis postinfecciosas y dentro de ellas, se encuentra la glomerulonefritis postestreptocócica secundaria a la infección por el *Streptococo beta hemolítico* del grupo A de la Dra. Lancefield. Su incidencia en países en vías de desarrollo es de hasta 24.3 casos por cada 100mil personas al año en adultos y 2 casos por cada 100mil personas en niños, a diferencia de los países desarrollados donde la incidencia disminuye hasta 6 y 0.3 casos por cada 100mil personas por año en adultos y niños respectivamente.⁷⁻¹⁰

Fisiopatología ¹¹⁻¹⁴

La lesión glomerular se debe a la activación del complemento (fig.2) en la mayoría de las ocasiones a través de la vía clásica, pero en algunas como la glomerulonefritis postinfecciosa a través de la vía alternativa así como de la vía de las lectinas, ocasionando una agresión glomerular que desencadena una reacción inflamatoria aguda, que va a depender de la respuesta del paciente así como de la severidad del insulto.

Dicha respuesta puede ser iniciada por alguno de los siguientes mecanismos.

Atrapamiento de anticuerpos: Generalmente se trata de anticuerpos y/o proteínas catiónicas que se unen a las cargas negativas de la membrana basal glomerular.

Formación de anticuerpos *in-situ*: Generación de anticuerpos en contra de antígenos expresados en la superficie de las células endoteliales y/o en la membrana basal glomerular.

Atrapamiento de complejos antígeno-anticuerpo: Formación de complejos antígeno-Anticuerpo circulantes y su atrapamiento en las fenestras o en las células endoteliales previamente dañadas.

Al establecerse la inflamación a nivel de las células endoteliales, éstas reaccionan con proliferación de las mismas, así como las células mesangiales realizan su función de fagocitosis por lo que también se encuentra hiperplasia mesangial así como expansión de la matriz mesangial.

El mecanismo inmunológico inicial comienza con el reconocimiento del antígeno a través de las células presentadoras de antígenos, que inducen la producción y liberación de quimiocinas, y anticuerpos, que amplifican la respuesta y condicionan una mayor atracción celular. Posteriormente se observa formación de complejos inmunes, así como activación del complemento que condiciona mayor lesión estructural y funcional.

El daño glomerular por la activación del complemento a nivel del endotelio produce proliferación de las mismas células endoteliales (proliferación intracapilar) que dañara de manera parcial o total la membrana basal, al existir una proliferación de células epiteliales viscerales o podocitos como respuesta a este daño el proceso inflamatorio puede incluir el espacio extracapilar llegando hasta la formación de medias lunas celulares o fibrosas posteriormente (proliferación extracapilar). Está última se caracteriza por la presencia de una proteinuria masiva constituyendo en ocasiones una glomerulonefritis con medias lunas (crescentica).

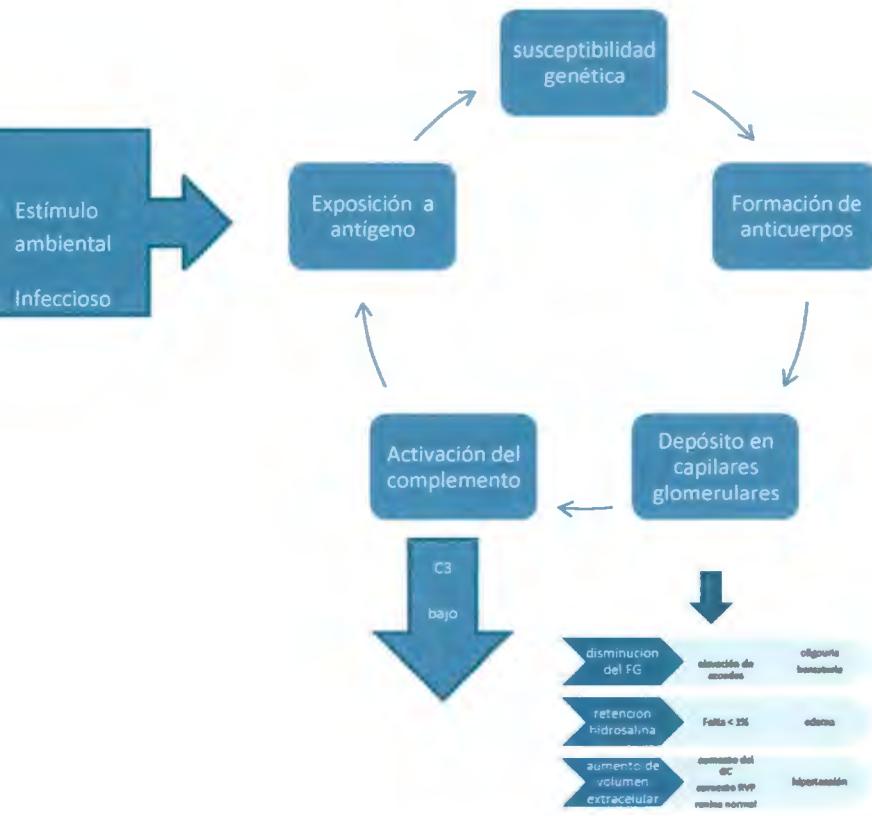


Figura 1.- Fisiopatología del síndrome nefrítico

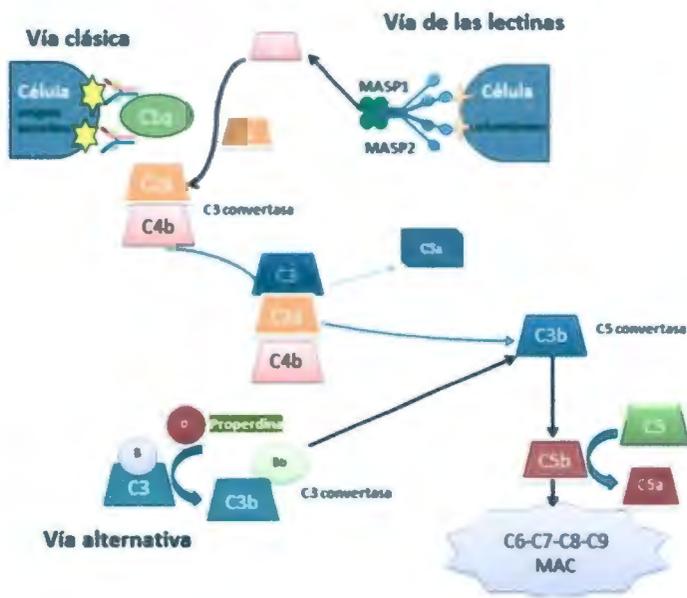


Figura 2.- Activación del complemento.

Etiología 4, 8-10, 12, 15-18

Habitualmente la glomerulonefritis postestreptocócica era llamada síndrome nefrítico, sin embargo, se sabe que es sólo es una de las causas, y cabe aclarar el diagnóstico de glomerulonefritis es histopatológico es decir que se requiere de la toma de una biopsia renal que demuestre inflamación renal.

La etiología se puede entender fácilmente si dividimos en 3 grandes grupos a las glomerulonefritis según el tipo de anticuerpos que se encuentran dentro de la lesión glomerular.

- A) Anticuerpos antimembrana basal glomerular: Patrón lineal en la inmunofluorescencia.
- Con hemorragia pulmonar(Síndrome de Goodpasture), y
 - sin hemorragia pulmonar (GMN con Ac-antimembrana basal glomerular positivos).
- B) Anticuerpos no dirigidos contra la membrana basal glomerular, formación *in-situ* o atrapamiento de Complejos inmunes circulantes: Patrón en guirnalda, "lumpy-bumpy" o en cielo estrellado en la inmunofluorescencia.
- Con vasculitis sistémica (Púrpura de Henoch Schönlein)
 - Sin vasculitis sistémica (Nefropatía por IgA)
 - Con Anticuerpos antinucleares y 4 de 11 criterios según la Academia Americana de Reumatología (ARA) (Lupus eritematoso sistémico)
 - Periodo postinfeccioso viral, bacteriano, parasitario o fúngico (GMN postinfecciosa)
 - Progresión rápida a enfermedad renal crónica o daño renal agudo severo (GMN Membranoproliferativa tipo I y II)
 - Con presencia de fibrillas de aprox. 20nm en la biopsia renal (GMN fibrilar)
 - Asociado a válvulas de derivación ventrículo-peritoneal, ventrículo-atrial o válvulas protésicas (GMN por "shunt")
- C) Pauci-inmunitarias (vasculitis) o GMN Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo positivas (ANCA): Ausencia de anticuerpos demostrables en inmunofluorescencia.
- Asociada a Granulomas, Asma y eosinofilia (Churg-Strauss)
 - Asociada a Granulomas sin asma ni eosinofilia (Granulomatosis de Wegener)
 - Asociada solo a vasculitis y ANCA positivos con afección sistémica (Poliangeítis microscópica)
 - Asociada solo a ANCA positivo sin afección sistémica(GMN ANCA+)

Cuadro Clínico ^{4-8, 16-18}

- Hematuria macroscópica o microscópica de aparición súbita, generalmente autolimitada.
- Hipertensión arterial (Presión arterial por arriba de P90 para la edad, talla y sexo).
- Edema.

- Oliguria o anuria.
- Proteinuria en rango no nefrótico (< 50mgkgdía o < 40mg/m2/ h).
- Insuficiencia renal aguda.

La hematuria definida como la presencia de más de 4 eritrocitos por un campo de sedimento urinario X 400(seco fuerte), con presencia de eritrocitos dismórficos. Puede permanecer y mantenerse presente hasta después de un año (30%), y ser un indicador de mal pronóstico si persiste más de 3 años.

En cuanto al edema, puede encontrarse hasta en 90% de los casos, que al asociarse con hipertensión arterial sistémica (80%), generalmente asociada a hipervolemia secundaria a retención hidrosalina y oliguria, que habitualmente se resuelve en los siguientes 15 días.

Exámenes de laboratorio ^{4, 8-10, 12, 15-18}

-
- Exploración física y clínica.
- Examen general de orina.
- Proteinuria en orina de 24 h
- Complemento sérico (C3, C4, CH50 disminuidos en presencia de activación del complemento).
- Anticuerpos antiestreptocócicos: Cimógeno, DNAasa, Streptocina.
- Antiestreptolisinas (>200U Todd) (33%).
- Exudado faríngeo.
- Complejos inmunes: C1qBA (>15%), crioglobulinas positivas, anticuerpos anti C1q (25%), FR positivo (1:32) (40%).
- Anticuerpos antinucleares (ANA) Ac anti DNA nativo (nDNA) Ac anti DNA ds(dsDNA) ac anti Ro o anti Smith.
- Anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo (ANCA's).
- Inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM).
- Exámenes para determinar una etiología viral (Hepatitis B, C, HIV otros).

Biopsia renal ¹⁹

Se encuentra indicada la biopsia renal en pacientes menores de un año, proteinuria en rango nefrótico, persistencia del cuadro clínico por más de 2 semanas (hematuria macroscópica, hipertensión, daño renal agudo), datos clínicos de enfermedad sistémica, si el complemento continúa bajo por más de 6 a 8 semanas o si la hematuria microscópica como único signo continua presente por más de 2-3 años.

El resultado de la biopsia dependerá de la causa del síndrome nefrítico, en el caso de una glomerulonefritis postestreptocócica: se puede observar proliferación endocapilar difusa (endotelial y mesangial), infiltrado leucocitario (MN y PMN), en la inmunofluorescencia se podrán encontrar depósitos de C3, IgG, IgM y CAM con patrón glomerular, difuso y global que pueden presentarse en tres patrones diferentes: patrón de cielo estrellado (se puede encontrar en la fase temprana con depósitos de IgG, IgM y C3 en la membrana basal cercana al mesangio), patrón mesangial (aumento de la matriz mesangial con depósitos de C3 de tipo gránulos en el mesangio) y el patrón en guirnalda (depósitos densos de C3 e IgG en la región subepitelial).

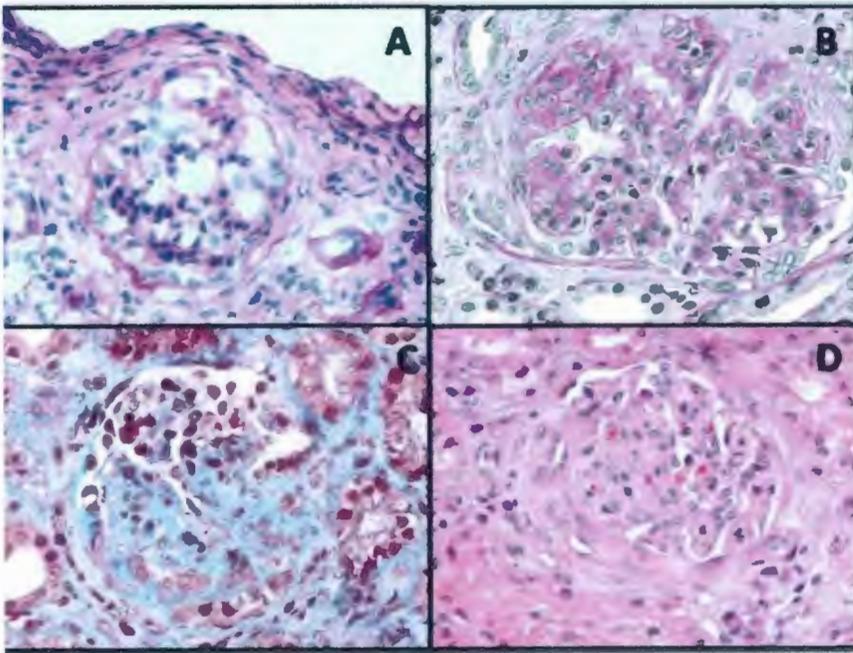


Figura 3.- A: Proliferación intracapilar con expansión de la matriz mesangial. (HE 400X). B: Proliferación endo y extracapilar con formación de media luna celular (PAS 400X). C: Proliferación intracapilar y extracapilar fibrosa (Masson 400X). D: Proliferación intracapilar que ocluye la luz capilar (HE 400X).

Evolución y pronóstico ¹⁵⁻¹⁹

Dependerá de la respuesta inmunológica del paciente, de la etiología desencadenante y de la coexistencia de otras patologías existentes. Por ejemplo la glomerulonefritis postestreptocócica epidémica, tanto en niños como en adultos, la evolución y el pronóstico es favorable hasta en el 90%; a diferencia de las glomerulonefritis postestreptocócica esporádica, que en el caso de los adultos puede progresar a daño renal hasta en un 60% de los casos.

La evolución de la nefropatía por IgA es variable, en algunos pacientes se presenta con episodios recurrentes de hematuria, mientras que otros se encuentran asintomáticos. En el caso de la nefropatía por IgA, se ha observado una mejor evolución en la edad pediátrica que en la adultez, sin embargo se han determinado factores de mal pronóstico como proteinuria moderada a severa asociado con insuficiencia renal e hipertensión.

En los pacientes con Lupus eritematoso sistémico se ha reportado una sobrevida que llega a superar los 10 años de edad, hasta en el 75% de los casos, sin embargo dependerá de la respuesta de los pacientes a los efectos adversos del tratamiento. Y a los periodos de actividad de la enfermedad.

Tratamiento ^{7-8, 15-19}

- Restricción hídrica con el fin de mantener balances neutros a negativos.
- Restricción de aporte de sodio en la dieta para disminuir edema.
- Control de la tensión arterial con diuréticos de asa (furosemide 1-2mg/kgdo) y en ocasiones con vasodilatadores.
- El tratamiento dirigido a la causa específica, infección, enfermedad autoinmune, o toxicidad por medicamentos.

Bibliografía

1. Wells WC. *Transactions of a Society for the Improvement of Medical and Chirurgical Knowledge*, vol. 3. London: Society for the Improvement of Medical and Chirurgical Knowledge, 1812:3.
2. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp Rep* 1836;1:338
3. T. Matthew Eison & Bettina H. Ault & Deborah P. Jones & Russell W. Chesney & Robert J. Wyatt Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis *Pediatr Nephrol* (2011) 26:165–180
4. B Rodríguez-Iturbe and S Batsford Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet Etiopathogenesis of poststreptococcal nephritis. *Kidney International* 71, 1094-1104 (June (1) 2007)
5. Parra Borges G., Rodríguez-Iturbe B.: *Nefrología pediátrica*, ELSEVIER, España, 2009, p: 269-278
6. Gordillo de Anda R, et al. *Nefrología pediátrica*, ELESEVIER, España, 2009, p: 343-355
7. Glomerulonephritis: a multicentric study. *Kidney Int* 54:509–517
8. Kanjanabuch, T. et al. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat. Rev. Nephrol* 2009, 5: 259-269
9. Johnston KH, Zabriskie JB. Purification and partial characterization of the nephritis strain-associated protein from *Streptococcus pyogenes*. *J Exp Med* 1986;163:697
10. Parra G, Rodríguez-Iturbe B, et al. Antibody to streptococcal zymogen in the serum of patients with acute
11. Yoshizawa N, Oshima S, Takeuchi A. Experimental acute glomerulonephritis induced in the rabbit with a specific streptococcal antigen. *Clin Exp Immunol* 1997;107:61
12. Kefalides NA, Ohno N, Wilson CB, Fillit H, Zabriski J, Rosenbloom J (1993) Identification of antigenic epitopes in type IV collagen by use of synthetic peptides. *Kidney Int* 43:94–100
13. Evolution of the lectin–complement pathway and its role in innate immunity Teizo Fujita *Nature Reviews Immunology* 2, 346-353 (May 2002)
14. Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunol Today* 1996;17:532
15. Ronald J. Hogg: Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. *Pediatric Nephrology* 2010 25:823–829
16. Ronald J. Hogg: IgA nephropathy: what's new?. *Pediatric Nephrology* 2007; 22:1809–1814

17. Levy, M González –Buchard G, Broyer M, Domergues JP, Foular M, Sorez JP, et al. *Berger's disease in children. Natural history and outcome. Medicine.* 1985; 64: 157-80
18. Appel GB, Valerie A. *The course and treatment of lupus nephritis. Annual Rev Med.* 1994; 45: 525-37
19. Balfe JW. *What are the indications for renal biopsy in acute nephritic syndrome?. Pediatric Nephrology* 1995, 9:678