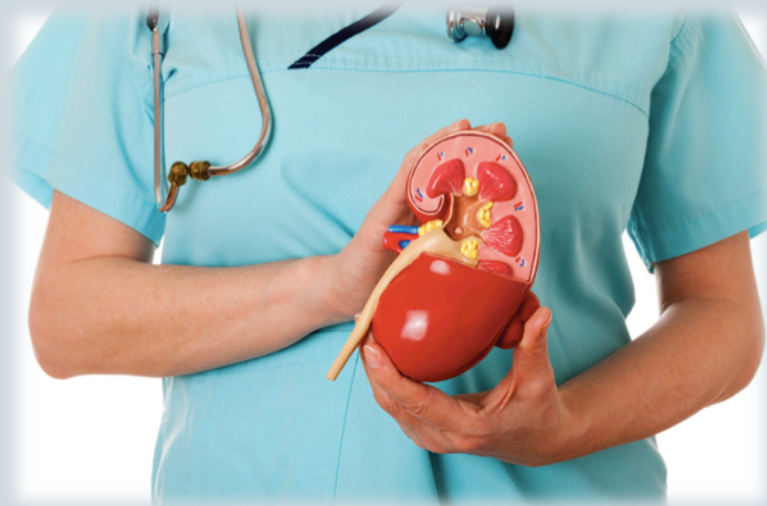


Nephrotic syndrome: from childhood to adulthood



Interdepartmental clinical session
Pediatrics – Nephrology – Pathology



*Dra. Claudia Ximena
Dr. Ignacio Domingo
Dr. Atilio Navarro*

Case report



- 8-years-old boy
- Lower limbs, eyelid and genital **edema**
- No family history of interest. Recurrent bronchitis

- Blood analysis:
 - Hypoproteinemia (4.2 g/dL), hypoalbuminemia (1.5 g/dL), hyponatremia, hypocalcemia, hyperlipemia.

- Urinalysis:
 - Single urine sample >300 mg/dL (proteins)
 - Proteinuria: 120 mg/m²/h (24h urine sample)

- Normal BP values for age and sex
- No oliguria
- No hematuria

Case report



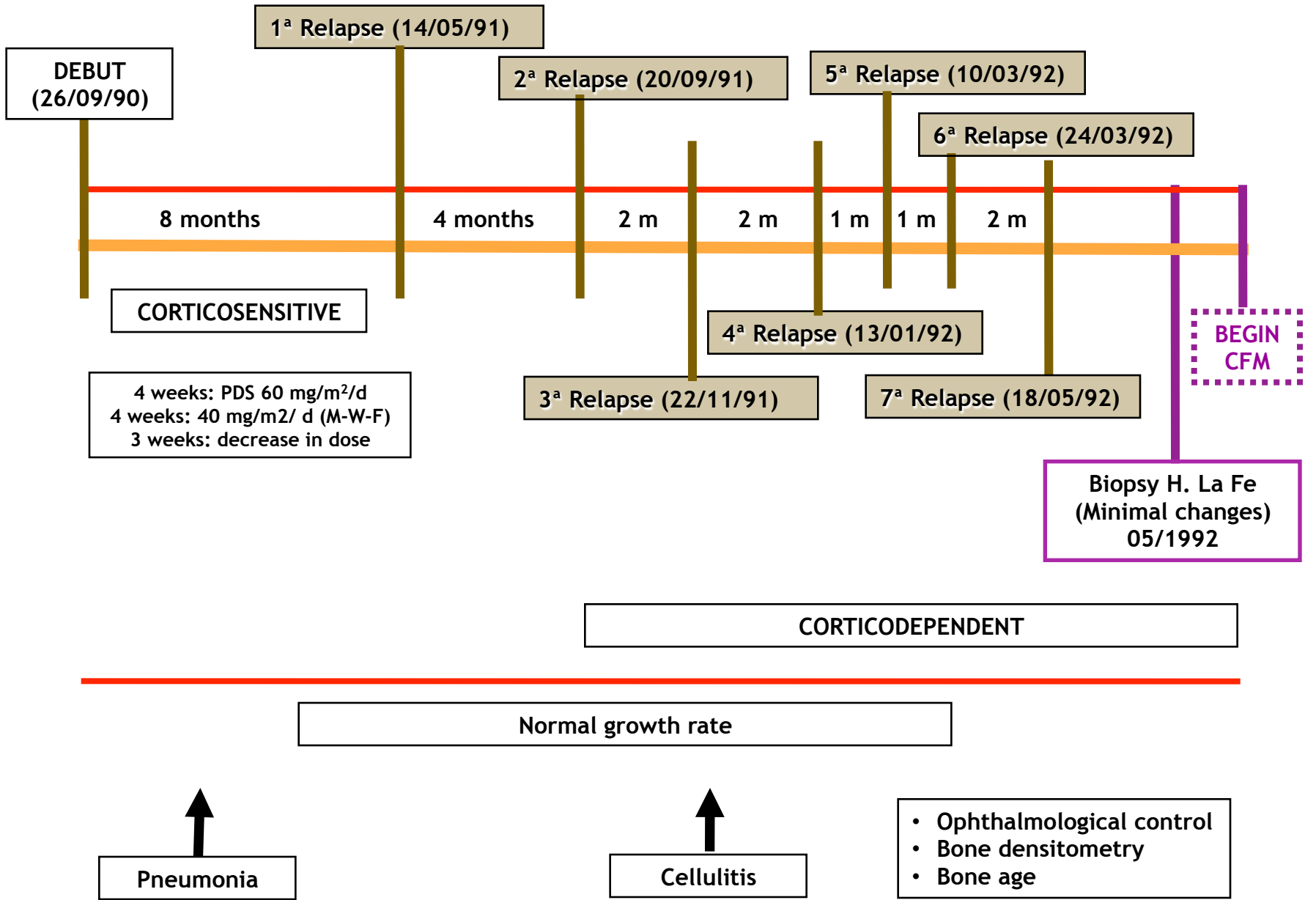
- Hospital admission:
 - Height and weight: normal range for sex and age.
 - Complete blood analysis:
 - ✦ Blood cell count.
 - ✦ Coagulation.
 - ✦ Kidney and liver function: normal.
 - ✦ Normal serum proteinogram, complement, antinuclear antibodies (ANA), antiDNA negative, high lipoprotein levels.

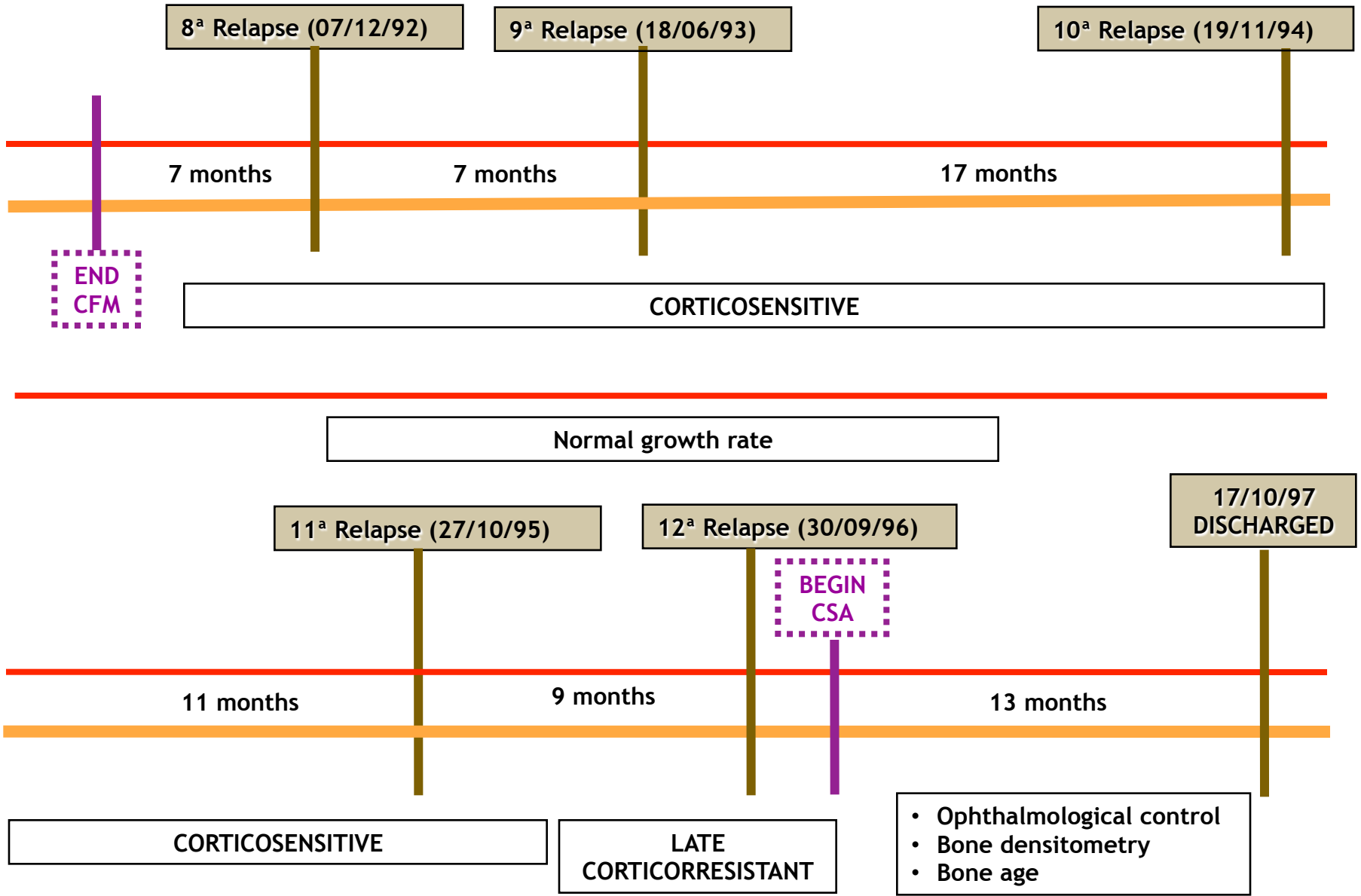
Case report



- Hospital admission:
 - Therapeutic management:
 - ✦ Corticosteroids, Calcium, Vitamin D and furosemide.
 - ✦ Supportive measures.
 - Minimal changes **NEPHROTIC SYNDROME** is suspected
 - Discharged after 9 days

Follow up by Pediatric Nephrology department





DEFINITION



- Glomerular disease characterized by:
 - Proteinuria $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$
 - Hypoalbuminemia $< 2.5 \text{ g/dL}$
 - Edema
 - Hyperlipemia
 - Endocrine disorders

Most frequent primary glomerulopathy in children

Classification

Primary NS

- 90% of cases
- Idiopathic, genetic or congenital (<12 months)

Secondary NS

SN primario

- Idiopático
- Congénito <12 meses
- Genético

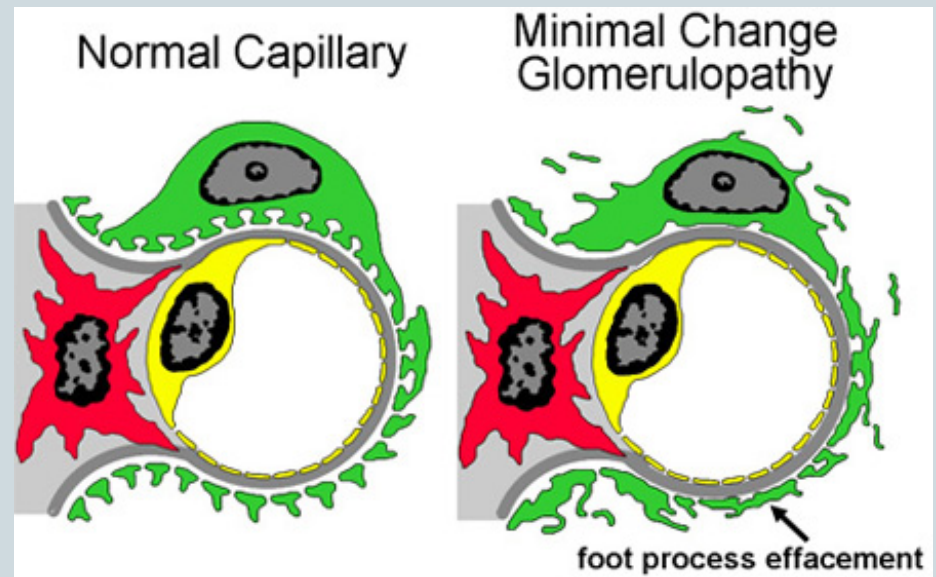
SN secundario

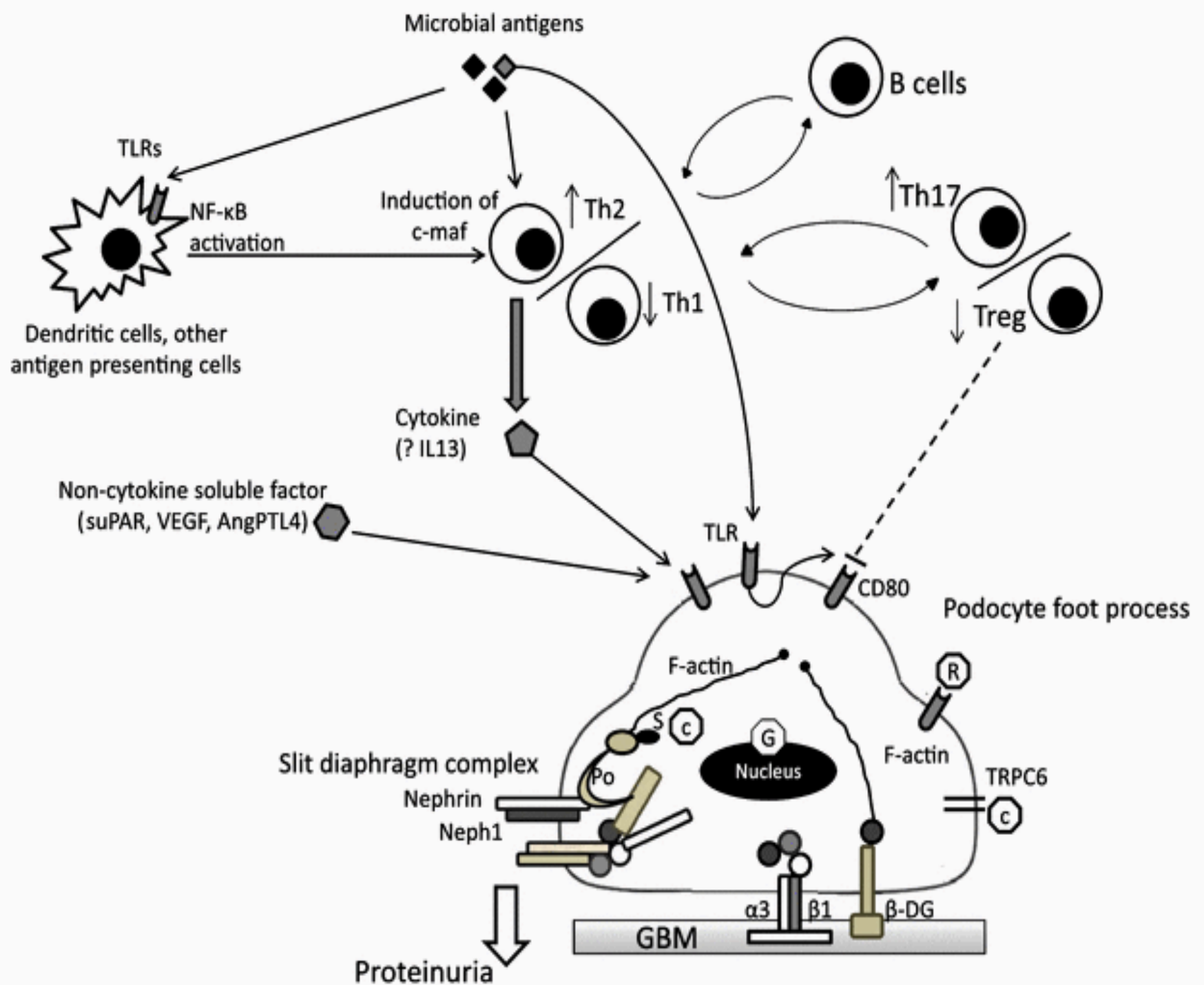
- Otras nefropatías
 - Glomerulonefritis aguda
 - Púrpura de Schönlein-Henoch
 - Nefropatía IgA
 - Síndrome de Alport
- Enfermedades sistémicas
 - Vasculitis
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Artritis reumatoide
 - Diabetes mellitus
 - Amiloidosis
 - Síndrome Hemolítico Urémico
- Enfermedades infecciosas (HVB, HVC, CMV, EBV, HIV, malaria)
- Neoplasias (leucemia, linfoma Hodgkin)
- Fármacos (AINE, sales de oro, D-penicilamina, captopril)

Pathogenesis



- Foot process and filtration system injury:
 - Proteinuria
- Injury mechanisms:
 - Immunological
 - Genetic mutations





Genetic Nephrotic Syndrome



- Most common findings:

- Early and severe onset
- Lack of response to treatment
- Low post-transplant relapse



- Involved genes:

- NPHS1, NPHS2, WT1 y LAMB2
- 90% before 3m and 2/3 begin 4-12m

- Congenital NS, **Finnish type** (most common of congenital NS)
- NPHS2 gene mutations
- PLCE1 gene mutations
- Familiar focal segmental glomerulosclerosis

Genetic and syndromic NS



SN AISLADO

	Histología	Gen
Congénito	Dilatación radial túbulo proximal ECM/ESF Esclerosis mesangial difusa	<i>NPHS1</i> (SN tipo Finandés) <i>NPHS2</i> , <i>NPHS1</i> <i>WT1</i> , <i>PLCE1</i>
Mayores de 1 año	ECM/ESF Esclerosis mesangial difusa	<i>NPHS2</i> , <i>NPHS1</i> <i>WT1</i> , <i>PLCE1</i> <i>WT1</i> , <i>PLCE1</i>
SN juvenil y adulto	ESF	Autosómico recesivo/espóradico: <i>NPHS2</i> Autosómico dominante: <i>TRPC6/ACTN4/INF2</i>

SN SINDRÓMICO

	Características	Gen
Síndrome de Denys-Drash	AD, esclerosis mesangial difusa, pseudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms	<i>WT1</i>
Síndrome de Frasier	AD, ESF, fenotipo femenino cariotipo 46XY, gonadoblastoma	<i>WT1</i>
Síndrome de Pierson	AR, Esclerosis mesangial difusa, microcoria, fallo renal	<i>LAMB2</i>
Síndrome de Galloway Mowat	AR, Esclerosis mesangial difusa, microcefalia, retraso mental, hernia hiatal	Gen desconocido
Síndrome de Nail-Patella	AD, Displasia esquelética, ungueal, ocular	<i>LMXB1</i>
Síndrome de Schimke	AR, ESF, displasia espondilohipofisaria inmunoósea, talla baja, procesos oclusivos vasculares	<i>SMARCAL1</i>

Clinical symptoms



- Appearance of **edema**:

- Significant in the face and genitals, characteristically in the morning.

- Less frequent:

- Hematuria (25%)

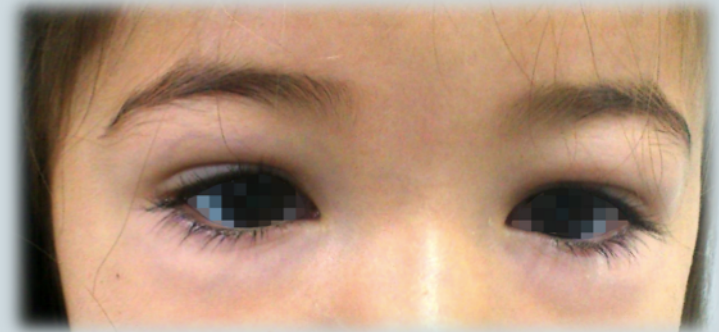
- HTA (20%)

- Renal failure (3%)

- Pleural effusion without edema **PE!!**

- Ascites, hepatomegaly and abdominal pain

- Hyperlipemia, hypercoagulability, thyroid disorders.



Diagnosis



- **Classical triad:**

- Proteinuria > 40 mg/m²/h
- Hypoalbuminemia < 2.5 g/dL
- Edema



- **Anamnesis with PH and FH:**

- Familial nephropathy, recently infectious diseases, vaccine calendar (Chickenpox!!)

- **Detailed physical examination:**

- Weight gain, location of edema, clinical signs of complications **and extrarenal symptoms.**

Diagnosis



- **Complementary tests:**

- Complete blood analysis.
- Viral serology
- Mantoux and pharyngeal swab test.
- Proteinuria 24h, urynalisis.

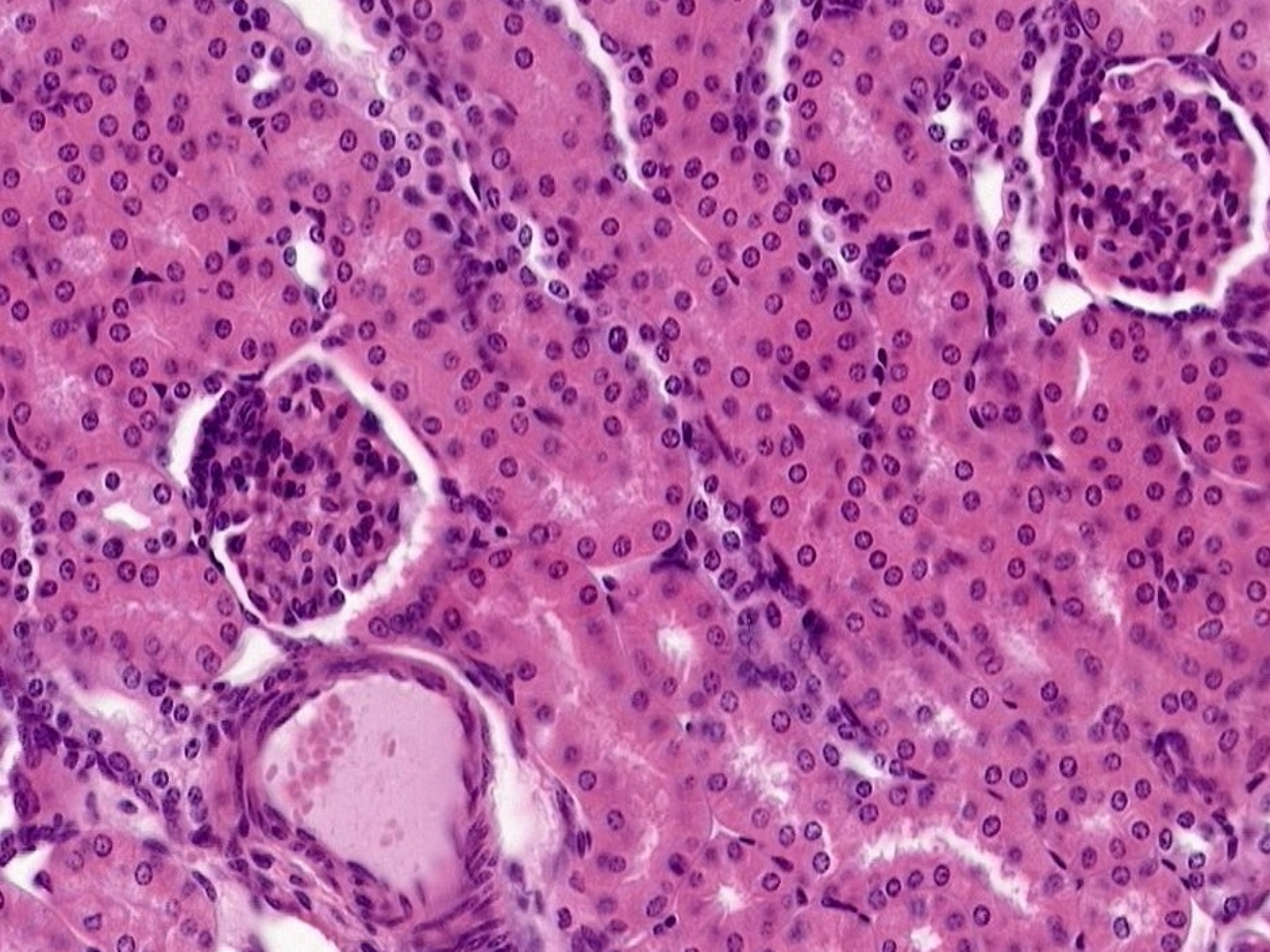
- Imaging tests (ECO y chest X-ray).
- Genetical tests: congenital NS, familial and CRNS.
- Kidney biopsy: SELECTED PATIENTS

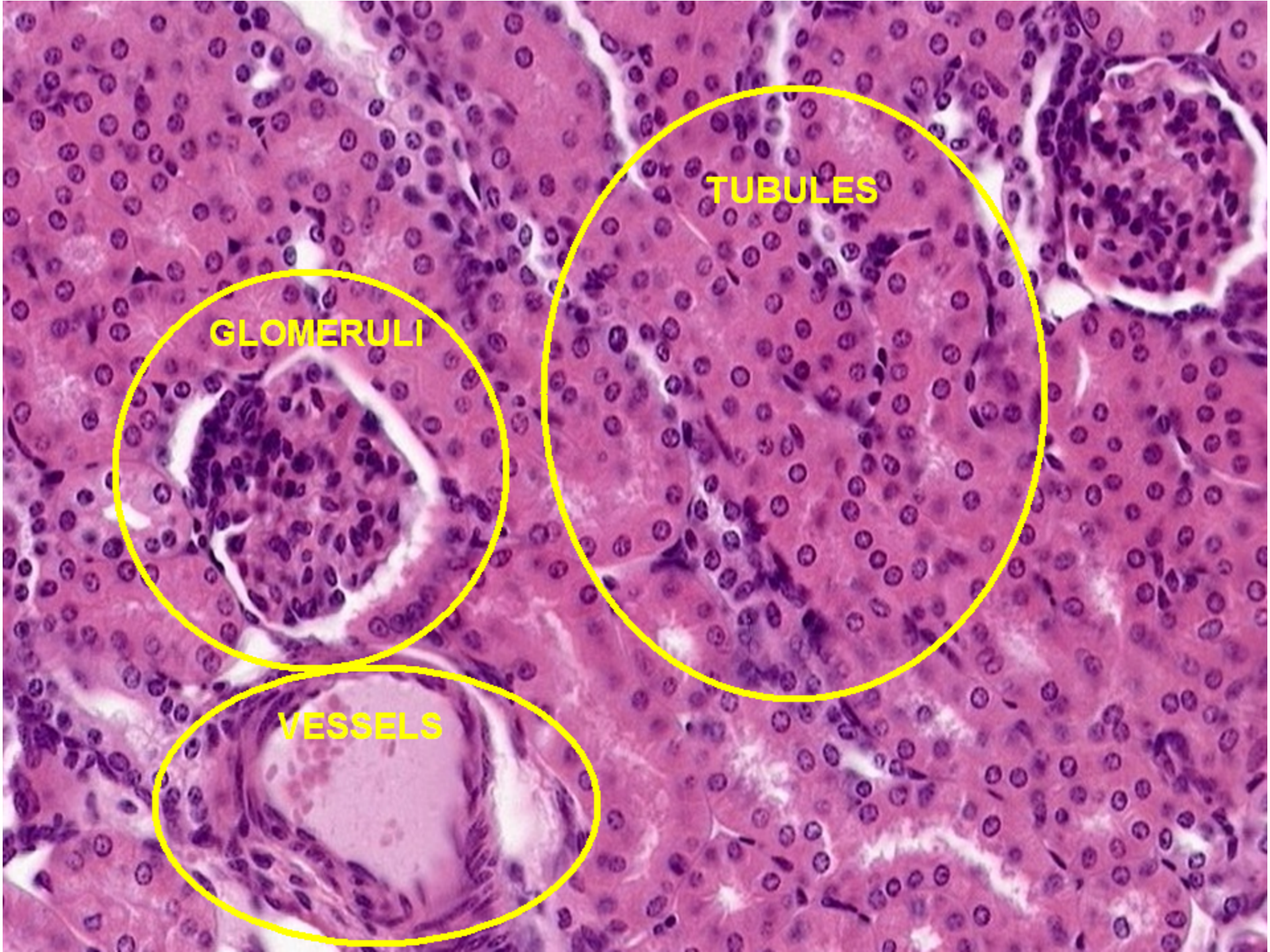


When to perform a kidney biopsy?



- On first manifestations:
 - Renal failure, macroscopic hematuria and HTA.
 - Age less than 1 year-old (or more than 10)
 - Familial NS
 - CRNS
- On the follow-up:
 - Lack of response to the treatment, late onset corticoresistance.
 - Before beginning IS drugs as Cyclosporin A or prolonged IS treatment (>24 months).
- **In frequently relapse NS or in corticoddependent NS it has to be evaluated independently.**

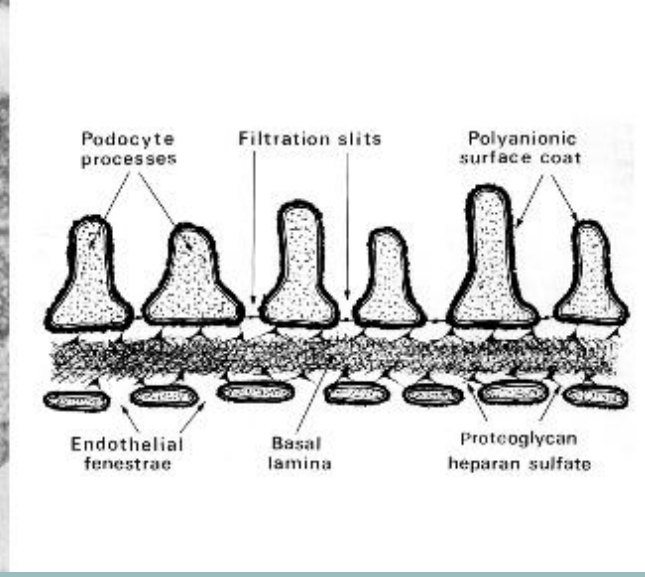
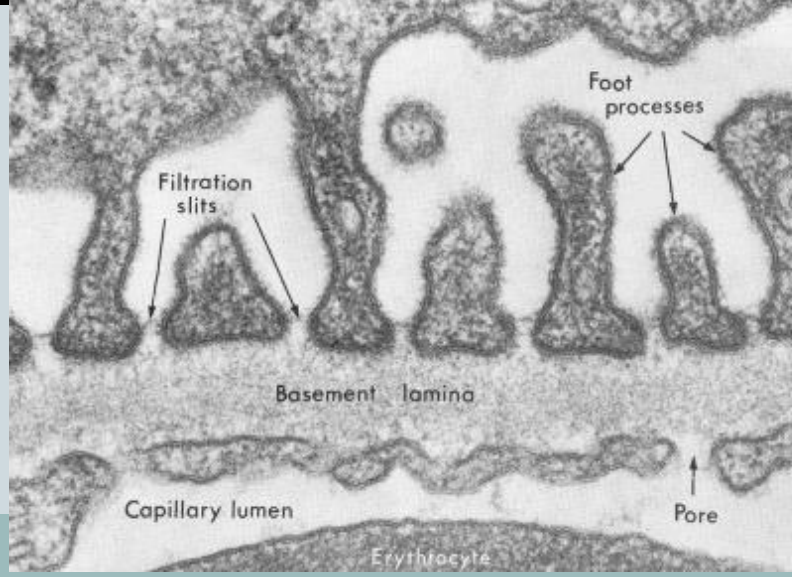
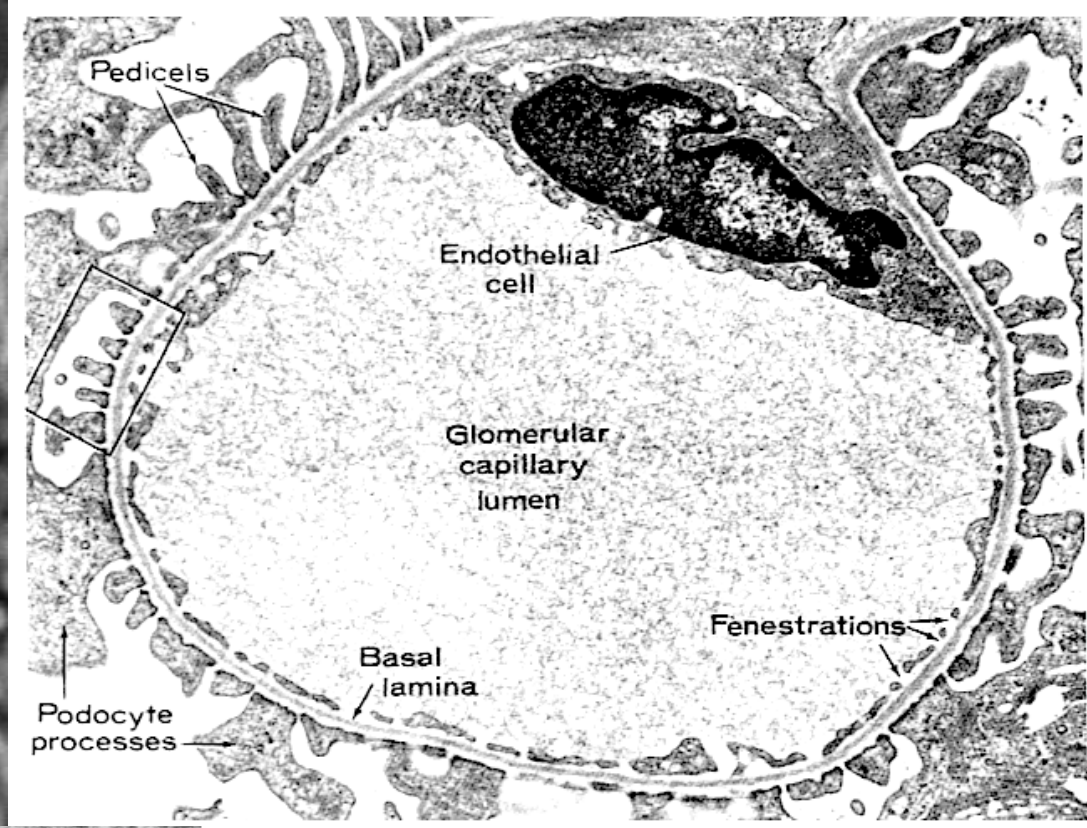
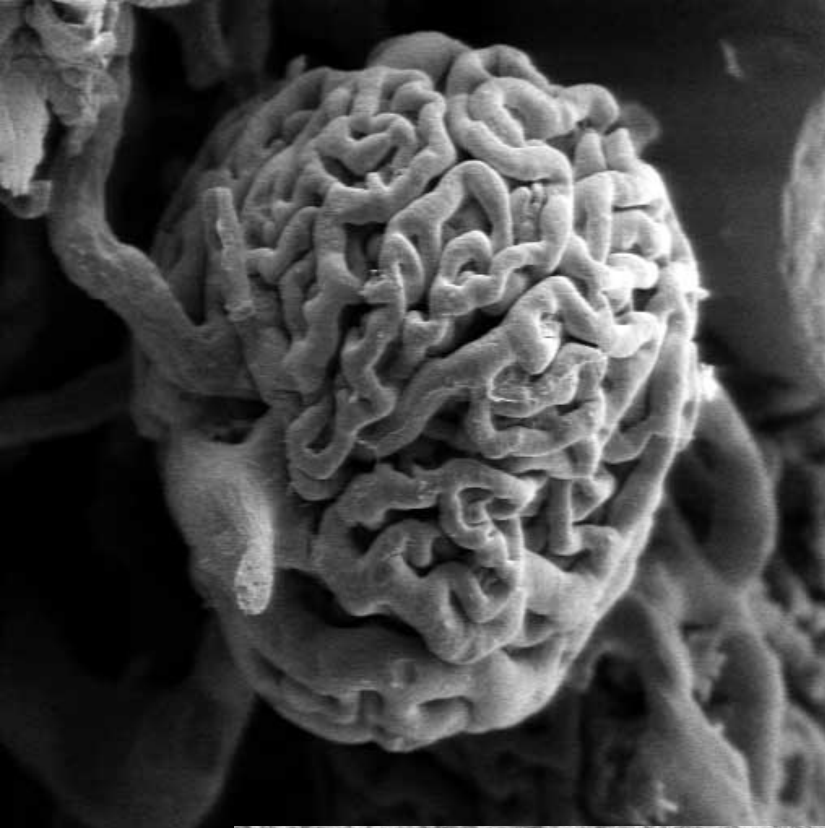


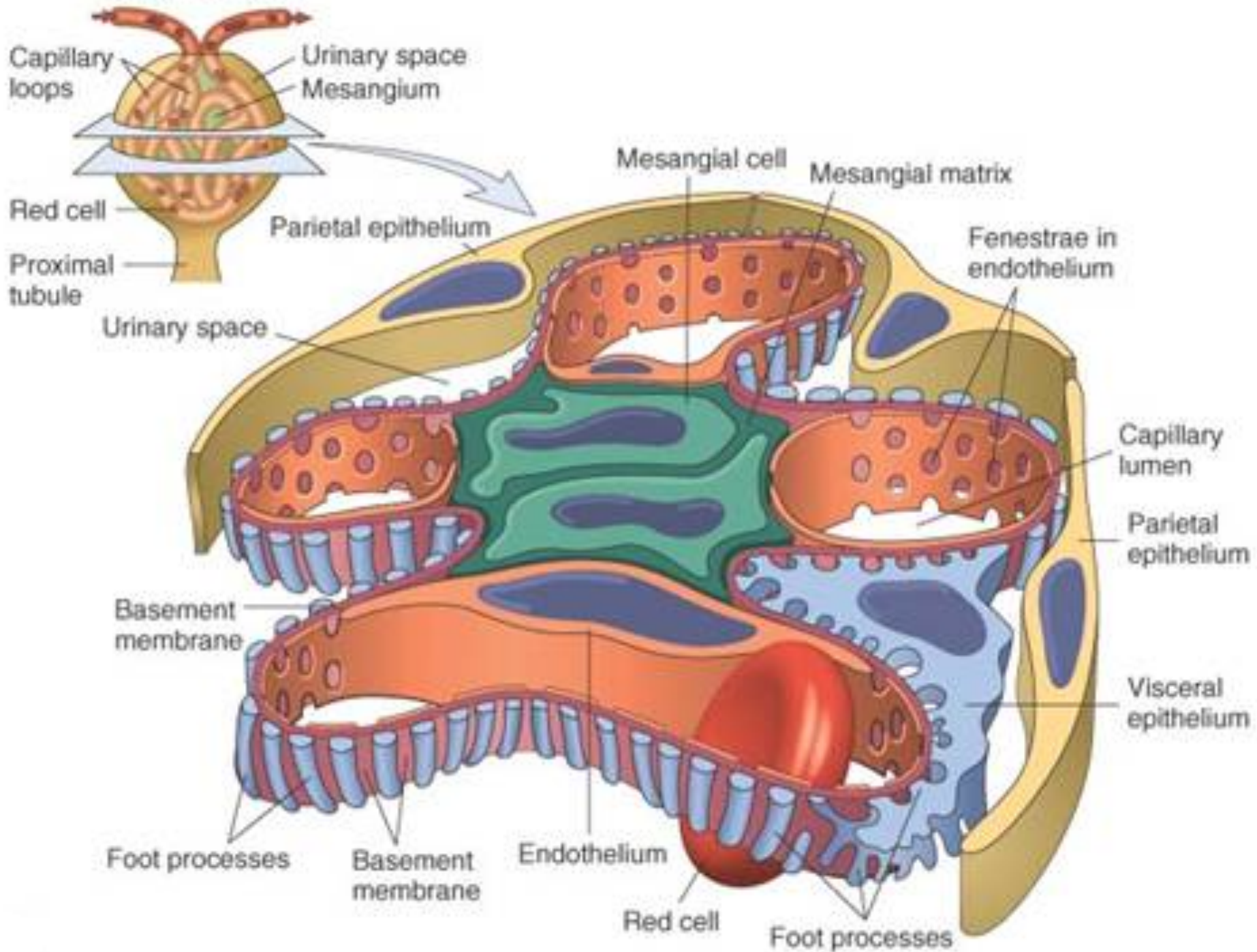


TUBULES

GLOMERULI

VESSELS







GLOMERULAR DISEASES

glomerulonephropathies

PATHOLOGIC MANIFESTATIONS



CELLULAR PROLIFERATION

Mesangial

Endothelial

LEUKOCYTE INFILTRATION

CRESCENTS (**RAPIDLY** progressive)

BASEMENT MEMBRANE THICKENING

HYALINIZATION

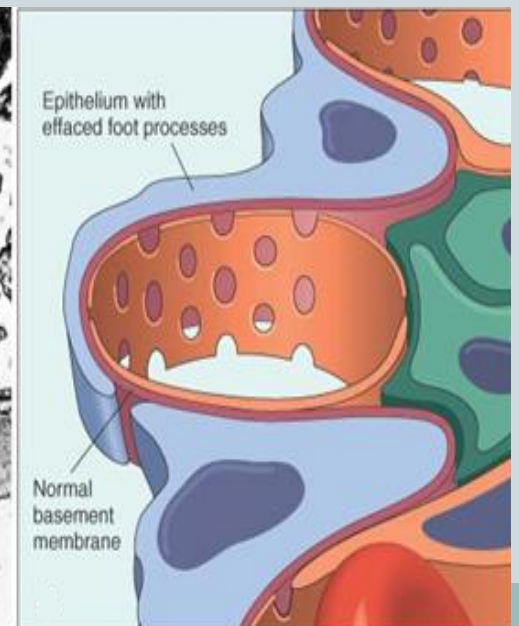
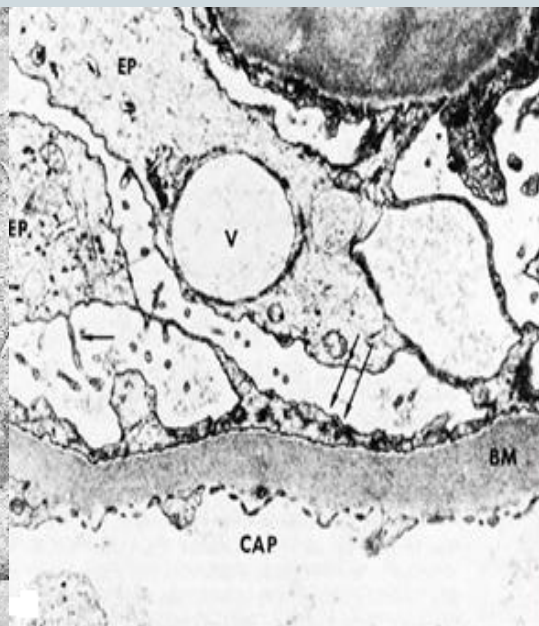
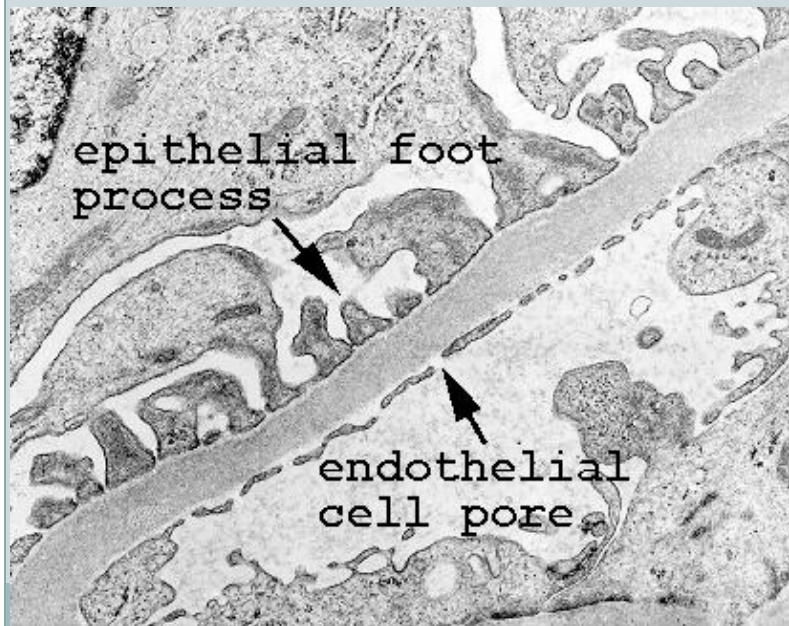
SCLEROSIS

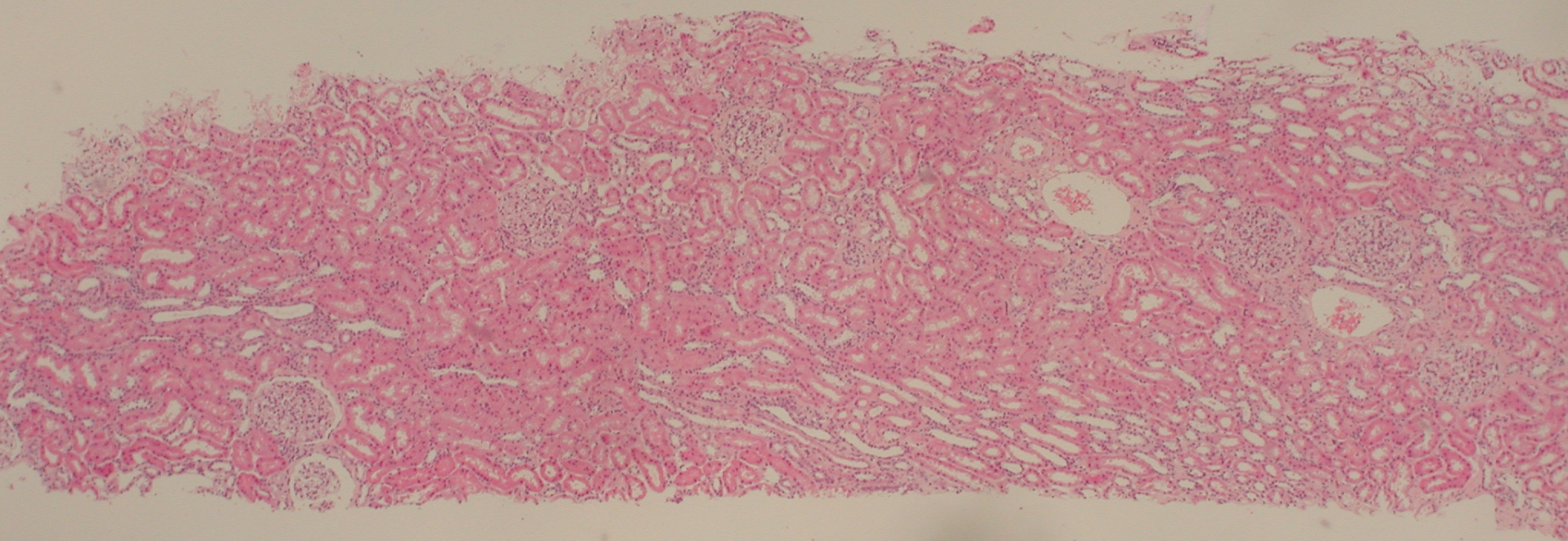
MINIMAL CHANGE GLOM. (LIPOID NEPHROSIS)

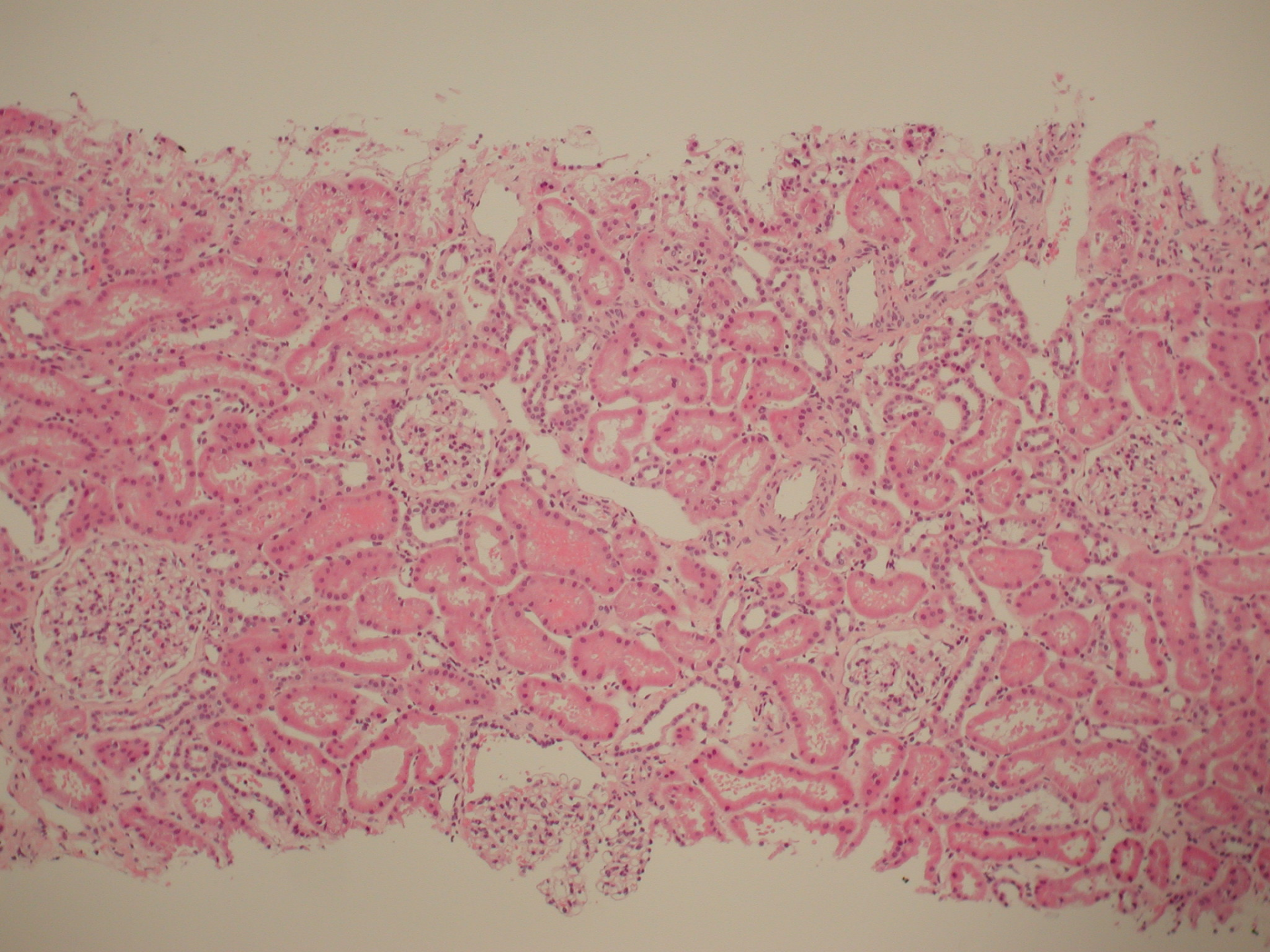


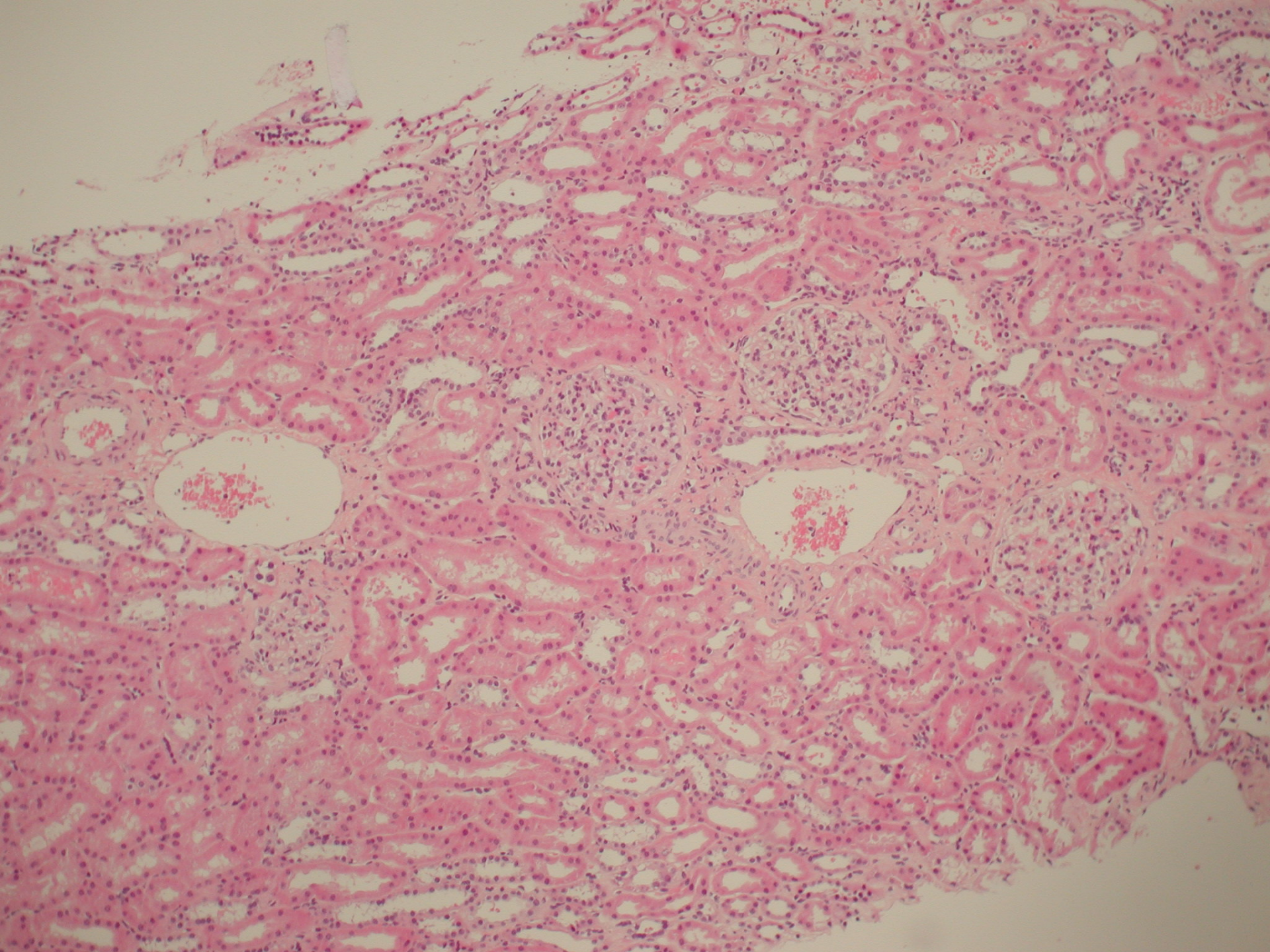
MOST COMMON CAUSE of NEPHROTIC SYNDROME in CHILDREN

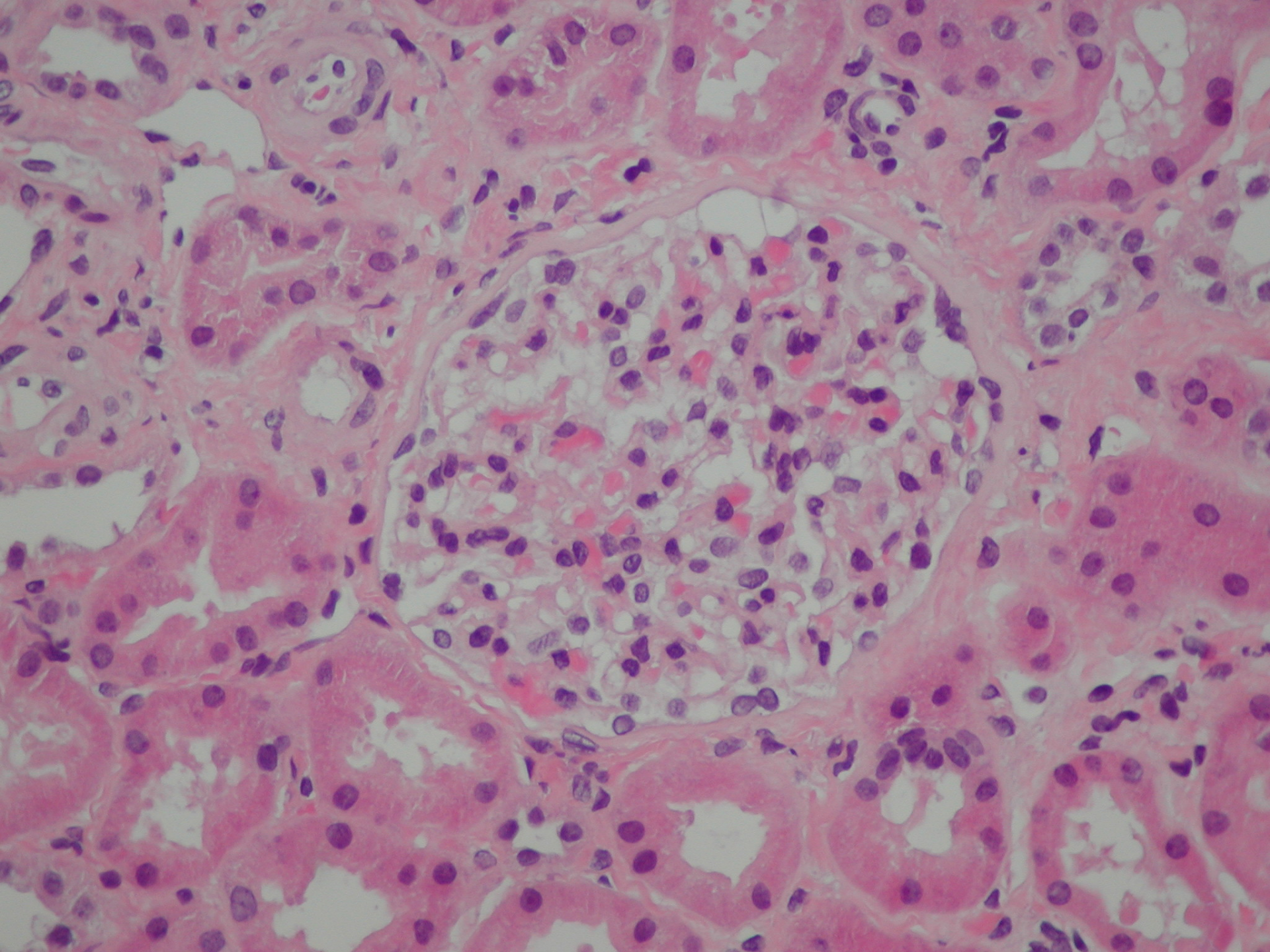
EFFACEMENT of FOOT PROCESSES

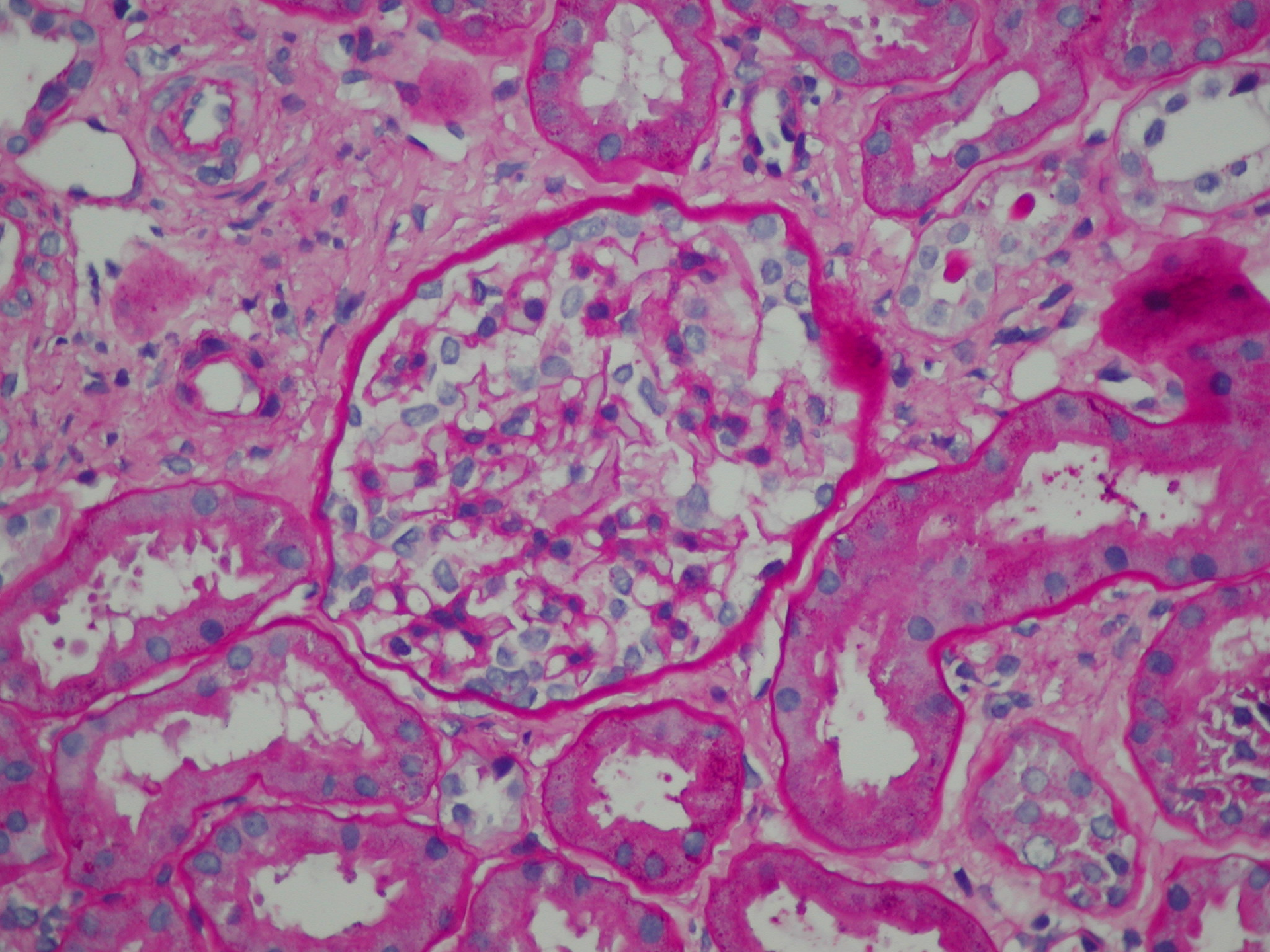


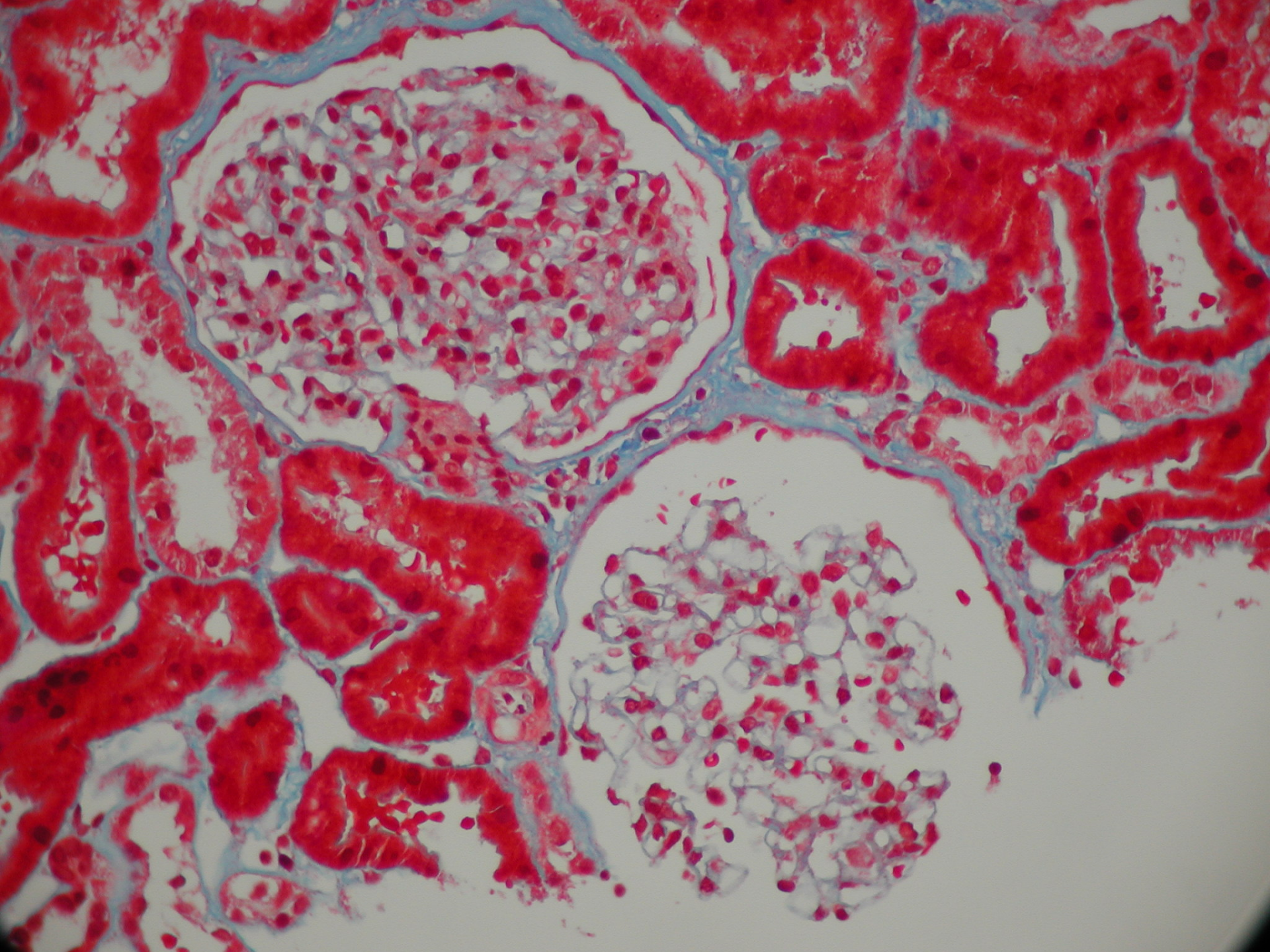


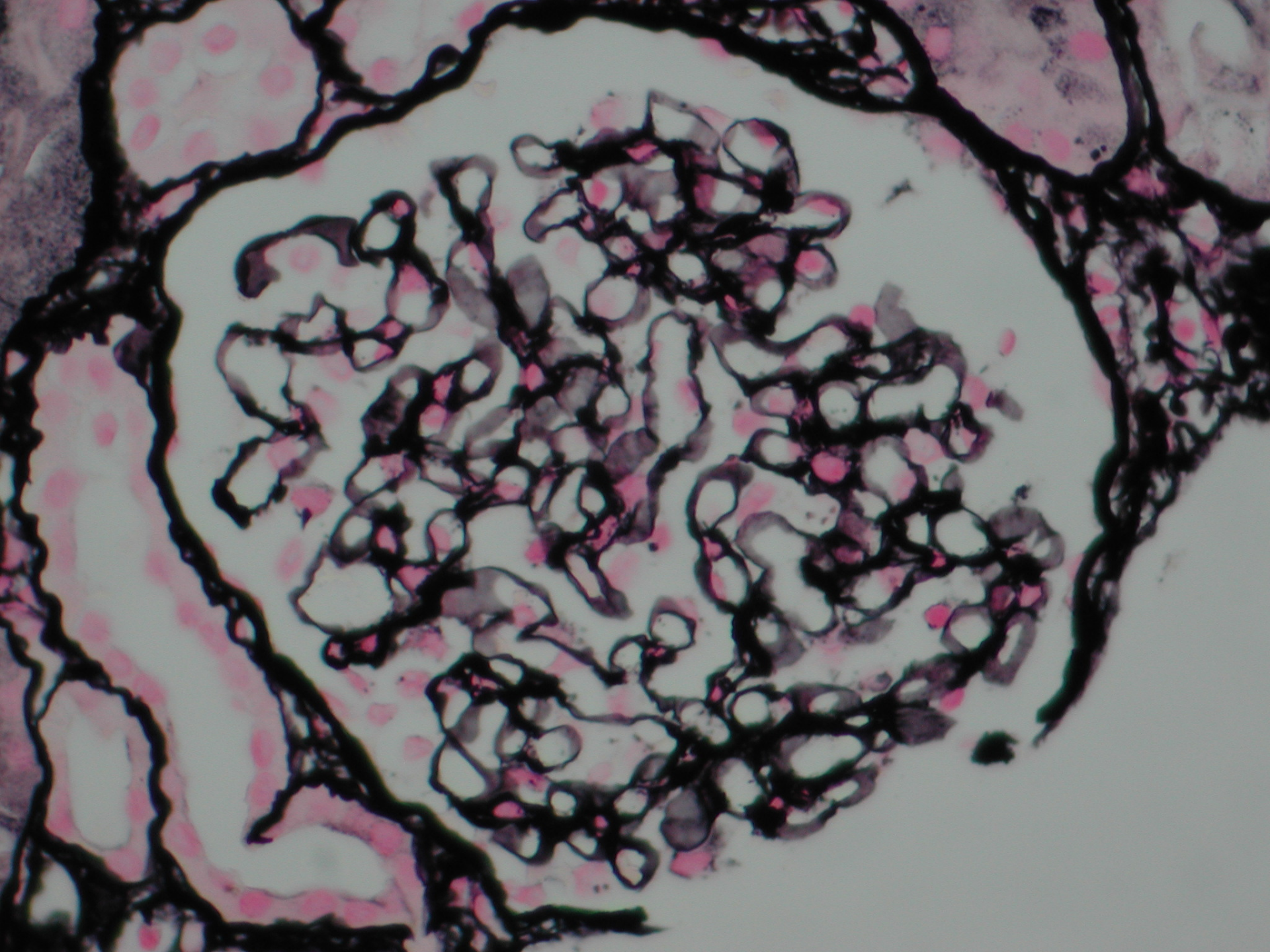












FOCAL SEGMENTAL GLOMERULO-SCLEROSIS



Just like its name

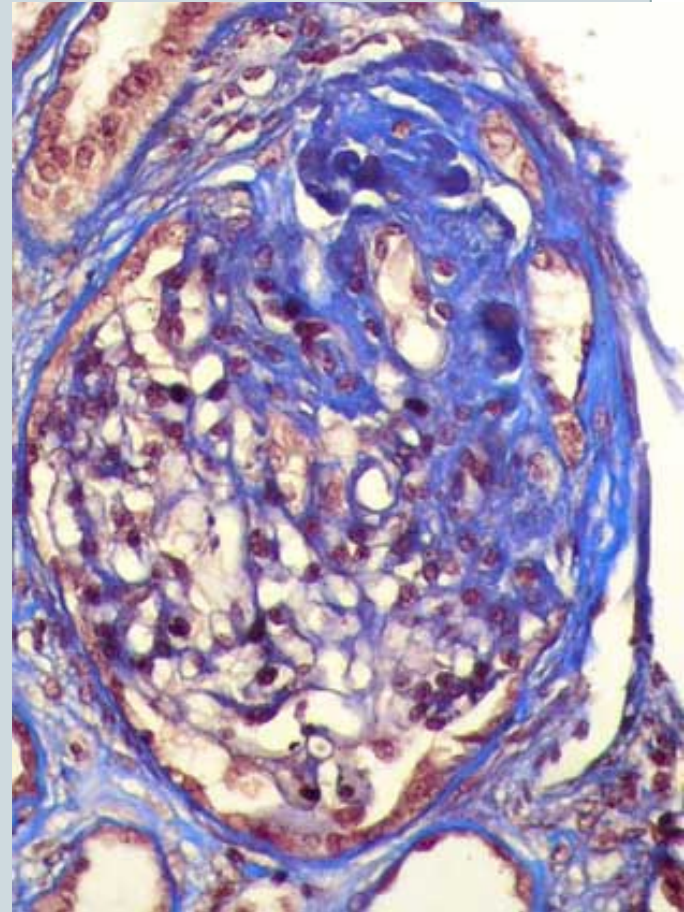
Focal

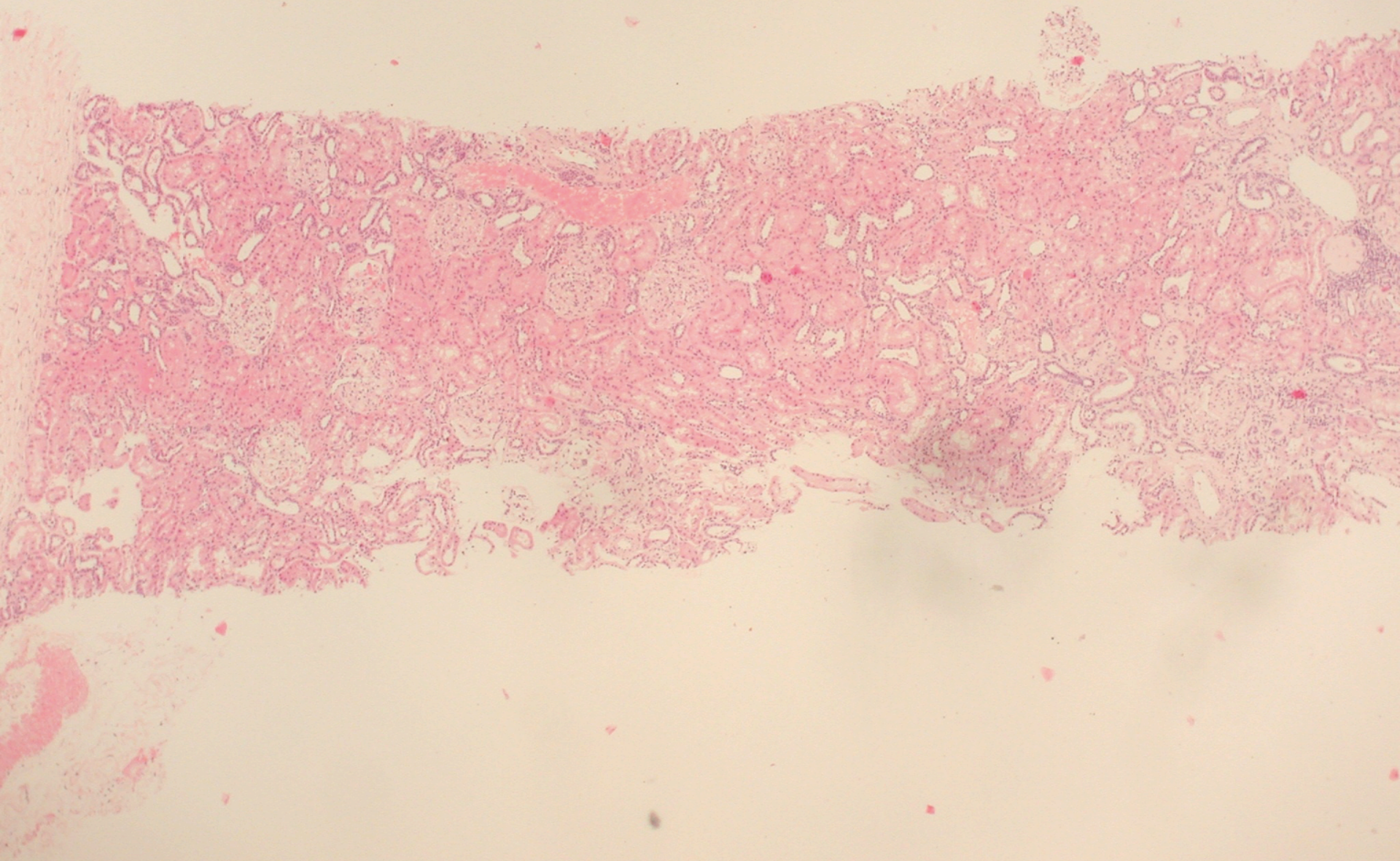
Segmental

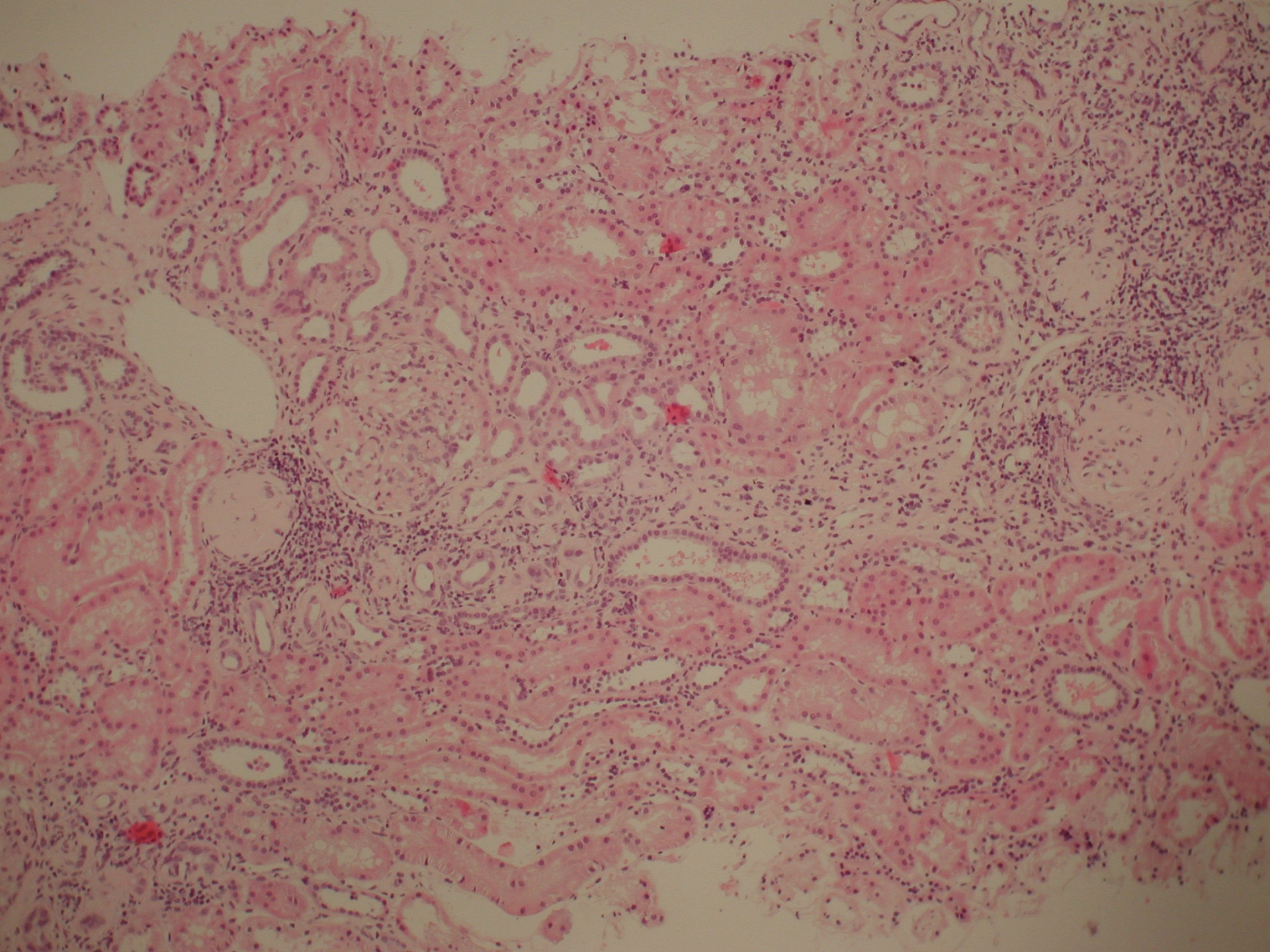
Glomerulo-SCLEROSIS (NOT -itis)

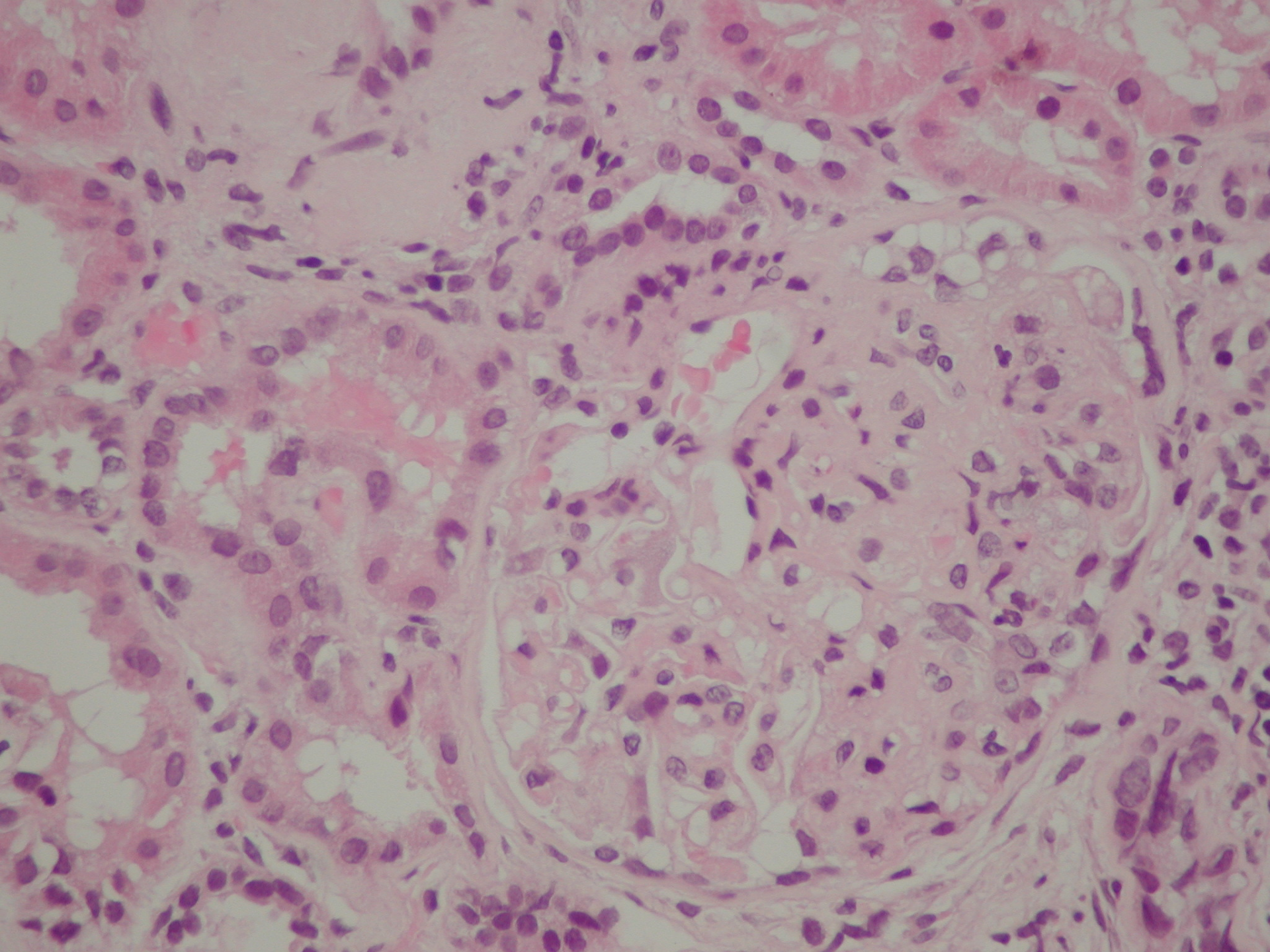
HIV, Heroine, Sickle Cell, Obesity

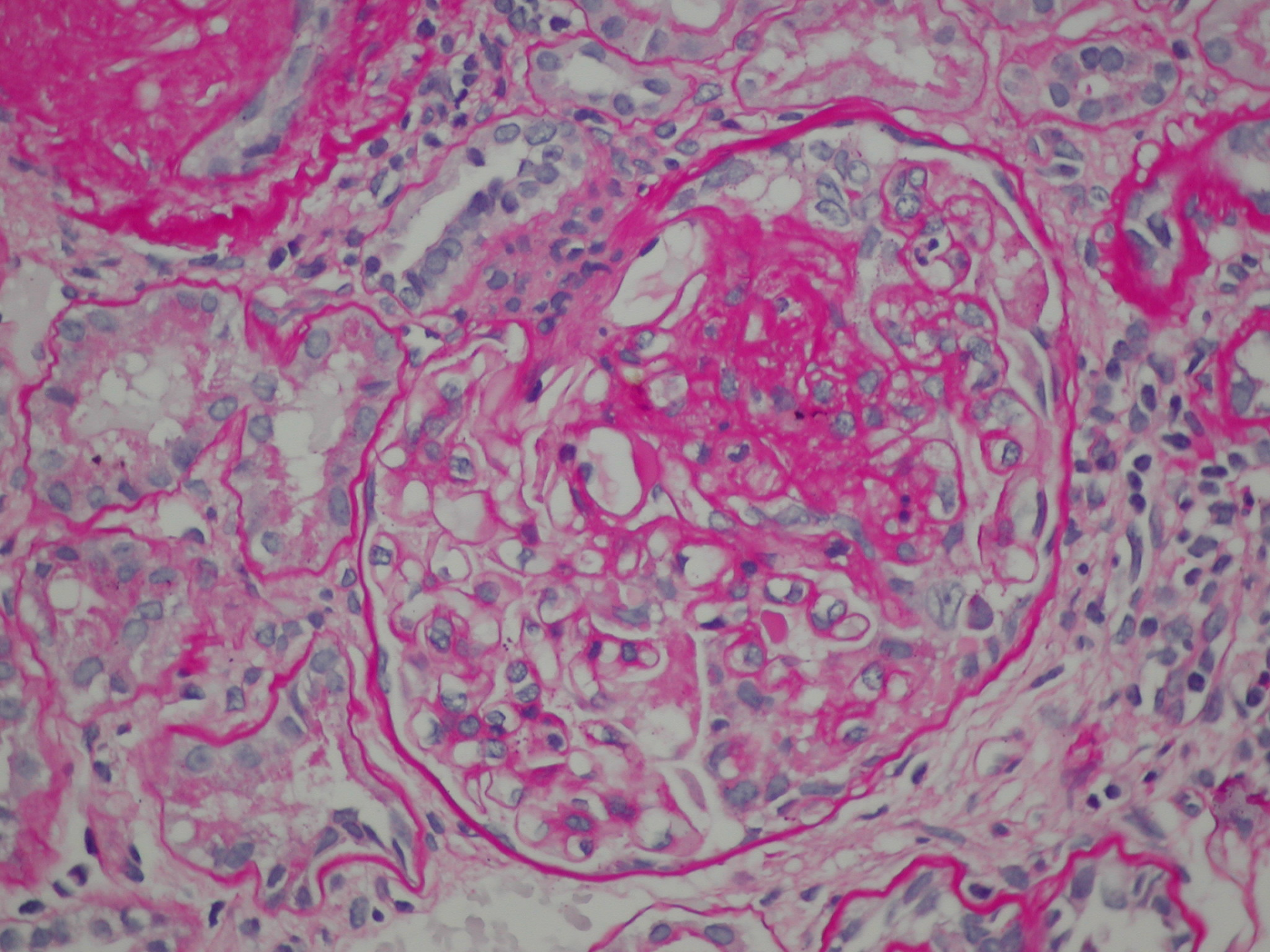
**Most common cause of ADULT
nephrotic syndrome**











NS Natural History



- **Most idiopathic NS respond to treatment:**
 - About 20% become CRNS
 - More than 2/3 relapse between 2-3 months
 - Up to 60% become CDNS
- **Complete remission of NS: 7-10 years without relapse.**
- **CSNS and MCD reach adulthood in complete remission.**

NS Natural History



- CRNS becomes renal failure between 30 to 50% when 5 years of follow-up.
- Without treatment mortality reaches 40% due to thrombotic and infectious diseases.

Clin Exp Nephrol (2014) 18:803–813
DOI 10.1007/s10157-013-0917-2

ORIGINAL ARTICLE

Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile

Deepti Suri · Jasmina Ahluwalia · Akshay K. Saxena ·
Kushaljit S. Sodhi · Paramjeet Singh · Bhagwant R. Mittal ·
Reena Das · Amit Rawat · Surjit Singh

NS Natural History



- According to CE response:
 - Corticosensitive NS:
 - ✦ Disappears proteinuria and reach normal albumin after treatment.
 - Corticoresistent NS:
 - ✦ Disease persists despite treatment after 8 weeks.

- According to evolution:
 - CSNS with single outbreak and infrequent relapses.
 - Frequently relapse NS.
 - CDNS.
 - Late onset CRNS.

Goals of Therapy



- To treat acute complications and reach complete remission of NS.
- To prevent frequent relapses and secondary side effects of illness and long-term therapy.
- To ensure continuity from childhood care to adulthood.

Specific therapy



- **CORTICOTHERAPY**

- **ORAL PREDNISONE:**

- ✦ Initial dose: 60 mg/m²/day (2mg/kg/day) during 4-6 weeks.
- ✦ Maintenance dose: 40 mg/m²/alternate days (1.5 mg/kg) during 4-6 weeks.



Specific therapy



- **IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS**

- Corticoid-dependent NS, corticoid-resistant NS, severe CE side effects:

- ✦ **CYCLOPHOSPHAMIDE.**

- ✦ **CYCLOSPORIN A.**

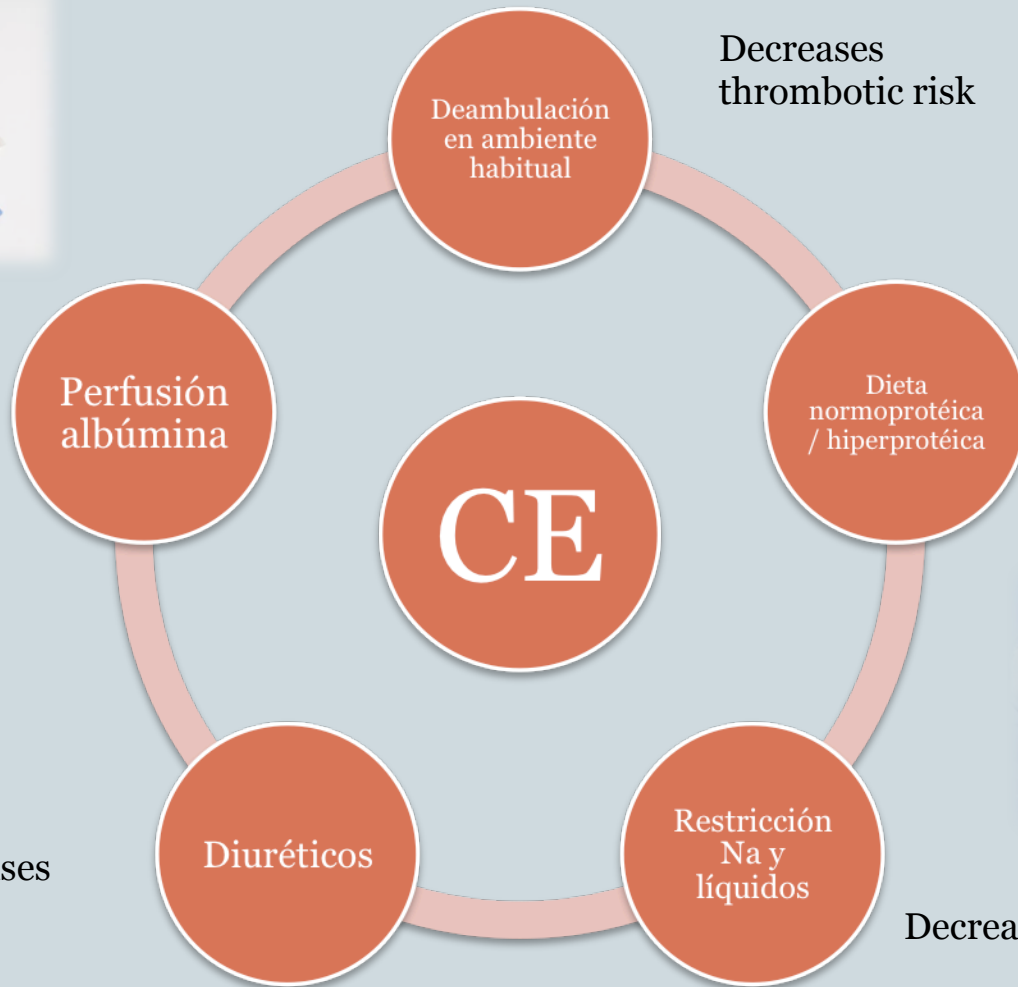
- ✦ **MYCOPHENOLATE MOPHETIL.**

Symptomatic treatment



- Selected cases:
- Congenital NS
 - Severe edema
 - Severe infections

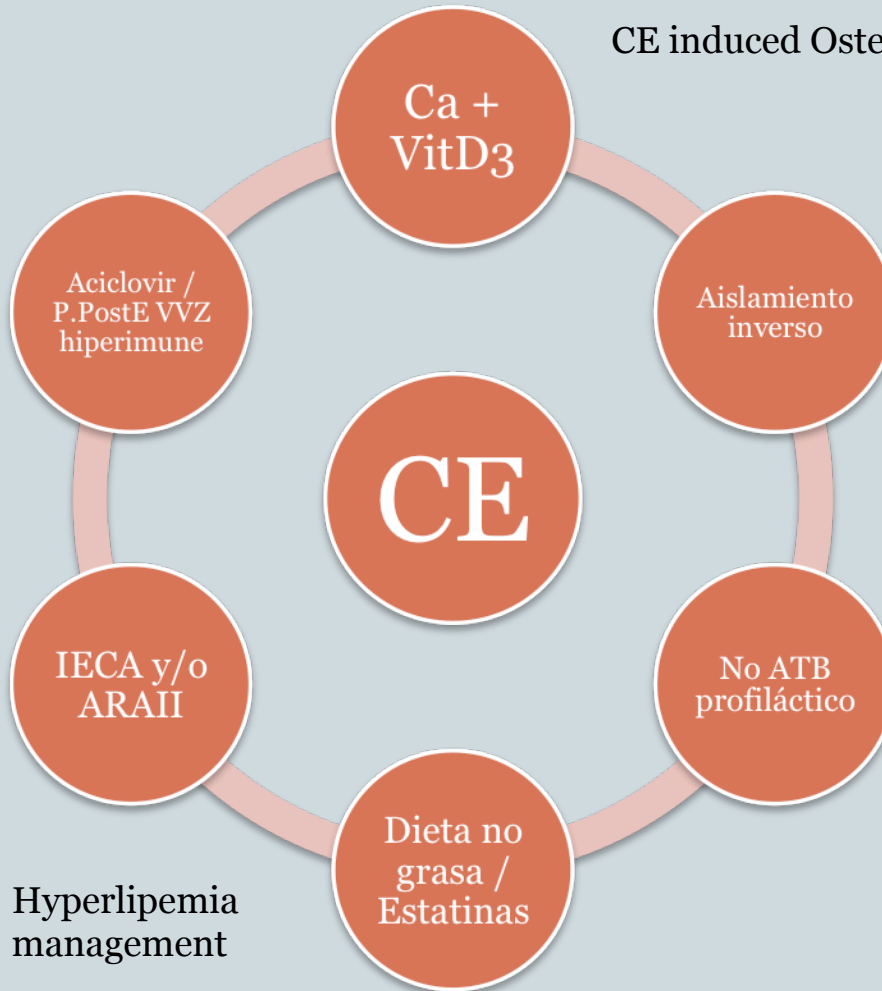
In selected cases
(careful!!)



Preventive treatment



Viral infections



CE induced Osteoporosis

Hospital admission



Hypertension

Bacterial infections

Hyperlipemia management

Preventive treatment



- Management of **thromboembolic complications:**

- General measures:

- ✦ Avoid rest, contraindicate embolic high risk procedures and correct hypovolemia.

- Antiagregant or anticoagulant therapy with LMWH in high risk patients:

- ✦ Severe anasarca, previous thromboembolism, CRNS, prolonged corticotherapy...

- Hypoalbuminemia < 2 g/dL.
- Fibrinogen > 6 g/L.
- Antithrombin III < 70%.
- D-dimer > 1000 ng/mL

Preventive treatment



- Management of immunizations:
 - General vaccine calendar and also include:
 - ✦ Chickenpox vaccine.
 - ✦ Annual Flu vaccine.
 - ✦ To prevent bacterial infections.
 - ✦ Pneumococcal vaccine.
 - Annual Flu vaccination to cohabitants and also CP vaccine if low rate in immunocompromised patient.

iS. Pneumoniae: 50-60% sepsis/peritonitis in children with NS!

Preventive treatment



- When to vaccinate?
 - In remission phase when CE dosage is $< 1 \text{ mg/kg/day}$.
 - Contraindications (attenuated vaccines as TV and CP):
 - ✦ Relapse periods, IS treatment and when using CE during 14 days (until 4 weeks later): 2 mg/kg/day .



ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

**Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología
Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación
Española de Pediatría para la vacunación
en inmunodeprimidos**

M.J. Mellado Peña*, D. Moreno-Pérez, J. Ruíz Contreras, T. Hernández-Sampelayo Matos
y M.L. Navarro Gómez, grupo de colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de
la AEP^o

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales Pediátricas, Servicio de Pediatría, Hospital Carlos III, Madrid, España

The importance of Follow-up



- Take care of treatment side effects:

- CORTICOTHERAPY

- ✦ Surveillance and management of **BP**.
- ✦ **Growth rate** surveillance because of growth restriction risk.
- ✦ **Phosphocalcic** metabolism control.
- ✦ Dietetic interventions to prevent obesity, hyperlipemia and DM.
- ✦ **Ophthalmological** control: cataracts and glaucoma risk.

- Specific control of IS side effects.



Paso a edad adulta.....

**CCEE
NEFROLOGÍA
(20/08/99)**

**REMISION COMPLETA
(06/2001)**

13ª Recaída (10/2003)

(02/2004)

(03/2004)

Corticoide
Ciclosporina A
Vitamina D

Nada

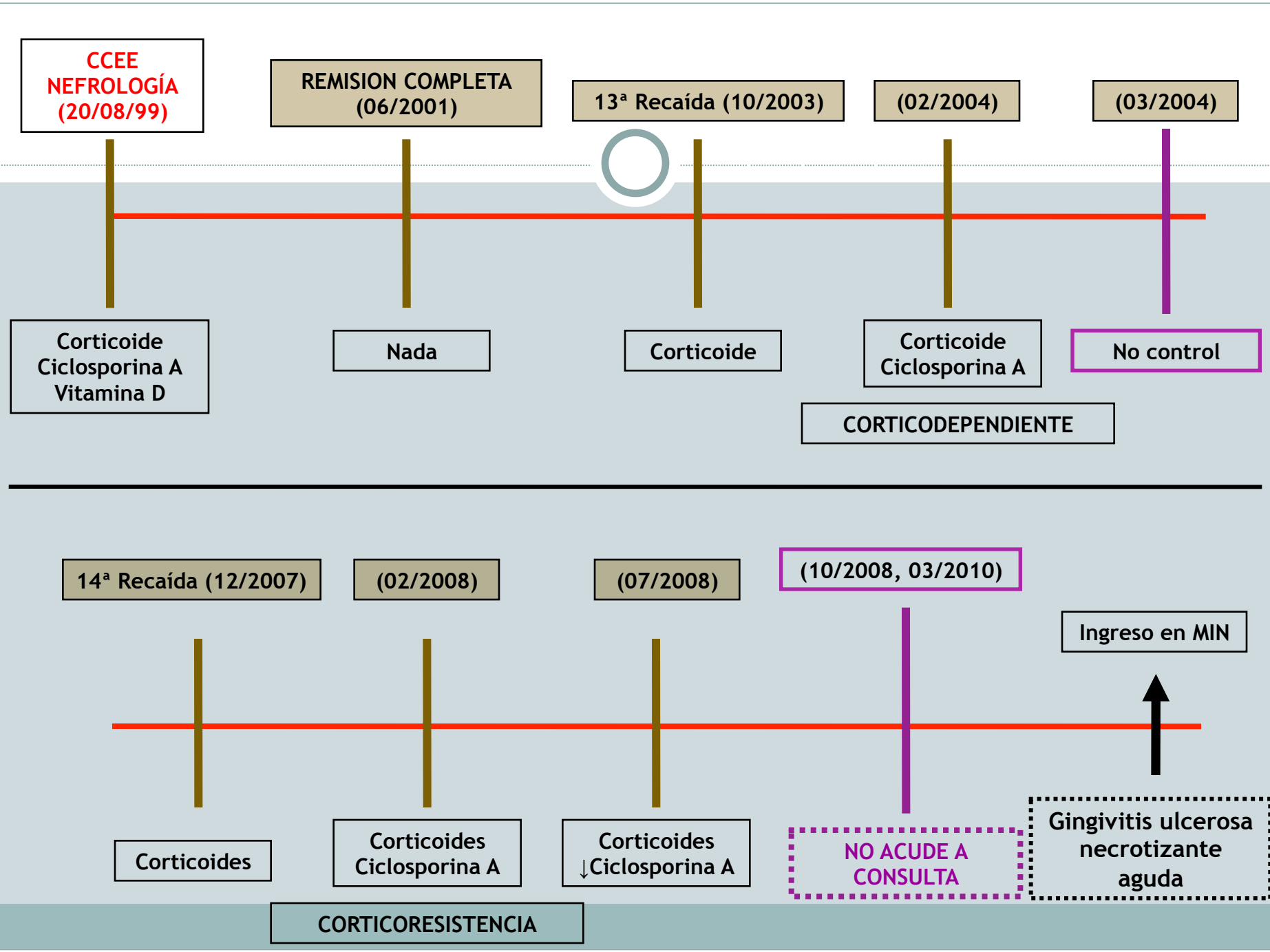
Corticoide

Corticoide
Ciclosporina A

No control

CORTICODEPENDIENTE





CCEE
NEFROLOGÍA
(20/08/99)

REMISION COMPLETA
(06/2001)

13ª Recaída (10/2003)

(02/2004)

(03/2004)

Corticoide
Ciclosporina A
Vitamina D

Nada

Corticoide

Corticoide
Ciclosporina A

No control

CORTICODEPENDIENTE

14ª Recaída (12/2007)

(02/2008)

(07/2008)

(10/2008, 03/2010)

Ingreso en MIN

Corticoides

Corticoides
Ciclosporina A

Corticoides
↓Ciclosporina A

NO ACUDE A
CONSULTA

Gingivitis ulcerosa
necrotizante
aguda

CORTICORESISTENCIA



XLIV Congreso Nacional
de la
**SOCIEDAD
ESPAÑOLA de
NEFROLOGÍA**
S.E.N.
4 al 7 de Octubre de 2014

BARCELONA

Palau de Congressos de Catalunya



Glomerulopatías e inmunopatología

28 EVOLUCIÓN EN LA EDAD ADULTA DE PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO INFANTIL CORTICOSENSIBLE

•• A. ZARAUZA SANTOVEÑA, A. PEÑA CARRIÓN, C. FERNÁNDEZ CAMBLOR, C. GARCÍA MESEGUER, M. MELGOSA HIJOSA, A. ALONSO MELGAR, L. ESPINOSA ROMÁN
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID)

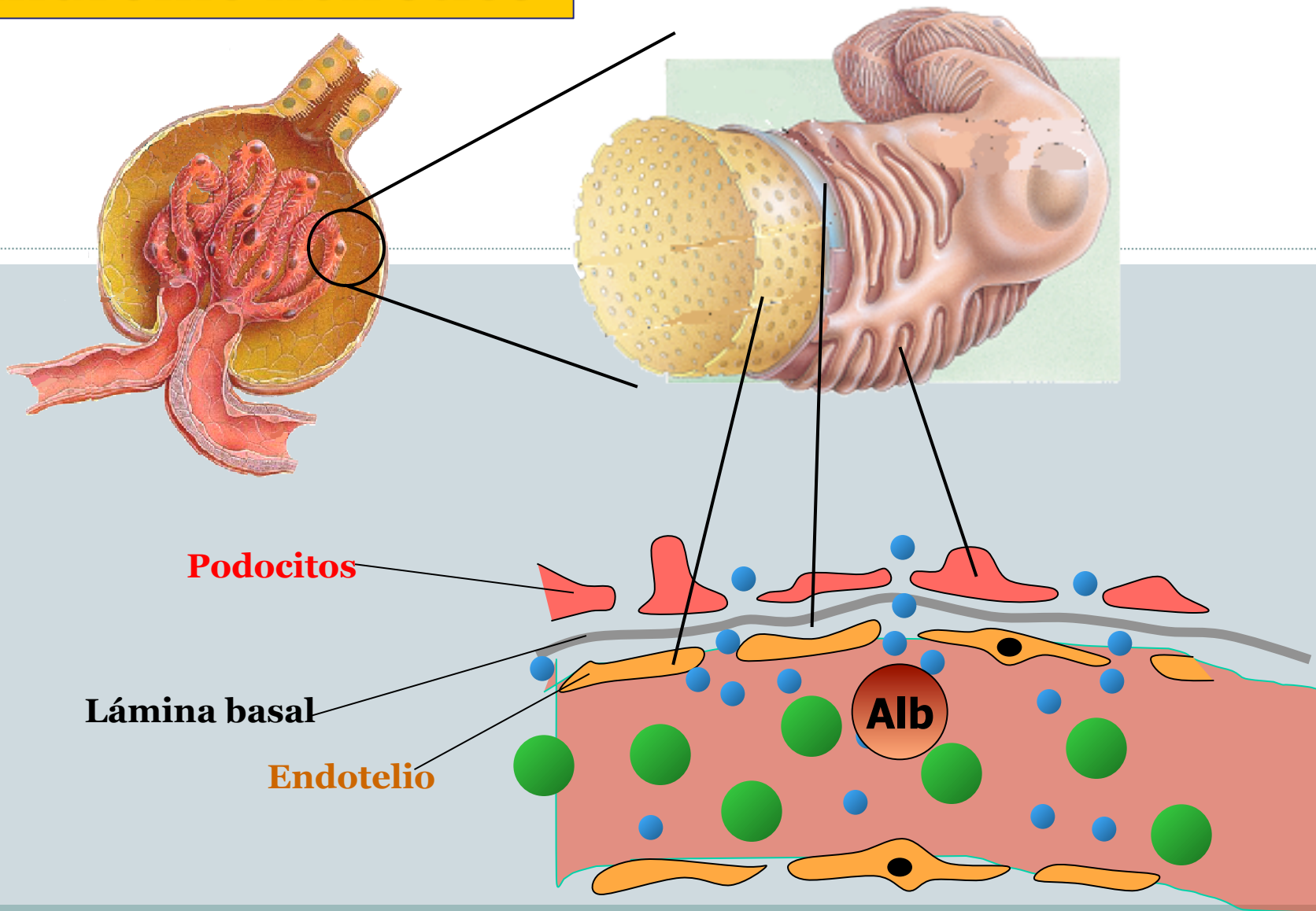
Objetivos: Describir la evolución a largo plazo de los pacientes que presentaron síndrome nefrótico corticosensible (SNCS) en la edad pediátrica, en cuanto a presencia de recidivas en la edad adulta, insuficiencia renal, patologías asociadas o secuelas del tratamiento.

Material y métodos: Revisión retrospectiva de historias clínicas y contacto telefónico o por correo electrónico con los pacientes diagnosticados en nuestro servicio de SNCS con edad actual > 18 años.

Resultados: Entre 1966 y 1996 fueron diagnosticados de SNCS y seguidos en nuestro servicio 249 pacientes, de los cuales se consigue contactar con 137 (55 %). 90 hombres (65,7 %) y 47 mujeres (34,3 %). 60 pacientes (43,8 %) tuvieron un comportamiento corticodependiente (CD). Biopsia renal en 51 pacientes (37,2 %) con diagnóstico mínimos cambios glomerulares en 96 %. Recibieron tratamiento inmunosupresor ahorrador de corticoides el 35,7 %. En todos los casos se emplearon agentes alquilantes. El 20 % precisaron además ciclosporina y el 12 % levamisol. Al alta, el 88 % se encontraban en remisión sin tratamiento. La edad al final del seguimiento fue $34,4 \pm 8,4$ años, con un tiempo medio de seguimiento de $30,4 \pm 8,5$ años. Presentaron alguna recaída en la edad adulta 26 pacientes (19 %). Edad media última recaída: $25,4 \pm 6,4$ años (rango 18,5-41). Los pacientes que recayeron en la edad adulta se habían comportado más frecuentemente como SNCD (77 % vs 36 %), y tuvieron más recaídas durante la edad pediátrica ($12,6$ frente a $5,7$; $0,96 \pm 0,42$ recaídas/paciente/año frente a $0,56 \pm 0,5$). La edad de la última recaída en la infancia fue también significativamente mayor ($14,0 \pm 4,1$ años frente a $9,1 \pm 4,4$). En los recaedores en edad adulta se había practicado con más frecuencia una biopsia renal (61,5 % frente a 31,5 %), sin diferencias de diagnóstico histológico, y habían recibido con más frecuencia tratamiento inmunosupresor (77 % frente 26,1 %). No se halló relación entre las recaídas en la edad adulta y el sexo, la edad al debut del síndrome nefrótico ni el estado clínico al alta. Un paciente desarrolló insuficiencia renal terminal y recibió un trasplante renal a los 25 años. No se encontraron efectos adversos importantes del tratamiento. 4 pacientes tratados con ciclofosfamida desarrollaron oligo-azoospermia.

Conclusión: El SNCS idiopático infantil es una condición crónica que no siempre se resuelve tras la pubertad. Aquellos pacientes con mayor número de recaídas tienen más probabilidades de recaer en la edad adulta. Se deben considerar las consecuencias a largo plazo del tratamiento inmunosupresor prolongado.

Síndrome nefrótico



Síndrome Nefrótico: ADULTO



○ **Nefropatía de cambios mínimos**

• **Autoinmunitarias**

- Lupus
- Artritis reumatoide
- Dermatomiositis

ANAs, anti-DNA,
C3, C4,
factor reumatoide,
inmunoglobulinas

• **Infecciones**

- Hepatitis B y C
- VIH
- Lepra

Serología VHB, VHC,
VIH

• **Fármacos**

- Captopril
- Penicilamina
- Sales de oro
- AINEs

• **Neoplásica**

- Carcinomas
- Enf Hodgkin's
- Melanoma
- Mesotelioma

○ **GN Membranosa**

Síndrome Nefrótico: ADULTO

- **GN focal y segmentaria**

- **Primarias e idiopáticas**
- Secundarias: Nefropatía por hiperfiltración
 - Agenesia unilateral
 - Hipoplasia o displasia renales
 - Reflujo vesicoureteral
 - Obesidad
 - Diabetes mellitus
 - Síndrome de apnea del sueño
- Fármacos y drogas (pamidronato, litio, interferón, heroína)
- Asociado a infecciones víricas (VIH, parvovirus B19)

Diagnóstico

- **Clínico: Síndrome nefrótico.**
- **Biopsia renal:**
 - Proteinuria nefrótica de alto grado
 - Presencia de deterioro de función renal
 - Rápida progresión renal
 - Recidiva tras trasplante

Nefropatía de Cambios mínimos: ADULTO

- Causa del 15-20 % de SN.
- Caracteriza:
 - **Síndrome nefrótico:**
 - Hipoalbuminemia, proteinuria en rango nefrótico y edema.
 - **Suceptibilidad a infecciones**
 - **Dislipemia**
 - **Hipercoagulabilidad**
 - **Raro: HTA e insuficiencia renal.**
- **Respuesta más lenta. Terapia > 8 semanas, hasta 3-4 meses.**
- **Tratamiento con corticoides: remisión completa 80-95%.**
- **50-75% tendrá recaída. Recaídas frecuentes 10-25%.**

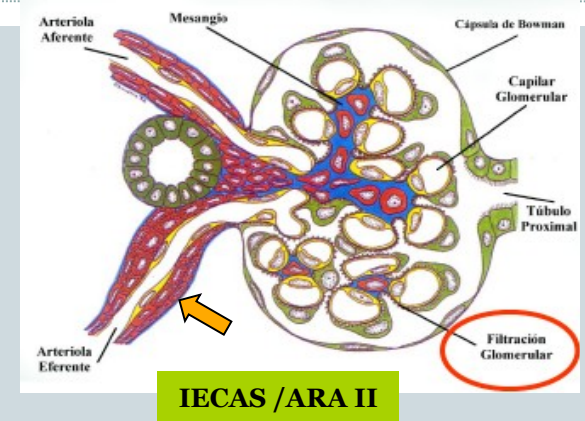
Clasificación de respuesta al tratamiento



- **Respuesta completa (remisión):** ↓ <300 mg/día.
- **Respuesta parcial:** ↓ <300 mg/día y 3.5 g/día.
- **Recaída:** proteinuria en rango nefrótico en pacientes remisión.
- **Dependencia a corticoides:** recaída durante el tratamiento o necesidad de mantener el tratamiento.
- **Resistencia a glucocorticoides:** poca o ninguna reducción de proteinuria con terapia prolongada.

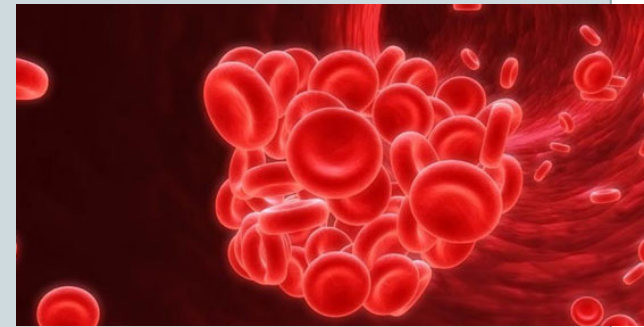
Terapia NO inmunosupresora: Nefropatía de Cambios Mínimos

- Medidas generales:
 - Dieta con restricción de sal y líquidos.
 - Dieta normocalórica. Normoproteica o hipoproteica.
 - IECA o ARA2.
- Tratamiento del edema
- Tratamiento de la hiperlipidemia:
 - Ejercicio y reducción de peso.
 - Dieta pobre en colesterol.
 - Estatinas, fibratos y ezetimiba.



Terapia NO inmunosupresora: Nefropatía de Cambios Mínimos

- Tratamiento de las complicaciones trombóticas.
 - Proteinuria >10 g/24 hrs
 - Albuminemia <2.3 g/dL
 - Antitrombina III $<75\%$ del valor normal
 - Hipovolemia
- Tratamiento de las complicaciones infecciosas.
 - En adultos no hay evidencia para el uso de medidas profilácticas.



Terapia inmunosupresora: Nefropatía de Cambios Mínimos

- Tratamiento específico:

Corticoterapia: prednisona o prednisolona.

Dosis 1 mg/kg/día (máximo 80 mg/día) . Reducción a las 6-8 semanas.

>65 años: Dosis 1 mg/kg/día. Reducción 0.8 mg/kg/día a las 4 semanas.



Terapia inmunosupresora: Nefropatía de Cambios Mínimos

- Tratamiento de recaídas frecuentes o cortidependencia:
 - **Alquilantes:** ciclofosfamida, clorambucil.
 - **Inhibidores de calcineurina:** Ciclosporina A o tacrolimus.
 - **Inhibidores de la síntesis de purinas:** Azatioprina, micofenolato mofetilo
 - **Ac. Monoclonal:** Rituximab
- Tratamiento para la corticoresistencia.
 - Ciclosporina A



GN segmentaria y focal primaria en el ADULTO

- Causa del 20 % de SN.
- Caracteriza:
 - Síndrome nefrótico
 - Microhematuria leve.
 - HTA
 - Insuficiencia renal.
- 50 % de los casos resistentes evolucionan IR a los 10 años y algunos presentan evolución más rápida (2-3 años)
- Recidiva tras trasplante en el 25 % (primeros días).



Factores que influyen en respuesta al tratamiento y/o pronóstico



- Grado de proteinuria:
 - Proteinuria ≥ 3.5 g/día y albúmina plasmática baja:
 - Supervivencia 60-90% a los 5 años y 30-55% a los 10 años.
 - Proteinuria > 10 g/día peor pronóstico.
- Severidad de disfunción renal.
- Hallazgos histológicos: fibrosis intersticial.
- Respuesta al tratamiento

Tratamiento de glomerulonefritis focal y segmentaria primaria

Proteinuria no
nefrótica
+
función renal
normal

Tratamiento
sintomático

Proteinuria no
nefrótica
+
↓ FR

Tratamiento
sintomático
+
ERC

Síndrome
nefrótico
+
FRN o ↓ leve

Prednisona
ciclo
prolongado
(8-12 sem):
1 mg/kg/día

Síndrome
nefrótico
+
↓ FR

Individualizar

Tratamiento: GN segmentaria y focal primaria



- Pacientes no tratados previamente/recaída:
 - Prednisona al menos 16 semanas
 - Inhibidores de la calcineurina con o sin corticoides.
- Tratamiento de recaídas frecuentes o cortidependencia o corticoresistencia:
 - Repetir prednisona y ciclosporina.
 - Inhibidores de la síntesis de purinas: Azatioprina micofenolato mofetilo
 - Alquilantes: ciclofosfamida, clorambucil.
 - Rituximab
- Rápida progresión/insuficiencia renal/recidiva en trasplante: plasmaféresis.

Tratamiento: GN segmentaria y focal primaria



- **No usar terapia inmunosupresora:**
 - Ausencia de síndrome nefrótico
 - Evidencia histológica de extensa glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial.

“Children are not little adults”



Thank you very much for your attention!!!