

Reporte de caso

Síndrome nefrótico congénito. Reporte de caso y revisión del enfoque diagnóstico *Congenital nephrotic syndrome. Case report and review of its diagnostic work up*

✉ Víctor Manuel Mora-Bautista¹, Tatiana Alexandra Suárez-Pinto², ✉ Gustavo Adolfo Contreras-García³

¹Universidad Industrial de Santander; Clínica Materno Infantil San Luis. Bucaramanga, Colombia

²Departamento de pediatría, Universidad Industrial de Santander; Hospital Universitario de Santander.
Bucaramanga, Colombia

³Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Santander, Bucaramanga, Colombia

Resumen

El síndrome nefrótico se define como la unión de proteinuria masiva, hipoalbuminemia e hiperlipidemia, que pueden asociarse a edemas e hipercoagulabilidad. Se origina de una anomalía de la barrera de filtración glomerular con una fuga masiva de proteína y los efectos secundarios consecuentes. En sus formas primarias, ocurre con una incidencia de 1-3 por cada 100.000 niños menores de 16 años. La forma congénita es una variante poco frecuente del síndrome nefrótico, la cual se presenta en el nacimiento o dentro de los tres primeros meses de vida, y suele ser resistente a la corticoterapia. Se debe evaluar primero la existencia de infecciones congénitas y luego buscar las enfermedades monogénicas más comunes, finalmente se puede recurrir a la secuenciación de nueva generación para buscar mutaciones en los demás genes candidatos. Se presenta el caso de una niña con síndrome nefrótico congénito de difícil control, enfatizando en el proceso diagnóstico y el manejo de soporte. Se resalta la importancia de la asesoría genética a la familia en todos los casos.

Palabras clave: síndrome nefrótico congénito, corticoterapia, infecciones congénitas, enfermedades monogénicas, asesoría genética.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.334>

Abstract

A nephrotic syndrome is defined as the association of massive proteinuria, hypoalbuminemia and hyperlipidemia, which may be associated with edema and hypercoagulability. It originates from an abnormality of the glomerular filtration barrier with a massive protein leak and the consequent side effects. In its primary forms, it occurs with an incidence of 1 - 3 per 100,000 children under 16 years of age. The congenital form is a rare variant of the nephrotic syndrome, which occurs at birth or within the first three months of life and is usually resistant to corticosteroid therapy. Congenital infections and most common related monogenic diseases should be tested. Finally, new generation sequencing must be used to search for mutations in other candidate genes. We present the case of a girl with congenital nephrotic syndrome difficult to control, emphasizing the diagnostic process and support management. The importance of genetic counseling to the family in all cases is highlighted.

Key words: congenital nephrotic syndrome, corticosteroid therapy, congenital infections, monogenic diseases, genetic counseling.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.334>



Citación: Mora-Bautista VM, Suárez Pinto TA, Contreras-García GA. Síndrome nefrótico congénito. Reporte de caso y revisión del enfoque diagnóstico. Rev Colomb. Nefrol. 2019;6(2):172-178. <https://doi.org/10.22265/acnef.6.2.334>

Correspondencia: Víctor Manuel Mora-Bautista, vmoramd@medicos.com

Recibido: 13.01.19 • **Aceptado:** 22.04.19 • **Publicado en línea:** 22.04.19

Introducción

El síndrome nefrótico se define como la asociación de proteinuria mayor a 40 mg/m²/h (50 mg/kg/d), una albúmina sérica menor de 2,5 g/dL e hiperlipidemia (colesterol total > 200 mg/dL), que pueden asociarse a edemas e hipercoagulabilidad. En su fisiopatología hay una anomalía de la barrera de filtración glomerular con una fuga masiva de proteína y los efectos secundarios consecuentes^{1,2}. Sus formas primarias, ocurren con una incidencia de 1-3 por cada 100.000 niños menores de 16 años³.

La forma congénita es una variante poco frecuente del síndrome nefrótico, la cual se presenta al nacimiento o dentro de los tres primeros meses de vida y suele ser resistente a la corticoterapia^{4,5}. Establecer un diagnóstico preciso requiere estudios clínicos, bioquímicos, histológicos y genéticos. Las dos causas más frecuentes son el tipo finlandés y la esclerosis mesangial difusa, seguidas de otras enfermedades monogénicas. También se han asociado varias infecciones congénitas, otras causas menos comunes y un grupo de niños donde no se encuentran causas⁵⁻⁸.

Se presenta la historia clínica de una niña con síndrome nefrótico congénito de difícil control, enfatizando en el proceso diagnóstico del mismo.

Presentación del caso

Neonato femenina producto de gestación de 33,4 semanas, hija de madre de 25 años, primigestante; con datos prenatales de oligohidramnios, malformación ocular derecha y sospecha de arteria umbilical única, con perfil TORCH negativo. Nació el 10 de julio de 2014 en nuestra institución por cesárea debido a anhidramnios y doppler placentario con redistribución de flujo. Tuvo un peso al nacer de 2.300 g y buena adaptación neonatal. Se confirmó arteria umbilical única en la evaluación física.

Se hospitalizó para estudios por historial antenatal y datos posnatales. El servicio de oftalmología diagnosticó catarata congénita bilateral. Se realizó

ecocardiograma que reportó CIA y CIV sin repercusión. Ecografía renal y transfontanelar normales.

Presentó convulsiones al segundo día de vida, yuguladas con fenobarbital. En exámenes, se documentó hipocalcemia, tratada con suplencia transitoria con gluconato de calcio; nitrógeno ureico y creatinina elevados, realizándose seguimiento clínico; y policitemia, por lo que se realizó exanguinotransfusión parcial. Ese día, por posible sepsis neonatal temprana le indicaron tratamiento con ampicilina y amikacina. Luego presentó apneas y fue trasladada a la unidad de cuidado intensivo finalizando el mismo día, donde requirió CPAP nasal, mejorando en las 12 horas siguientes.

Se diagnosticó insuficiencia renal etapa III, desde el tercer día de vida, con sospecha de displasia renal bilateral. Presentó acidosis metabólica con brecha aniónica elevada, tratada con bicarbonato de sodio. Además, tuvo edema progresivo desde el cuarto día de vida, hasta mostrar anasarca al noveno día. Ante desaparición de las apneas por más de 24 horas, fue trasladada a la unidad neonatal intermedia al sexto día. Se evidenció hipoalbuminemia desde el séptimo día de vida, requiriendo transfusiones de albúmina desde entonces. Ese día se verificó proteinuria en rango nefrótico, falla renal etapa IV (figura 1), hipocalcemia, hipomagnesemia e hiponatremia.

Desde el día 11 de vida, luego de presentar dificultad respiratoria severa por la ascitis (figura 2), permaneció nuevamente en la unidad de cuidado intensivo. Ese día nefrología pediátrica diagnosticó síndrome nefrótico congénito y solicitó serología para perfil TORCH, perfil tiroideo y laboratorios en búsqueda de autoinmunidad (ANAs, ANCAs, complemento), con resultados normales. Requirió ventilación mecánica desde el día 13 de vida, asociándose nuevo esquema antibiótico (piperacilina-tazobactam) ante el deterioro clínico y oligoanuria. Fue tratada desde entonces con albúmina, antihipertensivos e infusión de furosemida.

Al día 18 de vida, genética clínica consideró probable síndrome de Pearson, por cursar con síndrome nefrótico congénito, probable microcoria y

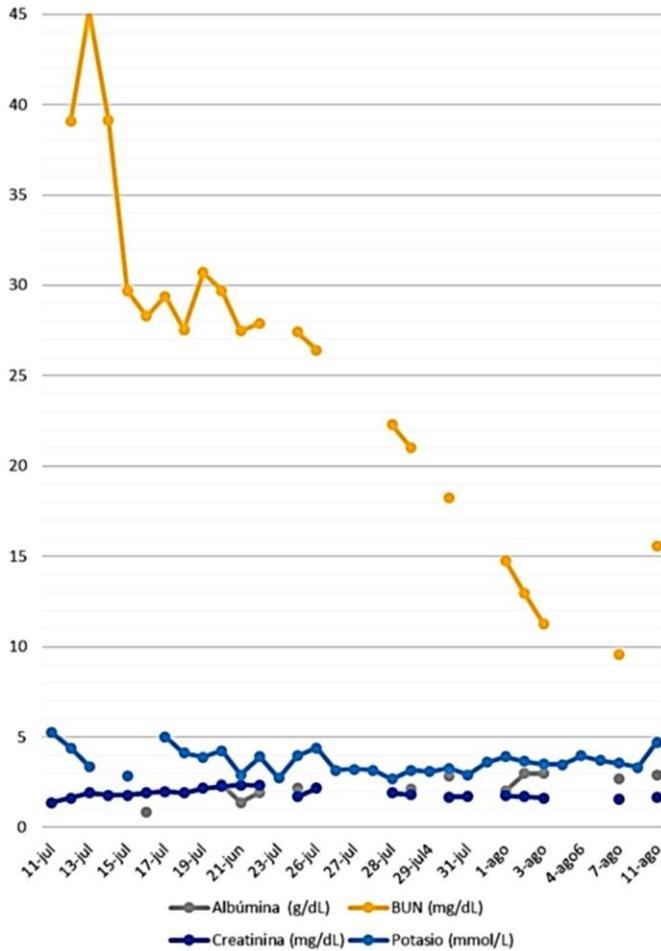


Figura 1. Tendencia histórica en función renal y albuminemia. Note la falla renal prerrenal significativa, la falla renal persistente dada por el no descenso de la creatinina, la normokalemia y la hipoalbuminemia severa con respuesta parcial a transfusiones de albúmina.



Figura 2. Anasarca generalizada consecuencia del síndrome nefrótico congénito. Paciente en UCIP. Foto autorizada por los padres.

catarata congénita bilateral. Se solicitó cariotipo y análisis de secuenciación del gen *LAMB2*, los cuales no fueron realizados por problemas administrativos de su aseguradora. No se logró identificar un patrón de herencia específico a nivel familiar (figura 3).

Al día 20 de vida, nefrología descartó la posibilidad de biopsia renal por su mala condición clínica. En días posteriores su condición clínica permaneció estacionaria. Al día 32 de vida, gradualmente entró en colapso circulatorio hasta fallecer al día siguiente.

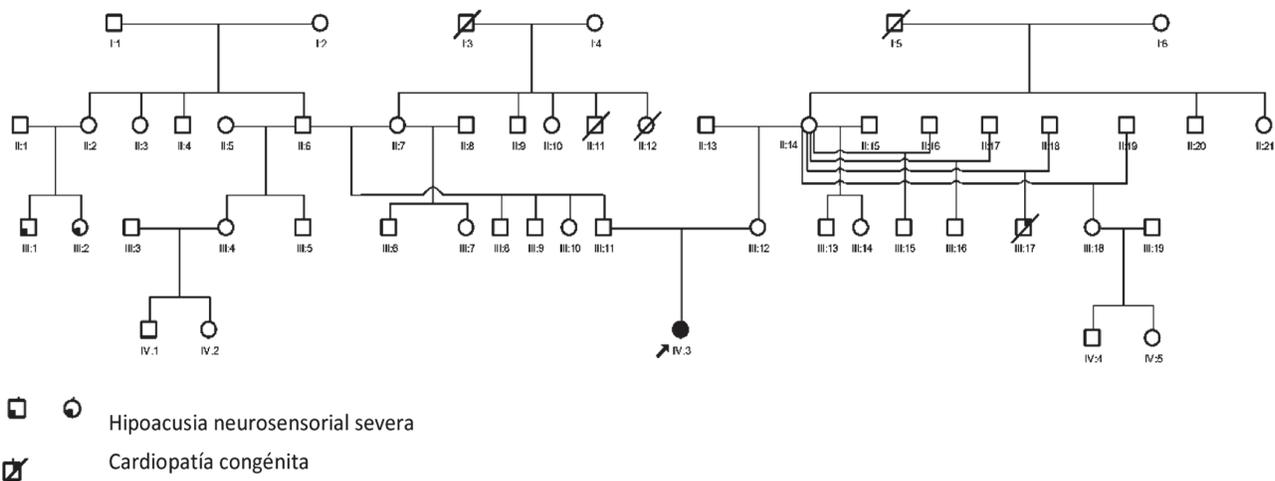


Figura 3. Árbol genealógico del caso presentado.

Discusión

Al abordar el síndrome nefrótico congénito, es vital apoyarse en las características semiológicas y comorbilidades para orientar un diagnóstico etiológico clínico; se conoce que las patologías subyacentes comparten varias características, como la poca respuesta al tratamiento y la falla renal, salvo las formas asociadas a infecciones congénitas⁵.

Entre las causas primarias, el tipo finlandés es una enfermedad autosómica recesiva, donde el síndrome nefrótico se presenta en el nacimiento, es severo y no responde al tratamiento, progresando rápidamente a una falla renal. La esclerosis mesangial difusa es la segunda causa de síndrome nefrótico congénito; puede ser una forma aislada o asociarse al síndrome de Denys-Drash, cursando con trastornos de la diferenciación sexual y tumor de Wilms; también es resistente al tratamiento y progresa frecuentemente a falla renal en la infancia. Otras causas incluyen el síndrome de Pearson que se asocia a problemas oculares, el síndrome de Galloway que se relaciona con microcefalia y hernia hiatal, y las mutaciones de podocinas (tabla 1). No se encontraron asociaciones reportadas con arteria umbilical única^{6,7}.

Desde 1998 se ha avanzado en la identificación de los genes asociados³. Aunque estos suelen ser monogénicos, se ha reportado un caso con compromiso en más de un gen asociado⁹. Actualmente se cuenta con técnicas de diagnóstico molecular avanzadas que permiten evaluar varios genes al mismo tiempo como es el uso de la secuenciación de nueva generación o estudio de exoma dirigido¹⁰; el inconveniente continúa siendo el alto costo de los estudios.

Dentro de las causas secundarias se incluyen la sífilis congénita (inicio entre 2°- 3er mes, causa glomerulonefritis membranosa y revierte con el tratamiento), la toxoplasmosis (inicio entre 1er-3er mes, proteinuria masiva y revierte con el tratamiento), el citomegalovirus (inicio hacia 2° mes, causa esclerosis mesangial difusa y responde a ganciclovir dentro de los primeros 14 días), el virus de Epstein Barr, la rubéola (poco frecuente), la hepatitis B (rara, ocurre a cualquier edad), la malaria, el virus de la inmunodeficiencia humana (suelen ser niños mayores de 1 año), el lupus congénito, trombosis de la

vena renal y la aloinmunización materna a la endopeptidasa neutral de los podocitos^{2,3,5,11}.

A nivel imaginológico, antes del nacimiento, es de vital importancia el historial familiar, una placenta engrosada, retraso de crecimiento y el hallazgo de hiperecogenicidad renal. Luego del nacimiento, hay tres patrones que pueden ser orientativos: áreas hiperecogénicas córtico- medulares con un patrón parcheado y una diferenciación córtico - medular parcial (esclerosis mesangial difusa - patrón glomerular); riñones aumentados de tamaño, con una corteza hiperecótica y unas pirámides renal que se van encogiendo gradualmente (tipo finlandés-patrón tubular); y unos riñones hiperecóticos, agrandados pero con una diferenciación córtico- medular preservada, con una progresión hacia la normalidad (aloinmunización materna). En los otros tipos la ecografía es anormal, pero aún no se han establecido patrones. El hallazgo de un tumor renal sugiere el síndrome de Denys - Drash o WAGR².

La realización de biopsia renal es controvertida, porque los hallazgos se pueden superponer y el compromiso puede ser diferente por áreas⁸. Proporciona más información pronóstica que diagnóstica. Actualmente se prefiere pasar de una vez al estudio genético. Se presenta un algoritmo diagnóstico en forma ilustrativa (figura 4).

En cuanto al manejo, dado que la mayoría de los casos son resistentes a esteroides, la meta es controlar el edema y la uremia, junto con el manejo de las complicaciones (trombosis, infecciones, raquitismo, hipotiroidismo, anemia, etc.)^{2,5,12}.

Se han usado inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y la indometacina para disminuir la proteinuria, con respuesta parcial y variable. Se ha utilizado también ciclosporina A o tacrolimus, lográndose remisiones parciales, aunque a expensas de sus efectos secundarios^{4,8,13,14}. Otra terapia son las infusiones frecuentes de inmunoglobulina G humana, con buenos resultados en casos de esclerosis mesangial difusa¹⁵.

Suele recomendarse la nefrectomía bilateral temprana para controlar la proteinuria; aunque se opta por la nefrectomía unilateral en ambientes de pocos recursos, dado que evita el requerimiento dialítico¹⁶.

Tabla 1. Formas genéticas del síndrome nefrótico congénito.

Enfermedad (OMIM)	Locus	Herencia	Gen	Proteína
Síndrome nefrótico tipo 1 (tipo finlandés) (256300)	19q13.12	AR	<i>NPHS1</i>	Nefrina
Síndrome nefrótico tipo 2 (corticorresistente) (600995)	1q25.2	AR	<i>PDCN</i>	Podocina
Síndrome nefrótico tipo 3 (esclerosis mesangial difusa) (610725)	10q23.33	AR	<i>PLCE1</i>	1-fosfatidilinositol 4,5 bifosfato fosfo diesterasa epsilon 1 1
Síndrome nefrótico tipo 4 (256370)	11p13	AD	<i>WT1</i>	Proteína tumor Wilms
Síndrome nefrótico tipo 5 con o sin anomalías oculares (incluye Síndrome de Pearson (609049))	3p21.31	AR	<i>LAMB2</i>	Laminina subunidad beta 2
Síndrome nefrótico tipo 6 (614196)	12p12.3	AR	<i>PTPRO</i>	Proteína tirosina fosfatasa o tipo receptor
Síndrome nefrótico tipo 7 (glomerulonefritis membranoproliferativa)	17q22	AR	<i>DGKE</i>	Quinasa epsilon diacilglicerol
Síndrome nefrótico tipo 8 (615244)	17q25.3	AR	<i>ARHGDA1A</i>	Disociación Rho GDP inhibidor 1
Síndrome nefrótico tipo 9 (615573)	19q13.2	AR	<i>COQ8B</i>	Quinasa atípica COQ8B, mitocondrial
Síndrome nefrótico tipo 10 (615861)	16p13.13	AR	<i>EMP2</i>	Proteína de membrana epitelial 2
Síndrome nefrótico tipo 11 (616730)	12q15	AR	<i>NUP107</i>	Proteína del complejo poro nuclear Nup107
Síndrome nefrótico tipo 12 (616892)	16q13	AR	<i>NUP93</i>	Proteína del complejo poro nuclear Nup93
Síndrome nefrótico tipo 13 (616893)	7q33	-	<i>NUP205</i>	Proteína del complejo poro nuclear Nup205
Síndrome nefrótico tipo 14 (617575)	10q22.1	AR	<i>SGPL1</i>	1-Liasa fosfato 1 esfingosina
Síndrome nefrótico tipo 15 (617609)	7q21.11	AR	<i>MAGI2</i>	Proteína quinasa guanilato asociada a membrana 2 que contiene dominios WW y PDZ
Síndrome nefrótico tipo 16 (617783)	19p13.2	AR	<i>KANK2</i>	Proteína 2 que contienen el dominio repetido anquirina y el motivo KN
Síndrome nefrótico congénito con Síndrome de Leigh (deficiencia CoQ10, primaria, 3) [614652]	6q21	AR	<i>PDSS2</i>	Sintasa de decaprenilo difosfato, subunidad 2
Síndrome nefrótico congénito con EPID y dermatitis bulosa (ILNEB) [614748]	17q21.33	AR	<i>ITGA3</i>	Integrina alpha 3
Síndrome mioclonus - falla renal (254900)	4q21.1	AR	<i>SCARB2</i>	Proteína de membrana lisosomal 2
Citopatías mitocondriales	mtADN	Materna	mtADN	Cadena respiratoria
Síndrome de Galloway Mowat (251300)	15q25.2	AR	<i>WDR73</i>	Proteína 73 que contiene la repetición WD
Síndrome uña - patela (161200)	9q33.3	AD	<i>LMX1B</i>	Factor de transcripción 1 beta homeobox LIM
Glomerulosclerosis focal y segmentaria 5 (613237)	14q32.33	-	<i>INF2</i>	Formina invertida 2

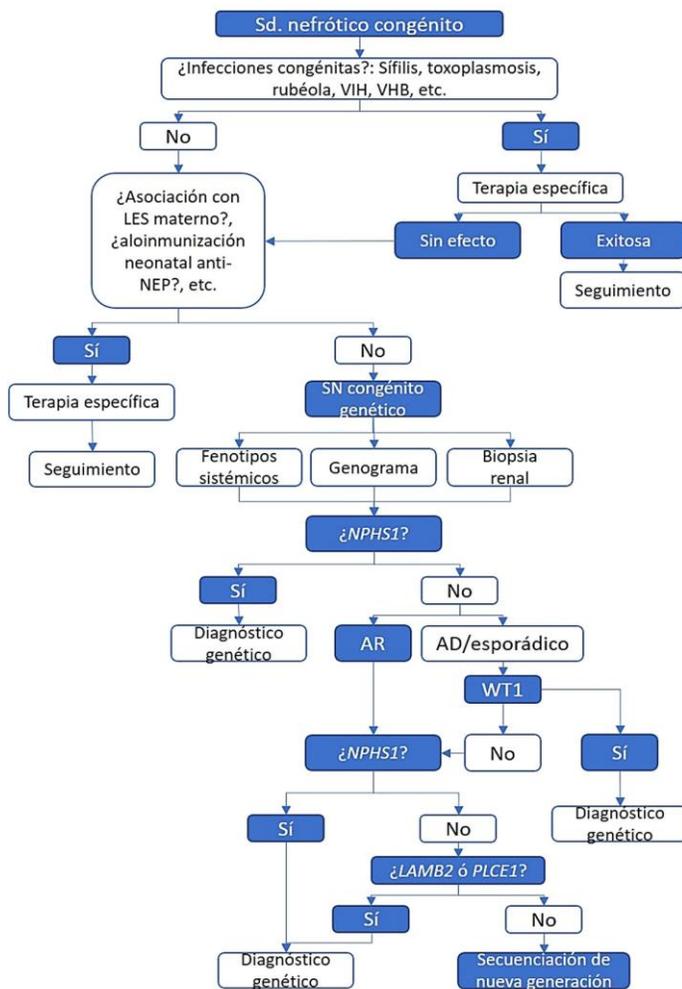


Figura 4. Evaluación diagnóstica del síndrome nefrótico congénito. Sin importar los datos clínicos extrarrenales posible- mente orientativos en los pacientes, se debe seguir el proceso. Tomado y adaptado de Wang & Mao. WJP 2016, acceso libre en: <http://www.wjpc.com/UploadFile/2016-2-149.pdf> (3).

El trasplante renal es la única posibilidad de curación. Se debe realizar cuándo se tiene más de 10 kg de masa corporal, sin embargo no es accesible^{2,5,16}. En los casos del tipo finlandés, puede aparecer síndrome nefrótico en el riñón trasplantado por circulación de anticuerpos antineurina. El uso de micofenolato, ciclofosfamida oral, dosis altas de metilprednisolona o plasmaféresis (con o sin rituximab) evitan el rechazo¹⁴.

En vista de que no existe un tratamiento curativo para este grupo de patologías a la fecha, la asesoría genética es de vital importancia al establecer el mecanismo de

herencia y orientar a las familias sobre el riesgo de recurrencia.

Conflicto de interés

Se declara que no se recibió ningún tipo de remuneración por el desarrollo del presente manuscrito y que no se recibe ninguna contraprestación material de la institución mencionada.

Financiación

El desarrollo de la presente investigación se realizó con recursos propios de los autores.

Contribución de los autores

Víctor Manuel Mora-Bautista: elección del caso, obtención del consentimiento informado, revisión del tema, redacción y revisión del texto.

Tatiana Alexandra Suárez-Pinto y Gustavo Adolfo Contreras-García: elección del caso, revisión del tema, redacción y revisión del texto.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Román-Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:285-301.
2. Avni EF, Vandenhoute K, Devriendt A, Ismaili K, Hackx M, Janssen F, et al. Update on congenital nephrotic syndromes and the contribution of US. *Pediatr Radiol*. 2011;41(1):76-81. <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1793-5>
3. Wang J-J, Mao J-H. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr*. 2016;12(2):149-58. <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0009-y>
4. Mulić B, Miloševski-Lomić G, Paripović D, Kruščić D, Mulić M, Peco-Antić A. Congenital nephrotic syndrome may respond to cyclosporine a - a case report and review of literature. *Srp Arh Celok Lek*. 2017;145(7-8):407-10. <https://doi.org/10.2298/SARH160907070M>
5. Oliveros Andrade OA, Endo J. Síndrome nefrótico congénito. *PRECOP - CCAP*. 2018;17(3):11-24.
6. Niaudet P. Congenital and infantile nephrotic syndrome. *Curr Paediatr*. 2006;16(4):264-8.
7. Niaudet P. Congenital nephrotic syndrome. In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM, Stapleton FB, Oh W, Whitley RJ, editors. *Textbook of Clinical Pediatrics*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 2793-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-02202-9>
8. Fanni C, Loddò C, Faa G, Ottonello G, Puddu M, Fanos V. Congenital nephrotic syndrome. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2014;3(2):1-8.
9. Cobos-Carrascosa E, Campos-Aguilera A, Daza-Torres A. Multigene involvement in congenital nephrotic syndrome. *Nefrologia*. 2014;34(2):268-70. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014>
10. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(2):83-104. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.167>
11. Soares SF da S, Donatti TL, Souto FJD. Serological Markers of Viral, Syphilitic and Toxoplasmic Infection in Children and Teenagers With Nephrotic Syndrome: Case Series From Mato Grosso State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014;56(6):499-504. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652014000600008>
12. Lau KK, Chan HH, Massicotte P, Chan AK. Thrombotic complications of neonates and children with congenital nephrotic syndrome. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(3):169-76.
13. Büscher AK, Kranz B, Büscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, et al. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):2075-84. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01190210>
14. Gulati S, Uttam R. Congenital Nephrotic Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *JIMSA*. 2015;28(1):35-6.
15. Gentner JE, Wood EG, Vogler CA, Beck AM, Knutsen AP. Remission of congenital nephrotic syndrome from diffuse mesangial sclerosis with IVIG therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;121(2):83. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.12.331>
16. Moodley R, Naicker E, Bhimma R. Congenital nephrotic syndrome: A diagnostic and management dilemma. *South African J Child Heal*. 2015;9(4):140. <https://doi.org/10.7196/SAJCH.2015.v9i4.903>