

# Padrões morfológicos de lesão glomerular e correlação com achados clinicolaboratoriais de 43 crianças com síndrome nefrótica

Primeira submissão em 22/01/04  
Última submissão em 22/01/04  
Aceito para publicação em 19/04/04  
Publicado em 20/10/04

## *Morphologic patterns of glomerular lesion and correlation with clinical and laboratory findings of 43 children with nephrotic syndrome*

Márcia Camegaçava Riyuzo<sup>1</sup>; Rosa Marlene Viero<sup>2</sup>; Célia Sperandéo Macedo<sup>3</sup>; Herculano Dias Bastos<sup>3</sup>

unitermos	resumo
Histologia renal	<p>Objetivos: Avaliar a associação entre os parâmetros clinicolaboratoriais e alteração morfológica de biópsias renais em crianças com síndrome nefrótica. Métodos: Os dados foram obtidos dos prontuários médicos de 43 crianças com síndrome nefrótica submetidas a biópsia renal. Resultados: Vinte e oito pacientes eram do sexo masculino (65,1%), idades entre 1,4 a 12 anos (média de 4,7±3,2). Quarenta e dois pacientes (97,7%) apresentaram edema; 83,7%, oligúria e 32,5%, hipertensão arterial. A média de proteinúria foi 15,3g/1,73m<sup>2</sup>SC/dia e 55,8% apresentaram hematúria microscópica. As biópsias renais mostraram: glomerulonefrite proliferativa mesangial (GNPM) em 37,2%, glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) em 27,9%, alterações glomerulares mínimas (LM) em 25,6%, glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) em 7% e glomerulonefrite membranosa (GNM) em 2,3%. Vinte e seis pacientes (60,5%) apresentaram resistência ao corticosteróide. Idade, sexo, hipertensão arterial, oligúria, uréia e creatinina séricas não mostraram diferenças estatísticas significativas entre os pacientes com GNPM, GESF e LM. Os pacientes com GNPM e GESF apresentaram maior frequência de hematúria microscópica (<math>p &lt; 0,003</math> e <math>p &lt; 0,03</math>; respectivamente). Os pacientes com GESF apresentaram maiores níveis de proteinúria (<math>p &lt; 0,01</math> versus LM e <math>p &lt; 0,05</math> versus GNPM). Os pacientes com LM apresentaram sensibilidade ao corticosteróide (<math>p &lt; 0,001</math> versus GESF e <math>p = 0,047</math> versus GNPM). Conclusões: Sexo, idade, presença de hipertensão arterial ou oligúria e níveis séricos de uréia e creatinina não auxiliaram na diferenciação entre pacientes com GNPM, GESF e LM. Os pacientes com LM apresentaram sensibilidade a corticosteróides e menos probabilidade de apresentar hematúria microscópica. Pacientes com GESF apresentaram maiores níveis de proteinúria.</p>
Achado clinicolaboratorial	
Síndrome nefrótica	
Criança	

## abstract key words

*Objectives: To evaluate the association between clinical features and laboratory findings with the morphological changes in children with nephrotic syndrome. Methods: The data were obtained from medical records of 43 children with nephrotic syndrome submitted to renal biopsy. Results: Twenty-eight patients were male (65.1%), aged 1.4-12 years (mean 4.7 ± 3.2). Forty-two patients (97.7%) presented edema, 83.7% oliguria and 32.5% hypertension. The mean of proteinuria was 15.3g/1.73m<sup>2</sup> BSA per day and 55.8% presented microscopic hematuria. Renal biopsies showed: proliferative mesangial glomerulonephritis (PMGN) in 37.2%, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in 27.9%, minimal change disease (MCD) in 25.6%, membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) in 7% and membranous glomerulonephropathy (MGN) in 2.3%. Twenty-six patients (60.5%) were steroid-resistant. Age, sex, hypertension, oliguria, serum urea and creatinine showed no statistically significant change between the patients with PMGN, FSGS and MCD. The patients with PMGN and FSGS showed higher frequency of microscopic hematuria ( $p < 0.003$  and  $p < 0.03$ , respectively) and those with FSGS higher level of proteinuria. The patients with MCD were steroid responsive ( $p < 0.001$  versus FSGS and  $p = 0.047$  versus PMGN). Conclusion: Age, sex, hypertension, oliguria, serum urea and creatinine did not help to distinguish between the patients with PMGN, FSGS and MCD. The patients with MCD were steroid responsive and less likely to have microscopic hematuria. Patients with FSGS presented higher level of proteinuria.*

Renal histology  
Clinical and laboratory findings  
Nephrotic syndrome  
Children

1. Professora-doutora da disciplina de Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

2. Professora-doutora do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP.

3. Professor-adjunto livre docente da disciplina de Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP.

## Introdução

Nas décadas de 1960 e 1970 todas as crianças com síndrome nefrótica eram submetidas a biópsia renal antes do início do tratamento com corticosteróides<sup>(6, 7, 9, 12, 15, 31)</sup>. Diversas lesões glomerulares foram descritas na criança com síndrome nefrótica, sendo as mais freqüentes lesões mínimas (LM) em 60% a 85% e glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) em 6,9% a 9,5% dos casos<sup>(2, 6, 7, 9, 12, 15, 31)</sup>. Outras lesões renais encontradas foram glomerulonefrite proliferativa mesangial (GNPM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite membranosa (GN)<sup>(2, 6, 7, 9, 12, 15)</sup>.

Aspecto clinicolaboratorial, indicação de biópsia renal, padrão histopatológico das lesões e tratamento dessa síndrome têm sido estudados<sup>(2, 6, 7, 9, 10, 12, 15, 16, 31)</sup>. Relatos do início da década de 1980 estabeleceram que o diagnóstico de LM é o mais provável em crianças nefróticas com idades entre 1 e 6 anos, com proteinúria seletiva e sem hematúria microscópica, hipertensão arterial ou insuficiência renal e que apresentavam remissão do quadro nefrótico com tratamento com corticosteróides<sup>(16, 17)</sup>. Assim, crianças com essas características clínicas e laboratoriais seriam inicialmente tratadas, não havendo necessidade de biópsia renal<sup>(6)</sup>.

A partir da década de 1980, a realização de biópsia renal passou a ser indicada para grupos selecionados de pacientes nefróticos cujos achados clinicolaboratoriais sugeriam lesão diferente da LM: 1. crianças maiores de 6 anos apresentando hematúria microscópica persistente, hipertensão arterial ou insuficiência renal; 2. complemento sérico baixo associado ou não à resistência ao tratamento com corticosteróides; 3. crianças que não apresentaram remissão da proteinúria entre 4 e 8 semanas de tratamento<sup>(7, 9, 16)</sup>.

A importância do conhecimento do padrão histológico nesses pacientes, associado à não-remissão da proteinúria, está no fato de que 30% de pacientes com síndrome nefrótica com resistência ao corticosteróide tendem a progredir para insuficiência renal terminal em cinco anos, principalmente naqueles com GESF que podem apresentar recorrência da doença no rim transplantado<sup>(9)</sup>.

Além dos critérios estabelecidos de indicação de biópsia renal como resistência ao corticosteróide, hipertensão arterial persistente, insuficiência renal ou complemento sérico baixo, que variam nos diferentes centros, as características étnicas e epidemiológicas determinam freqüências variáveis das diferentes formas de glomerulopatias nos diversos países. Assim, a GNMP é encontrada em 5% a 7% das crianças com síndrome nefrótica no oeste europeu, sendo

rara no Japão<sup>(3)</sup>, e a GNM é comum em crianças nefróticas no Japão<sup>(3)</sup>.

## Objetivo

O objetivo desse estudo foi determinar a freqüência das diferentes formas de lesão glomerular com correlação clinicolaboratorial em crianças com síndrome nefrótica.

## Casística e métodos

Foram avaliados 43 pacientes com síndrome nefrótica atendidos no Ambulatório da Disciplina de Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, no período de 1967 a 2001, submetidos à biópsia renal, com seguimento mínimo de três meses. No período entre 1967 e 1979, todos os 11 pacientes tiveram indicação de biópsia renal antes do início do tratamento com corticosteróides. A partir de 1980, as indicações de realização de biópsia renal foram: resistência ao corticosteróide em 25 pacientes, dependência do corticosteróide em cinco e sensibilidade ao corticosteróide com recidivas freqüentes em dois. Foram excluídos os pacientes com doença sistêmica, como lúpus eritematoso sistêmico, púrpura de Henoch-Schönlein, anemia de células falciformes, neoplasias e desordens metabólicas.

## Histopatologia

As biópsias renais foram processadas para microscopias de luz e imunofluorescência pelos métodos habituais. Os diferentes padrões de lesões foram definidos de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde<sup>(8)</sup>.

## Dados clinicolaboratoriais

Os parâmetros clínicos avaliados foram: sexo, idade, peso, estatura, presença de edema, oligúria, hipertensão arterial, hematúria macroscópica. Peso e estatura foram classificados de acordo com os critérios de Hamill *et al.*<sup>(13)</sup>. Hipertensão foi definida como pressão arterial sangüínea maior que o percentil 95 para idade, de acordo com os dados do National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents<sup>(23)</sup>.

Os dados laboratoriais avaliados foram: níveis de proteinúria, hematúria, níveis séricos de uréia e creatinina. A

proteinúria foi expressa em  $\text{g}/1,73\text{m}^2$  da área de superfície corpórea/dia<sup>(9)</sup>. O grau de hematúria microscópica foi expresso em escores<sup>(14)</sup>: escore 0 = 0 a 5; escore 0,5 = 5 a 10; escore 1 = 10 a 30 e escore 2 = 30 a 100 hemácias por campo. Os valores séricos de uréia e creatinina foram expressos em mg/dl.

## Tratamento

Todos os pacientes foram tratados com prednisona (2mg/kg/dia), máximo de 80mg/dia<sup>(9)</sup>. Nos pacientes em tratamento do primeiro surto, essa dose foi mantida por quatro semanas, seguida por redução pela metade da dose após remissão da proteinúria. Foram realizadas reduções da dose subsequente a cada duas ou três semanas, de acordo com resultado negativo da proteinúria de 24 horas. A resposta ao corticosteróide foi classificada de acordo com o International Study of Kidney Disease in Children<sup>(15)</sup>: sensibilidade ao corticosteróide (completa resolução da proteinúria no período de oito semanas da terapia inicial); resistência ao corticosteróide (ausência de resposta ao corticosteróide com oito semanas consecutivas de tratamento); dependência do corticosteróide (recorrência da síndrome nefrótica na redução da dose do corticosteróide ou dentro de dois meses após a descontinuidade da terapia); recidivas (quando ocorrem dois ou mais episódios de síndrome nefrótica durante o período de seis meses da resposta inicial ou quatro ou mais episódios em um ano).

Ciclofosfamida foi utilizada em 27 pacientes, na dose de 2-3mg/kg/dia, por dez a 12 semanas, com controle da contagem de glóbulos brancos sanguíneos quinzenalmente.

Dois pacientes receberam levamisol, na dose de 50mg/dia, em dias alternados por 30 dias e 15 pacientes receberam metilprednisolona intravenosa na dose de 30mg/kg/dose, máximo de 1g.

## Evolução

O tempo de seguimento variou de três a 192 meses (média =  $69,8 \pm 63,6$ ; mediana de 68 meses). Três crianças tiveram seguimento de três meses; oito, até 24 meses e a maioria dos pacientes (31/43 – 72,1%) foi acompanhada além de 24 meses.

## Análise estatística

Os dados dos pacientes foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, mediana ou porcentagem.

Na análise dos dados de correlação clinicolaboratorial e histopatológicos, consideraram-se os últimos resultados de avaliação clínica e laboratorial próximos à data da realização da biópsia renal.

A análise estatística foi utilizada na comparação de parâmetros clínicos e laboratoriais entre os pacientes portadores de GNPM, GESF e LM. Na comparação entre as médias de idade, proteinúria, creatinina e uréia séricas utilizou-se o teste de análise de variância. Na comparação entre as medianas do escore de hematúria microscópica utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal Wallis. Na comparação entre as proporções de sexo masculino ou feminino, presença ou ausência de oligúria, de hematúria microscópica, de hipertensão arterial, na proporção de crianças  $<$  ou  $\geq$  6 anos e na proporção entre pacientes com sensibilidade ou resistência ao corticosteróide, utilizou-se o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando pertinentes. Os testes estatísticos foram realizados com auxílio de um programa de computador (Sigma Stat for Windows Version 2,0 – 1992-1995, Jandel Corporation). Significância estatística foi definida como  $p \leq 0,05$ .

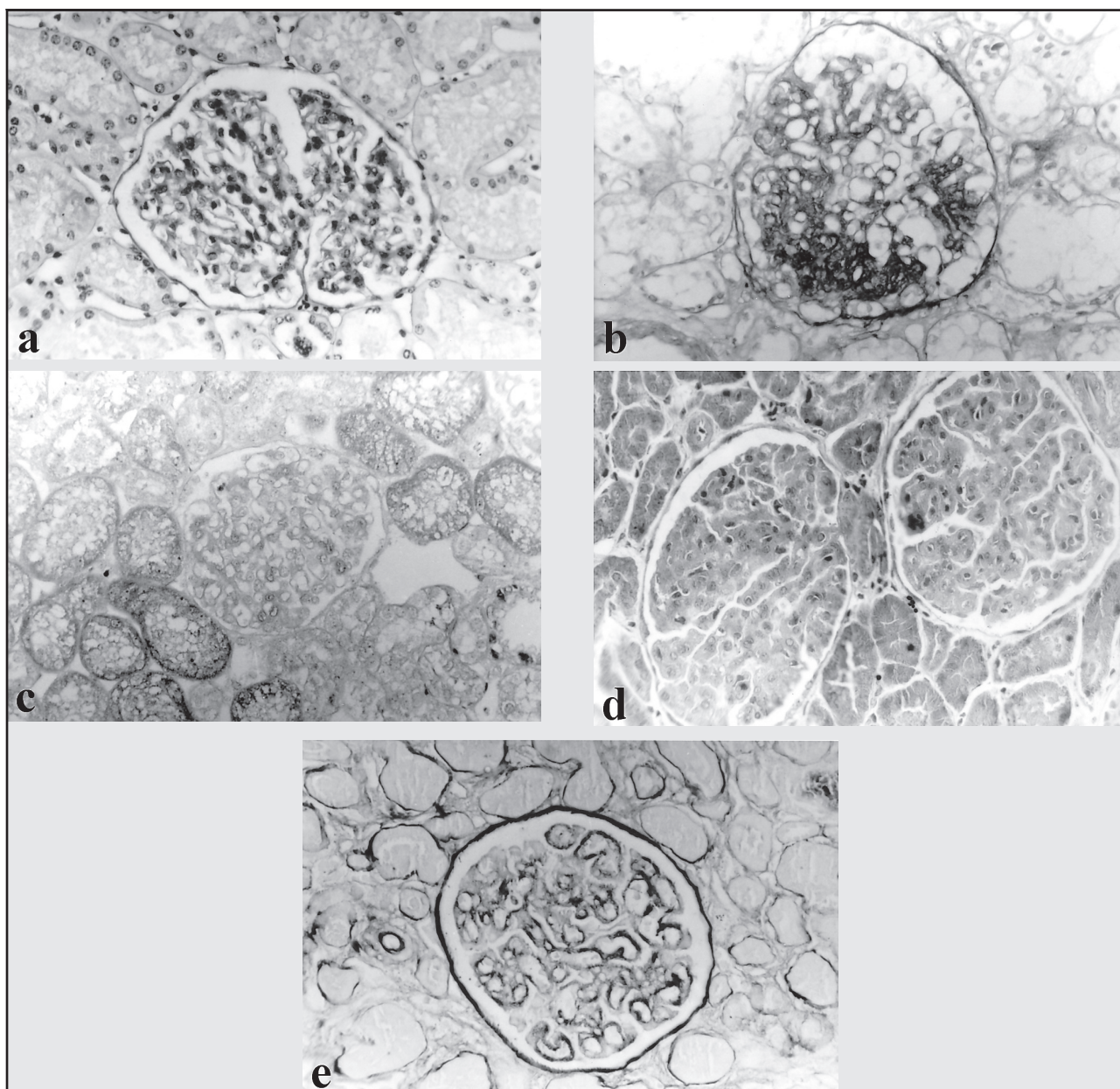
## Resultados

A análise histopatológica das biópsias renais mostraram GNPM em 16 pacientes (37,2%), GESF em 12 (27,9%), LM em 11 (25,6%), GNMP em três (7%) e GNM em um (2,3%). A **Figura** apresenta exemplo de cada lesão histológica dos pacientes com síndrome nefrótica.

Vinte e oito pacientes eram do sexo masculino (65,1%) e 15 (34,9%), do sexo feminino. A idade variou de 1,4 a 12 anos (média de  $4,7 \pm 3,2$ ), sendo cinco (11,6%) menores de 2 anos, 23 (53,5%) entre 2 e 6 anos e 15 (34,9%) acima de 6 anos. No momento da realização da biópsia renal, a média da idade foi de  $5,42 \pm 2,52$  anos e mediana de 5,7 anos. Apenas uma criança apresentou o peso abaixo do percentil 5, e 10/43 (23,2%) apresentaram estatura abaixo do percentil 5.

O edema foi observado em 97,7%, oligúria em 83,7% e hipertensão arterial em 32,5% dos pacientes. Nenhuma criança apresentou queixa de hematúria macroscópica, e a hematúria microscópica esteve presente em 55,8% dos pacientes.

Os níveis de proteinúria variaram entre 2,6 e  $29,1\text{g}/1,73\text{m}^2\text{SC}/\text{dia}$ , com a média de  $15,3 \pm 5\text{g}/1,73\text{m}^2\text{SC}/\text{dia}$  e mediana de  $11,1\text{g}/1,73\text{m}^2\text{SC}/\text{dia}$ . Níveis séricos elevados de uréia e de creatinina foram observados em 20,9% dos pacientes.



**Figura** – Lesões glomerulares de pacientes com síndrome nefrótica. A) glomerulonefrite proliferativa mesangial, coloração PAS, 100x; B) glomeruloesclerose segmentar e focal, coloração tricrômio Masson, 100x; C) lesões mínimas, coloração tricrômio Masson, 100x; D) glomerulonefrite membranoproliferativa, coloração HE, 100x; E) glomerulonefrite membranosa, coloração Prata, 100x

Os padrões das lesões renais e características clinicolaboratoriais das 43 crianças com síndrome nefrótica estão expressos nas **Tabelas 1 e 2**.

Comparando os dados clinicolaboratoriais entre os pacientes portadores de LM, GESF e GNPM, não se observou diferença estatística significativa entre: proporção de sexo masculino e feminino; médias de idade no início do seguimento e no momento da realização da biópsia renal; ausência ou presença de hipertensão arterial; ausência ou presença de oligúria e as médias de uréia e creatinina séricas. Os pacientes portadores de GESF apresentaram média de proteinúria significativamente maior que os pacientes com

GNPM ou LM. Hematúria ocorreu em maior proporção de pacientes com GNPM e GESF, comparados aos com LM.

Em relação ao tratamento, dos 11 pacientes submetidos à biópsia renal no período entre 1967 e 1979, seis apresentaram sensibilidade ao corticosteroíde; quatro, dependência e um, resistência. Dos 32 pacientes submetidos à biópsia renal a partir de 1980, dois (6,2%) apresentaram sensibilidade ao corticosteroíde; cinco (15,6%), dependência e 25 (78,1%), resistência. A proporção de pacientes com sensibilidade ao corticosteroíde foi significativamente maior nos portadores de LM, não havendo diferença estatística significativa entre GESF e GNPM.

**Tabela 1** Características clínicas em 43 crianças com síndrome nefrótica

Tipo de lesão	n (%)	Características clínicas						
		Período da biópsia n (S/D/R)		Sexo	Idade (anos)	Idade no momento da biópsia (anos)	Hipertensão arterial (mmHg)	Oligúria
		1967-1979	1980-2001					
GNPM	16 (37,2)	3 (2/1/0)	13 (1/2/10)	10/6	5,6 ± 2,7	6,4 ± 2,4	5	11
GESF	12 (27,9)	2 (1/0/1)	10 (0/0/10)	7/5	7,1 ± 3,7	7,6 ± 3,6	4	11
LM	11 (25,6)	6 (3/3/0)	5 (1/2/2)	10/1	4,1 ± 3	4,6 ± 3,1	3	10
GNMP	3 (7)	-	3 (0/1/2)	1/2	6,8 ± 3,6	7 ± 3,5	2	2
GNM	1 (2,3)	-	1 (0/0/1)	1/-	1,5	1,5	-	1

GNPM = glomerulonefrite proliferat  
GNM = glomerulon

**Tabela 2** Características laboratoriais em 43 crianças com síndrome nefrótica

Tipo de lesão	Características laboratoriais								
	Hematuria microscópica		Escore da hematuria				Proteinúria (g/1,73m <sup>2</sup> /dia)	Creatinina (mg/dl)	Uréia (mg/dl)
	n	n	0	0,5	1	2	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
GNPM	16	12	4	3	2	3	11,5 ± 6,7	0,8 ± 0,4	36,6 ± 19,3
GESF	12	7	-	1	1	5	18,5 ± 7,6	0,6 ± 0,4	37,8 ± 30,5
LM	11	1	-	1	-	-	8,9 ± 4,4	0,6 ± 0,3	24,5 ± 5,8
GNMP	3	3	-	-	-	3	10,7 ± 6,3	0,9 ± 0,6	54,3 ± 28
GNM	1	1	-	-	-	1	27	0,4	22

GNPM = glomerulonefrite proliferat  
GNM = glomerulonefrite membranosa.

Remissão da síndrome nefrótica foi observada em 27 pacientes (62,8%), destes, 12 (44,4%) permaneceram em remissão, porém necessitando de corticosteróide. Outros tratamentos realizados foram ciclofosfamida associada a prednisona em: cinco pacientes com GNPM; dois com dependência e três com resistência ao corticosteróide oral; em três com LM, todos com dependência ao corticosteróide oral; em três com GESF, todos com resistência ao corticosteróide oral; em um com GNMP, com resistência ao corticosteróide oral. Ciclofosfamida oral associada a prednisona oral e a metilprednisolona intravenosa foi administrada em cinco pacientes com GNPM com resistência ao corticosteróide oral; em três com LM, dois com resistência e um com dependência ao corticosteróide oral; em sete com GESF com resistência ao corticosteróide oral. A proporção de pacientes

com remissão da síndrome nefrótica após esses tratamentos foi significativamente maior nos portadores de LM.

Recidivas freqüentes foram observadas em 12 pacientes (27,9%), dos quais seis apresentaram GNPM; dois, GESF; três, LM e um, GNM. A proporção de pacientes com recidivas freqüentes não diferiu estatisticamente entre os portadores de GNPM, GESF ou LM.

Níveis persistentes de proteinúria menores de 1g/1,73m<sup>2</sup>SC/dia foram observados em nove pacientes (20,9%); um apresentava GNPM e evoluiu para insuficiência renal terminal e oito mantiveram função renal normal. Persistência da síndrome nefrótica foi observada em seis pacientes (13,9%); destes, um com GNPM evoluiu para insuficiência renal terminal. Óbito foi observado em dois pacientes, um com GESF e outro com GNPM. A causa do

óbito foi sepse no paciente com GESF e insuficiência renal com distúrbio cardiovascular no paciente com GNPM.

A **Tabela 3** apresenta a evolução e a resposta ao tratamento dos pacientes com síndrome nefrótica. A análise estatística comparativa dos pacientes com GNPM, GESF e LM está expressa na **Tabela 4**.

## Discussão

O padrão histológico das lesões renais de pacientes selecionados com síndrome nefrótica nos relatos de literatura é semelhante ao observado no presente estudo<sup>(1, 21, 25)</sup>.

A frequência de GESF em pacientes não-selecionados é de 5,3%, enquanto em pacientes selecionados é de 11,4%<sup>(6, 7, 12, 20, 31)</sup>. Alguns autores têm descrito maior incidência de GESF (31%) em crianças com características clínicas e laboratoriais sugestivas de LM<sup>(5, 27, 30)</sup>. Em decorrência dessa observação, esses autores têm proposto a realização de biópsia renal em todos os pacientes nefróticos. A causa para o crescente aumento de GESF é desconhecida; têm-se relatado maior incidência em crianças americanas

nefróticas descendentes de africanos<sup>(5, 26, 27)</sup>. A GESF é descrita em 28,9% de crianças com síndrome nefrótica com dependência do corticosteróide<sup>(25)</sup>. Na presente casuística, essa lesão foi mais freqüente em pacientes com resistência ao corticosteróide.

A freqüência de GNPM descrita na literatura é variável; existem relatos de baixas freqüências com valores entre 2,3% e 5,5%<sup>(7, 15, 31)</sup>, bem como freqüências em torno de 25%<sup>(5, 25)</sup> como observado em nosso estudo.

Os resultados diferentes podem dever-se a diferentes critérios na classificação histológica<sup>(17)</sup>. Lesões mínimas podem-se acompanhar de proliferação mesangial pela classificação de doenças glomerulares do International Study of Kidney Disease in Children<sup>(17)</sup>, e foram descritas mudanças do padrão histológico das lesões renais em biópsias seqüenciais<sup>(1, 12)</sup>. Ahmad e Tejani<sup>(1)</sup> estudaram 25 crianças que apresentaram LM na primeira biópsia renal; na segunda, sete apresentaram nefropatia por IgM e 14, GESF. O tempo médio entre as duas biópsias foi de 27,4 meses<sup>(1)</sup>. No clássico estudo International Study of Kidney Disease in Children há citação de três crianças nefróticas com LM que

**Tabela 3** Evolução de 43 crianças com síndrome nefrótica

Tipo de lesão (n)	Tempo de seguimento (m) Variação (média)	Tratamento (n)	Remissão		Proteinúria persistente < 1g/1,73m <sup>2</sup> SC/dia	Persistência s. nefrótica
			Com corticoterapia	Sem corticoterapia		
			n	n	n	n
GNPM (16)	8-180 (70,3)	P (5)	2	1	2	-
		P + C (4)	2	-	1	1
		P + C + L (1)	-	1	-	-
		P + L (1)	1	-	-	-
		P + C + M (5)	1	2	2	-
GESF (11)	8-192 (86,2)	P (1)	-	-	1	-
		P + C (3)	1	1	-	1
		P + C + M (7)	-	3	1	3
LM (11)	3-180 (79,1)	P (5)	2	3	-	-
		P + C (3)	-	3	-	-
		P + C + M (3)	2	1	-	-
GNMP (3)	3-126 (55)	P (2)	1	-	-	1
		P + C (1)	-	-	1	-
GNM (1)	6	P (1)	-	-	1	-

GNPM = glomerulonefrite proliferat

GNM = glomerulonefrite membranosa; P = prednisona; C = ciclofosfamida; L = levamisol; M = metilprednisolona.

**Tabela 4** Análise estatística de comparação dos parâmetros clinicolaboratoriais e de resposta ao tratamento entre os pacientes portadores de GNPM, GESF e LM

Parâmetro clinicolaboratorial	Lesões glomerulares		
	LM x GESF	LM x GNPM	GESF x GNPM
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Sexo (M/F)	0,15	0,18	1
Idade	0,09	0,09	0,09
Idade no momento da biópsia	0,15	0,15	0,15
Hipertensão	1	1	1
Oligúria	1	0,35	0,19
Proteinúria	< 0,01*	> 0,05	< 0,05*
Hematúria microscópica	0,03*	0,003*	0,43
Uréia sérica	0,18	0,18	0,18
Creatinina sérica	0,43	0,43	0,43
Sensibilidade corticosteróide	< 0,001*	0,047*	0,18
Remissão da síndrome nefrótica	0,006*	0,05*	0,45
Recidivas	0,64	0,69	0,4

\*Significante ( $p \leq 0,05$ ).

foram a óbito e em cujas autópsias foi demonstrado GESF no intervalo entre o tratamento e o óbito de 9,2; 12,8 e 16,5 meses<sup>(18)</sup>. A explicação mais provável para esses fatos é que as lesões da GESF são focais e não foram identificadas na primeira biópsia renal.

A baixa frequência GNMP e GNM está de acordo com os dados de literatura que referem incidência, variando de 4,7% a 7,5% e 1,5% a 2,8%, respectivamente<sup>(15, 31)</sup>.

Os resultados dos dados clínicos e laboratoriais das crianças com síndrome nefrótica no presente estudo foram semelhantes aos descritos na literatura. Idade inferior a 6 anos é relatada em 64,5% e inferior a 8 anos, em 75%; predominância do sexo masculino, em 57% a 69%; edema, em 98%; hipertensão arterial, em 19,4% a 25,6%; hematúria microscópica, em 27,6% a 32% e elevação dos níveis de uréia sérica, em 19,2%<sup>(5, 15, 31)</sup>.

Nos portadores de LM observamos predomínio do sexo masculino e idade inferior a 6 anos, como é descrito na literatura<sup>(7, 15, 31)</sup>. É difícil distinguir crianças nefróticas portadoras de LM, GESF e GNPM em relação à idade. Ao contrário, a maioria dos portadores de GNMP apresenta idade superior a 6 anos pertence ao sexo feminino<sup>(7, 15, 31)</sup>.

Hipertensão arterial é observada em 41% a 48,5% dos pacientes com GESF e em 51,4% a 67% dos com GNMP<sup>(15)</sup>. Neste estudo a frequência de hipertensão arterial não foi

significativamente diferente entre as crianças com LM, GESF e GNPM. Alguns casos de LM (44%) apresentaram hipertensão arterial, provavelmente relacionada ao uso crônico de corticosteróide.

No presente estudo a proteinúria foi significativamente maior nas crianças com GESF. Na literatura clínica não há referência quanto a esse achado, entretanto há referências em relação à seletividade da proteinúria, que é alta na LM<sup>(16)</sup>.

No modelo experimental da nefropatia por adriamicina, os ratos apresentam proteinúria logo após sua indução na primeira semana, quando as lesões se caracterizam por perda dos processos podálicos<sup>(4)</sup>. Na evolução desta nefropatia, a proteinúria se eleva consideravelmente, atingindo níveis máximos com 16 a 28 semanas, quando se observam lesões de esclerose glomerular semelhantes às descritas na GESF<sup>(4, 24)</sup>.

Nos portadores de GESF, GNMP, GNPM e GNM hematúria microscópica é freqüente achado<sup>(15, 31)</sup>, dados semelhantes aos encontrados no presente estudo. Nos portadores de LM, a frequência de hematúria microscópica descrita é de 13%<sup>(31)</sup> e 22,7%<sup>(15)</sup>.

Semelhante ao descrito na literatura, os níveis de creatinina sérica não diferiram estatisticamente entre os padrões das lesões renais<sup>(15, 31)</sup>. É descrito que a elevação

dos níveis séricos de creatinina em portadores de LM pode estar associada à fase oligúrica da síndrome nefrótica, na qual a hipovolemia ocasiona a redução da filtração glomerular<sup>(31)</sup>.

Com relação à evolução de pacientes nefróticos, no presente estudo a freqüência de recidivas da síndrome nefrótica foi semelhante entre os três padrões histológicos mais encontrados. Recidivas são muito freqüentes nos portadores de LM, principalmente nos pacientes com idade inferior a 4 anos no início do quadro nefrótico<sup>(19)</sup>.

A falta de resposta ao tratamento com corticosteróide tem sido descrita como um dos melhores indicadores de evolução, independente da lesão histológica. Portadores de LM com ou sem proliferação mesangial submetidos ao tratamento com pulsos de metilprednisolona associada ou não a agente alquilante apresentaram maior taxa de remissão quando comparados aos portadores de GESF com proliferação mesangial<sup>(20)</sup>. A persistência da proteinúria é mais freqüente nos portadores de GESF, GNMP e GNM<sup>(31)</sup>, dados semelhantes aos observados em nosso trabalho.

Insuficiência renal crônica ocorre em 3,4% dos pacientes com GESF até 12 anos de idade, em 1,5% com GNMP entre 6 e 12 anos e em 0,2% com GNM entre 2 e 12 anos<sup>(11)</sup>. No presente estudo encontramos resultados semelhantes. A avaliação do padrão histológico renal de crianças com síndrome nefrótica, com resistência a corticosteróides, submetidas ao tratamento com pulsos de metilprednisolona associada ou não a agente alquilante, revelou maior incidência de insuficiência renal crônica nos pacientes com GESF<sup>(20)</sup>. Os achados reforçam a importância da avaliação histológica, identificando alterações como esclerose glomerular, que apresenta pior prognóstico em crianças com síndrome nefrótica com resistência a corticosteróides.

Na década de 1960, a mortalidade em crianças nefróticas era em torno de 27%, sendo relacionada a complicações trombóticas e infecciosas<sup>(2)</sup>. Relatos posteriores descrevem taxa de óbito menor e relacionada a processo infeccioso em 4,2% a 6,7% das crianças nefróticas<sup>(12, 31)</sup>. Em portadores de LM tem sido descrito óbito em 2,7% dos casos<sup>(18)</sup>. A diminuição da mortalidade tem se relacionado ao controle do quadro nefrótico com tratamentos mais agressivos nas lesões que são resistentes ao corticosteróide<sup>(6, 10, 22, 28, 29, 30)</sup>.

## Conclusões

Nesta casuística observou-se predomínio de lesões glomerulares diferentes de LM nas crianças com síndrome nefrótica. Os dados clinicolaboratoriais de sexo, idade no início do seguimento e no momento da realização da biópsia renal, presença de hipertensão arterial ou de oligúria e níveis séricos de uréia e creatinina não auxiliaram na diferenciação entre LM, GESF e GNPM. Observou-se sensibilidade a corticosteróides em LM, proteinúria maior em GESF e hematúria microscópica principalmente em GESF e GNPM.

Síndrome nefrótica é patologia com significativa morbidade, principalmente nos pacientes que apresentam resistência aos corticosteróides ou são dependentes deles, cujos dados clinicolaboratoriais não são suficientes para diferenciar as lesões morfológicas. O conhecimento do padrão histológico nesses pacientes é de fundamental auxílio no tratamento, em particular na GESF que, com tratamentos mais agressivos, tem 50% dos pacientes apresentando remissão da doença<sup>(6, 10, 22, 28-30)</sup>.

## Referências

1. AHMAD, H.; TEJANI, A. Predictive value of repeated renal biopsies in children with nephrotic syndrome. *Nephron*, v. 84, n. 4, p. 342-6, 2000.
2. ARNEIL, G. C. Children with nephrosis. *Lancet*, v. 2, n. 7212, p. 1103-10, 1961.
3. BARRATT, T. M.; GREIFER, I. Pediatric nephrology around the world. In: BARRATT, T. M.; AVNER, E. D.; HARMON, W. E. (eds.). *Pediatric Nephrology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. p. 1349.
4. BARRETTI, P. et al. Effects of dietary protein, angiotensin I converting enzyme inhibition and mesangial overload on the progression of adriamycin-induced nephropathy. *Braz J Med Biol Res*, v. 28, n. 1, p. 39-50, 1995.
5. BONILLA-FELIX, M. et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*, v. 55, n. 5, p. 1885-90, 1999.
6. CHESNEY, R. W. The idiopathic nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatrics*, v. 11, n. 2, p. 158-61, 1999.
7. CHURG, J.; HABIB, R.; WHITE, R. H. R. Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet*, v. 1, n. 7660, p. 1299-302, 1970.
8. CHURG, J.; BERNSTEIN, J.; GLASSOCK, R. J. Classification of glomerular diseases. In: CHURG, J.; BERNSTEIN, J.; GLASSOCK, R. J. (eds.) *Renal disease: classification and atlas of glomerular diseases*. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1995. p. 3.



9. CLARK, A. G.; BARRATT, T. M. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: BARRATT, T. M. AVNER, E. D. HARMON, W. E. (ed.). *Pediatric Nephrology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. p. 731.
10. DURKAN, A. M. et al. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int*, v. 59, n. 5, p. 1919-27, 2001.
11. FIVUSH, B. A. et al. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol*, v. 12, n. 4, p. 328-37, 1998.
12. HABIB, R.; KLEINKNECHT, C. The primary nephrotic syndrome of childhood: classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathol Annu*, v. 6, p. 417-74, 1971.
13. HAMILL, P.V. et al. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr*, v. 32, n. 3, p. 607-29, 1979.
14. HARA, M.; YANAGIHARA, T.; KIHARA, I. Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron*, v. 89, n. 3, p. 342-7, 2001.
15. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int*, v. 13, n. 2, p. 159-65, 1978.
16. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr*, v. 98, n. 4, p. 561-4, 1981.
17. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int*, v. 20, n. 6, p. 765-71, 1981.
18. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. *Pediatrics*, v. 73, n. 4, p. 497-501, 1984.
19. KABUKI, N. et al. Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, v. 12, n. 6, p. 464-70, 1998.
20. KIRPEKAR, R. et al. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. *Am J Kidney Dis*, v. 39, n. 6, p. 1143-52, 2002.
21. KOSKIMIES, O. et al. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*, v. 57, n. 7, p. 544-8, 1982.
22. MARTINELLI, R. et al. Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors. *Pediatr Nephrol*, v. 16, n. 8, p. 658-61, 2001.
23. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force report in blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*, v. 98, n. 4, p. 649-58, 1996.
24. RIYUZO, M. C.; SOARES, V.A. Effect of mycophenolate mofetil on the progression of adriamycin nephropathy. *Renal Failure*, v. 23, n. 5, p. 611-9, 2001.
25. SIEGEL, N. J. et al. Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int*, v. 19, n. 3, p. 454-9, 1981.
26. SOROF, J.M. et al. Age and ethnicity affect the risk and outcome of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, v. 12, n. 9, p. 764-8, 1998.
27. SRIVASTAVA, T.; SIMON, S. D.; ALON, U. S. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*, v. 13, n. 1, p. 13-8, 1999.
28. TUNE, B. M.; MENDOZA, S. A. Treatment of the idiopathic nephritic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol*, v. 8, n. 5, p. 824-32, 1997.
29. WALDO, F. B.; BENFIELD, M. R.; KOHAUT, E. C. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol*, v. 12, n. 5, p. 397-400, 1998.
30. WEBB, N. J. A. et al. Childhood steroid sensitive nephrotic syndrome: does the histology matter? *Am J Kidney Dis*, v. 27, n. 4, p. 484-8, 1996.
31. WHITE, R. H. R.; GLASGOW, E. F.; MILLS, R. J. Clinical pathologic study of nephrotic syndrome in children. *Lancet*, v. 1, n. 7661, p. 1353-9, 1970.

#### Endereço para correspondência

Márcia C. Riyuzo  
 Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina  
 de Botucatu – UNESP  
 Rubião Jr. s/n  
 CEP 18618-970 – Botucatu-SP  
 Tel./fax: (14) 3811-6274/3811-6083  
 e-mail: mriyuzo@fmb.unesp.br