

# Síndrome nefrótica primária grave em crianças: descrição clínica e dos padrões histológicos renais de seis casos

Primeira submissão em 11/04/06  
Última submissão em 31/08/06  
Aceito para publicação em 11/09/06  
Publicado em 20/10/06

## Severe primary nephrotic syndrome in children: description of clinical aspects and of the renal histological patterns of six cases

Márcia Camegaçava Riyuzo<sup>1</sup>; Rosa Marlene Viero<sup>2</sup>; Célia Sperandeo Macedo<sup>3</sup>; Herculano Dias Bastos<sup>4</sup>

unitermos	resumo
Síndrome nefrótica Crianças	Os autores relatam os casos de seis crianças com síndrome nefrótica primária grave de padrão histológico renal incomum na rotina cotidiana dos nefrologistas e patologistas. O diagnóstico da doença foi realizado nas faixas etárias de 3 a 9 meses de idade ( $n = 4$ ), aos 2 anos e 4 meses ( $n = 1$ ) e aos 11 anos ( $n = 1$ ). Um paciente foi prematuro, duas pacientes eram irmãs e seus pais eram primos de primeiro grau. Todos apresentavam edema generalizado; dois pacientes apresentavam desnutrição e hipotireoidismo e dois apresentavam hipertensão arterial e insuficiência renal. A histologia renal mostrou esclerose mesangial difusa ( $n = 3$ ), proliferação mesangial ( $n = 2$ ) e síndrome nefrótica do tipo finlandês ( $n = 1$ ). Quatro pacientes faleceram, as causas de óbito foram infecção ( $n = 2$ ), insuficiência renal ( $n = 1$ ) e acidose metabólica ( $n = 1$ ). Entre os sobreviventes, um paciente foi tratado com vitaminas, tiroxina, captopril e indometacina, apresentando aumento da albumina sérica e melhora do crescimento. O outro paciente apresentava insuficiência renal terminal, sendo tratado com diálise e transplante renal.

## abstract key words

The authors report six children with severe primary nephrotic syndrome with unusual renal histological patterns in the daily routine of nephrologists and pathologists. The diagnosis of the disease was made at the age between 3 to 9 months ( $n = 4$ ), at 2 years and 4 months ( $n = 1$ ) and at 11 years ( $n = 1$ ). One patient was born prematurely; two patients were sisters and their parents were first-degree cousins. All patients presented generalized edema, two patients presented malnutrition and hypothyroidism; two patients presented hypertension and renal failure. The renal histology showed diffuse mesangial sclerosis ( $n = 3$ ); diffuse mesangial hypercellularity ( $n = 2$ ) and nephrotic syndrome of the Finnish type ( $n = 1$ ). Four patients died, causes of death were infection ( $n = 2$ ), renal failure ( $n = 1$ ) and metabolic acidosis ( $n = 1$ ). Among the survivors, one patient was treated with vitamins, thyroxine, captopril and indomethacin and presented increase in serum albumin and of growth. The other patient, who presented end-stage renal disease, was dialyzed and transplanted.

Nephrotic syndrome  
Children

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

2. Professora-assistente; doutora do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina (Campus de Botucatu) da UNESP.

3. Professora livre-docente da Disciplina de Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina (Campus de Botucatu) da UNESP.

4. Professor livre-docente da Disciplina de Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina (Campus de Botucatu) da UNESP.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina (Campus de Botucatu) da UNESP. Não houve fonte financiadora.

Trabalho apresentado em forma de pôster no XII Congresso de Nefrologia Pediátrica/II Congresso de Enfermagem em Nefrologia Pediátrica realizado de 10 a 12 de abril de 2003 na cidade do Rio de Janeiro.

## Introdução

A síndrome nefrótica primária na criança caracteriza-se pela presença de edema em graus variados; proteinúria maciça (proteinúria qualitativa com +3 e +4 no exame de urina ou proteinúria quantitativa acima de 50mg/kg/dia); hipoalbuminemia (< 2,5g/dl) e hipercolesterolemia (acima de 200mg%)<sup>(4)</sup>. A maioria das crianças nefróticas tem de um a seis anos de idade e apresenta padrão histológico renal de lesões glomerulares mínimas, além de remissão da proteinúria pelo tratamento com corticosteróide<sup>(4)</sup>. A biópsia renal, usualmente, não é realizada nos pacientes que respondem ao tratamento com corticosteróide<sup>(4)</sup>.

Há indicação para biópsia renal em crianças nefróticas nos seguintes casos:

- presença de síndrome nefrótica no primeiro ano de vida;
- resistência ao tratamento com corticosteróide;
- associação da síndrome nefrótica com insuficiência renal e/ou hipertensão arterial<sup>(4)</sup>.

A síndrome nefrótica no primeiro ano de vida é afecção incomum e abrange lesões glomerulares renais de diferentes causas, evoluções e prognósticos<sup>(2-4, 7, 9, 13, 16, 18)</sup>. É definida como síndrome nefrótica congênita quando ocorre aparecimento de proteinúria e sinais clínicos logo após o nascimento, até três meses de idade, e infantil entre quatro meses e um ano de idade<sup>(4, 13)</sup>. Essa divisão do aparecimento da doença em relação à idade não é suficiente para a classificação da síndrome nefrótica de início precoce, que é então classificada em três categorias: primária, associada com malformações e adquirida ou secundária<sup>(4, 13)</sup>. Ela é responsável por graves distúrbios metabólicos que afetam o desenvolvimento e o crescimento da criança, podendo levar à insuficiência renal e mesmo a óbito<sup>(4, 13)</sup>. Essa doença não apresenta remissão pelo tratamento com corticosteróide e imunossuppressores<sup>(4, 13)</sup>.

Os autores relatam seis casos de síndrome nefrótica primária grave com padrão histológico renal pouco frequente na rotina clínica e patológica. Em quatro casos o início da doença ocorreu nos primeiros meses de vida, e em dois a doença esteve associada à insuficiência renal e à hipertensão, enfatizando o diagnóstico clínico-histológico e a evolução dos pacientes.

## Descrição dos casos

### Caso 1

Menina de cinco meses de idade (primeira filha), nascida de parto cesáreo, gestação a termo sem intercorrências,

peso de nascimento: 3.400g, com histórico de edema desde os quatro meses de idade. Esteve internada um dia em outro hospital com edema e gemência. Ao exame físico no pronto-socorro apresentava-se eutrófica, em anasarca, pálida, pouco reativa, taquipnéica e com respiração acidótica. A paciente faleceu na admissão ao Serviço.

Os resultados de exames laboratoriais realizados em outro Serviço revelaram síndrome nefrótica: exame de urina com proteína +3, sem hematúria, albumina sérica de 0,9g/dl e colesterol sérico de 488mg/dl. Outros exames revelaram uréia sérica de 89mg/dl, creatinina sérica de 0,9mg/dl e sorologia negativa para sífilis.

### Caso 2

Menino de nove meses de idade (primeiro filho), nascido de gestação a termo sem intercorrências, peso de nascimento: 3.150g, internado por edema generalizado desde os sete meses de vida. Ao exame físico se apresentava eutrófico, normotenso (pressão arterial [PA] = 95/40mmHg), em anasarca, sem alterações de outros sistemas ou órgãos.

Os exames laboratoriais revelaram síndrome nefrótica: exame de urina com proteínas +4, com leucocitúria e sem hematúria, proteinúria de 892,8mg/kg/dia, albumina sérica de 1,7g/dl e colesterol sérico de 1.072mg/dl. Outros exames revelaram uréia sérica pouco elevada (71mg/dl) e creatinina sérica de 0,7mg/dl. A cultura de urina indicou presença de *Escherichia coli*. A pesquisa de lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi negativa para dosagens de anticorpo anti-núcleo, antimúsculo liso, antiglomerulos, antimitocôndrias e das células LE. Os exames sorológicos foram negativos para sífilis, toxoplasmose e mononucleose. Durante a internação foi tratado com antibióticos e infusões intravenosas de albumina e furosemida. Persistiu com edema e, a partir do 15º dia de internação, evoluiu com oligúria e insuficiência renal (uréia sérica de 116mg/dl e creatinina sérica de 2,4mg/dl). Foi submetido à diálise peritoneal no 19º dia de internação, mas faleceu após o início do procedimento.

### Caso 3

Menina de dois anos e quatro meses, primeira filha de pais consangüíneos (primos de primeiro grau), nascida de gestação a termo, peso de nascimento: 3.200g, apresentava edema em pálpebras e membros inferiores há um mês. Ao exame físico estava eutrófica, PA no limite superior da normalidade para o percentil de estatura, idade e sexo (110/60mmHg), edema em membros inferiores, sem alterações de outros sistemas ou órgãos.

Os exames laboratoriais revelaram síndrome nefrótica: exame de urina com proteínas +3, com hematúria (7 a 10 hemácias por campo), proteinúria de 513,2mg/kg/dia, albumina sérica de 1,9g/dl. Outros exames revelaram uréia sérica pouco elevada (75mg/dl) e creatinina sérica de 0,6mg/dl. Os exames sorológicos foram negativos para sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, hepatite e rubéola. Iniciou seguimento ambulatorial e tratamento com diurético (furosemida) e prednisona. Na terceira semana de tratamento estava em anasarca e com hipertensão (PA = 130/90mmHg), sendo internada na enfermaria. Durante a internação recebeu albumina intravenosa, furosemida, prednisona e anti-hipertensivos. Manteve edema e oligúria, com elevação dos níveis séricos da uréia (182mg/dl) e da creatinina (3,3mg/dl). Realizou diálise peritoneal no nono dia de internação e foi submetida à biópsia renal no 14º dia de internação, pois estava com cinco semanas de administração da prednisona sem remissão da proteinúria, hipertensão e da insuficiência renal. A prednisona foi suspensa após o diagnóstico da lesão renal. Manteve-se em diálise peritoneal, falecendo com insuficiência renal no 17º dia de internação.

#### Caso 4

Menina de 11 anos, internada com quadro de edema há uma semana e um dia de cefaléia. Antecedentes: irmã do caso 3, terceira filha nascida de parto normal, peso de nascimento: 2.860g, e gestação a termo sem intercorrências; duas irmãs falecidas por doença renal. Ao exame físico apresentava-se eutrófica, hipertensa (PA = 170/110mmHg), em anasarca, com sopro cardíaco e sem alterações de outros sistemas ou órgãos.

Os exames laboratoriais revelaram síndrome nefrótica: exame de urina com proteínas +3, com hematúria (> 30 hemácias por campo), proteinúria de 86,9 mg/kg/dia, albumina sérica de 2,3g/dl; colesterol sérico de 201mg/dl. Outros exames revelaram: uréia sérica elevada (245mg/dl) e creatinina sérica de 14,0mg/dl. Os exames sorológicos foram negativos para sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, hepatite e rubéola. O ultra-som de rins revelou rins de tamanho normais, o ecocardiograma revelou hipertrofia ventricular esquerda e derrame pericárdico pequeno. Durante a internação a PA foi controlada com diuréticos e anti-hipertensivos, e necessitou de diálise peritoneal. Foi submetida à biópsia renal no sétimo dia de internação devido à associação da síndrome nefrótica com insuficiência renal, à hipertensão e ao antecedente familiar de doença renal. Permaneceu em diálise peritoneal na enfermaria,

em razão das condições desfavoráveis para fazer diálise em sua residência, até a realização de transplante renal, cuja doadora foi a mãe que apresentava rim normal à biópsia intra-operatória. Há quatro anos está em seguimento no Ambulatório de Transplante Renal.

#### Caso 5

Menino de quatro meses de idade (primeiro filho), nascido prematuro, mãe com pré-eclampsia, peso de nascimento: 2.020g, internado por edema desde os 15 dias de vida. Antecedentes: duas internações hospitalares por diarreia e/ou pneumonia. Desde um mês de vida recebia suplementação com hormônio tireoidiano. Ao exame físico se apresentava desnutrido, normotenso (PA = 75/40mmHg), em anasarca e sem alterações de outros sistemas ou órgãos.

Os exames laboratoriais revelaram síndrome nefrótica: exame de urina com proteínas +3, com hematúria (11 a 15 hemácias por campo); proteinúria de 200mg/kg/dia, albumina sérica de 0,8g/dl; colesterol sérico de 285mg/dl. Outros exames revelaram uréia sérica de 16mg/dl, creatinina sérica de 0,2mg/dl, dosagem de hormônio estimulante da tireóide (TSH) elevada (5,87mUI/ml, comparada ao valor normal de 0,27mUI/ml) e de T4 diminuída (0,44ng/dl em comparação com o valor normal de 0,94 a 1,70ng/dl). Os exames sorológicos resultaram negativos para sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, hepatite e rubéola. A pesquisa de LES foi negativa para as dosagens de anticorpo antinúcleo, anti-DNA nativo, auto-anticorpos contra antígenos extraídos do núcleo (anti-Ena) e das células LE. Durante a internação hospitalar recebeu alimentação oral e por sonda nasogástrica, albumina intravenosa, furosemida, prednisona e suplementação com calcitriol, sendo mantido o hormônio tireoidiano. Apresentou três episódios de broncopneumonia e dois de sepse, recebendo tratamento com antibióticos.

No 61º dia de internação apresentou condições clínicas para realização da biópsia renal. Persistiu com edema discreto, falecendo aos oito meses de idade (121º dia de internação) com pneumonia, insuficiência respiratória e função renal pouco alterada (uréia sérica de 37mg/dl e creatinina de 0,90mg/dl).

#### Caso 6

Menino de três meses de idade (terceiro filho, com irmãos saudáveis), nascido de parto cesáreo (posição pélvica), peso de nascimento: 3.000g, gestação a termo sem intercorrências, internado por edema em face desde os seis dias de vida. Ao exa-

me físico estava desnutrido, normotenso (PA = 90/40mmHg), em anasarca e apresentava-se apático. Tinha sopro cardíaco, mas sem alterações de outros sistemas ou órgãos.

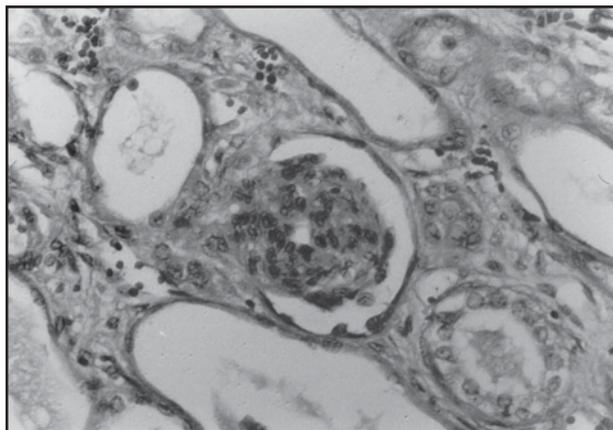
Os exames laboratoriais revelaram síndrome nefrótica: exame de urina com proteínas +3, hematúria (21 a 25 hemácias por campo); proteinúria de 397mg/kg/dia, albumina sérica de 1g/dl e colesterol sérico de 236mg/dl. Outros exames revelaram uréia sérica de 38mg/dl, creatinina sérica de 0,3mg/dl, dosagem de TSH elevada (30,49mUI/ml, comparada ao valor normal de 0,27mUI/ml) e de T4 diminuída (0,52ng/dl, em comparação ao valor normal de 0,94 a 1,70ng/dl), e hemocultura com presença de *Escherichia coli*. Os exames sorológicos foram negativos para sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, hepatite e rubéola. A pesquisa de LES foi negativa para as dosagens de anticorpo antinúcleo, anti-DNA nativo, anti-Ena e das células LE. Durante a internação recebeu antibiótico, suplementação com hormônio tireoidiano, vitaminas, sulfato ferroso, calcitriol, albumina intravenosa diária e furosemida. Foi submetido à biópsia renal no 21º dia de internação.

Na avaliação do sopro cardíaco foi realizado ecocardiograma, que revelou estenose moderada de ramo esquerdo da artéria pulmonar, e está em acompanhamento no ambulatório de cardiologia pediátrica. Teve alta hospitalar após dois meses de internação e necessitou de freqüentes infusões intravenosas de albumina.

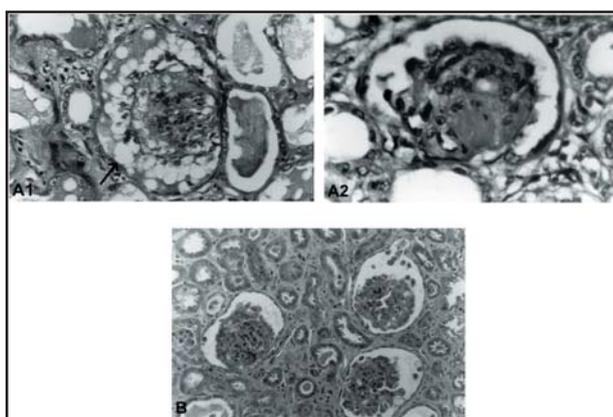
Aos 11 meses de idade foi internado em anasarca, apresentava pneumonia, sendo tratado com penicilina. Após a cura da pneumonia foram introduzidos medicamentos anti-proteinúricos, captopril e indometacina, com melhora da albumina sérica (2,3mg/dl), desaparecimento do edema em membros inferiores e da ascite, possibilitando a suspensão da administração da albumina intravenosa. Aos três anos de idade – em tratamento com suplementação com hormônio tireoidiano, vitaminas, sulfato ferroso, calcitriol, captopril e indometacina – apresenta bom desenvolvimento motor, peso e estatura adequados à idade; sem edema; albumina sérica de 2,8mg/dl, proteinúria de 2,1g em 24h (140mg/kg/dia, um terço do valor inicial), bem como função renal e dosagens séricas normais das enzimas hepáticas.

## Histologia das lesões renais

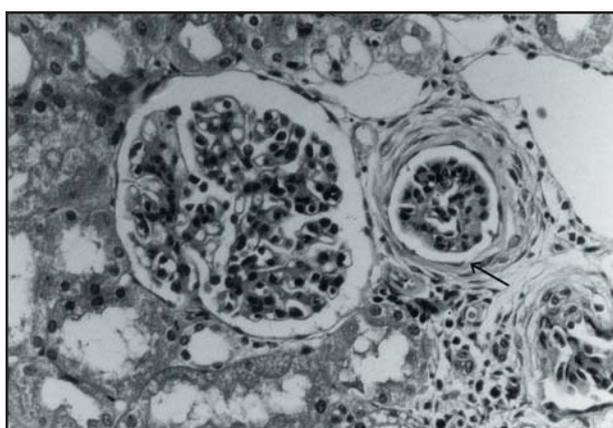
O material para avaliação das lesões renais foi obtido por biópsia renal (casos 4, 5 e 6), por autópsia (casos 1 e 2) e por biópsia renal e autópsia (caso 3). As **Figuras 1, 2 e 3** mostram os padrões das lesões renais.



**Figura 1** – Síndrome nefrótica do tipo finlandês: glomérulo contraído com proliferação mesangial. Túbulos com acentuada dilatação cística (caso 1, HE, 160x)



**Figura 2** – Esclerose mesangial difusa. A1 – Glomérulo com proliferação mesangial. Podócitos vacuolizados ao redor do tufo glomerular (→). Túbulos dilatados (caso 2, HE, 100x). A2 – glomérulo com aumento da matriz mesangial, colapso dos capilares e do tufo glomerular (caso 3, HE, 160x). B – Glomérulos contraídos, com esclerose e podócitos dispostos em fileira ao redor do tufo glomerular. Fibrose tubulo-intersticial (caso 4, tricrômico de Masson, 100x)



**Figura 3** – Proliferação mesangial difusa: glomérulo com hipercelularidade. Presença de microglomerulo (→) (caso 5, HE, 160x)

## Microscopia óptica

No caso 1 observamos proliferação mesangial difusa, com discretos sinais de cronicidade caracterizados por esclerose

glomerular. Os túbulos mostraram dilatação cística acentuada, e o conjunto dos achados morfológicos foi compatível com síndrome nefrótica do tipo finlandês (Figura 1).

Os casos 2, 3 e 4 apresentaram esclerose mesangial difusa (Figura 2). Nos casos 2 e 3, os glomérulos apresentaram aumento da matriz mesangial com colapso das alças capilares. O colapso glomerular determinou ectasia do espaço de Bowman: podócitos vacuolizados dispõem-se em fileira ao redor do tufo glomerular contraído. Os túbulos eram dilatados, com áreas de degeneração e necrose. Observou-se fibrose intersticial discreta associada a infiltrado inflamatório mononuclear. Os vasos eram normais. O caso 4 mostrou lesões semelhantes aos casos 2 e 3, porém com maior grau de cronicidade das lesões glomerulares. Chamou a atenção presença de necrose e dilatação tubular acompanhadas de edema e infiltrado inflamatório mononuclear intersticial.

Os casos 5 e 6 apresentaram proliferação mesangial difusa com microglomérulos; glomérulos aumentados de volume com dilatação de alças capilares; e hiperplasmicidade mesangial alternando-se com glomérulos pequenos de aspecto imaturo. Foram observadas áreas focais de atrofia e degeneração tubular associadas à fibrose intersticial discreta e a infiltrado inflamatório linfoplasmocitário (Figura 3). Os vasos eram normais.

### Microscopia de imunofluorescência

A avaliação pela imunofluorescência foi realizada nos casos 2, 3 e 4, que apresentaram esclerose mesangial difusa, e no 6 que apresentou proliferação mesangial difusa.

Observamos depósitos exsudativos irregulares de IgM, C1q e C3 nos casos 2 e 4, e IgG, IgM, C1q e C3 no caso 3. No caso 6 a imunofluorescência foi negativa.

### Microscopia eletrônica de transmissão

Foi realizado estudo ultra-estrutural dos casos 2, 3, 4 e 5. Nos casos 2, 3 e 4 observamos acentuada esclerose glomerular com aumento da matriz mesangial. A membrana basal das alças capilares era intensamente irregular, apresentando segmentos de espessamento intercalados com áreas de adelgaçamento. No caso 2 observamos presença de vacúolos no citoplasma de podócitos. Não foram observados depósitos eletrodensos em mesângio e em alças capilares.

O caso 5 apresentou alterações da membrana basal, caracterizadas por áreas de espessamento com aspecto lamelado. Nos podócitos observamos presença de vacúolos no citoplasma e de microvilosidades na membrana citoplasmática. Não foram observados depósitos eletrodensos.

## Discussão

A classificação da síndrome nefrótica de início precoce deve ser baseada em vários critérios, como história familiar, curso clínico, achados laboratoriais e histológicos renais<sup>(4, 13)</sup>.

Os seis pacientes apresentaram síndrome nefrótica primária, não tinham achados dismórficos típicos associados a doenças sindrômicas e não apresentavam síndrome nefrótica de causa infecciosa ou relacionada ao LES.

Na descrição dos casos, quatro crianças (casos 1, 2, 3 e 4) apresentaram síndrome nefrótica com as duas lesões renais mais comuns que acometem crianças no primeiro ano de vida: síndrome nefrótica do tipo finlandês e esclerose mesangial difusa<sup>(2-4, 7, 9, 13, 16, 18)</sup>.

A síndrome nefrótica do tipo finlandês (caso 1) é a mais conhecida dentre outras lesões. É causada pela mutação do gene, localizado no cromossomo 19p12-q 13.1, responsável pela produção de nefrina (NPHS1), que é proteína da superfície do podócito. Casos típicos têm sido publicados em todo mundo, contudo ocorrem de maneira relativamente freqüente na Finlândia<sup>(3, 4, 17)</sup>. Observa-se prematuridade, baixo peso ao nascimento, aumento do tamanho da placenta e níveis elevados de alfa-fetoproteína no líquido amniótico<sup>(4, 9, 14, 15)</sup>. Na maioria dos casos, a manifestação da síndrome nefrótica do tipo finlandês ocorre antes dos três meses de idade<sup>(3, 9, 17, 18)</sup>.

A história natural dessa doença é caracterizada por persistência do edema, infecções recorrentes e pelo fato de que os pacientes evoluem com falência renal progressiva até o óbito, aproximadamente, aos cinco anos de idade<sup>(1-4, 7, 9, 13, 16, 18)</sup>. Durante o primeiro ano de vida, as causas de óbito estiveram relacionadas à sepse, à diarreia e a distúrbios eletrolíticos<sup>(18)</sup>.

A lesão glomerular de esclerose mesangial difusa (casos 2, 3 e 4) é causada pela mutação do gene do tumor de Wilms (WT1) localizado no cromossomo 11p<sup>(2-4, 7, 9, 12, 16, 18)</sup>. Essa doença pode ocorrer como forma isolada ou associada ao tumor de Wilms e a pseudo-hermafroditismo masculino, e também é conhecida como síndrome de Denys-Drash<sup>(4, 13)</sup>. Há relatos de autores de múltiplos casos em uma única família e/ou naqueles com pais consanguíneos, reforçando o caráter recessivo de transmissão da doença<sup>(4, 10-13)</sup>, fato observado nos casos 3 e 4.

As manifestações clínicas da esclerose mesangial difusa ocorrem entre os 3 e os 18 meses de idade<sup>(2-4, 7, 9, 10, 12, 16, 18)</sup>, como no caso 2. Outros casos ocorreram após os dois anos de idade<sup>(2, 7, 10, 12)</sup>, conforme relatado nos casos 3 e 4. Uma grande proporção de pacientes desenvolve hipertensão<sup>(4)</sup>,

e a insuficiência renal evolui para doença crônica em meses a anos<sup>(2-4, 7, 9, 12, 16, 18)</sup>. O transplante renal parece ser o tratamento efetivo dessa doença<sup>(4)</sup>.

Não foi possível realizar a análise genética nos pacientes descritos ou nos seus familiares. Autores relataram que mutações do gene NPHS1 causadoras da ausência de nefrina e da fenda do diafragma do podócito são responsáveis pela forma grave e resistente à terapêutica dos pacientes com síndrome nefrótica do tipo finlandês, enquanto pacientes com mutações do gene NPHS1, que causam defeito parcial da nefrina e apresentam a fenda do diafragma do podócito, podem responder à terapia<sup>(14)</sup>. Os pacientes que apresentam a mutação do gene WT1 têm risco aumentado de desenvolver tumor de Wilms, sendo aconselhável a realização freqüente da ultra-sonografia abdominal nos pacientes em que não foi possível realizar a pesquisa da mutação desse gene<sup>(4, 13)</sup>. Portanto, orientamos as famílias a realizarem, desde o nascimento, exames periódicos de urina nos filhos posteriores para detecção precoce da síndrome nefrótica.

Na síndrome nefrótica tipo finlandês os achados patológicos são confinados ao córtex renal<sup>(1-4, 7, 13, 16-18)</sup>. As alterações são progressivas com a idade, variam de túbulos dilatados ocasionais nos rins fetais às graves anormalidades tubulointersticiais e glomerulares nas idades de um a dois anos. No período fetal, de 16 a 22 semanas de gestação, a microscopia óptica mostra túbulos com conteúdo de material colóide eosinofílico e brilhante, o epitélio tubular é baixo e com a forma cúbica, e os glomérulos mostram poucas alterações. Durante o primeiro mês de vida as alterações à microscopia óptica são sutis. Os glomérulos apresentam leve a moderada proliferação mesangial e os túbulos proximais são inconstantemente encontrados com dilatações microcísticas. Biopsias renais, realizadas entre três e oito meses após o nascimento, usualmente mostram as alterações características da síndrome nefrótica do tipo finlandês. Os principais achados são numerosas dilatações dos túbulos e glomérulos, com moderada hiperplasia mesangial. Fibrose intersticial e infiltrado de linfócitos começam a se desenvolver e vão se acentuando com a progressão da idade<sup>(1-4, 7, 13, 16-18)</sup>.

Na síndrome nefrótica do tipo finlandês há descrição de outras lesões glomerulares associadas, como microglomérulos (glomérulos com diâmetro de 20 a 40µm), proliferação mesangial, crescentes epiteliais, e glomeruloesclerose focal segmentar ou global<sup>(18)</sup>. A associação dessas lesões à lesão microcística tipo finlandês não teve valor prognóstico na remissão da doença<sup>(18)</sup>.

A ausência de microcistos tubulares não afasta a doença, pois os microcistos tubulares são achados histológicos em

75% dos casos<sup>(2, 16)</sup>. No entanto, os microcistos tubulares são alterações inespecíficas e podem aparecer na esclerose mesangial difusa<sup>(16)</sup>.

A microscopia eletrônica na síndrome nefrótica do tipo finlandês mostra alterações inespecíficas, como obliterações dos podócitos e membrana basal glomerular fina, as quais são evidentes nos rins fetais<sup>(4, 9)</sup>. As fendas dos poros entre os podócitos são de vários tamanhos e a imagem filamentososa da fenda do diafragma está completamente ausente nos casos com mutações graves do NPHS1<sup>(4)</sup>. Outras alterações encontradas foram irregularidades da membrana basal glomerular, como duplicação focal e alargamento da lâmina rara interna<sup>(9)</sup>.

Os achados patológicos da esclerose mesangial difusa são considerados característicos<sup>(2-4, 9-13, 16, 18)</sup>. Na fase precoce os glomérulos mostram aumento da matriz mesangial e hipertrofia de podócitos. A membrana basal glomerular torna-se espessada e o mesângio expandido mostra delgado material PAS positivo mesclado com células mesangiais edemaciadas. A expansão mesangial e a esclerose causam obliteração dos lumens capilares e finalmente a contração dos tufo glomerulares. Não há proliferação celular durante a progressão da esclerose mesangial difusa, mas uma camada de podócitos grandes freqüentemente cobre o tufo glomerular esclerótico<sup>(2-4, 9-13, 16, 18)</sup>.

Lesões tubulointersticiais incluem atrofia de túbulos e fibrose intersticial. Túbulos dilatados também são vistos, mas seu achado não é tão evidente como na síndrome nefrótica do tipo finlandês<sup>(4)</sup>. Na microscopia eletrônica observa-se matriz mesangial abundante, que freqüentemente contém filamentos e fibrilas semelhantes ao colágeno, e a membrana basal glomerular é espessada<sup>(4, 9, 10, 16)</sup>. Na imunofluorescência não há depósitos imunes significativos<sup>(4, 9, 16)</sup>. O estudo de imuno-histoquímica revela que a análise de glomérulos na esclerose mesangial difusa mostra depósitos desorganizados de componentes do colágeno e de proteoglicano heparan sulfato, bem como ausência de colágeno tipo IV nos segmentos de glomérulos hialinizados<sup>(4)</sup>.

Em nossos casos de síndrome nefrótica do tipo finlandês (caso 1) e de esclerose mesangial difusa (casos 2, 3 e 4), a avaliação histológica renal foi realizada nos períodos de vida em que vários autores relataram encontrar as características consideradas específicas de cada doença.

As lesões renais da síndrome nefrótica idiopática de início precoce, que diferem das do tipo finlandês e da esclerose mesangial difusa, são raras<sup>(2, 4-7, 13, 16, 18)</sup>. Foram descritas a glomerulopatia por lesões mínimas, glomeruloesclerose segmentar e focal e a lesão de

proliferação mesangial ou glomerulonefrite proliferativa mesangial<sup>(2, 4-7, 13, 16, 18)</sup> (casos 5 e 6).

A forma de herança da síndrome nefrótica idiopática não está esclarecida, mas o risco de ter outros irmãos afetados é maior nas famílias com crianças que apresentaram síndrome nefrótica no primeiro ano de vida<sup>(2)</sup>. Há casos secundários a processos infecciosos, como hepatites B e C, vírus da imunodeficiência humana, malária, citomegalovírus, rubéola, sífilis e toxoplasmose<sup>(4, 13, 16)</sup>, e causas pesquisadas e não confirmadas nos casos 5 e 6. As manifestações clínicas ocorreram antes de três meses de vida<sup>(9, 18)</sup>, fato observado nos casos 5 e 6. A maioria dos casos não apresenta remissão da doença<sup>(18)</sup>. Os casos precoces de glomerulonefrite proliferativa mesangial podem evoluir para glomerulosclerose segmentar e focal, e os casos com manifestação clínica após o terceiro mês de vida costumam apresentar remissão completa<sup>(18)</sup>.

Martul *et al.*<sup>(9)</sup> descreveram dois casos de síndrome nefrótica que se iniciou na terceira semana de vida e apresentavam na histologia renal, obtida por autópsia aos três meses de vida, proliferação mesangial difusa, ausência de esclerose glomerular e de túbulos dilatados à microscopia óptica e à imunofluorescência negativa. Em ambos os casos, a microscopia eletrônica de transmissão revelou obliteração intensa dos podócitos, alguns segmentos de membrana basal fina e aumento da matriz mesangial<sup>(9)</sup>.

Um desses casos apresentava infecção por citomegalovírus. Os autores consideram como hipótese que seus pacientes poderiam apresentar uma variante da síndrome nefrótica do tipo finlandês e/ou uma fase precoce dessa doença, na qual os microcistos tubulares ainda não tinham se desenvolvido<sup>(9)</sup>.

Outros autores incluíram a lesão de proliferação mesangial difusa na glomerulonefrite proliferativa mesangial<sup>(16, 18)</sup>. A histologia renal caracteriza-se por proliferação

e aumento da matriz mesangial à microscopia óptica, achados inespecíficos na imunofluorescência e fusão dos podócitos à microscopia eletrônica<sup>(16, 18)</sup>. Microglomérulos são as alterações mais comuns associadas à glomerulonefrite proliferativa mesangial e descritas em 73% dos casos<sup>(18)</sup>, conforme observado nos casos 5 e 6.

Em razão da persistência do quadro nefrótico, ocorre o aparecimento de hipotireoidismo devido às perdas urinárias de triiodotironina (T3), tiroxina (T4) e da globulina transportadora do hormônio tireoideano (TBG)<sup>(4, 8, 13, 18)</sup>. Outras complicações são as infecções bacterianas graves (meningite, pneumonia, sepse e infecção urinária), que foram relatadas em 75% de pacientes com síndrome nefrótica no primeiro ano de vida<sup>(8, 9, 18)</sup>. Infecções e/ou insuficiência renal são as causas de óbito nesses pacientes<sup>(2-4, 7, 8, 10, 11, 17, 18)</sup>, o que foi observado nos casos descritos.

A acidose metabólica é complicação que contribui para o óbito<sup>(8)</sup> – situação encontrada no caso 6. O tratamento consiste de suplementações nutricional e hormonal (calcitriol e hormônio tireoideano) e infusões de albumina<sup>(4, 8, 13)</sup>. Alguns autores sugerem a nefrectomia bilateral e início de diálise em pacientes com doença do tipo finlandês até a realização do transplante renal, entretanto, há recorrência da síndrome nefrótica no rim transplantado em aproximadamente um quarto dos pacientes<sup>(4, 9, 14)</sup>. Há relatos do controle da proteinúria e melhora do crescimento do paciente com uso do captopril e da indometacina<sup>(4, 8)</sup>, fato observado no caso 6.

Parar concluir, a biópsia renal é fundamental no diagnóstico da lesão na síndrome nefrótica de início precoce e nos casos de síndrome nefrótica associada com hipertensão e/ou insuficiência renal. O conhecimento da lesão renal associado a critérios clínicos oferece a perspectiva da evolução renal e do tratamento do paciente.

## Referências

1. AYA, K.; TANAKA, H.; SUNO, Y. Novel mutation in the nephrin gene of a Japanese patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int*, v. 57, n. 2, p. 401-4, 2000.
2. HABIB, R. Nephrotic syndrome in the first year of life. *Pediatr Nephrol*, v. 7, n. 4, p. 347-53, 1993.
3. HAMED, R.; SHOMAF, M. Congenital nephrotic syndrome: a clinicopathologic study of thirty children. *J Nephrol*, v. 14, n. 2, p. 104-9, 2001.
4. HOLMBERG, C. et al. Congenital nephrotic syndrome. In: AVNER, E.D. et al. *Pediatric Nephrology*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Cap. 25, p. 503-16.
5. ITO, S. et al. Nephrotic syndrome and end-stage renal disease with WT1 mutation detected at 3 years. *Pediatr Nephrol*, v. 13, n. 9, p. 790-1, 1999.
6. KANEKO, K. et al. Minimal change lesion in congenital nephrotic syndrome. *Nephron*, v. 79, n. 3, p. 379-80, 1998.

7. KRISTAL, M.; LICHTIG, C. Infantile nephrotic syndrome clinicopathological study of 11 cases. *Isr J Med Sci*, v. 19, n. 7, p. 626-30, 1983.
8. LICHT, C. et al. A stepwise approach to the treatment of early onset nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, v. 14, n. 12, p. 1077-82, 2000.
9. MARTUL, E.V.; CUESTA, M.G.; CHURG, I. Histopathologic variability of the congenital nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, v. 28, n. 4, p. 161-8, 1987.
10. MENDELSON, H.B. et al. Familial early-onset nephrotic syndrome: diffuse mesangial sclerosis. *Acta Paediatr Scand*, v. 71, n. 5, p. 753-8, 1982.
11. NOYAN, A. et al. Isolated diffuse mesangial sclerosis in three siblings. *Nephron*, v. 78, n. , p. 356-7, 1998.
12. OZEN, S.; TINAZTEPE, K. Diffuse mesangial sclerosis: a unique type of congenital and infantile nephrotic syndrome. *Nephron*, v. 72, n. 2, p. 288-91, 1996.
13. PAPEZ, K.E.; SMOYER, W.E. Recent advances in congenital nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr*, v. 16, n. 2, p. 165-70, 2004.
14. PATRAKKA, J. et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1) features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int*, v. 58. n. p. 972-80, 2000.
15. PATRAKKA, J. et al. Proteinuria and pre natal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carries of nephrin gene mutations. *Lancet*, v. 359, n. 9317, p. 1575-7, 2002.
16. REIS, M.B.B. et al. Síndrome nefrótica no primeiro ano de vida. *J Bras Nefrol*, v. 13, n. 3, p. 39-44, 1991.
17. SAVAGE, J.M. et al. Improved prognosis for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type in Irish families. *Arch Dis Child*, v. 80, n. 5, p. 466-9, 1999.
18. SIBLEY, R.K. et al. A clinicopathologic study of forty-eight infants with nephrotic syndrome. *Kidney Int*, v. 27, n. 3, p. 544-52, 1985.

---

**Endereço para correspondência**

Márcia Camegaçava Riyuzo  
Departamento de Pediatria da Faculdade de  
Medicina da UNESP  
Distrito de Rubião Júnior, s/n – Campus de Botucatu  
CEP: 18618-970 – Botucatu-SP  
Tel.: (014) 3811-6274  
e-mail: mriyuzo@fmb.unesp.br