



SPNP
Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica



Nephrotic and Nephritic Syndromes Teaching Course

17th and 24th February, 2023

SCIENTIFIC PROGRAMME

Day 1 – Nephrotic Syndrome (Feb 17th, 2023)

Moderator: Dr. Carmen do Carmo – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal; President of the Portuguese Society of Paediatric Nephrology; Council Member of the Portuguese Society of Nephrology

15:00 – 15:10: Opening

Dr. Carmen do Carmo

Session 1

Moderators:

Dr. Thais Cleto – Hospital Caxias D'Or e Hospital Estadual da Criança, Brazil

Dr. Néilson Delgado – Hospital Nacional Simão Mendes, Guiné-Bissau

Dr. Telma Francisco – Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal; Council Member of the Portuguese Society of Pediatric Nephrology

15:10 – 15:50: Nephrotic syndrome: diagnosis, management, treatment of first episode and relapses

Speaker: Dr. Rute Baeta Baptista – Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

15:50 – 16:00: Discussion / Q&A session

16:00 – 16:30: Steroid-dependent/frequent relapsing nephrotic syndrome

Speaker: Dr. Marta Machado – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

16:30 – 16:40: Discussion / Q&A session

16:40 – 16:50 Interval

Session 2

Moderators:

Dr. Sandra Lobo – Hospital Agostinho Neto, Cape Verde

Prof. Patrícia Costa Reis – Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Portugal; Council Member of the Portuguese Society of Pediatric Nephrology; Portuguese Junior National Representative at Young Paediatric Nephrologists' Network

Dr. Ana Teixeira – Centro Materno-Infantil do Norte, Porto, Portugal; member of the Education Committee of European Society of Pediatric Nephrology

16:50 – 17:20: Management of steroid-resistant nephrotic syndrome

Speaker: Dr. Sara Mosca – Centro Materno-Infantil do Norte, Porto, Portugal

17:20 – 17:30: Discussion / Q&A session

17:30 – 18:00: Congenital Nephrotic Syndrome

Speaker: Dr. Catarina Neves – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

18:00-18:10: Discussion / Q&A session

18:10-18:20: Final Remarks and closing

Dr. Carmen do Carmo



SPNP
Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica



Nephrotic and Nephritic Syndromes Teaching Course

17th and 24th February, 2023

SCIENTIFIC PROGRAMME

Day 2 – Nephritic Syndrome (Feb 24th, 2023)

Moderator: Prof. Sameiro Faria – Centro Materno-Infantil do Norte, Porto, Portugal; Vice-President of the Portuguese Society of Pediatric Nephrology

15:00 – 15:10: Opening

Prof. Maria do Sameiro Faria

Session 1

Moderators:

Dr. Xinganeke Caiaia – Clínica Multiperfil, Centro de Investigação Médico Cirúrgica de Angola

Dr. Carolina Cordinhã – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal; Council Member of the Portuguese Society of Pediatric Nephrology

15:10 – 15:50: Clinical and laboratorial presentation of nephritic syndrome; most frequent causes

Speaker: Dr. Joana Jardim – Centro Hospitalar Universitário do São João, Porto, Portugal; Council Member of the Portuguese Society of Pediatric Nephrology

15:50 – 16:00: Discussion / Q&A session

16:00 – 16:40: Post-infectious glomerulonephritis

Speaker: Dr. Filipa Durão – Centro Hospitalar universitário de Lisboa Norte, Portugal

16:40 – 16:50: Discussion / Q&A session

16:50 – 17:00: Interval

Session 2

Moderators:

Dr. Emília Gonzaga – Hospital Central de Maputo, Mozambique

Dr. Raquel Santos – Council Member of the Portuguese Society of Pediatric Nephrology

Dr. Cristina Blazquez – Spanish Junior National Representative at Young Paediatric Nephrologists' Network

17:00 – 17:40: Therapeutic management of nephritic syndrome

Speaker: Dr. Sara Costa – Centro Hospitalar universitário de Lisboa Norte, Portugal

17:40 – 17:50: Discussion / Q&A session

17:50 – 18:00: Final Remarks and closing

Prof. Sameiro Faria

Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor



SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

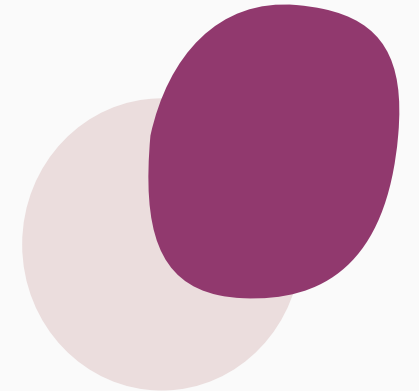
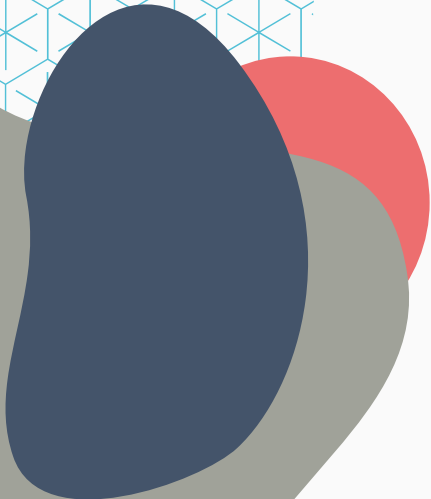
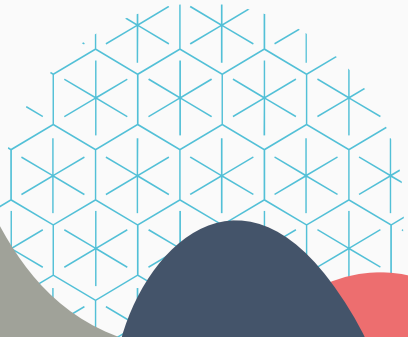


I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa

17 e 24 de Fevereiro de 2023

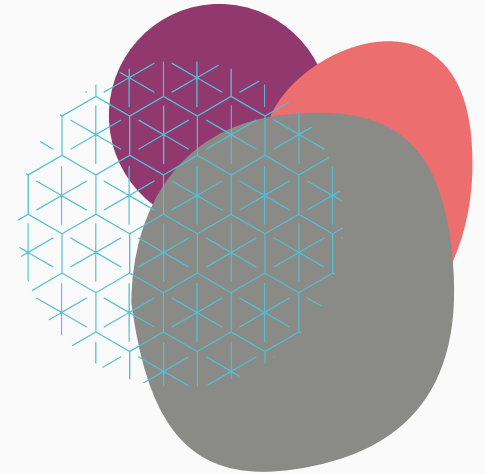
Síndrome Nefrítica

Mensagens Finais



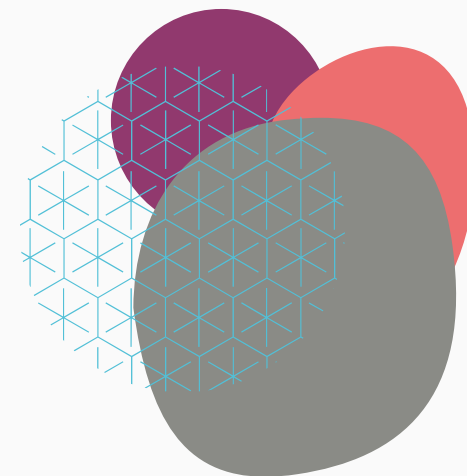
Quando referenciar?

- Alteração da função renal >2 semanas após apresentação;
- Manutenção de edema, proteinúria nefrótica ou HTA >1 mês após apresentação clínica;
- C3 diminuído >12 semanas;
- C4 diminuído;
- Manifestações extrarrenais (artrite, rash, alt. Hematológicas, hemorragia pulmonar, etc.);
- Idade atípica (<4 anos);
- Outras situações, após discussão



O que referir no relatório de transferência?

1. Data do diagnóstico
2. Apresentação clínica
3. Investigação realizada
4. Sinais de alarme
5. Se outros episódios semelhantes
6. Terapêuticas já efetuadas (data, duração e dose)
7. Últimos exames complementares de diagnóstico (com unidades)
8. A. Familiares (hematúria, DRC, surdez, GN, outra patologia renal).
9. Se doente já discutido com algum hospital português



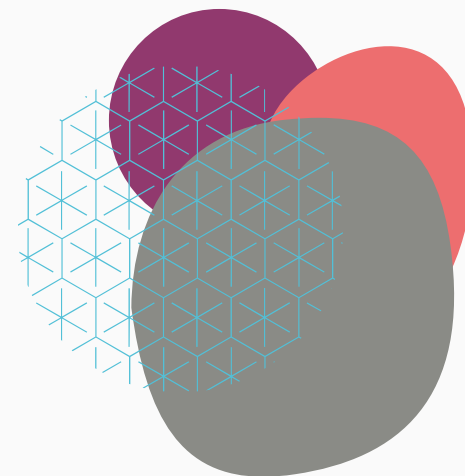


IPNA

International Pediatric Nephrology Association

spnefrologiapediatria@gmail.com

cooperacao@chlc.min-saude.pt





Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor



Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor



SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica



IPNA

International Pediatric Nephrology Association

I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa

17 e 24 de Fevereiro de 2023



european
society for
paediatric
nephrology



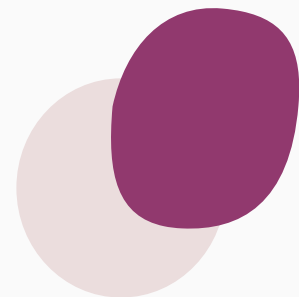
SPP

SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE PEDIATRIA

Therapeutic management of nephritic syndrome

Sara Todo Bom Costa

Hospital Santa Maria,
Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte





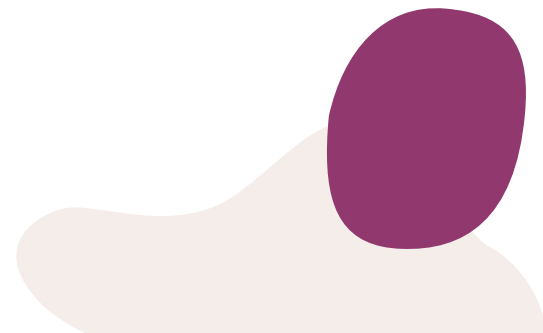
Declaração de conflito de interesses

Inexistência de conflito de interesses



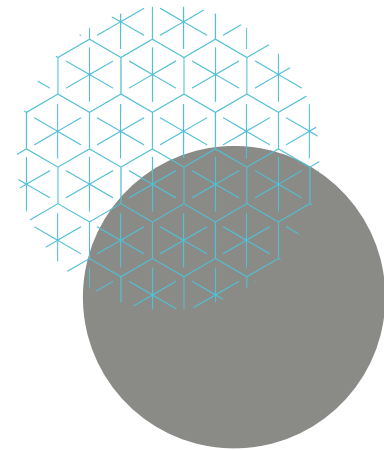
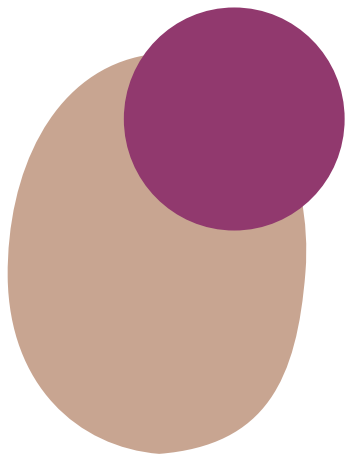
Sumário

- Síndrome Nefrítica
- Opções Terapêuticas
 1. Terapêutica de suporte
 2. Terapêutica dirigida
- Mensagens Finais





Síndrome Nefrítica





Síndrome Nefrítica

- **Definição:** hematuria, proteinúria, lesão renal aguda (LRA) e retenção de sódio e água → hipertensão arterial (HTA) +/- edema e oligúria.
- **Incidência:** 9,5 a 28,5 por 100 000 em idade pediátrica.
- **Pico de incidência:** 5-12 anos.
- **Mecanismo:** lesão imunológica que causa inflamação glomerular
- ✓ Estímulo Ag → ativação de mecanismos imunes → proliferação células glomerulares e infiltração por macrófagos e linfócitos





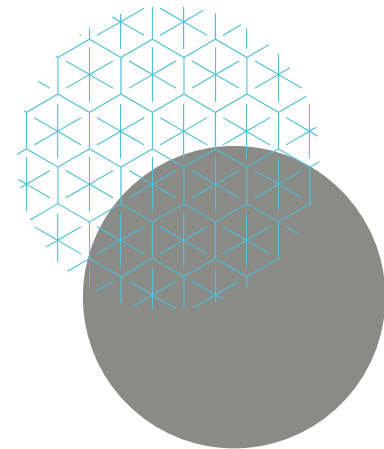
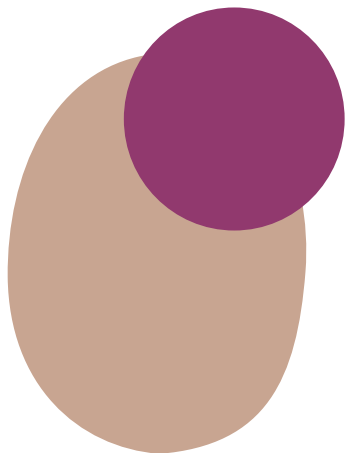
Síndrome Nefrítica

Classificação

- A. **Primário** (envolvimento renal exclusivo)
- B. **Secundário** (doença sistêmica de base ou infecção)



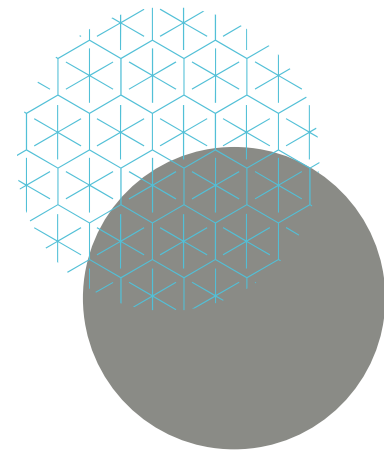
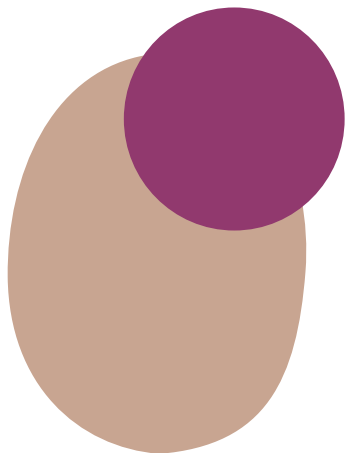
Opções Terapêuticas





Opções Terapêuticas

- Terapêutica de Suporte





Opções terapêuticas atuais

Tratamento → como abordar?

Complicações da glomerulonefrite:

- ✓ São consequência da apresentação clínica
- ✓ Sem relação c/ padrão histopatológico específico!
- ✓ Tratamento de complicações → 😊 Hx natural da doença e 😊 morbi/mortalidade

Tratamento de suporte +/- dirigido



Opções terapêuticas atuais

Abordagem inicial

- Avaliar gravidade do quadro
- LRA/evolução incerta → **Internar!**





Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte

Medidas Gerais

- A. Otimização de volume e PA
- B. Correção de desequilíbrios AB e HE
- C. Suporte nutricional
- D. Evicção de agentes nefrotóxicos
- E. Modificações de estilo de vida



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte

A. Otimização de volume e PA

- Monitorização de sinais vitais (PA, FC, SpO₂)
- Peso diário e balanço hídrico (BH)
- >>>BH – contabilizar perdas insensíveis (400 ml/m²/dia), diurese (algaliação?), dejeções, aportes;
- Avaliar estado hemodinâmico – desidratação, sinais de sobrecarga (HTA, aumento FC, edema periférico, edema pulmonar, hepatomegália, oligúria...)
- MCDTS (Rx tórax, análises) → podem auxiliar na identificação de sobrecarga



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte

A. Otimização de volume e PA

- Volume → manter perfusão, mas não levar a sobrecarga (mau pg)
- Objetivo de aportes: Perdas Insensíveis (400ml/m²/dia) + Diurese + Outras perdas

1. Na euvolemia – contabilizar acima

2. Na hipervolemia – restrição 2/3 DU

3. Na hipovolemia (raramente)– corrigir déficit (bólus cristalóide >>>NaCl 0,9%, 10-20 mL/Kg em 30 min) + contabilização acima



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte

A. Otimização de volume e PA

Se sobrecarga/hipervolemia (doente oligoanúrico): Deve ser feita restrição (2/3 DU) c/ suporte nutricional adequado.

Furosemida – 0.5- 2mg/Kg/dose (até 5 mg/Kg/dose) → avaliar resposta nas 2 horas seguintes;

Se responde: ponderar perfusão 0,1-0,5 mg/Kg/h

Diuréticos de ansa: excretar Na e água, corrigir hiperK...



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte

A. Otimização de volume e PA

Se euvolemia:

Doentes com volume intravascular normal → repor as perdas insensíveis (400 mL/m² /dia), diurese e perdas extra-renais.



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte

A. Otimização de volume e PA

Hipertensão Arterial

- Objetivos: proteger de riscos de HTA (AVC, IC, dç coronária) e atrasar perda de função renal;
- PA ideal na idade pediátrica (KDIGO) **PA média p50** para sexo, altura, idade (concordante c/ guideline Europeia de HTA Pediátrica)

>>> valores de PA da “Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents” American Academy of Pediatrics 2017



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte

A. Otimização de volume e PA

Ambiente calmo, com FC estabilizada (controlo de dor e febre)

Monitorização regular

Braço direito, cuff ao nível do coração

Braçadeira adequada (80-100% do perímetro do braço e 40% da largura)



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte

TABLE 4 BP Levels for Boys by Age and Height Percentile

Age (y)	BP Percentile	SBP (mmHg)								DBP (mmHg)							
		Height Percentile or Measured Height								Height Percentile or Measured Height							
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	99%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	
1	Height (in)	30.4	30.8	31.6	32.4	33.3	34.1	34.6	35.4	35.8	36.6	37.4	38.2	39.0	39.8	40.6	41.4
	Height (cm)	77.9	78.3	80.2	82.4	84.8	86.7	87.9	87.9	88.9	91.4	93.9	95.4	98.4	100.6	102.7	104.9
	50th	85	85	86	86	87	88	88	89	90	90	91	91	91	92	92	93
	90th	98	99	99	100	100	101	101	101	102	102	103	103	104	104	104	105
	95th	102	102	103	103	104	105	105	105	106	106	107	107	107	108	108	109
	99th + 12 mmHg	114	114	115	115	116	117	117	118	118	119	119	120	120	121	121	122
2	Height (in)	35.9	34.4	35.5	36.3	37.3	38.2	38.8	39.9	34.4	35.3	36.3	37.3	38.2	39.2	40.2	41.2
	Height (cm)	91.1	87.4	89.6	92.3	94.7	97.1	98.5	100.1	87.4	89.6	92.1	94.7	97.1	99.1	101.1	103.1
	50th	87	87	88	89	89	90	91	91	91	92	92	93	93	94	94	95
	90th	100	100	101	102	103	104	104	105	105	106	106	107	107	108	108	109
	95th	104	105	105	106	107	107	108	108	109	109	110	110	111	111	112	113
	99th + 12 mmHg	116	117	117	118	119	119	120	120	121	121	122	122	123	123	124	124
3	Height (in)	36.4	37	37.9	39	40.1	41.1	41.7	42.4	37	37.9	39	40.1	41.1	41.7	42.4	43.1
	Height (cm)	92.5	93.9	96.3	99	101.8	104.3	105.8	106.3	93.9	95.4	99.1	101.1	103.1	104.3	105.8	107.3
	50th	88	89	89	90	91	92	92	93	93	94	94	95	95	96	96	97
	90th	101	102	102	103	104	105	105	106	106	107	107	108	108	109	109	110
	95th	106	106	107	107	108	109	109	110	110	111	111	112	112	113	113	114
	99th + 12 mmHg	118	119	119	120	121	121	122	122	123	123	124	124	125	125	126	126
4	Height (in)	38.8	38.4	40.5	41.7	42.9	43.9	44.5	45.8	39.4	40.5	41.7	42.9	43.9	44.5	45.8	46.9
	Height (cm)	98.5	98.2	102.9	106.9	109.9	111.5	113.2	116.5	100.2	102.9	106.9	109.9	111.5	113.2	116.5	119.9
	50th	90	90	91	92	93	94	94	95	95	96	96	97	97	98	98	99
	90th	102	103	104	105	106	107	107	108	108	109	109	110	110	111	111	112
	95th	107	107	108	108	109	110	110	111	111	112	112	113	113	114	114	115
	99th + 12 mmHg	119	119	120	120	121	122	122	123	123	124	124	125	125	126	126	127
5	Height (in)	41.1	41.8	43.0	44.3	45.5	46.7	47.4	48.3	41.8	43.0	44.3	45.5	46.7	47.4	48.3	49.4
	Height (cm)	104.4	106.2	109.1	112.4	115.7	118.6	120.3	121.4	106.2	109.1	112.4	115.7	118.6	120.3	121.4	122.5
	50th	91	92	93	94	95	96	96	97	97	98	98	99	99	100	100	101
	90th	103	104	105	106	107	108	108	109	109	110	110	111	111	112	112	113
	95th	107	108	109	109	110	111	111	112	112	113	113	114	114	115	115	116
	99th + 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	123	124	124	125	125	126	126	127	127	128
6	Height (in)	43.4	44.2	45.4	46.8	48.2	49.4	50.2	51.4	45.4	46.8	48.2	49.4	50.2	51.4	52.6	53.8
	Height (cm)	110.3	112.2	115.3	118.9	122.4	125.6	127.5	129.1	112.2	115.3	118.9	122.4	125.6	127.5	129.1	130.3
	50th	93	93	94	95	96	97	97	98	98	99	99	100	100	101	101	102
	90th	105	105	106	107	108	110	110	111	111	112	112	113	113	114	114	115
	95th	108	109	110	111	112	113	114	114	115	116	116	117	117	118	118	119
	99th + 12 mmHg	120	121	122	123	124	125	126	126	127	128	128	129	129	130	130	131
7	Height (in)	45.7	46.5	47.8	49.3	50.8	52.1	52.9	54.7	46.5	47.8	49.3	50.8	52.1	52.9	54.7	56.1
	Height (cm)	116.1	118	121.4	125.1	128.9	132.4	134.5	135.1	118	121.4	125.1	128.9	132.4	134.5	135.1	136.6
	50th	94	94	95	97	98	99	99	100	100	101	101	102	102	103	103	104
	90th	106	107	108	109	110	111	111	112	112	113	113	114	114	115	115	116
	95th	110	110	111	112	113	114	114	115	115	116	116	117	117	118	118	119
	99th + 12 mmHg	122	122	123	124	126	127	128	128	129	130	130	131	131	132	132	133



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte:

A. Otimização de volume e PA

Hipertensão arterial -Que fármaco usar?

Na fase aguda de LRA...

1. **Furosemida** 0.5-2 mg/kg/dose
2. **Amlodipina** 0,1 mg/kg/dose 1x/dia; máx:0,6 mg/kg/dia ou 5 mg/dia (10 mg/dia \geq 6A)
3. **Propranolol** 1 a 2 mg/kg/dia; 2-3 x/dia (início 0,25-0,5 mg/Kg/dose); máx: 4 mg/kg/dia

EVITAR IECA/ARAs!!!



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte:

Hipertensão Arterial

Class	Drug	Initial dose	Dose per 24 h	No. doses/24 h	Undesirable effects, precautions
Calcium channel blockers	Amlodipine	0.1–0.2 mg/kg Max 5 mg	0.6 mg/kg/d Max 10 mg/d	1	Preparation of a 1 mg/mL suspension of amlodipine otherwise tablets of 2.5, 5 or 10 mg. Tachycardia, flushing, headache, possible peripheral oedema, gingival hypertrophy
	Nicardipine LP	0.25–0.5 mg/kg/d	1–3 mg/kg/d Max 120 mg/d	2	
ACE inhibitors	Felodipine	5 mg	10 mg	1	Monitoring of electrolytes after introduction or increase in dosage (hyperkalaemia, kidney failure) Cough and angioedema under ACE inhibitors. Contraindicated during pregnancy (fetotoxicity) Treatment should be interrupted in case of gastroenteritis/dehydration
	Captopril	Liquid formulation: 5 mg/5 ml and 25 mg/5 ml Newborns: 0.01–0.03 mg/kg/dose Infants: 0.1 mg/kg/dose Older children: 0.3–0.5 mg/kg/dose	6 mg/kg/d Max 150 mg	1 to 3	
	Enalapril	Newborns: 0.05 mg/kg/dose Infants: 0.05 mg/kg/dose Older children: 0.08 mg/kg/dose max 5 mg	0.8 mg/kg/d Max 40 mg/d	1	
ARBs	Lisinopril	0.08 mg/kg Max 5 mg/d	0.6 mg/kg/d Max 40 mg/d	1	
	Losartan*	0.7 mg/kg/d Max 50 mg/d	1.4 mg/kg/d Max 100 mg/d	1	
	Ibuprofen	2 mg/kg/d	6–12 years <35 kg: 75–150 mg/d ≥ 13 years >35 kg: 150–300 mg/d	1	
	Valsartan	3 mg/ml drug with liquid formulation	– 1–6 years: 1 mg/kg/d and <4 mg/kg/d – 6–18 years: <35 kg: 20 mg/d and <40 mg/d >35 kg: 40 mg/d and <80 mg/d		

Class	Drug	Initial dose	Dose per 24 h	No. doses/24 h	Undesirable effects, precautions
Beta blockers	Acebutolol	1.5–3 mg/kg/d	5–15 mg/kg/d	1 to 2	Contraindications: AV block not cardioselective (Propranolol); contraindicated in case of asthma and heart failure. Limit certain athletic performances
	Acebutolol	40 mg/ml in liquid formulation	10–20 mg/kg/d	1 to 2	
	Propranolol	1 mg/kg/d	4 mg/kg/d Max 640 mg/d	2 to 3	
Alpha and beta blocker	Atenolol	0.1–1 mg/kg/d	2 mg/kg/d Max 100 mg/d	1 to 2	Contraindications: AV block, asthma, heart failure. Limit certain athletic performances
	Labetolol	1–3 mg/kg/d	10–15 mg/kg/d Max 1,200 mg/d	2	
Alpha blockers	Prazosin	0.05–0.1 mg/kg/d Max 0.5 mg × 2 per d	0.5 mg/kg/d Max 20 mg per d	2 to 3	Risk of orthostatic hypotension after the 1st dose. Fatigue, concentration difficulties
Diuretics	Clonidine	5 µg/kg/d	30 µg/kg/d max 1.05 mg/d	2 to 3	Monitoring of electrolytes. Furosemide is useful for the complementary treatment of HTN in case of kidney failure
	Hydrochlorothiazide	0.5–1 mg/kg/d	3 mg/kg/d Max 50 mg/d	1	
	Furosemide	0.5–2 mg/kg/dose	6 mg/kg/d	1 to 2	
	Spirinolactone*	1 mg/kg/d	3.3 mg/kg/d Max 100 mg/d	1 to 2	

*Tablets can be crushed doses are given as examples, and the prescription of the drug should remain the physician's own responsibility.



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte:

B. Correção de desequilíbrios AB e HE (associados a LRA)

Hipercaliêmia → $K > 6$ mmol/L ou alterações ECG

Fármaco	Mecanismo	Dose
<u>Furosemida</u>	<u>Excretar</u>	<u>0.5-2mg/kg/dose ev</u>
Bicarbonato de sódio 8.4%	Entrada na célula	1 mEq/Kg, 10-30 min, ev (máx 50 mEq/h em crianças, 100 mEq/h em adolescentes)
Dextrose + Insulina	Entrada na célula	Dx10 5ml/kg ou Dx30 2ml/kg + Insulina 0.1U/Kg em 5-10 min
Salbutamol nebulizado	Entrada na célula	1ml + 3ml de SF
Gluconato de cálcio 10%	Estabilizar a membrana cardíaca	1 ml/kg, 2-3 min, máx: 3 g; não fazer c/HCO₃! Monitorizar c/ ECG
Resinas perm. catiões	Excretar	0.5-1 g/Kg, 6/6h, oral/ rectal, máx 30 g/dose



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte:

B. Correção de desequilíbrios AB e HE (associados a LRA)

Acidose metabólica → corrigir com **bicarbonato de sódio**

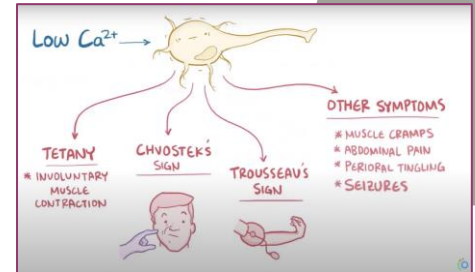
(**Atenção à hipocalcemia!** – corrigir antes de iniciar HCO_3^-)

Formulações:

- Bicarbonato de Sódio sol 8,4% 1ml=1mEq, oral/ev
- Bicarbonato de Sódio comprimidos (1g= 12mEq)

Dose:

- Déficit de bicarbonato = $(\text{HCO}_3^- \text{ alvo} - \text{HCO}_3^- \text{ doente}) \times \text{peso (Kg)} \times 0,3$





Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte:

B. Correção de desequilíbrios AB e HE (associados a LRA)

Hipocalcemia → Cálcio total: 8,5 - 10,8 mg/dL; Ca ion: 1,0 - 1,3 mmol/L;

HCO₃, HipoMg e HiperP → Hipocalcemia!

Se via oral → calcitriol

Formulação:

Gluconato de cálcio 10% EV (ampolas 100 mg/mL = 0,45 mEq/L)

Dose:

Dose: 0,5 mL/Kg/dose (emergente: 1-2 mL/Kg/dose, 5 min, max 20-30 ml/dose)

– pode ser repetido 5-10 min após a 1ª dose

Tratamento não emergente: 5-8 ml/Kg/dia em 24h (PO: mesma dose/dia; 4-6 x/dia)



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte:

B. Correção de desequilíbrios AB e HE (associados a LRA)

Hiponatremia → $\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$

- Mais frequentemente **dilucional** → otimizar volémia (restrição de aportes, FU)
- Administrar sódio → se sintomático ou hipoNa grave ($\text{Na} < 120 \text{ mEq/L}$)



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte:

B. Correção de desequilíbrios AB e HE (associados a LRA)

Hiperfosfatemia → hipocalcemia (tratar fósforo para corrigir cálcio!)

Formulações:

Quando reiniciar alimentação!

Carbonato de cálcio: 1 g permite “quelar” 39 mg P

1000 mg carbonato de cálcio = 400 mg Ca elementar (40%)

Cp 1250 e 1500 mg

Dose:

50-100 mg Ca elementar/Kg/dia, via oral, 6/6h (dose max 1,5g/dia)



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte:

B. Correção de desequilíbrios AB e HE (associados a LRA)

SE REFRATÁRIO À TERAPÊUTICA → DIÁLISE

- Sobrecarga de volume >15%
- HiperK sob tx (>6,5 mEq/L ou com alterações no ECG)
- Acidemia metabólica sob tx
- Oligúria com necessidade de volume ou de aumento de suporte ventilatório
- BUN 80-100 mg/dL (Ureia 171-214 mg/dL)



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte:

C. Suporte nutricional

- Doentes críticos + LRA → necessidades nutricionais individualizadas e avaliadas c/ frequência.
- Recomendações gerais: necessidades **calóricas 120-130%** das basais, proteínas **2-3g/kg/dia (normoproteica)** e evitar hiperglicemia.
- Dieta equilibrada e **hipossalina**: Sal < 2g/dia (<90 mmol/dia)
- **ATENÇÃO A POTÁSSIO e FÓSFORO!** HiperK e hiperP → **restrição de K e P**



Opções terapêuticas atuais

Tratamento de suporte

D. Evicção de nefrotóxicos

- **Agentes:** anfotericina, aminoglicosídeos, vancomicina, **AINES, IECAs, ARAs**, inibidores da calcineurina, cisplatina, metotrexato;
- **Pesar risco/benefício.** Se nefrotóxico for essencial → ajustar dose ou intervalo e monitorizar níveis com posterior ajuste. Deve ser ajustada medicação de acordo com TFG e TSR.
- EVITAR uso de contraste para TC/angiografia – pode agravar LRA!



Opções terapêuticas atuais

NA ALTA ☺

E. Modificações de estilo de vida

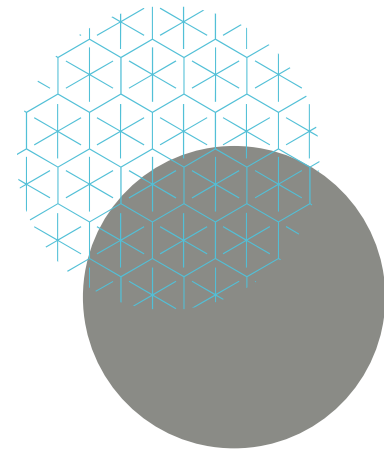
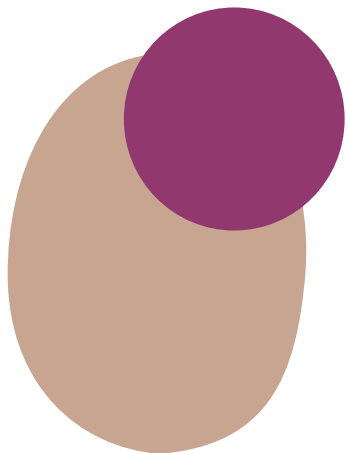
- Normalização de peso (IMC <p85);
- Exercício regular (AF aeróbica moderada 40 min, 3-5x/semana, <2h/dia sedentarismo);
- Evicção de álcool e tabaco (adolescentes);
- Dieta variada tendo em conta devidas restrições;
- Aporte hídrico adequado;

SEGUIMENTO A LONGO PRAZO >>> avaliação regular de PA, função renal → risco a longo prazo de HTA, proteinúria, DRC...



Opções Terapêuticas

- Terapêutica Dirigida





Síndrome Nefrítica

Glomerulonefrite pós-estreptocócica:

- Habitualmente auto-limitada 😊, bom prognóstico a longo prazo.
- Tratamento: medidas de suporte e ATB.



Síndrome Nefrítica

BIÓPSIA? Se outras etiologias possíveis...

Primárias	Secundárias
Nefropatia IgA	Pós-estreptocócica
GMN membrano-proliferativa	Outras pós-infecciosas (EBV, CMV, Influenza, plasmodium, schistosoma...)
Dç anti-membrana basal	Vasculite IgA
GMN crescêntica idiopática	LES – Nefrite Lúpica
GMN mesangioproliferativa	Granulomatose poliangite com
	Poliangite

Na idade pediátrica, a clínica de GMN pós estreptocócica é característica e por isso dispensa biópsia.

Considerar biópsia se: ausência de contexto infeccioso prévio, presença de sintomas extra-renais, agravamento rápido ou grave de função renal (GMN RP), C3 persistentemente baixo, proteinúria persistente ou nefrótica...

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases



Opções terapêuticas atuais

Terapêutica dirigida

- Corticoides: reduzem inflamação e promovem recuperação renal.
- Imunosuppressores/moduladores: reduzem e bloqueiam o efeito antigénico dos agentes causadores. São uteis em várias etiologias (nefrite lúpica, vasculites..) e na glomerulonefrite rapidamente progressiva.
- Informar sobre riscos específicos de certos fármacos, e global de infeção e neoplasias → risco imediato de IS vs progressão da doença e redução de esperança média de vida (mesmo com TRS);



Opções terapêuticas atuais

Terapêutica dirigida

GMN RP → MetilPDN ev 30 mg/kg/dose, max 1000mg/dose, 3 dias → PDN oral 1-2 mg/kg/dia, max 60 mg/dia; 3-4 semanas, depois desmame (<10-20% cada 1-2 semanas).

Ponderar ciclofosfamida (2mg/kg per os 8-12 semanas) ou rituximab



Mensagens finais

- Síndrome nefrítica: é uma entidade clínica com etiologias primárias/ secundárias
- Tratamento de suporte é essencial independentemente da etiologia
- Na fase aguda o controlo HD/volume, HTA, desequilíbrios AB e HE, eviçãõ de nefrotóxicos e instituição de suporte nutricional são fundamentais
- Biópsia pode ser útil no diagnóstico e classificação de S Nefrítica
- Existe terapêutica dirigida a etiologias específicas



Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor

Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor



SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa

17 e 24 de Fevereiro de 2023



European
society for
paediatric
nephrology

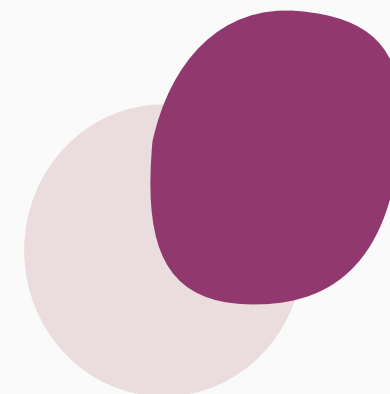


SPP
SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE PEDIATRIA

Glomerulonefrite pós-infecciosa

Filipa Durão

Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica,
Departamento de Pediatria
Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário
Lisboa Norte





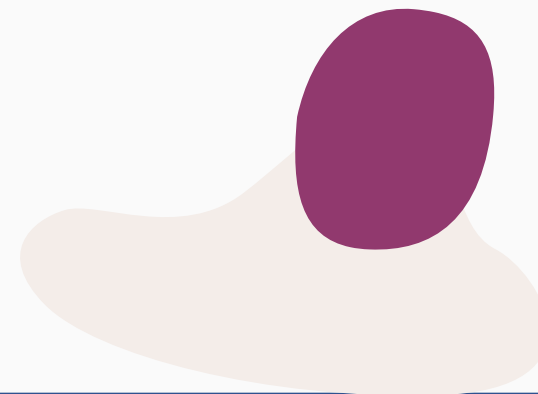
Declaração de conflito de interesses

Inexistência de conflito de interesses



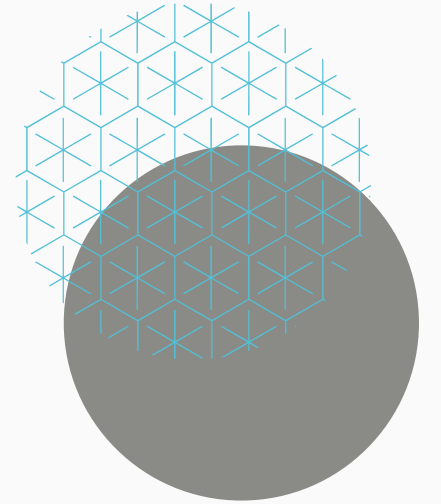
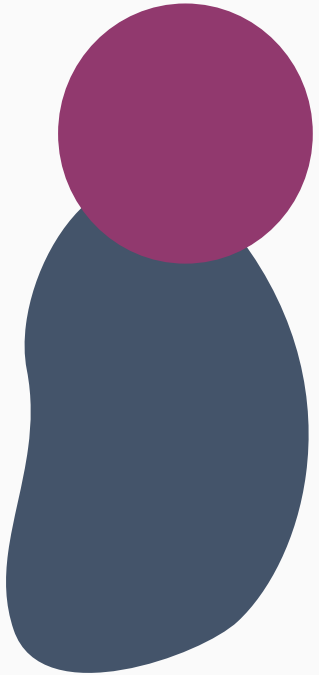
Sumário

- Glomerulonefrite e infeção
- Glomerulonefrite pós-estreptocócica
 - Epidemiologia
 - Patogénese
 - Manifestações clínicas
 - Diagnóstico
 - Tratamento
 - Evolução





Glomerulonefrite e infecção





Glomerulonefrite e infeção

- Infeção: *trigger*
- GN relacionada com infeção
 - Desencadeada por infeção bacteriana
 - Pós-infecciosa vs Concomitante



Glomerulonefrite associada a infeção

Bacterial	Viral	Fungal	Parasites
Streptococcus group A, C, G	Coxsackievirus	Coccidioides immitis	Plasmodium malariae
Streptococcus viridans	Echovirus	Candida	Plasmodium falciparum
Staphylococcus (aureus, albus)	Cytomegalovirus	Histoplasma	Schistosoma mansoni
Pneumococcus	Epstein Barr virus		Leishmania
Hemophilus	Hepatitis B, C		Toxoplasma gondii
Neisseria meningitis	HIV		Filariasis
Mycobacteria	Rubella		Trichinosis
Salmonella typhosa	Measles		Trypanosomes
Klebsiella pneumoniae	Varicella		Echinococcus
E.coli	Vaccinia		
Yersinia enterocolitica	Parvovirus		
Legionella	Influenza		
Brucella melitensis	Adenovirus		
Listeria	Rickettsial scrub typhus		
Leptospira	Mumps		
Treponema pallidum	Hantavirus		
Corynebacterium bovis	Rotavirus		
Actinobacilli			
Cat-scratch bacillus			



Glomerulonefrite associada a infeção

- Mudana do paradigma epidemiológico e etiol gico nas  ltimas d cadas

Bacterial infection-associated glomerulonephritis

Acute post-streptococcal (or post-infectious) glomerulonephritis (APSGN)

- Occurs following resolution of infection and an infection-free latent period of 1–8 weeks
- Abrupt onset of glomerulonephritis
- Usually involves paediatric patients

Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis (SAGN)

- Associated with *S. aureus* and *S. epidermidis* infections
- Infection is usually active when glomerulonephritis develops
- Aggressive immunosuppressive therapy is contraindicated, especially when active infection is evident

Glomerulonephritis of other infections

- Subacute bacterial endocarditis
- Shunt nephritis
- Indwelling central venous catheter infections
- Deep-seated visceral abscesses



Glomerulonefrite associada a *Staphylococcus*

- Aumento da incidência de inf *S. aureus* (MRSA) nos últimos 20 anos
- GN associada a infecção mais frequente nos países desenvolvidos
 - Envelhecimento da população
 - Comorbilidades
 - Iatrogenia
 - Drogas injetáveis
 - CVC
 - Dispositivos cardíacos
- Jovens: endocardite associada a drogas injetáveis



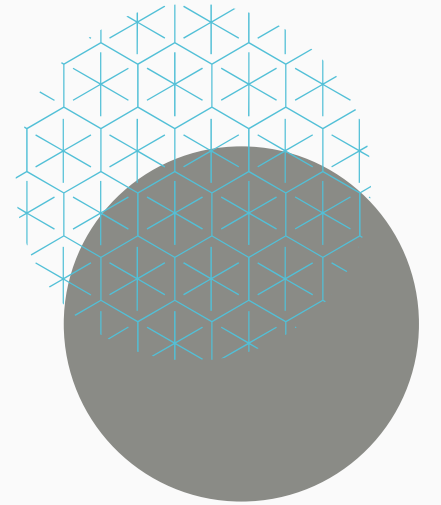
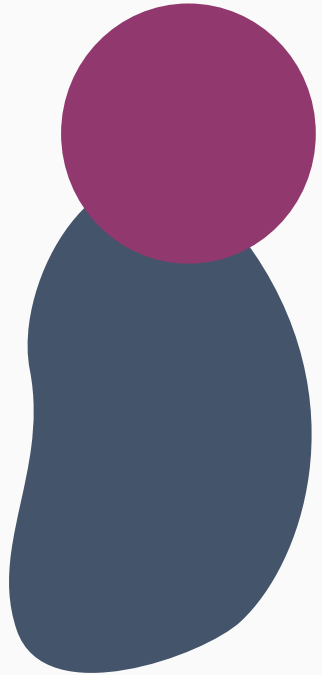
Glomerulonefrite associada a *Staphylococcus*

GN associada a *Staphylococcus*

Grupo etário	Adultos (50-80 A) vs jovens (drogas injectáveis)
Agente	<i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i>
Tipo infecção	Endocardite, inf. cutânea, osteomielite, artrite, pneumonia, bacteriemia, pós-op
Período lactência	Concomitante com infecção Comorbilidades podem mascarar sinais de infecção
Clínica	LRA, microhematuria, proteinúria (nefrótica), agravamento de comorbilidades (IC, DM, HTA) Vasculite leucocitoclástica
Alt laboratoriais	C3 ↓ (30-50%), C4 N ANCA + com títulos baixos (subgrupo)
Evolução	Imprevisível (pior se DM, idade avançada, endocardite, ANCA+ e crescentes)

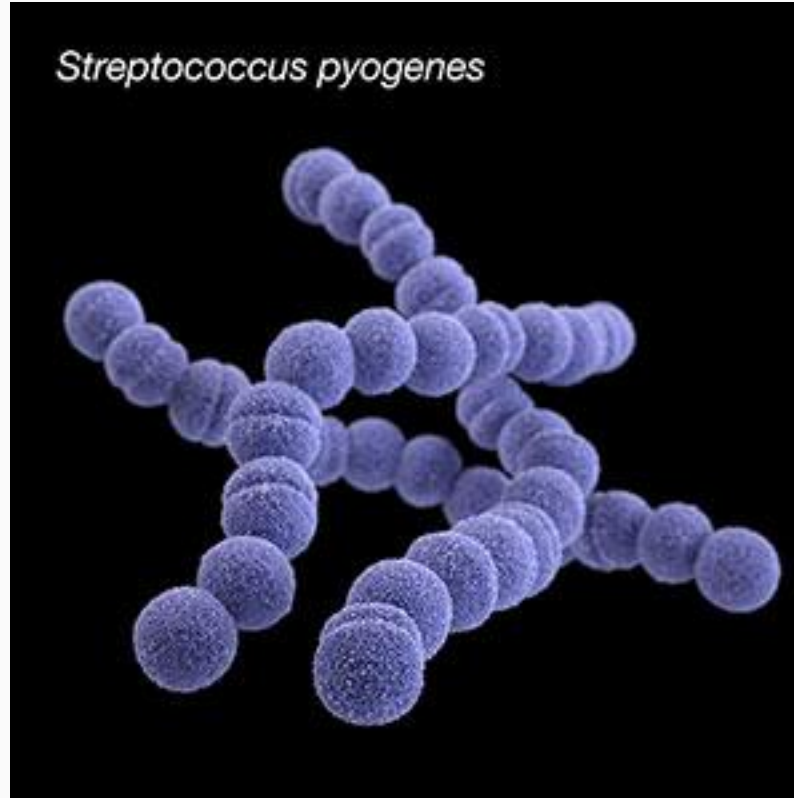


Glomerulonefrite pós-estreptocócica





Glomerulonefrite pós-estreptocócica



Fonte: CDC

Estirpe nefritogénica



Glomerulonefrite pós-estreptocócica

thirty-six days after.

CASE 60.—Jane W—, aged six years. December, 1848. Twenty-eight days ago suffered a smart attack of scarlatina, affecting skin and throat. Desquamation was imperfect, and she convalesced unsatisfactorily. Yesterday, (the 7th,) nearly a month from the disappearance of the eruption, she became anasarcaous; was very anæmic, with the characteristic œdema of the face; feverish, with aching of the limbs to a painful degree; the papillæ of the tongue still very prominent; the bowels confined; the urine scanty. (Leeches were ordered to be applied to the loins; jalap and cream-of-tartar, with a saline diaphoretic mixture, prescribed.)—13th: Has been seen twice since the 7th. She was feverish and distinctly ana-

sound was inaudible; and somewhat later, under an invigorating regimen, and a return to the steel, in small doses, the sounds of the heart had recovered their normal character. The urine preserved a feeble coagulability until the 18th; after which it was repeatedly examined, but no albumen found in the secretion. The density, from the 4th of January, varied from 1020—1014. Anasarca had disappeared entirely by the 23rd, although the patient remained for a long time in a very anæmic condition.

Cases 58 and 59 illustrate the renal dropsical affection of scarlatina, without the usual diagnostic symptom—albuminuria. The period of accession and progress of the disorder are similar in both. Case 60 is an instructive one, and shows the renal

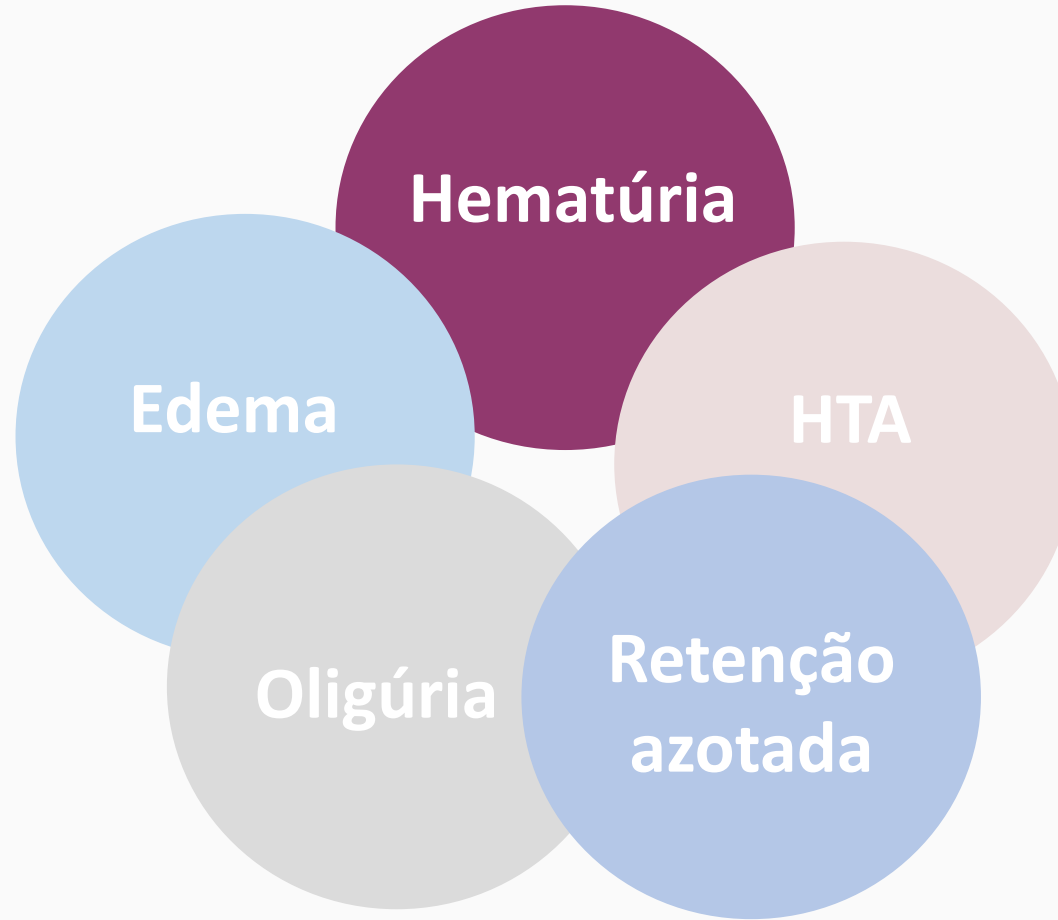
... days after eruption, of disturbance of the renal circulation. The first manifestation of scarlatina—viz., that upon the skin, was slight, but followed by a more intense secondary fever, which the condition of the kidney had doubtless a share in producing. Neither anæmia nor dropsy were apparent, but albuminuria, with a secretion of low density, were noticed previous to death. As there is a strong analogy in this affection of the joints, seemingly a subacute synovitis, and the inflammation frequently set up at the same period in the larger serous cavities, I make mention of the following case.

Scarlatina Simplex ; Synovitis ; Albuminuria.

CASE 65. — W—, aged ten years. May 26, 1849. Attended by Mr. Palmer. The eruption of scarlatina appeared in this patient yesterday, and slight angina was complained of at the same time. On the 28th the rash had almost disap-



Glomerulonefrite pós-estreptocócica

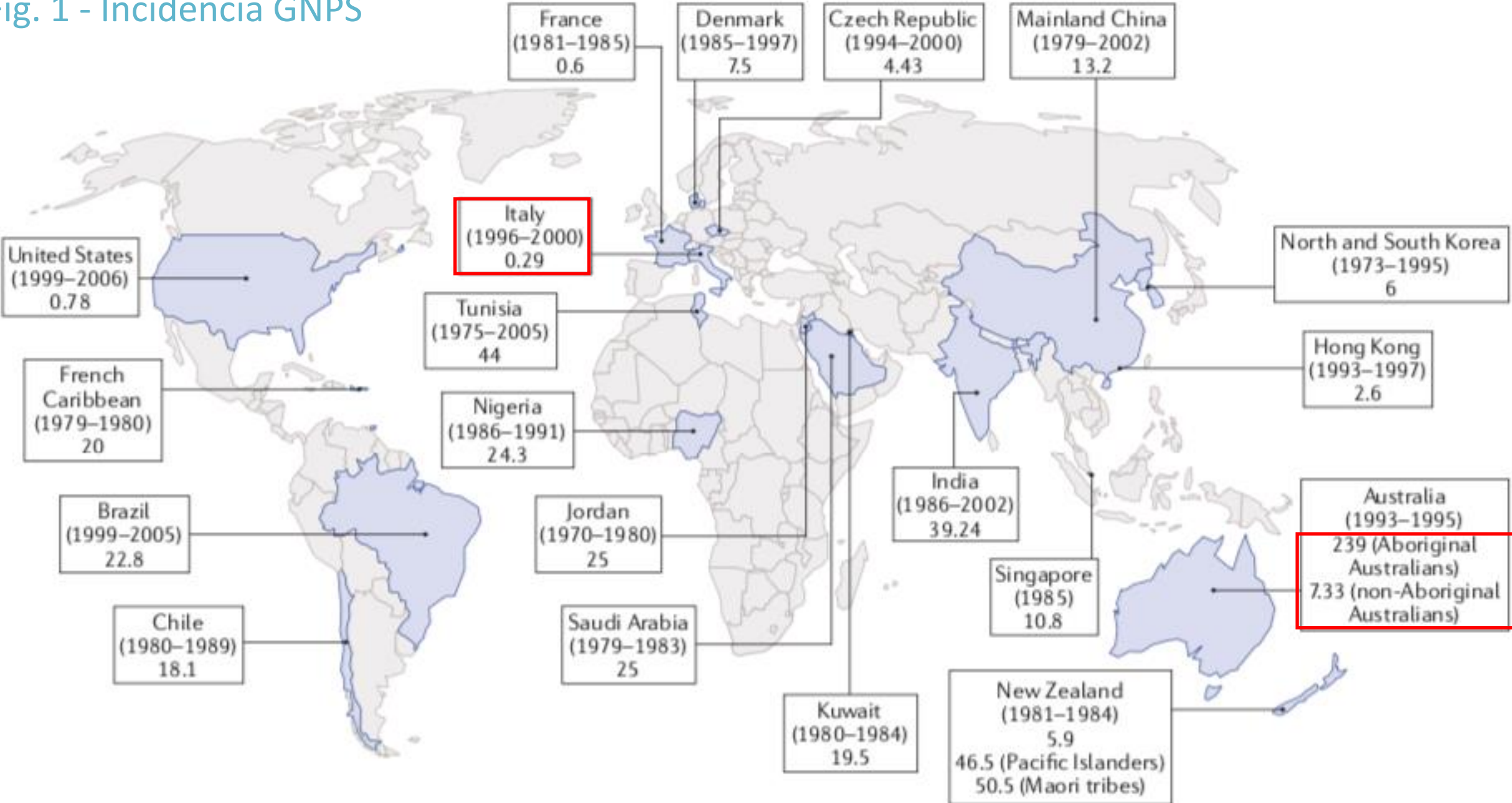




Epidemiologia

- GN mais frequente em todo o mundo
 - 470 mil casos/ano (+ crianças) – subestimado (casos subclínicos 4-19x >)
 - 97% em países em desenvolvimento
- M:F - 2:1
- Caráter sazonal
 - Inverno e Primavera: pós-amigdalite/faringite
 - Verão e Outono: pós-impetigo
 - Sem sazonalidade nos climas tropicais: pós-impetigo
 - Epidemias cada 5-7 anos (Trinidad, Maracaibo)

Fig. 1 - Incidência GNPS





Epidemiologia

- ↓ incidência nos últimos 30 anos nos países desenvolvidos/em desenvolvimento
 - Condições socioeconômicas
 - Higiene e saneamento
 - Acesso aos cuidados de saúde
 - Prevenção e tratamento de escabiose e SGA
- Incidência ↑↑ em regiões tropicais com grande densidade populacional e populações indígenas
- Distribuição etária
 - Crianças 3-12 anos
 - > 60 anos

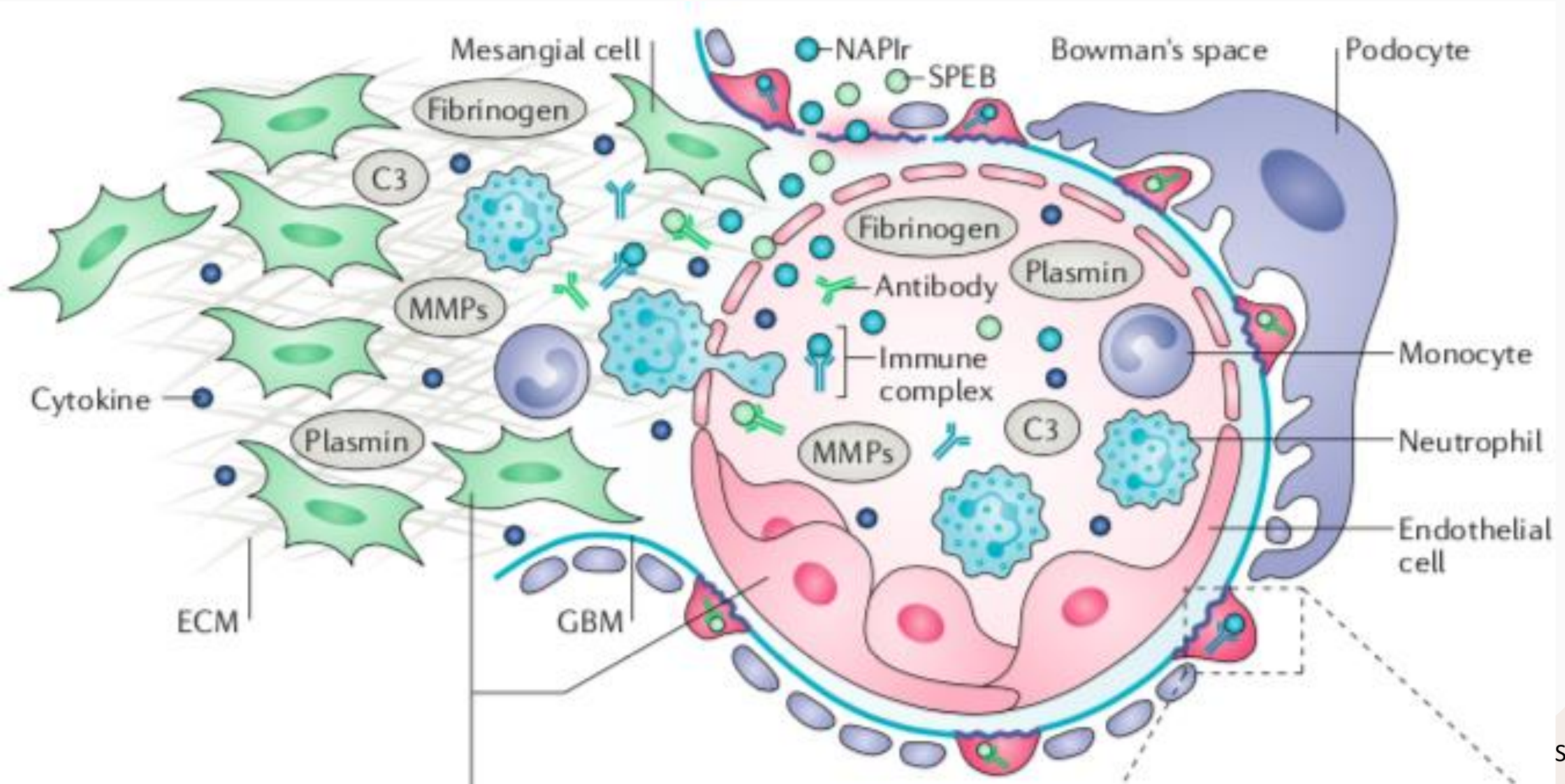


Patogénese

- Complexos imunes induzidos por estirpes nefritogénicas do SGA
 - Deposição de complexos imunes circulantes no glomérulo
 - Formação de complexos imunes *in situ*
 - Mimetismo molecular
 - Antígenos estreptocócicos nefritogénicos (NAPIr e SpeB)



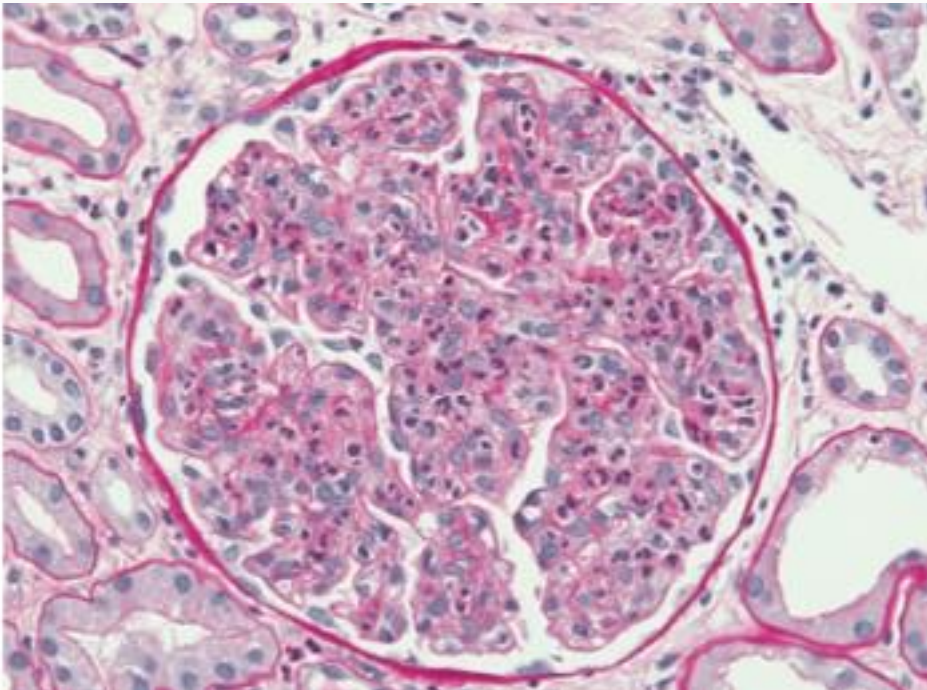
Patogénese





Histopatologia

Microscopia óptica



Schafer, 2017

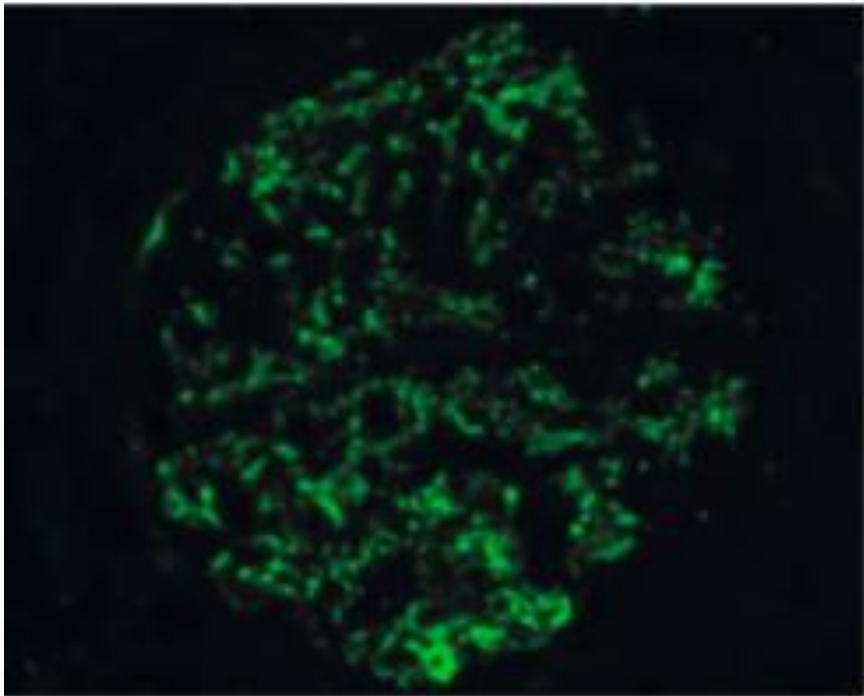
Hipercelularidade endocapilar difusa

Crescentes epiteliais: > gravidade (> 50% GN rapidamente progressiva)

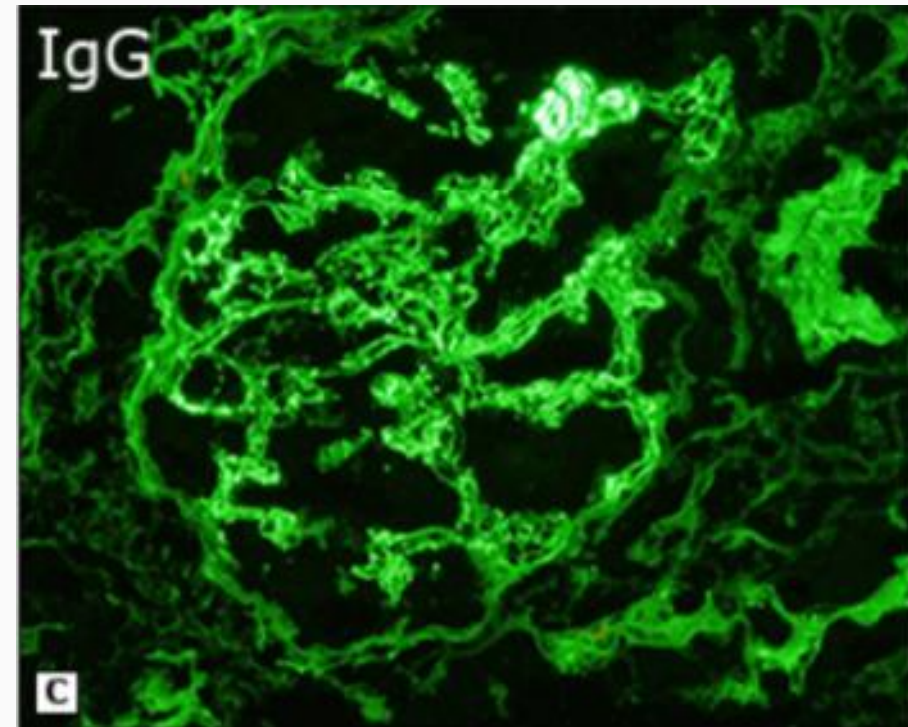


Histopatologia

Imunofluorescência



Satoskar, 2020



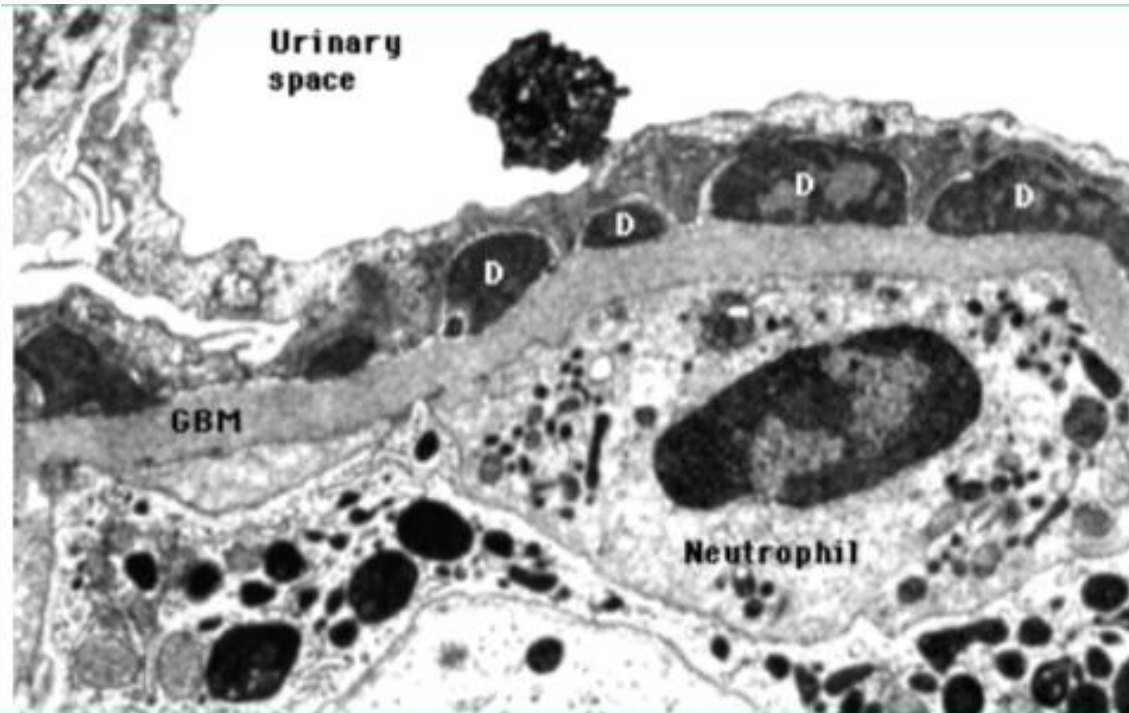
Uptodate, 2020

“Céu estrelado”



Histopatologia

Microscopia electrónica

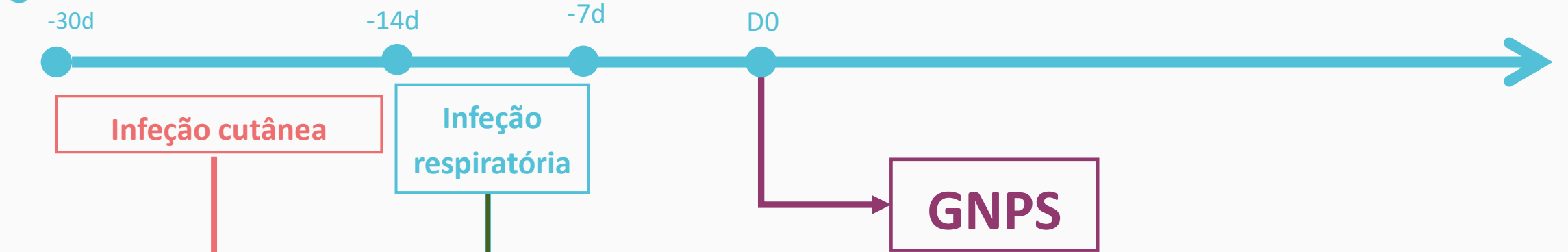


Uptodate, 2020

Bossas – depósitos subepiteliais



Manifestações clínicas



GNPS

Subclínica/ hematúria microscópica (maioria)

S. nefrítica

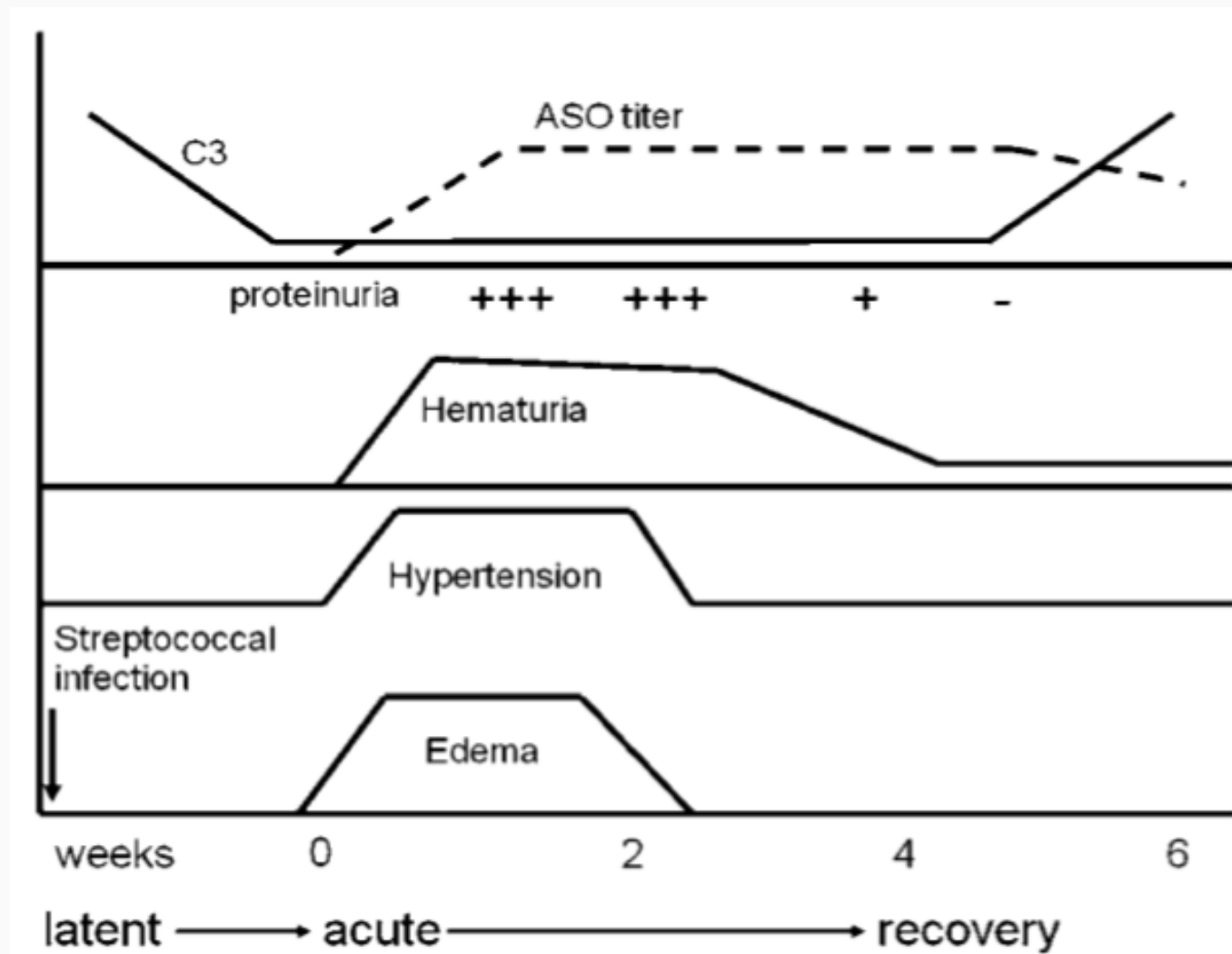
S. nefrótica (0,4%)

GN rapidamente progressiva (0,1%)



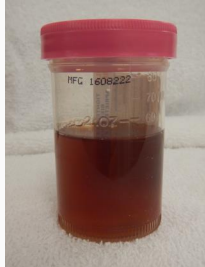


Manifestações clínicas





Manifestações clínicas



100%
- Macroscópica: 25-60%



Retenção hidrossalina
60-70%
- Casos graves: edema pulmonar



Retenção hidrossalina
EFeNa <1%
80-90%
- Complicações neurológicas: 30-33%



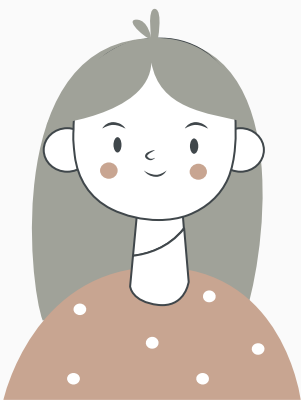
Quase 100%
Síndrome nefrótica 5-10%



Manifestações clínicas



< 50%



Assintomático

4-5x > frequente

Microhematuria



Manifestações clínicas

Child Kidney Dis 2015;19:112-117
DOI: <http://dx.doi.org/10.3339/chikd.2015.19.2.112>

ISSN 2384-0242 (print)
ISSN 2384-0250 (online)

Changes in Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis: An Observation Study at a Single Korean Hospital Over Two Decades

n=99 (< 15 anos)

Age groups	1987-1999 (n = 69)	2000-2013 (n = 30)	P
Clinical characteristics			
Age (y)	8.9±2.7	7.0±2.8	0.002
Male:female	46:23	23:7	0.32
Hypertension (n,%)	23 (33.3)	2 (6.7)	0.005
Generalized oedema	49 (71)	8 (26.7)	< 0.001
Gross hematuria (n,%)	43 (62.3)	23 (76.7)	0.164
Hospitalization (d)	14.9±7.3	8.5±3.1	< 0.001
Laboratory findings			
Hemoglobin (g/dL)	11.3±1.1	10.9±0.9	0.193
Leukocyte (x10 ³ //µL)	10.5±4.7	8.7±2.8	0.063
ASO (IU/L)	493±284	1001±829	0.003
C3 (mg/dL)	24.3±18.5	32.6±19.1	0.052
BUN (mg/dL)	19.9±12.7	17.6±11	0.269
BUN >20 mg/dL (n,%)	20 (29)	5 (16.7)	0.195
Creatinine (mg/dL)	0.88±0.8	0.64±0.17	0.107
Total protein (g/dL)	6.6±0.6	6.4±0.7	0.209
Albumin (g/dL)	3.7±0.5	3.7±0.5	0.995



Diagnóstico

- Síndrome nefrítica aguda
- Infecção recente SGA
 - Exame cultural positivo
 - TASO ↑
- Laboratorial
 - **Hematúria**
 - Eritrócitos dismórficos, cilindros eritrocitários
 - Proteinúria (raramente nefrótica)
 - Anemia ligeira
 - **C3** e CH50 **baixos** (1^{as} 2 s) + C4 N
 - Função renal variável



Diagnóstico

- **Biopsia renal**
 - Não está indicada na maioria dos casos
 - Considerar se curso grave, atípico ou atraso na recuperação

Importante para excluir outras patologias:

- Glomerulopatia C3
- Nefropatia IgA
- GN de causa secundária
- GN pós-infeciosa de outra etiologia



Diagnóstico

- **Biopsia renal**

- **Indicações**

Fase inicial da doença	Na recuperação
< 2 anos	TFGe reduzido > 4s
Período de latência curto	C3 baixo > 12s
Anúria grave	Proteinúria > 6M
Rapidamente progressiva	Microhematúria > 18 M
HTA > 2s	
TFGe reduzido > 2s	
TASO não significativo	
Manif. extra-renais	



Complicações

- **Sobrecarga hídrica**
 - Complicação + frequente
 - Risco de edema agudo do pulmão
- **Encefalopatia hipertensiva / PRES**
 - 0,5-10% dos internados
 - Elevação súbita da PA com perda do mecanismo de autorregulação cerebral
- **LRA**
 - Eventual necessidade de diálise
 - Apresentações + graves nos países em desenvolvimento (30% com necessidade de diálise e < 30% com total recuperação)



Caso Clínico

João, 5 anos

AP: irrelevantes

História doença atual

Desde há 3 dias com hematúria macroscópica + edema.

Noção de redução da diurese nas últimas 24h

Amigdalite estreptocócica 2 semanas antes.

Observação na admissão: PA 140/90mmHg, edema periorbitário.



Caso Clínico

- O que pedir?

- Hemograma
- Função renal
- Ionograma
- Cálcio, fósforo
- pH e gases
- Albumina
- C3, C4

- Urina II
- Prot/creat urina

- Pesquisa Ag Strepto A
- TASO



Caso Clínico

Hb	10,5g/dL
Htc	27,6%
Leucócitos	7980/uL (78,5% N)
Plaquetas	301 000/uL

pH	7,3
HCO ₃	16mmol/L
Ca ²⁺	1,15mmol/L

Creat	1,7mg/dL
Ureia	73mg/dL
Na, K	138mEq/L, 5,5mEq/L
Albumina	3,5g/dL
CaT, P	9,7mg/dL, 5,5mg/dL
C3	3mg/dL
C4	25mg/dL
Stept A	neg
TASO	4500 UI/mL

Análise sumária urina	Prot 3+ GV 4+ (550/mL)
RPC U	1g/g



Caso Clínico

Como tratar?



Tratamento

- **Antibioticoterapia**
 - Não diminui risco de GNPS, mas poderá ser importante para controlo epidemiológico
 - Penicilina/eritromicina
- **Terapêutica de suporte**
 - Internamento
 - Oligoanúria
 - HTA grave
 - LRA
 - Restrição hidrossalina
 - Diurético de ansa – furosemida
- **Referenciação a nefrologia / UCI**
 - Sobrecarga hídrica refratária ou com resposta lenta às medidas de suporte
 - HTA refratária
 - LRA grave



Tratamento

- HTA

- 1ª linha - Diurético de ansa
- 2ª linha – Bloqueador de canais de cálcio
- 3ª linha – beta-bloqueante
- iECA e ARA II – contraindicados
- Se emergência HTA – labetalol 0,5-1mg/kg/h ev, diálise

Risco de agravar função renal e hipercaliemia

- Hipercaliemia

- Restrição K⁺ na dieta
- Diurético de ansa
- Resina

- Indicações para TSFR

- Sobrecarga hídrica refratária
- Hipercaliemia refratária
- Necessidade de nutrição
- Retenção azotada grave

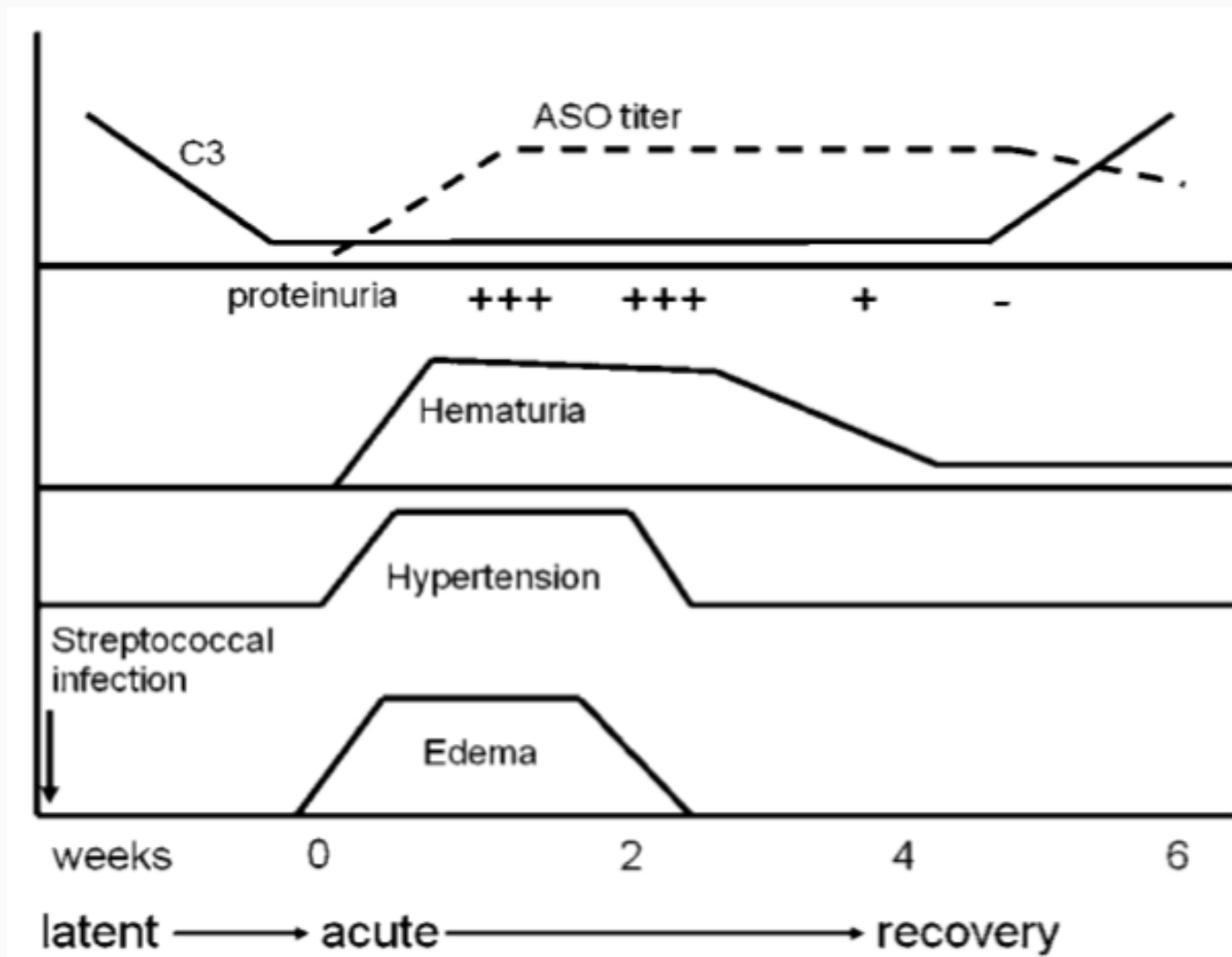


Tratamento

- Imunossupressores
 - Corticóides em alta dose
 - Sem evidência clara de benefício
 - Uso por extrapolação de outras GN com crescentes/progressivas



Evolução





Prognóstico

- Excelente
- Recorrência rara (+ se inf cutânea)
- Mortalidade < 1%
 - Complicações relacionadas com sobrecarga de volume
 - UCI: ventilação mecânica, diálise
- Fatores de risco de mau prognóstico
 - Creat elevada na apresentação
 - S. nefrótica
 - Crescentes na biopsia renal
 - Idade avançada (idosos)



Prognóstico

A longo prazo...

✓ The Current State of Poststreptococcal Glomerulonephritis

Bernardo Rodriguez-Iturbe and James M. Musser

JASN October 2008, 19 (10) 1855-1864; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010092>

Location	No. of Patients Followed (Population)	Follow-up (yr)	Albuminuria (%)	Hematuria (%)	Hypertension (%)	Decreased Renal Function (%)
Maracaibo, Venezuela ⁹⁴	110 (urban and rural)	15 to 18	7.2	5.4	13.7	Increased Scr in 0.9% of the patients
Northern Territory, Australia ⁹⁵	63 (rural)	>13	13 (controls 4%)	21 (controls 7%)	Not different from controls	Not different from controls
Minas Gerais, Brazil ⁹⁷	56 (rural)	5	8	—	30	8% (Ccr <60 ml/min)

≈ população geral



Prognóstico

A longo prazo...

original article

<http://www.kidney-international.org>

© 2012 International Society of Nephrology

Post-streptococcal glomerulonephritis is a strong risk factor for chronic kidney disease in later life

Wendy E. Hoy¹, Andrew V. White², Alison Dowling¹, Suresh K. Sharma¹, Hilary Bloomfield¹, Bernard T. Tipiloura^{1,3}, Cheryl E. Swanson¹, John D. Mathews⁴ and David A. McCredie⁵

n=200 (27 > 1 episódio)

Follow-up ≥ 5 anos

GNPS ----- risco albuminúria 3 a 4x > ao da população geral



Seguimento

- Trimestral no 1º ano
 - PA
 - Análise sumária de urina

- Anualmente
 - PA
 - Função renal
 - Prot/creat U



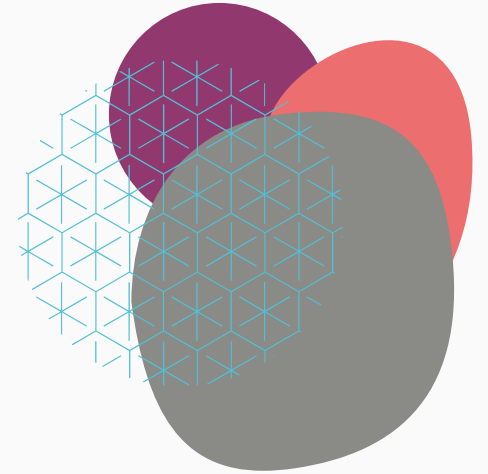
Prevenção

- Vacina anti-SGA
- Melhoria das condições sanitárias e dos cuidados de saúde nos países em desenvolvimento



Mensagens finais

- GN + frequente em todo o mundo, mas a epidemiologia modificou-se
- Antibioticoterapia controversa
- Corticoterapia controversa
- Evolução atípica ou prolongada – considerar outras etiologias
- Prognóstico a longo prazo bom, mas...





Bibliografia

- Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol.* 2011 Feb;26(2):165-80.
- Geary DF, Schafer, F. *Pediatric kidney disease.* 2nd edition. 2016
- Hoy WE, White AV, Dowling A, Sharma SK, Bloomfield H, Tipiloura BT, Swanson CE, Mathews JD, McCredie DA. Post-streptococcal glomerulonephritis is a strong risk factor for chronic kidney disease in later life. *Kidney Int.* 2012 May;81(10):1026-1032.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1-S276.
- Ong LT. Management and outcomes of acute post-streptococcal glomerulonephritis in children. *World J Nephrol.* 2022 Sep 25;11(5):139-145.
- Ramnath Balasubramanian & Stephen D. Marks (2017) Post-infectious glomerulonephritis, *Paediatrics and International Child Health*, 37:4, 240-247
- Rodriguez-Iturbe, Bernardo*; Musser, James M.†. The Current State of Poststreptococcal Glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology* 19(10):p 1855-1864, October 2008



Bibliografia

- Satoskar AA, Parikh SV, Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jan;16(1):32-50.
- Stratta P, Musetti C, Barreca A, Mazzucco G. New trends of an old disease: the acute post infectious glomerulonephritis at the beginning of the new millenium. *J Nephrol.* 2014 Jun;27(3):229-39.
- VanDeVoorde RG 3rd. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatr Rev.* 2015 Jan;36(1):3-12; quiz 13

***So, You Had
an Abscess...
and Now Have
Red Urine?***

***Elementary
Indeed.***



Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor

Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor



SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa

17 e 24 de Fevereiro de 2023

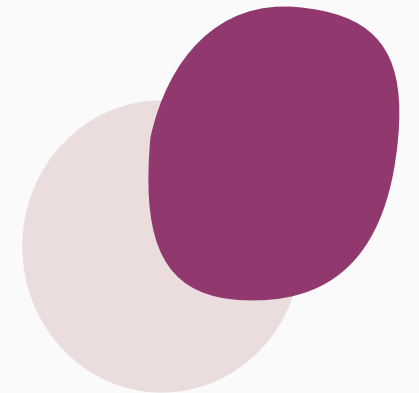


Management of steroid-resistant nephrotic syndrome

SARA MOSCA

Unidade de Nefrologia Pediátrica

Centro Materno Infantil do Norte, CHU Porto





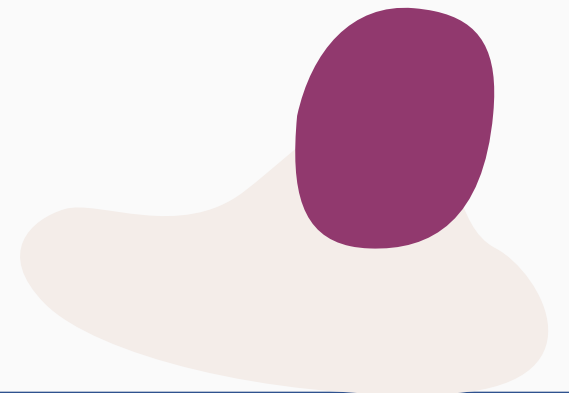
Declaração de conflito de interesses

Inexistência de conflito de interesses



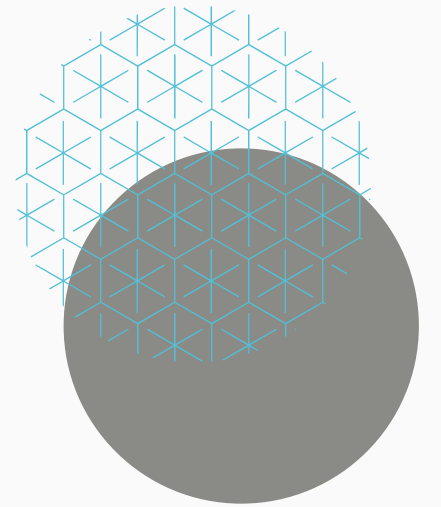
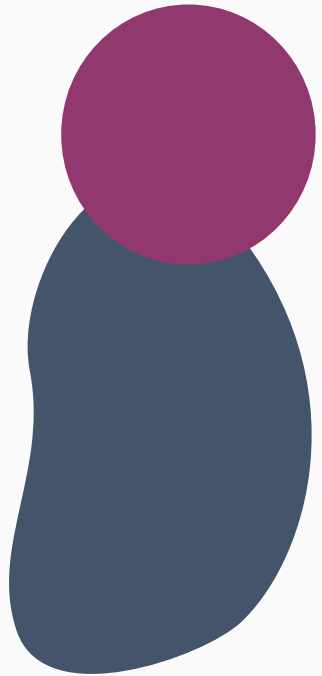
Sumário

- **Enquadramento teórico**
- **Anamnese e Exame Objetivo**
- **Meios Complementares de Diagnóstico**
 - Avaliação Geral
 - Investigação Complementar
- **Tratamento**
 - Imunossupressão
 - Não imunossupressão
- **Complicações / Recidiva**
- **Doença Renal Crónica**





Enquadramento Teórico





Enquadramento Teórico

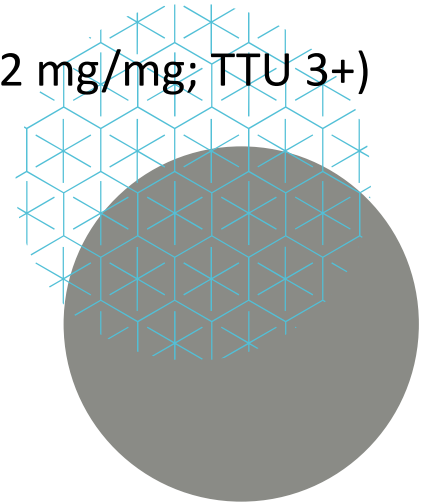
- Síndrome Nefrótica (SN):

- proteinúria nefrótica (40 mg/m²/hora em U24h; Relação prot/creat urinária > 2 mg/mg; TTU 3+)
- hipoalbuminemia (albumina sérica < 3 g/L)
- ± edema

- **SN corticorresistente**

- ∅ remissão completa ou parcial após 4 semanas CCT
- Apenas remissão parcial incluindo após o período de confirmação (adicional CCT oral e/ou EV; iSRAA)

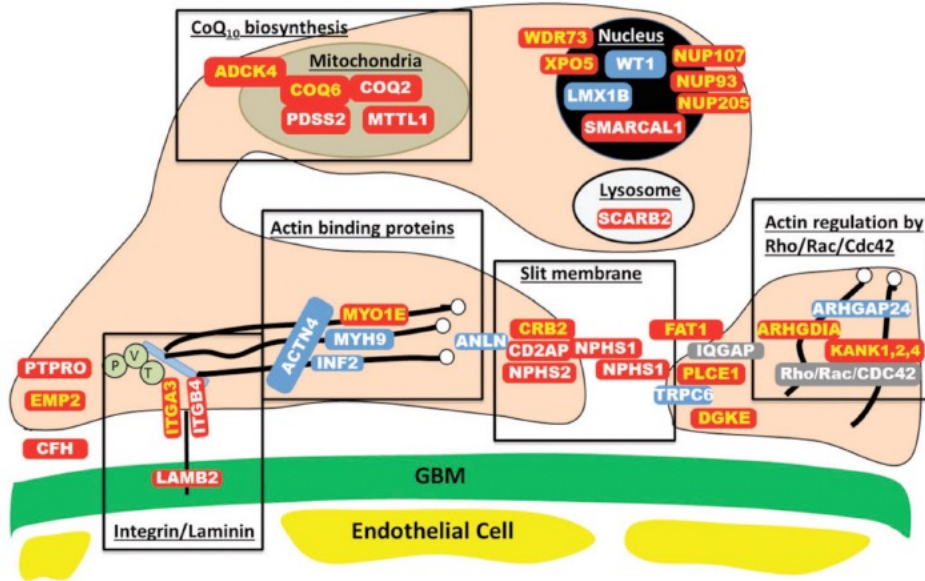
30-70% DRCT



Steroid resistant nephrotic syndrome in children

Monogenic/familial

Immune-mediated



Lovric et al, Nephrol Dial Transpl 2016

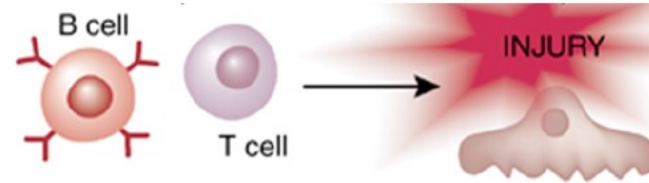


Table 1. Partial List of Proposed Humoral Mediators of Glomerular Permeability in Idiopathic Nephrotic Syndromes

Candidate Factor	Major Findings	Example References
Permeability factors from T cells	Stimulation of T cells from nephrotic individuals releases substance(s) that induce vascular permeability in guinea pigs; secreted products of a T-cell hybridoma from MCD individual induces proteinuria when injected into rats	11, 22
Hemopexin	Present in normal and MCD plasma; proteinuria after injection into rats with decreased nephron expression in rat glomeruli	23-25
IL-13	Overexpression in rats produces features of nephrotic syndrome without histologic changes	26
CLC-1	Present in FSGS plasma; induces permeability in isolated glomeruli; decreases nephron expression ex vivo and in vitro	27
Angptl4	Induced in multiple rodent proteinuric models; podocyte transgenic rats develop proteinuria	27
suPAR	Induced in FSGS, but not MCD, patient sera; transgenic mice develop FSGS and proteinuria	6

Note: Other proposed mediators include vascular endothelial growth factor, heparinase, sialidase, and C-mip (intracellular protein).

Parikh et al, AJKD 2011

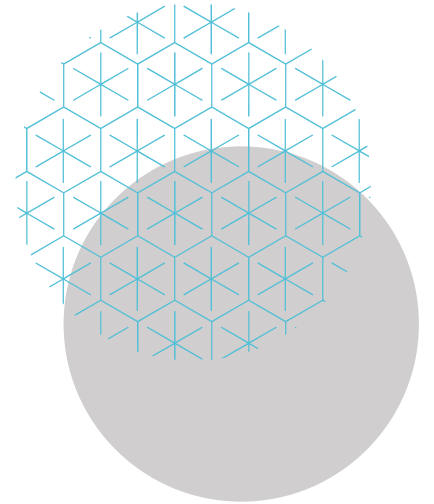


Classificação

- **SN corticorresistente**

- Glomeruloesclerose segmentar focal;
- Doença de lesões mínimas;
- Esclerose mesangial difusa.

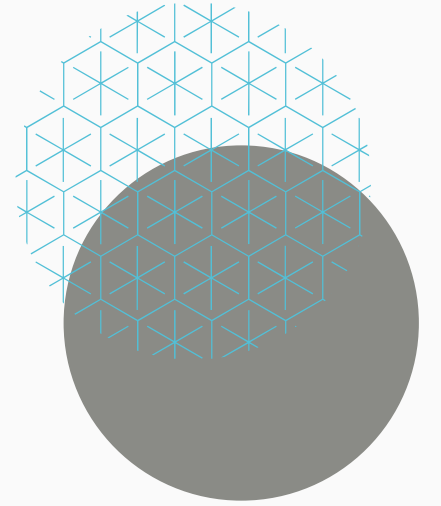
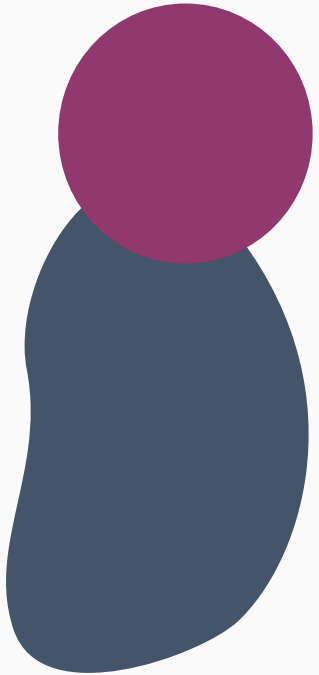
Melhor fator preditivo prognóstico → **Resposta Clínica à CCT**





Anamnese

Exame objetivo




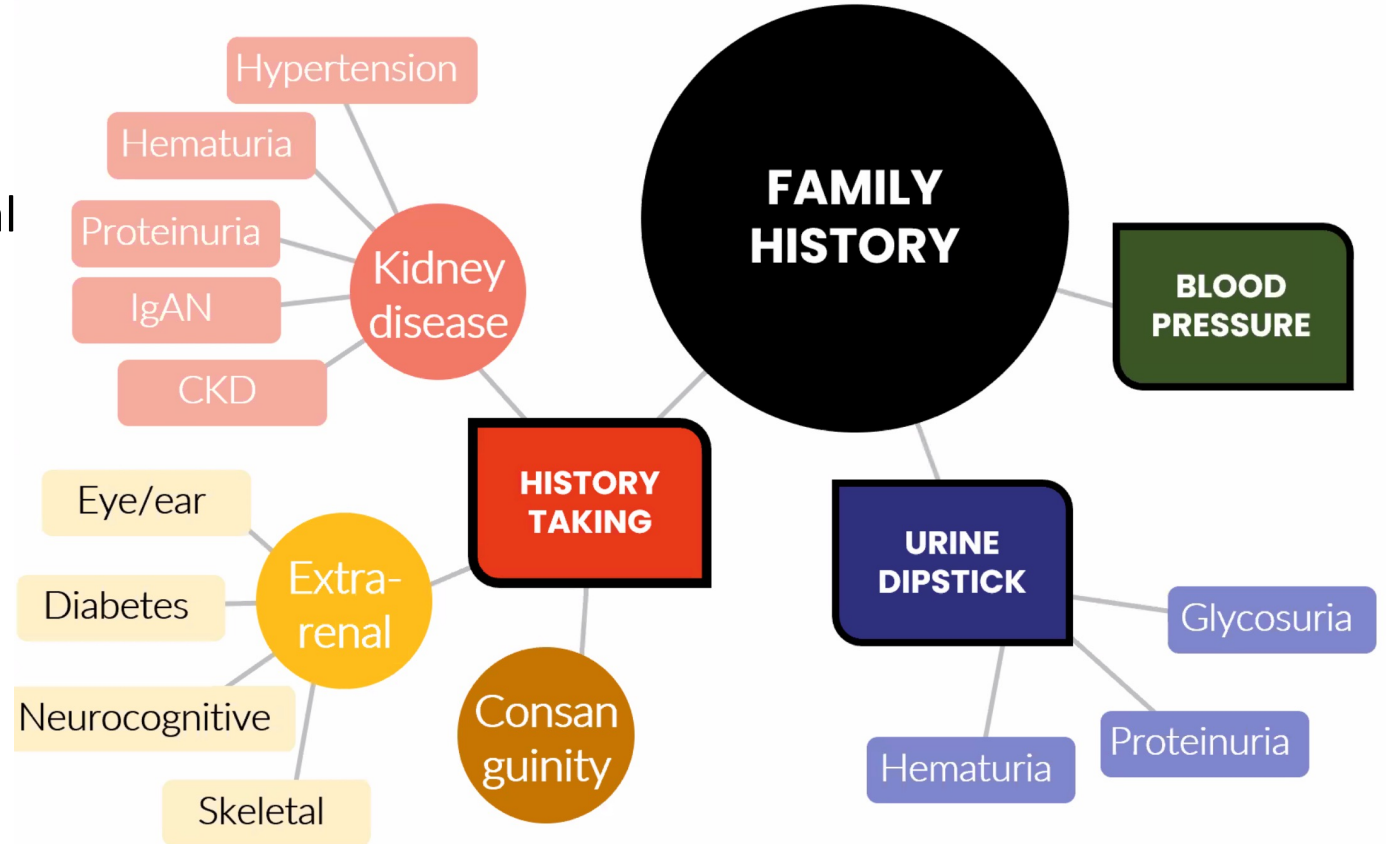


Anamnese



Antecedentes familiares:

- História familiar de doença renal
 - idade de início
 - evolução clínica
 - resposta ao tratamento
 - função renal
 - biópsia renal
 - teste genético 
- Consanguinidade



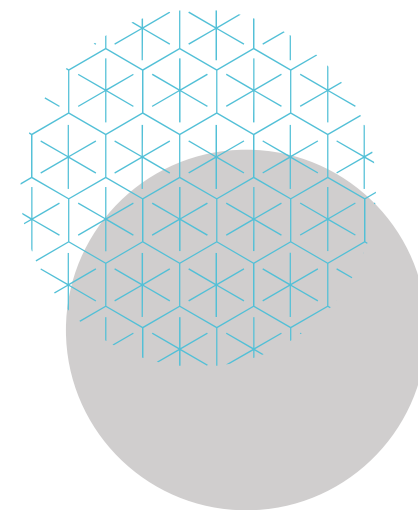


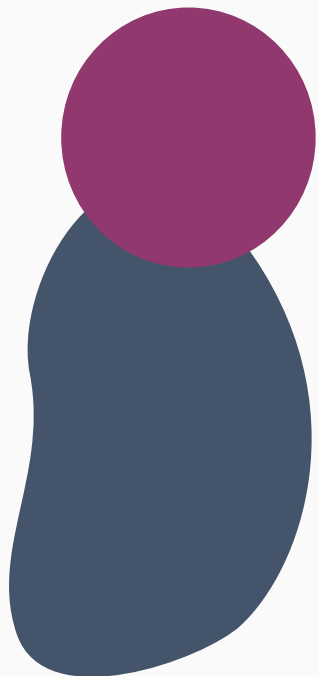
Anamnese



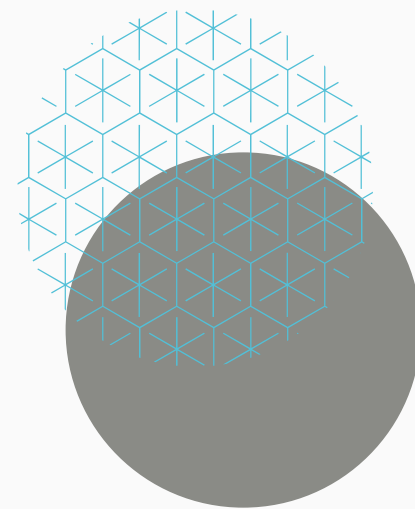
Antecedentes Pessoais

- Sintomas acompanhantes: febre, anorexia, dor abdominal e edema;
- **PNV** (averiguar imunização – bactérias capsuladas e Vírus Varicela-Zoster)
- Sinais e sintomas sugestivos **causas 2.º** (drepanocitose, LES, VIH, Hep. B, Malária, Parvovírus B19)
- Exposição a **fármacos** e adesão à terapêutica
- Padrão **dietético** (consumo sal, potássio, aporte calórico e proteico) e **atividade física**
- **Período menstrual** nas adolescentes do sexo feminino



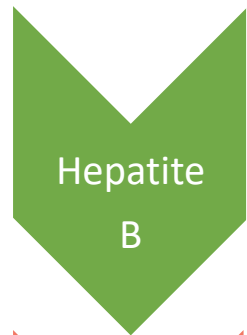


SN Secundário





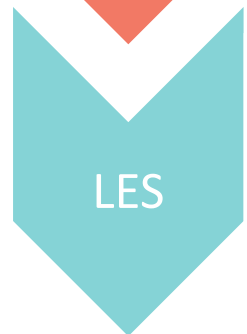
SN Secundário



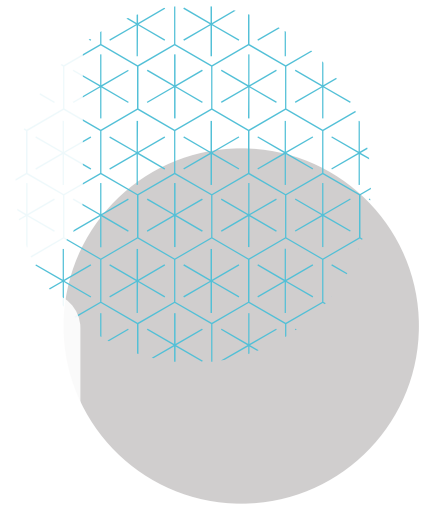
↑ transaminases, hepatomegalia, alterações sistêmicas
FR: Atividade sexual risco, Hx prévia TGR, Drogas EV, ...
Sexo **masculino**; Histologia → **Nefropatia membranosa**;
Remissão espontânea ~30-60% (anti-HBe) , <3% evoluem para DRT
Antivíricos (ex: Lamivudina/IFN na Hep B) ~12 meses



Fatores risco transmissão VIH, ↓ contagem CD4
Histopatologia semelhante à **Glomeruloesclerose Segmentar Focal**



Anemia, artralgia, auto –anticorpos, fotossensibilidades, derrame pericárdico ou pleural, *rash*



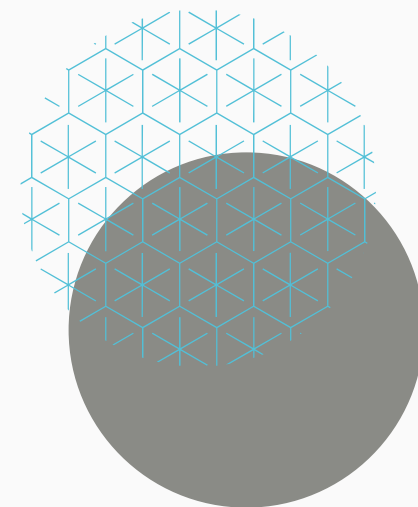
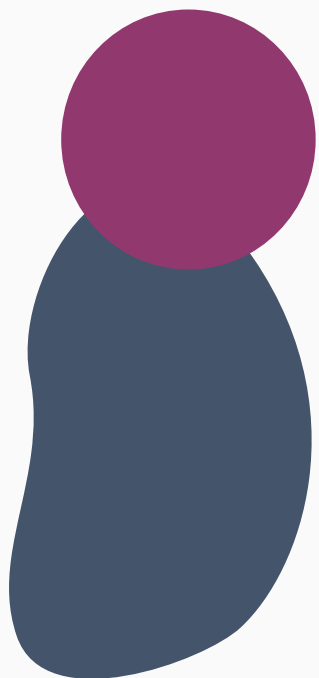


Exame Objetivo

- Parâmetros antropométricos e respectivos percentis** (peso, altura, perímetro cefálico (< 2 anos), índice de massa corporal, velocidade de crescimento anual, perímetro abdominal, superfície corporal)
- Parâmetros vitais:** tensão arterial, frequência cardíaca, temperatura e saturação periférica de oxigênio
- Edema periférico, ascite, derrame pleural e/ou pericárdico, linfadenopatia
- Manifestações extra-renais:** músculo-esquelético, OFT, ouvido e/ou malformações do TGU (ex: ambiguidade genital), cutâneas (dismorfias)
- Exame neurológico** completo, incluindo avaliação cognitiva (se possível)
- Estadio pubertário:** estadio de Tanner, volume testicular (> 10 anos)



Investigação





Investigação - MCDs

Avaliação Geral

Bioquímica

- Hemograma
- Ureia/creatinina, sódio, potássio, cloretos, cálcio total / ionizado, fósforo
- Gasimetria venosa
- Proteína C-reativa
- Albumina, proteínas totais
- Coagulação (APTT, TP, fibrinogénio, d-dímeros, anti-trombina III)
- Fosfatase alcalina, PTH, 25(OH) vitamina D
- Perfil lipídico, glicose, HbA1c, TSH, T4L, T3
- Relação prot/creat (U24h ou urina ocasional)

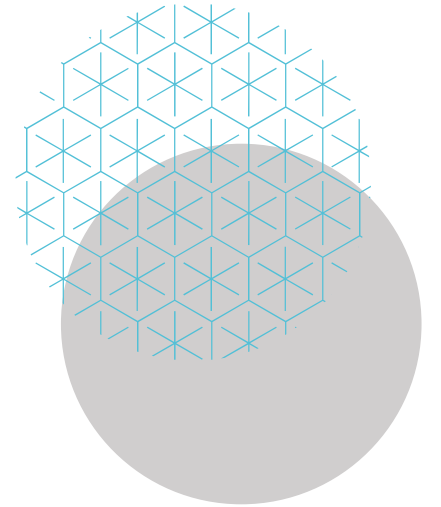
Imunologia

- Imunoglobulinas
- C3/C4
- ANA, ds-DNA, ENA, ANCA
- AgHBs, anti-HBs
- IgG/IgM anti-VHC
- Sífilis
- VIH
- Quantiferon



Investigação Complementar

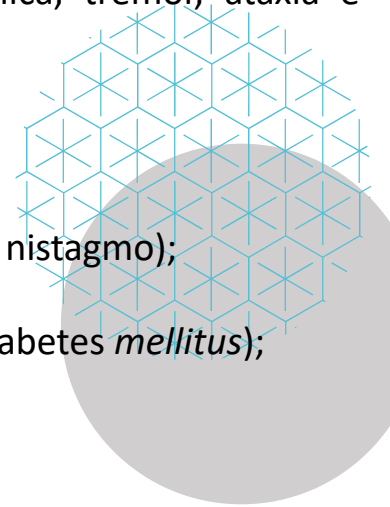
- **Radiografia de tórax;**
- **Ecografia renal** (ecogenicidade renal e dimensão renal);
- **Ecografia abdominal** e espaços pleurais (ascite, derrame, trombose);
- **Ecocardiograma** (massa ventricular esquerda, derrame);
- **Radiografia da idade óssea** (punho não dominante) em crianças > 5 anos;
- **Genética** (*Next-generation sequencing / Whole exome sequencing*).
- **Biópsia renal** (histopatologia);
- Avaliação de **envolvimento extra-renal** (consoante a doença de base e possíveis manifestações)





Investigação Complementar

- ✓ **Ressonância magnética cerebral** (ex: microcefalia, atraso psicomotor, atraso cognitivo, epilepsia mioclónica, tremor, ataxia e hipotonia);
- ✓ **Cardiologia** (ex: cardiopatias congénitas);
- ✓ **Oftalmologia** (ex: microcoria, catarata, glaucoma, atrofia óptica, queratocone, manchas maculares, lenticone e nistagmo);
- ✓ **Endocrinologia** (ex: ambiguidade genital, atraso pubertário, amenorreia primária, pseudohermafroditismo e diabetes *mellitus*);
- ✓ **Dermatologia** (ex: epidermólise bulhosa);
- ✓ **Ortopedia** (ex: ausência ou hipoplasia da rótula e displasia espondiloepifisária);
- ✓ **Imunologia** (imunodeficiência de células T);
- ✓ **Hematologia** (trombocitopenia com plaquetas grandes, corpos de Döhle);
- ✓ **Audiologia** (perda auditiva neurosensorial).





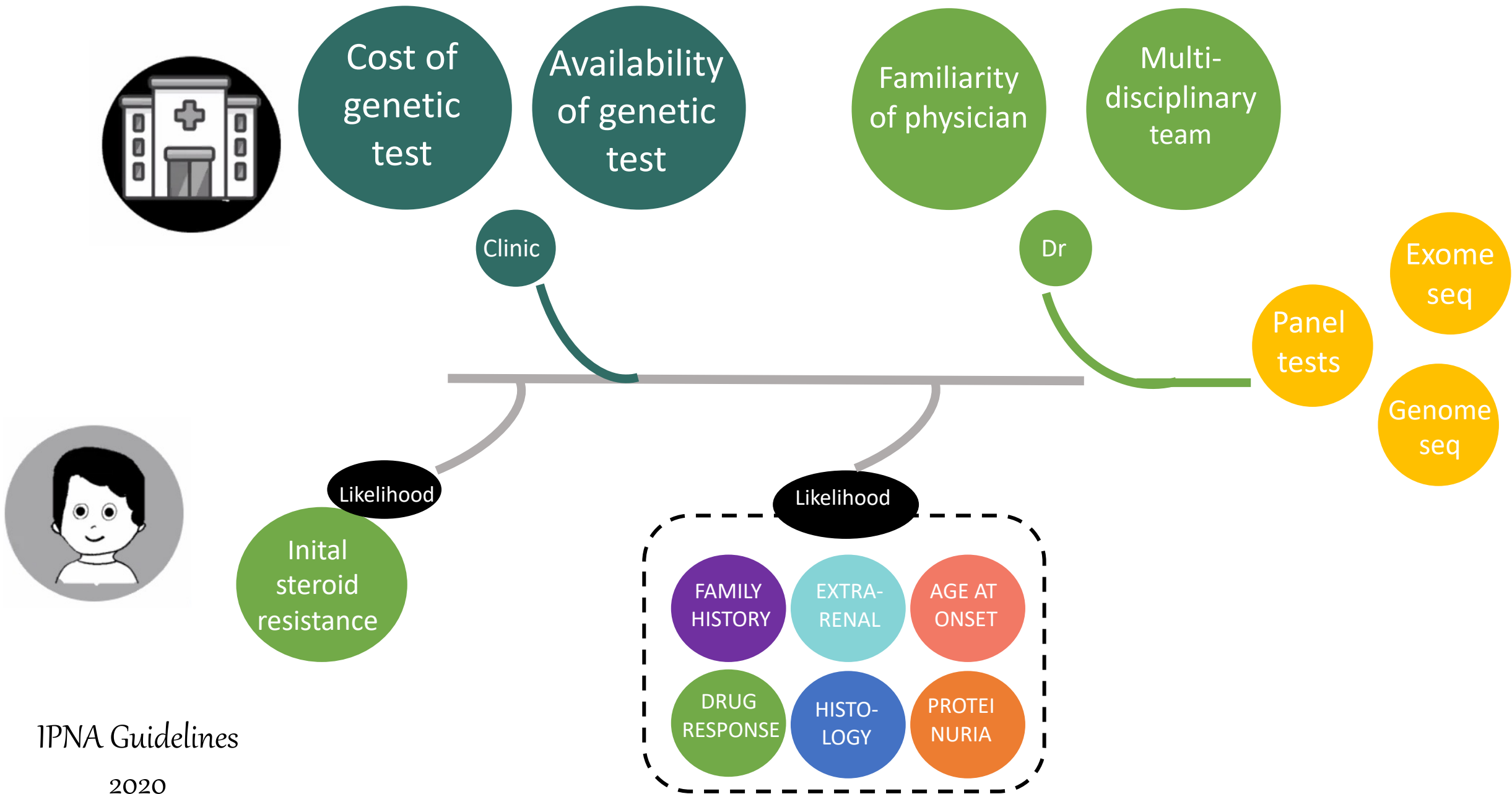
Investigação Complementar

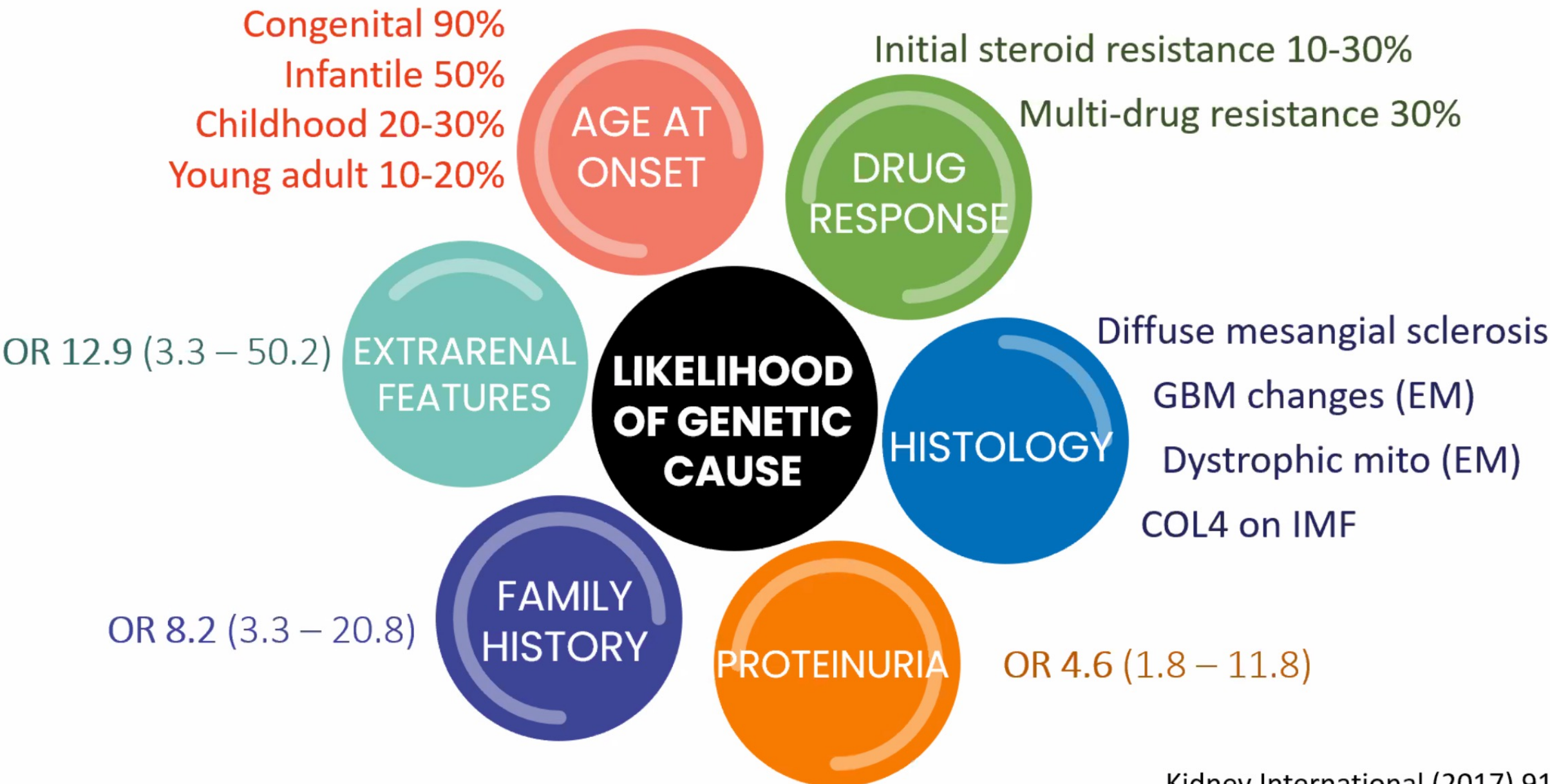
Estudo Genético

- **Todos** os doentes diagnosticados com **SNCR primário** devem fazer estudo genético;
- Dar prioridade em:
 - ✓ Doentes com história familiar de proteinúria/hematúria ou DRC de etiologia desconhecida
 - ✓ Doentes com manifestações extra-renais
 - ✓ Doentes em preparação para transplante renal

A probabilidade de identificar uma mutação patogénica é **inversamente proporcional** à idade de início do SN e **aumenta** com a existência de história familiar ou presença de manifestações extra-renais.

Não se recomenda realizar investigação genética em SN corticossensível que posteriormente desenvolveu resistência secundária aos corticóides.





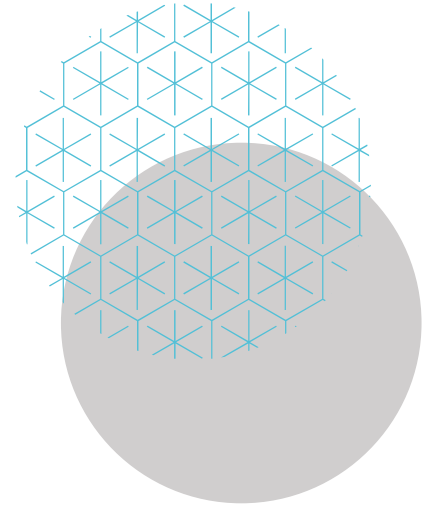
Kidney International (2017) 91, 937
 Lu, Clin Genet. 2022;101:541
 Sadowski, JASN 2014



Investigação Complementar

Estudo Genético

- ❖ Tratamento dirigido, se disponível
- ❖ Suspende terapêuticas ineficazes ou prejudiciais
- ❖ Permitir rastreio de comorbilidades graves
- ❖ Aconselhamento familiar
- ❖ Providenciar uma estimativa do risco de DRCT e recorrência pós TRenal





Investigação Complementar

Biópsia Renal

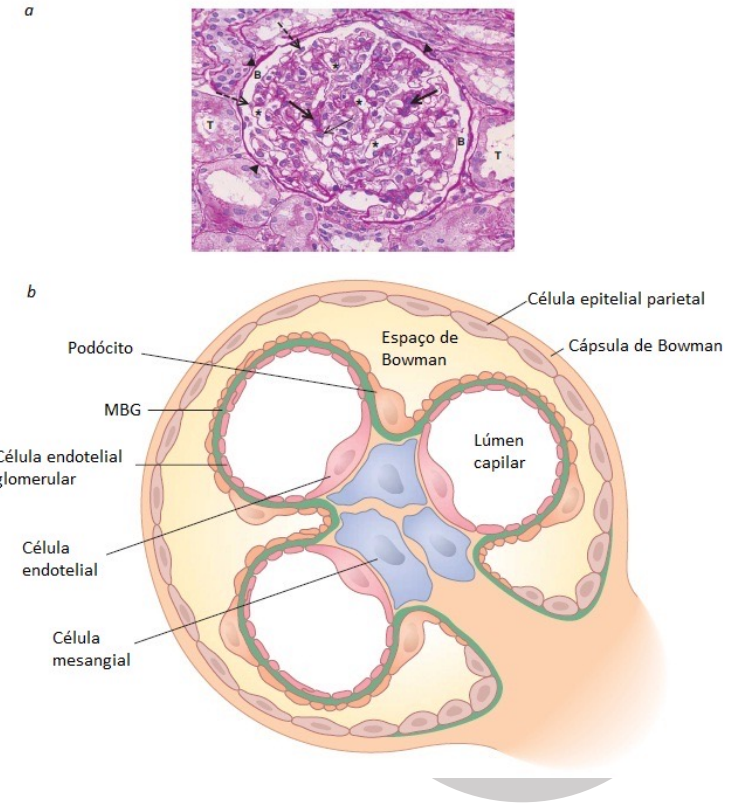
Quem?

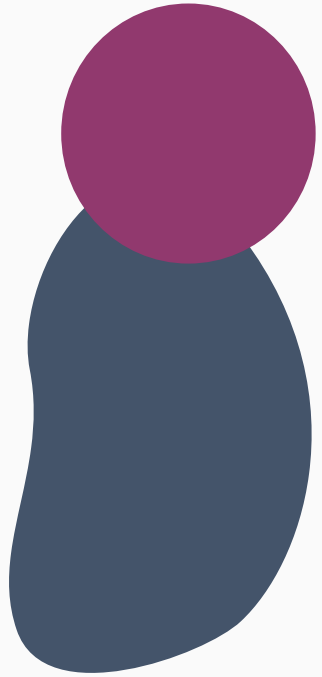
Todos os doentes com SNCR, exceto se:

- ✓ Doença secundária (ex. infeção ou malignidade)
- ✓ Causa genética; Síndrome ou caso com relação familiar

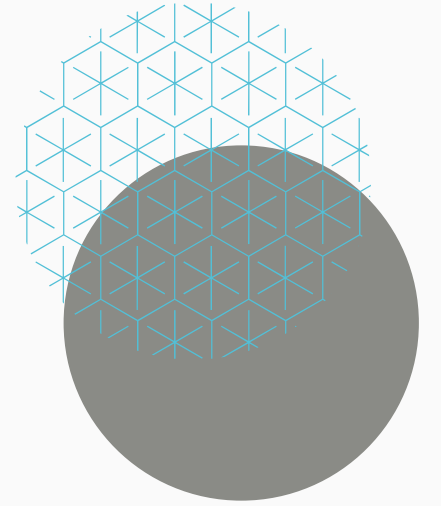
Indicações?

- Excluir glomerulopatias c/ apresentação ~SNCR (NlgA, Alport, GC3, LES, MAT)
- Diagnóstico de esclerose mesangial difusa, avaliar esclerose TI e fibrose
- Pós tratamento com Inibidor da Calcineurina, para avaliar o grau de nefrotoxicidade





Tratamento





Não Imunossupressão

Inibidores do SRAA (IECA ou ARA-II)

- Iniciar após estabelecer o diagnóstico de SNCR;
- Quantificar a alteração da proteinúria na 1ª urina da manhã, após início da terapêutica;
- Adolescentes sexo feminino assegurar **contraceção** (evitar o risco teratogénico);
- **Precaução na utilização** em doentes com DRC em estadio 4, de preferência escolher iSRAA com metabolismo não renal (ex: ramipril, e ARA-II)



Contra-indicação: depleção de volume intravascular (lesão renal aguda, hipercalemia ou vômitos/diarreia persistentes)



Controlo Edema



NÃO administrar se sinais de depleção de volume intravascular: ↑ tempo de preenchimento capilar, taquicardia, hipotensão e oligúria, pelo risco de trombose e lesão renal aguda.

Diuréticos

- Preferência **furosemida** (bid) em casos de edema grave
- Edema refratário associar Metazolona, Tiazidas ou Agentes poupadores de K⁺
- Controlar e evitar hipocalémia grave, hipercalémia, depleção de volume ou alcalose;



Controlo Edema

Diuréticos

- Preferência **furosemida** (bid) em casos de edema grave
- Edema refratário associar Metazolona, Tiazidas ou Agentes poupadores de K⁺
- Controlar e evitar hipocalémia grave, hipercalémia, depleção de volume ou alcalose;

Dieta Hipossalina

- 2-3 mEq/Kg/dia

Albumina

- 0,5-1 g/kg (máximo 20-30 g/dose) em perfusão 4-8 horas
- Furosemida (1 mg/kg/dose) (em bólus a meio e/ou no final da perfusão)
- Recomendada: edema refratário (derrame pericárdico/ pleural, anasarca, genital) e/ou sintomas de hipovolémia (oligúria).

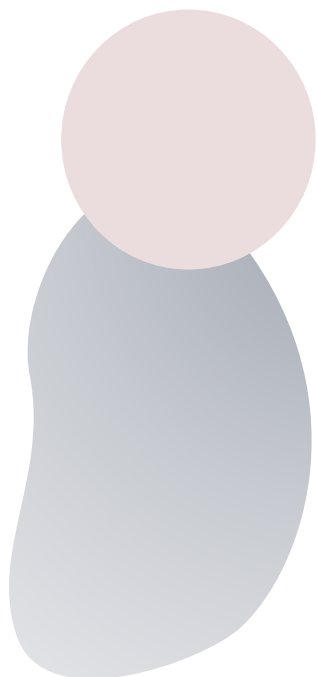
Balanço hídrico

- **NÃO** está indicada restrição de fluidos, mas monitorizar o balanço hídrico diário



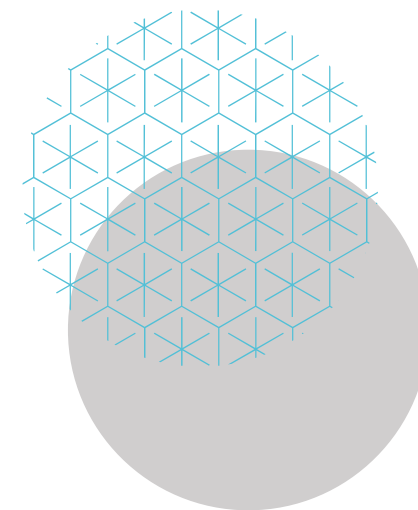
Imunossupressão – 1ª Linha

Inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus)



	CICLOSPORINA	TACROLIMUS
Dose inicial	3-5mg/kg/dia (máximo 250 mg/dia), bid	0,1-0,2 mg/kg/dia (máximo 5 mg/dia), bid
Nível plasmático	80-120 ng/ml	4-8 ng/ml
Controlo analítico	Semanal até níveis adequados, depois a cada 1-3 meses em conjunto com a creatinina como parâmetro de segurança*	

*Reduzir a dose ou suspender o fármaco, caso TFGe seja $< 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.





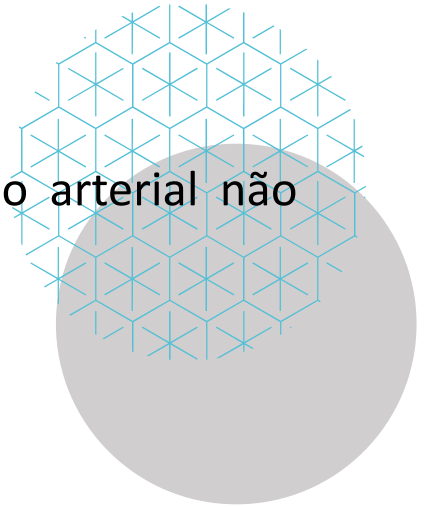
Imunossupressão – 1ª Linha



redução progressiva CCT até 6M

Inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus)

- Iniciar imediatamente após o diagnóstico de SNCR
- **Atrasar o início** se: TFGe < 30mL/min/1,73m², lesão renal aguda, e/ou hipertensão arterial não controlada;
- Explicar ao doente e familiares os potenciais efeitos laterais da imunossupressão;
- **Duração mínima tratamento – 6 meses**; Suspende se ∅ remissão parcial
- ∅ Tratamento e suspende corticoterapia se SNCR causa monogénica;





Imunossupressão – 1ª Linha

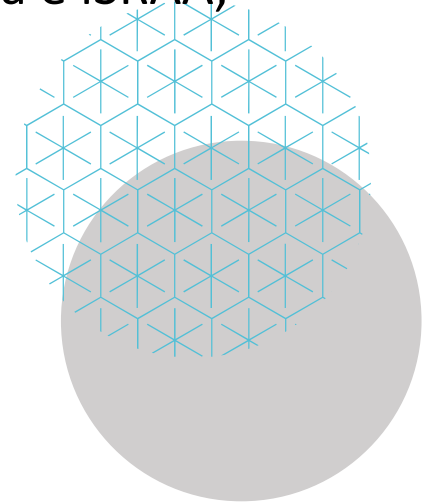
Corticoterapia coadjuvante (prednisolona)

Não é recomendado tratamento > 6 meses em associação com Inib. da calcineurina e iSRAA;

Redução progressiva após início do inibidor da calcineurina:

- 40 mg/m² em dias alternados durante 4 semanas;
- 30 mg/m² em dias alternados durante 4 semanas;
- 20 mg/m² em dias alternados durante 4 semanas;
- 10 mg/m² em dias alternados durante 8 semanas e descontinuar posteriormente.

Esta redução não se aplica aos doentes que alcançam remissão completa e que passam a comportar-se com SN corticossensível.





Imunossupressão – 1ª Linha

Inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus)

- Iniciar imediatamente após o diagnóstico de SNCR
- Atrasar o início se: TFGe < 30mL/min/1,73m², lesão renal aguda, e/ou hipertensão arterial não controlada;
- Explicar ao doente e familiares os potenciais efeitos laterais da imunossupressão;
- Duração mínima tratamento – 6 meses; Suspende se ∅ remissão parcial
- ∅ Tratamento e suspende corticoterapia se SNCR causa monogénica;

Remissão Completa

Remissão Parcial

Recaída após STOP

reduzir dose até ao mínimo necessário para remissão; descontinuar ao fim de 12-24M (risco nefrotoxicidade) e ponderar *switch* para micofenolato de mofetil (MMF);



Imunossupressão – 1ª Linha

Inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus)

- Iniciar imediatamente após o diagnóstico de SNCR
- Atrasar o início se: TFGe < 30mL/min/1,73m², lesão renal aguda, e/ou hipertensão arterial não controlada;
- Explicar ao doente e familiares os potenciais efeitos laterais da imunossupressão;
- Duração mínima tratamento – 6 meses; Suspende se ∅ remissão parcial
- ∅ Tratamento e suspende corticoterapia se SNCR causa monogénica;

Remissão Completa

Remissão Parcial

Recaída após STOP

Manter inibidor da calcineurina durante pelo menos 12M



Imunossupressão – 1ª Linha

Inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus)

- Iniciar imediatamente após o diagnóstico de SNCR
- Atrasar o início se: TFGe < 30mL/min/1,73m², lesão renal aguda, e/ou hipertensão arterial não controlada;
- Explicar ao doente e familiares os potenciais efeitos laterais da imunossupressão;
- Duração mínima tratamento – 6 meses; Suspende se ∅ remissão parcial
- ∅ Tratamento e suspende corticoterapia se SNCR causa monogénica;

Remissão Completa

Remissão Parcial

Recaída após STOP

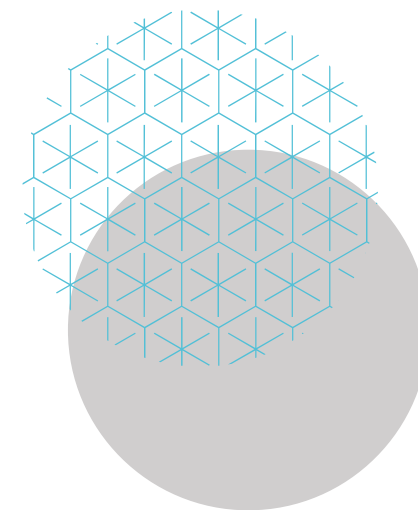
Reiniciar ciclo do Inib. Calcineurina + 4 semanas de CCT altas doses, ou alternativa optar pelo MMF



Imunossupressão – 1ª Linha

Micofenolato de Mofetil

	MICOFENOLATO MOFETIL
Dose inicial	600-800 mg/m ² /dia, bid
Dose alvo*	1200 mg/m ² /dia (máximo 2g/dia)
Nível plasmático	Exposição ác. micofenólico 1,5-3,5 mg/L



- **1º linha** se SNCR e TFG_e < 30mL/min/1,73m² (risco de nefrotoxicidade dos anteriores);
- Alternativa se recaída corticossensível (pós remissão completa com inib. Calcineurina)
- SNCR que não atingiram remissão completa ao fim de 12 meses com inibidor da calcineurina;

A sua utilização implica aprovação prévia pelo Conselho de Ética.



Imunossupressão – 2ª Linha

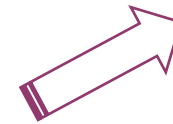
Rituximab

- **2 infusões** (375 mg/m² por infusão) → reduzir células CD19 <5 µL ou 1%
(habitualmente 1-2 infusões num espaço de 2 semanas)
- Profilaxia com **cotrimoxazol** durante 3-6 meses (ver complicações)
- **Imunização** completa para a idade
- Doseamento dos níveis plasmáticos de IgG após tratamento com Rituximab;

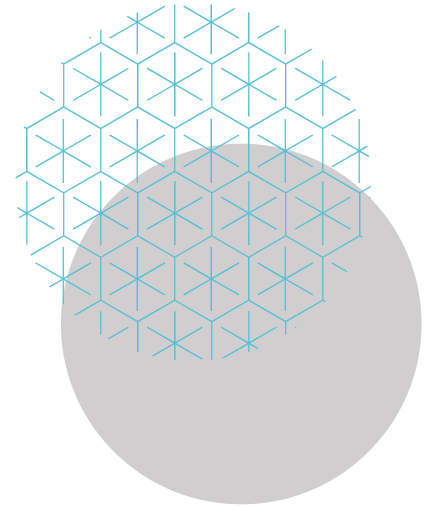
A sua utilização implica aprovação prévia pelo Conselho de Ética.

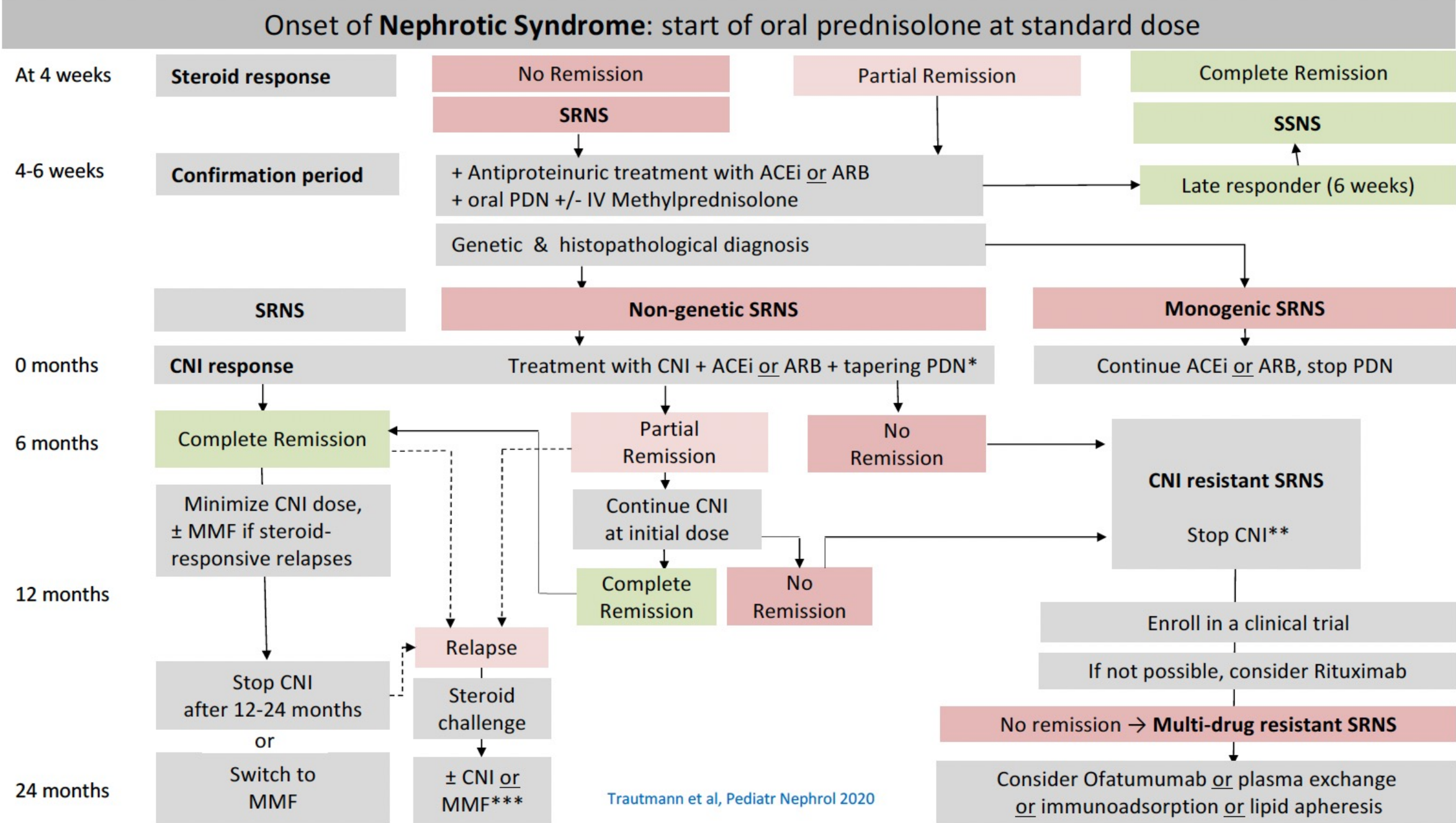


Contra-indicação: Tuberculose, hepatite B ou infeção pelo vírus JC



Radiografia de tórax; Prova tuberculina e IGRA
AgHBs (↑ enzimas hepáticas)
Punção lombar (Sx neurológicos)

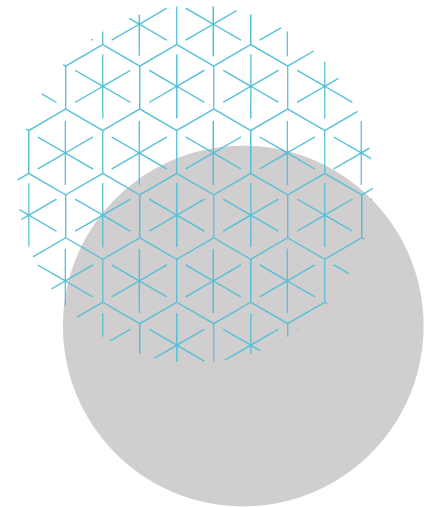






Imunossupressão – Ef. Laterais

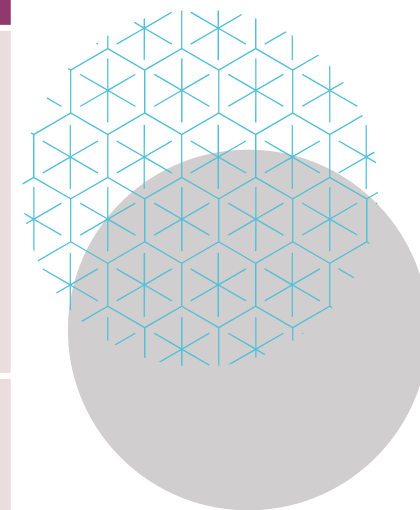
Fármaco	Efeito lateral comum	Medidas preventivas
Todos	Infeções recorrentes (bacteriana, víricas, fúngicas)	Dose adequada de imunossupressão mas no mínimo possível. Vacinação
Corticóide	Síndrome Cushing; Hipertensão arterial; Intolerância à glicose; Atraso crescimento Diminuição da densidade mineral óssea Cataratas, glaucoma; Distúrbios comportamento	Evitar tratamentos prolongados Usar “agentes poupadores de corticóides” Adequar a dose mínima de corticóide
Inibidor Calcineurina	Hipertensão arterial, Nefrotoxicidade, Neurotoxicidade (tremor) Caimbrãs, Hipomagnesemia, Interação medicamentosa	Monitorizar níveis plasmáticos e adequar a dose mínima necessária; Reduzir a dose em caso de efeitos laterais importantes
--- Ciclosporina A	Intolerância à glicose; diabetes mellitus	
--- Tacrolimus	Hipertricose; Hiperplasia gengival	





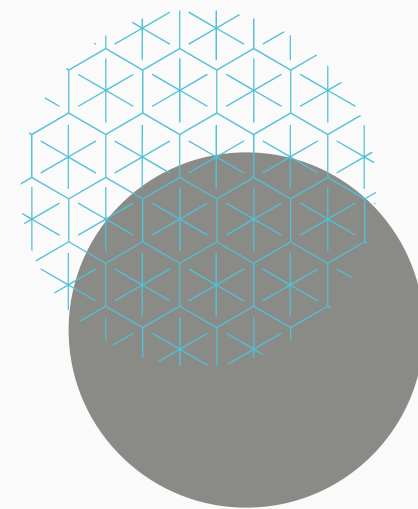
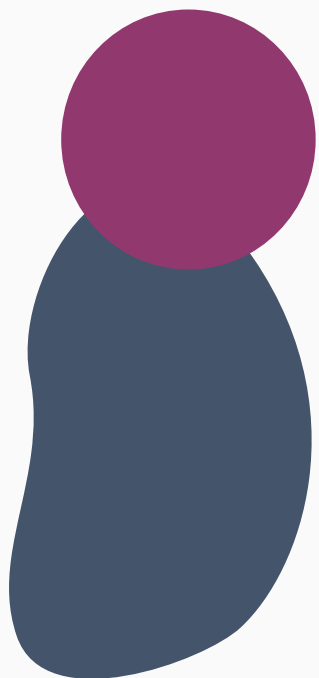
Imunossupressão – Ef. Laterais

Fármaco	Efeito lateral comum	Medidas preventivas
Micofenolato Mofetil	Hematológicos (Leucopenia, pancitopenia) GI (náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, perda ponderal) Dermatológico (verrugas, melanoma) Neurológico (cefaleias, parestesias) Reativação da hepatite B, hepatite fulminante	Monitorizar níveis plasmáticos e adequar a dose mínima necessária; Proteção solar / ultravioleta adicional
Rituximab	Infeções específicas Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Hipogamaglobulinemia (leucopenia, pancitopenia) Reação aguda da infusão (angioedema, broncoespasmo, urticária) Leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) induzida pelo vírus JC	Vacina anti-VHB Profilaxia cotrimoxazol Anti-histamínico (medicação pré infusão)





Complicações / Recidiva





Complicações

Hipogamaglobulinemia

- Reposição de imunoglobulinas: **níveis plasmáticos de IgG <200 mg/dl**, associado a infecções recorrentes e/ou graves

Infeção

- **Profilaxia com cotrimoxazol**, se Rituximab, durante um período de 3-6 meses dependendo da recuperação da contagem de células B e medicação co-imunossupressora.
 - Lactentes e crianças: 5-10 mg/kg/dia ou 150mg/m² bid 3x/semana (máximo 320 mg/dia)
 - Adolescentes: 80-160 mg/dia ou 160mg/dia 3x/semana
 - Redução em 50% da dose se eTFG < 30 mL/m²/min
 - Não se recomenda se eTFG < 15 mL/m²/min



Complicações

Maior risco de infecção (PBE, pneumonia, celulite, sépsis)

Perda urinária de Igs e Complemento

Atividade Linf. T comprometida

Imunossupressão

↑ infecções por bactérias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*) e Vírus VZ

Para prevenção de infecção, as crianças devem ser idealmente vacinadas sem terapêutica imunossupressora (ou o mínimo possível)



Complicações

Indicações de Vacinação no SN

Programa Nacional de Vacinal

Vacina anti-gripe anual

Se primeira vacinação, fazer 2.^a dose 1 mês após 1.^a

Vacina anti-pneumocócica

Se < 2 anos, fazer 3 doses de Pn13 (PNV)

2-5 anos não imunes: 1 dose de Pn13 → 8 semanas depois 1 dose de Pneumo 23

>5 anos: 1 dose Pneumo 23 (reforço a cada 5 anos se < 10 anos e SN ativo)

Vacinas vivas contra-indicadas

Prednisolona >1 mg/Kg/dia ou 2 mg/Kg/dias alternados (<40 mg/dias alternados)

Suspensão de inibidores da calcineurina, MMF > 1 mês

Vacina anti-varicela

Não imunes: em remissão, a iniciar pelo menos 3 meses após descontinuação de CCT alta dose (>1mg/Kg/dia durante 2 semanas), 2 doses, separadas de 4-8 semanas

Ig anti varicela-zoster após exposição nas primeiras 72 horas podendo ser administrada até 10 dias pós exposição. No caso de não estar disponível, recomenda-se tratamento com aciclovir oral (10 mg/kg de 6/6h durante 7 dias) até 7-10 dias pós exposição.



Complicações

Tromboembolismo

- Promover mobilização / deambulação regular; Evitar a colocação de CVC
- Se **antecedentes de tromboembolismo ou fatores de risco** (CVC, predisposição trombofílica hereditária conhecida, doença aguda com necessidade de hospitalização, infecção ou risco de desidratação)

Enoxaparina 1 mg/Kg/dia bid (monitorizado pelo doseamento de atividade anti-Xa)

HTA e complicações da DRC

- Tratamento de HTA (pressão arterial $>p95^{\text{th}}$ para idade, sexo e estatura), obter objetivo em doentes com DRC ($<p75^{\text{th}}$) e reduzir para $<p50^{\text{th}}$ se proteinúria.
- Gerir complicações associadas à DRC, nomeadamente anemia, acidose metabólica e hiperparatiroidismo.



Complicações

Dislipidemia

- **Hábitos de vida saudáveis** (modificações na dieta e aumento da atividade física)
- Iniciar **estatina** (dependendo da idade)- Se SNCR e colesterol LDL em jejum > 130 mg/dl
 - rosuvastatina ou pravastatina (> 8 anos)
 - atorvastatina, sinvastatina ou lovastatina (>10 anos)

Hipotiroidismo

- Levotiroxina (T4) nos casos de TSH > 10mU/l e T4 livre baixa.
- Assintomáticos e TSH entre 4,5-10 mU/l e T4 livre normal podemos apenas controlar analiticamente de forma periódica e reavaliar a indicação ou não para iniciar tratamento.



Complicações

Défice mineralo-vitamínico

- Cálcio elementar oral 250-500 mg/dia (~ 625-1250 mg/dia de carbonato de cálcio) se hipocalcémia (iCa²⁺ ou CaT com correção para albumina);
- Suplementação com magnésio → se hipomagnesémia sintomática (ex: caimbrã);
- Suplementação com colecalciferol, se níveis de 25-(OH)-vitamina D < 30 ng/mL.



Recidiva



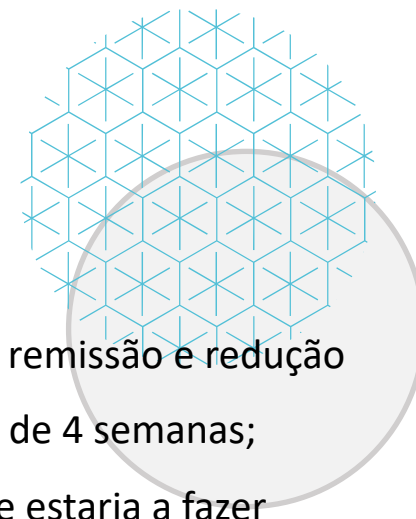
Inib. Calcineurina

- Assegurar a **adesão** e monitorização dos **níveis** plasmáticos
- Associar CCT (ex: PDN 60mg/m²/dia) até remissão, máx 4 semanas. Se remissão, iniciar a redução progressiva da CCT
- ∅ Remissão ou Recaídas frequentes ou Ef. laterais graves recomenda-se optar por **tratamento de 2ª linha**



∅ Imunossupressão

- CCT (ex: PDN 60mg/m²/dia) até remissão e redução progressiva ou período máximo de 4 semanas;
- Reiniciar o imunossupressor que estaria a fazer previamente à recaída;
- ∅ Remissão completa em 4 semanas ou Recaídas frequentes ou Ef. laterais marcados da medicação, recomenda-se **tratamento de 2ª linha**





Seguimento

INVESTIGAÇÃO	INTERVALO DE SEGUIMENTO RECOMENDADO
História clínica	
<ul style="list-style-type: none">- Proteinúria através da tira-teste urinária no domicílio- Padrão dietético (consumo de sal, potássio, aporte proteico e calórico) e atividade física;- Período menstrual nas adolescentes do sexo feminino- Exposição a fármacos e adesão à terapêutica	A cada 3 meses
<ul style="list-style-type: none">- Vacinação (imunização contra bactérias capsuladas; VVZ)	A cada 12 meses ou consoante apropriado
<ul style="list-style-type: none">- Hx familiar de doença renal (idade de início, evolução, resposta ao tratamento, função renal, biópsia renal e/ou teste genético);- Consanguinidade	A cada 12 meses
<ul style="list-style-type: none">- Sintomas e sinais sugestivos de causas secundárias (anemia falciforme, VIH, lúpus eritematoso sistémico, hepatite B, malária, infeção por Parvovírus B19,...)	Conforme apropriado



Seguimento

INVESTIGAÇÃO	INTERVALO DE SEGUIMENTO RECOMENDADO
Exame objetivo	
<ul style="list-style-type: none">- Parâmetros vitais: tensão arterial, frequência cardíaca, temperatura e saturação periférica de oxigênio;- Edema periférico, ascite, derrame pleural e/ou pericárdico, linfadenopatia	A cada 3 meses (MAPA-24h anual se hipertensão)
<ul style="list-style-type: none">- Exame neurológico completo, incluindo avaliação cognitiva (se possível);- Estadio de Tanner, volume testicular (> 10 anos)	A cada 12 meses
<ul style="list-style-type: none">- Manifestações extra-renais: músculo-esquelético, OFT, ouvido e/ou malformações do trato genito-urinário (ex: ambiguidade genital), cutâneas (dismorfias);	Conforme apropriado



Seguimento

INVESTIGAÇÃO	INTERVALO DE SEGUIMENTO RECOMENDADO
Sangue	
<ul style="list-style-type: none">- Hemograma completo; Gasimetria venosa- Ureia, creatinina, sódio, potássio, cloretos, cálcio total e ionizado, fósforo- Proteínas totais e albumina- Taxa filtração glomerular estimada	A cada 3 meses (menos se DRC IV-V)
<ul style="list-style-type: none">- Glicose	A cada 6 meses
<ul style="list-style-type: none">- Fosfatase alcalina, PTH, 25(OH) vitamina D- Colesterol total / HDL / LDL e triglicerídeos	A cada 12 meses ou consoante apropriado
<ul style="list-style-type: none">- Função tiroideia (TSH, T4 livre, T3)- Hemoglobina A1c	A cada 12 meses
<ul style="list-style-type: none">- Proteína C-reativa- Antigénio HBs, IgG anti-VHC, sífilis, VIH- Complemento (C3), anticorpos antinucleares, (ds-DNA, ENA, ANCA – opcionais)	Conforme apropriado
<ul style="list-style-type: none">- Imunoglobulina G	Se infeções recorrentes
<ul style="list-style-type: none">- Estudo da coagulação (TP, APTT, Anti-trombina III, fibrinogénio, d-dímeros)	Em caso de recaída



Seguimento

INVESTIGAÇÃO	INTERVALO DE SEGUIMENTO RECOMENDADO
Urina	
- Relação proteínas/ creatinina urinárias numa amostra ocasional ou urina de 24h;	A cada 3 meses
- Exame sumário de urina (incluindo hematúria) - Rácio cálcio/creatinina, proteinúria de baixo peso molecular (ex: razão α -1 microglobulina/creatinina) numa amostra de urina ocasional (opcional)	A cada 6-12 meses



Seguimento

INVESTIGAÇÃO	INTERVALO DE SEGUIMENTO RECOMENDADO
Imagem	
- Radiografia da idade óssea (punho esquerdo) (>5A)	A cada 12 meses
- Ecocardiograma (se HTA ou edema grave)	A cada 12 meses
- Radiografia de tórax; - Ecografia renal (ecogenecidade renal e dimensão renal) - Ecografia abdominal e espaços pleurais (ascite, derrame, trombose);	Conforme apropriado
Avaliação envolvimento extra-renal	Conforme apropriado

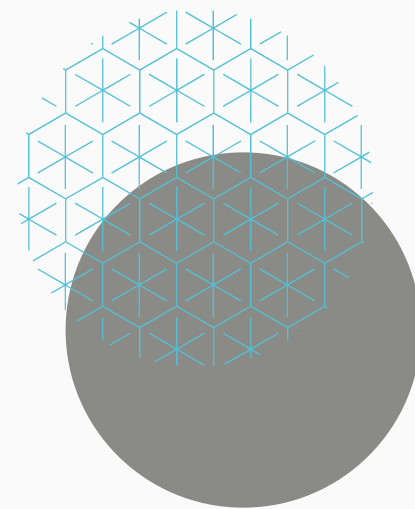
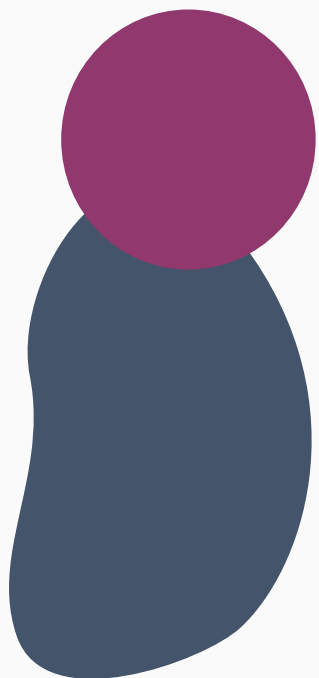


Seguimento

INVESTIGAÇÃO	INTERVALO DE SEGUIMENTO RECOMENDADO
Monitorização Farmacológica	
- Inibidor da calcineurina (Ciclosporina; Tacrolimus)	Semanalmente (4 semanas), depois a cada 3 meses
- Micofenolato de Mofetil (cinética do ácido micofenólico)*	Após 4 semanas, depois a cada 6-12 meses
- Rituximab (Contagem de CD19)	Início, 1º mês (nadir), a cada 1-3 meses até recuperação
- Corticoterapia prolongada	Oftalmologia (catarata, pressão intraocular)



Doença Renal Crónica





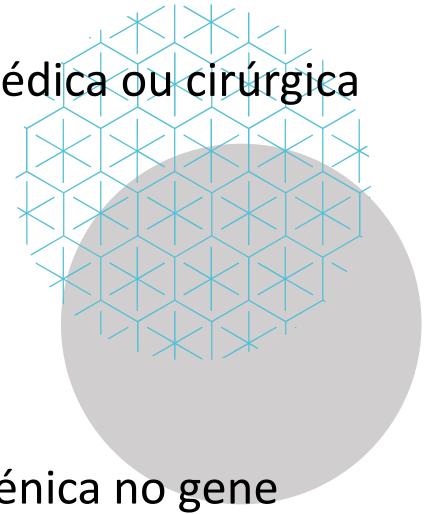
Doença Renal crónica

Diálise (período de transição e pré-transplante)

- ✓ ∅ Resolução proteinúria (U24 h) após o início da diálise, ponderar eventual nefrectomia médica ou cirúrgica

Transplante Renal

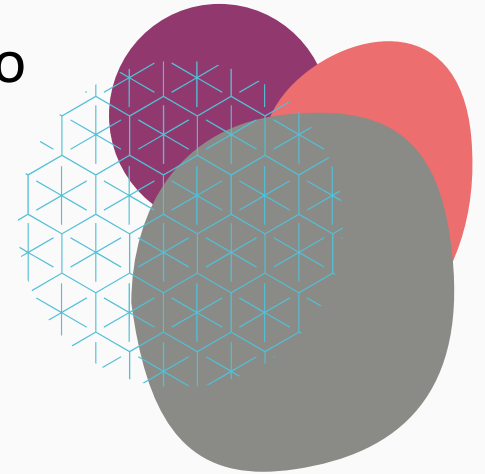
- ✓ Na possibilidade de um dador vivo → estudo genético para SNCR
- ✓ Exclusão de um potencial dador com uma mutação patogénica ou provavelmente patogénica no gene dominante
- ✓ Estudo genético do dador → Portador heterozigoto para um SNCR(AR), poderá ser considerado após aconselhamento genético; **excluem-se** desta premissa as mutações nos genes COL4A5, COL4A3 e COL4A4





Mensagens finais

- Informação **completa** (esquema imunossupressão (dose, duração, efeitos laterais), **comorbilidades**, história **familiar** relevante)
- **Evitar** referir exames ou tratamento em investigação que não são utilizados na prática habitual
- Orientação para **biópsia e/ou teste genético** atempadamente
- Seguimento e controlo analítico seriado e gestão das **complicações**
- Cumprimento do esquema de **imunização** de cada País





Bibliografia

- ✓ Trautmann, A., Vivarelli, M., Samuel, S., Gipson, D., Sinha, A., Schaefer, F., et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2020; 35(8), 1529–1561. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>
- ✓ Wang C shi, Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):73–85. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.006>
- ✓ Olowu W, et al. Childhood nephrotic syndrome in tropical Africa: then and now; *Paediatrics and International Child Health*, Aug 2017; . <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1374002>
- ✓ Dhingra, S, et al. Steroid resistant nephrotic syndrome in a child with chronic hepatitis B infection; *Medical Journal Armed Forces India* 68:(2012);375-378
- ✓ Asinobi a, et al. Kidney disease in hepatitis B surface antigen-positive children: experience from a center in south-west Nigeria and a review of the Nigerian literature, *Paediatrics and International Child Health*, Oct 2016. <https://doi.org/10.1080/20469047.2016.1251532>
- ✓ Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: Pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):248–58. Disponível em: <http://doi.org/10.1080/20469047.2017.1374003>
- ✓ KDIGO 2012. Chapter 4: Steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 163-171
- ✓ Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 415-426
- ✓ Niaudet P, Matoo TK, Kim MS. Complications of idiopathic nephrotic syndrome in children.. *UpToDate* Nov 2020. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/complications-of-nephrotic-syndrome-in-children?source=search_result&search=sindrome+nefrotico&selectedTitle=4%7E150
- ✓ Niaudet P, Matoo TK, Kim MS. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. *UpToDate* 2018. Disponível em http://www.uptodate.com/contents/steroid-resistant-idiopathic-nephrotic-syndrome-in-children?source=search_result&search=sindrome+nefrotico&selectedTitle=6%7E150
- ✓ McCaffrey J, Lennon R, Webb NJA. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-015-3241-0>
- ✓ Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U; Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013 24(10):1689–1697. <https://doi.org/10.1681/asn.2012121200>
- ✓ Haffner, D. Steroid-resistant Nephrotic Syndrome; Third Cycle – Second IPNA-ESPN Junior Master Classes, September 11-12, 2021
- ✓ Mosca, S., Araújo, G., Costa, V., Correia, J., Bandeira, A., Martins, E., Mansilha, H., Tavares, M., & Coelho, M. P. (2022). Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2022, 4782344. <https://doi.org/10.1155/2022/4782344>





SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa

17 e 24 de Fevereiro de 2023



European
society for
paediatric
nephrology



SPP

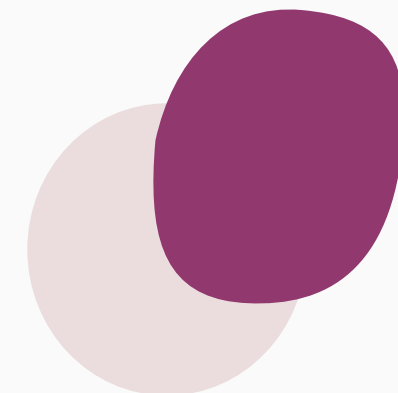
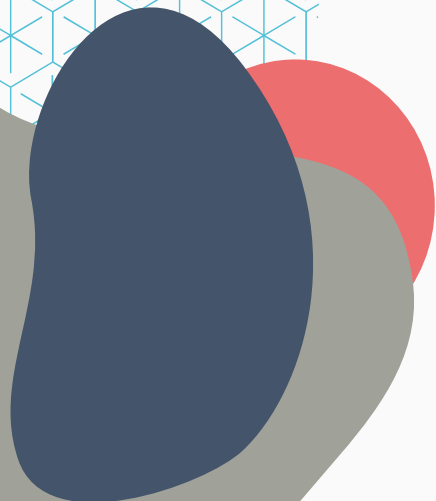
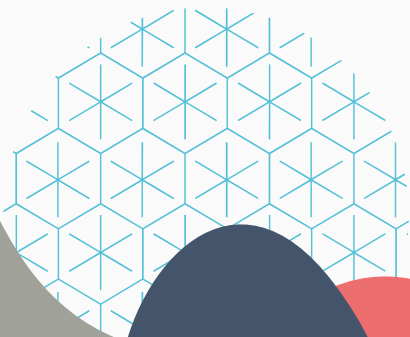
SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE PEDIATRIA

Management of steroid-resistant nephrotic syndrome

Obrigada pela vossa atenção

SARA MOSCA

Centro Materno Infantil do Norte, CHUPorto



Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor

Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor



SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa

17 e 24 de Fevereiro de 2023



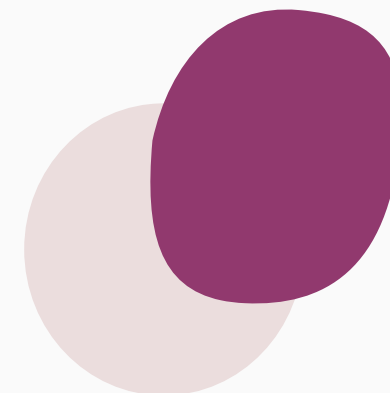
European
society for
paediatric
nephrology



Síndrome nefrótica corticodependente e de recaídas múltiplas

Marta Machado

Unidade de Nefrologia Pediátrica
Hospital Pediátrico
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Coimbra, Portugal





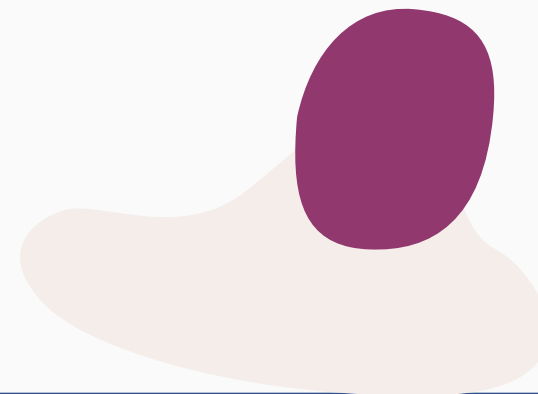
Declaração de conflito de interesses

Inexistência de conflito de interesses



SUMÁRIO

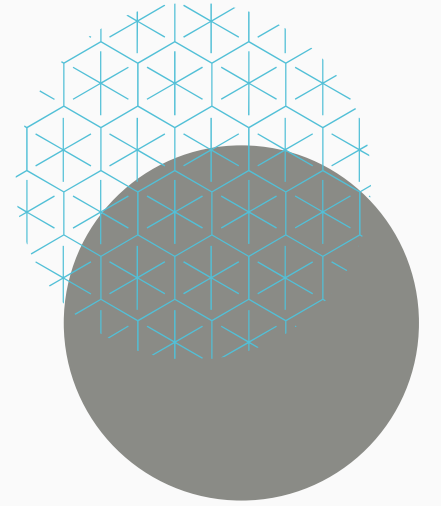
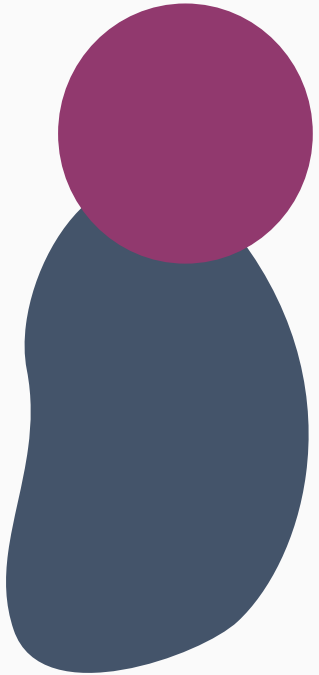
1. História Natural SN
2. Outros Imunossupressores/*Steroid-sparing agents*
3. Terapêutica de suporte
4. Mensagens finais





01

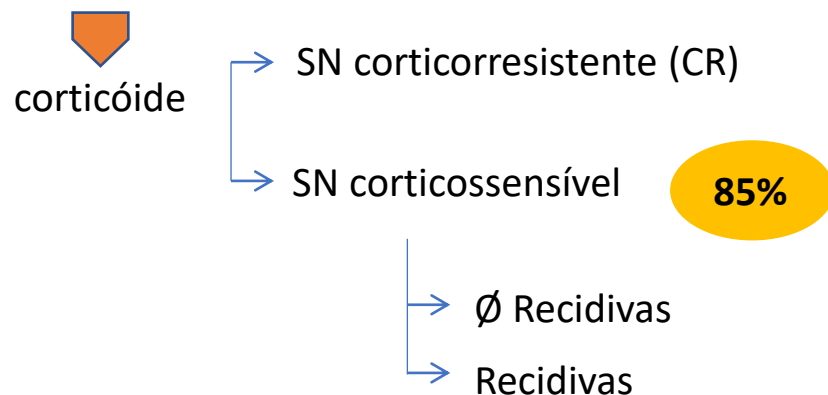
História Natural do SN





História Natural do SN

SN episódio inaugural



DEFINIÇÃO:

Tira reagente urinária com proteinúria $\geq 3+$ (≥ 300 mg/dL) ou Pr/CrU ≥ 200 mg/mmol (≥ 2 mg/mg) em amostra ocasional de urina em 3 dias consecutivos, com ou sem reaparecimento de edema em criança que já tinha atingido remissão completa

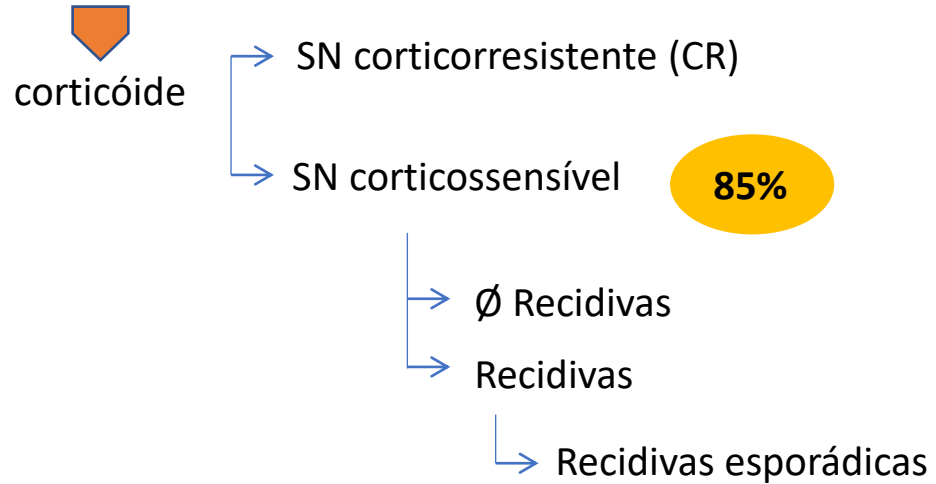
Resposta à corticoterapia e nº recidivas no 1º ano: fatores prognósticos mais importantes

75% terão pelo menos 1 recidiva  $\geq 50\%$ terão recidivas frequentes



História Natural do SN

SN episódio inaugural

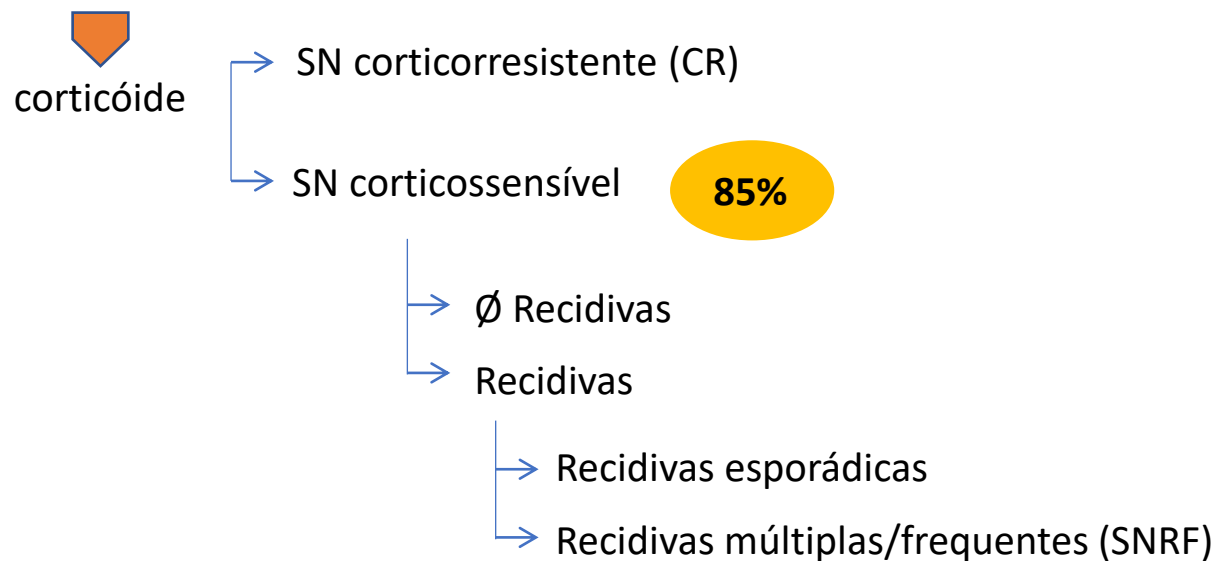


1 recidiva nos 1^{os} 6 meses após remissão do ep. inaugural
ou
1-2 recidivas em qualquer período de 12 meses (*IPNA 2022*)
ou
1-3 recidivas em qualquer período de 12 meses (*KDIGO 2021*)



História Natural do SN

SN episódio inaugural

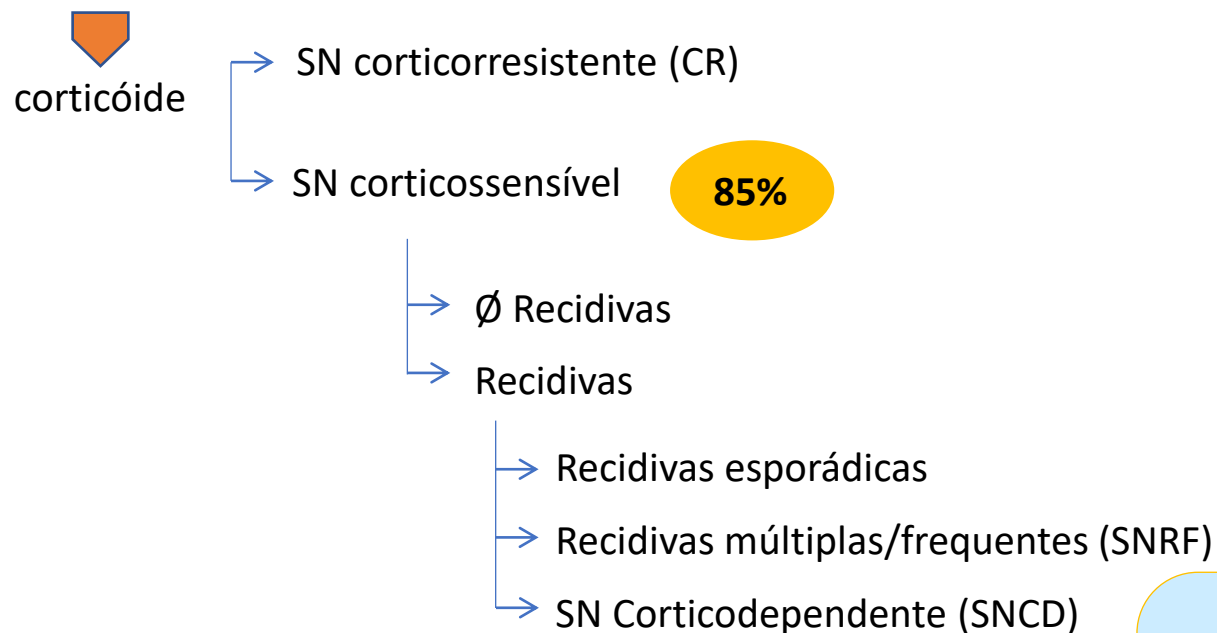


≥ 2 recidivas nos 1^{os} 6 meses após remissão do ep. inaugural
ou
≥ 3 recidivas em qualquer período de 12 meses (*IPNA 2022*)
ou
≥ 4 recidivas em qualquer período de 12 meses (*KDIGO 2021*)



História Natural do SN

SN episódio inaugural

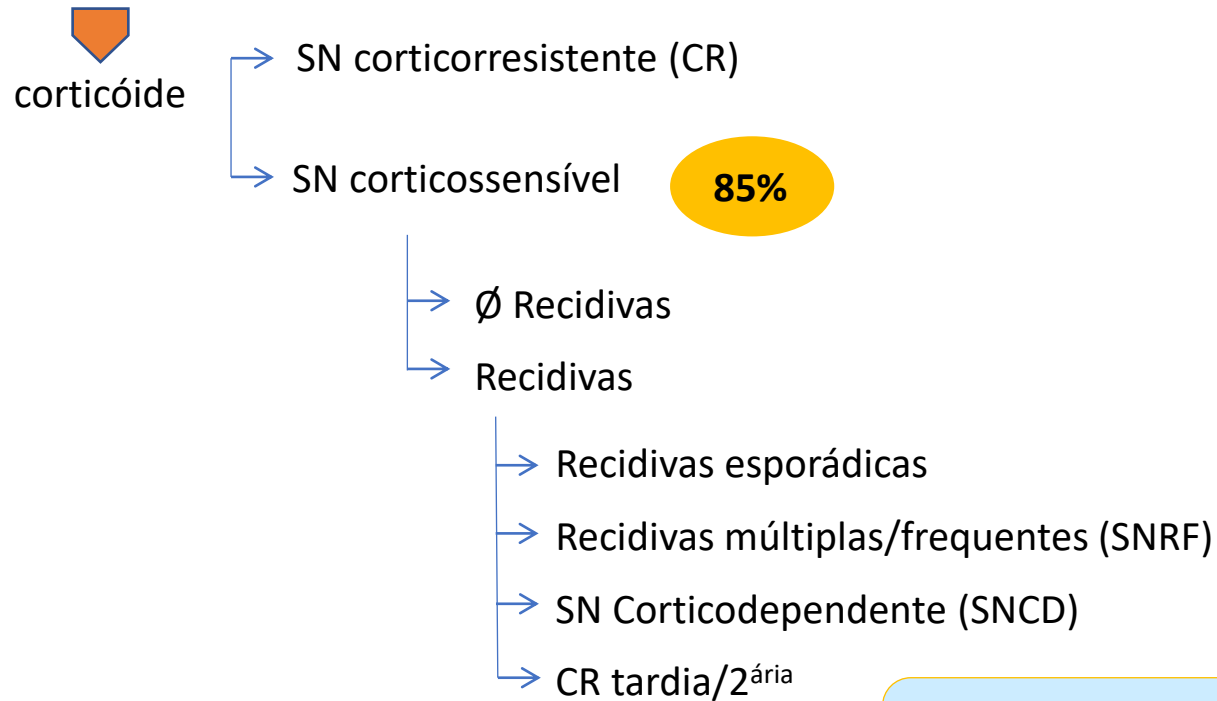


2 recidivas consecutivas durante corticoterapia
(no ep. inaugural ou nas recidivas)
ou
até 14 dias após descontinuação PDN ↑ dose
(2mg/kg/dia ou 1,5 mg/kg em d.a.) – *IPNA 2022*
ou
até 14 dias após descontinuação PDN – *KDIGO 2021*



História Natural do SN

SN episódio inaugural

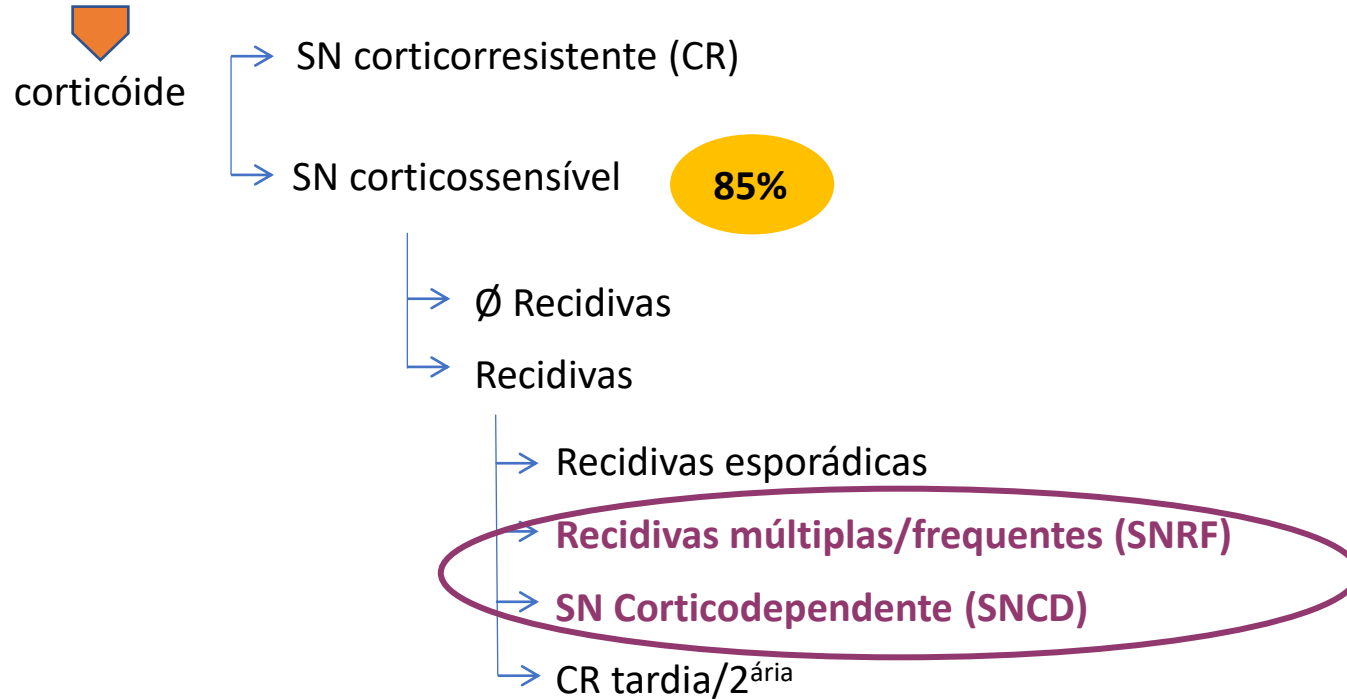


Não é atingida remissão completa após 4 semanas de PDN numa recidiva (corticossensível no episódio inaugural)



História Natural do SN

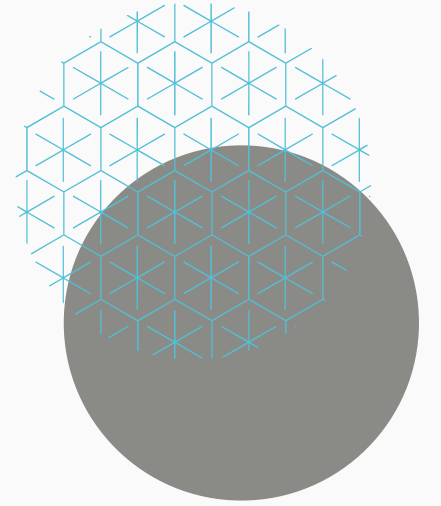
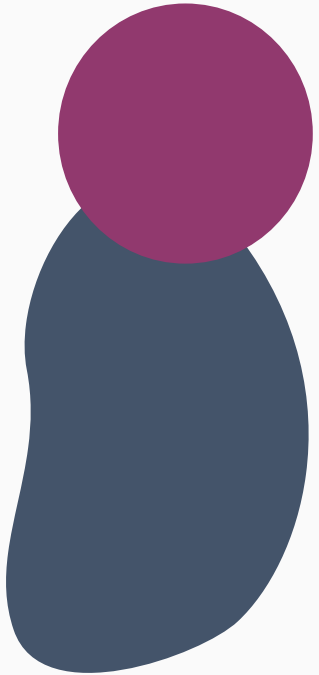
SN episódio inaugural





02

**Outros
Imunossupressores**





Outros Imunossupressores

Quando ?

- SNCD
- SNRF que desenvolvam ef. adv. graves pela CT
- SNRF com recidiva complicada

Obesidade, HTA, osteoporose, baixa estatura, glaucoma, catarata, diab. *mellitus*, distúrbios psiq.

Necessidade internamento por 1/+ destes: edema severo, hipovolémia sintomática ou LRA c/ necessidade albumina ev, trombose/infeção grave

SNRF sem toxicidade pela CT, com boa adesão terapêutica e sem recidivas complicadas:

Considerar manter PDN em baixa dose

≤ 0,25 mg/kg/dia id (máx 10 mg/dia) ou ≤ 0,5 mg/kg/d.a. (máx 20 mg/d.a.)

Avaliação TA e antropometria cada 4M e Oftalmologia anualmente

Objetivos ?

- manter remissão / ↑ intervalo entre recidivas (com o mín. ef. adversos)
- ↓ dose/toxicidade dos CT
- ↑ qualidade de vida (QOL)



Outros Imunossupressores

Como ?

- Iniciar após atingir remissão
- Recomenda-se a co-administração com CT por ≥ 2 semanas
- Considerar redução gradual e suspensão se remissão sustentada ≥ 12 meses

Qual ?

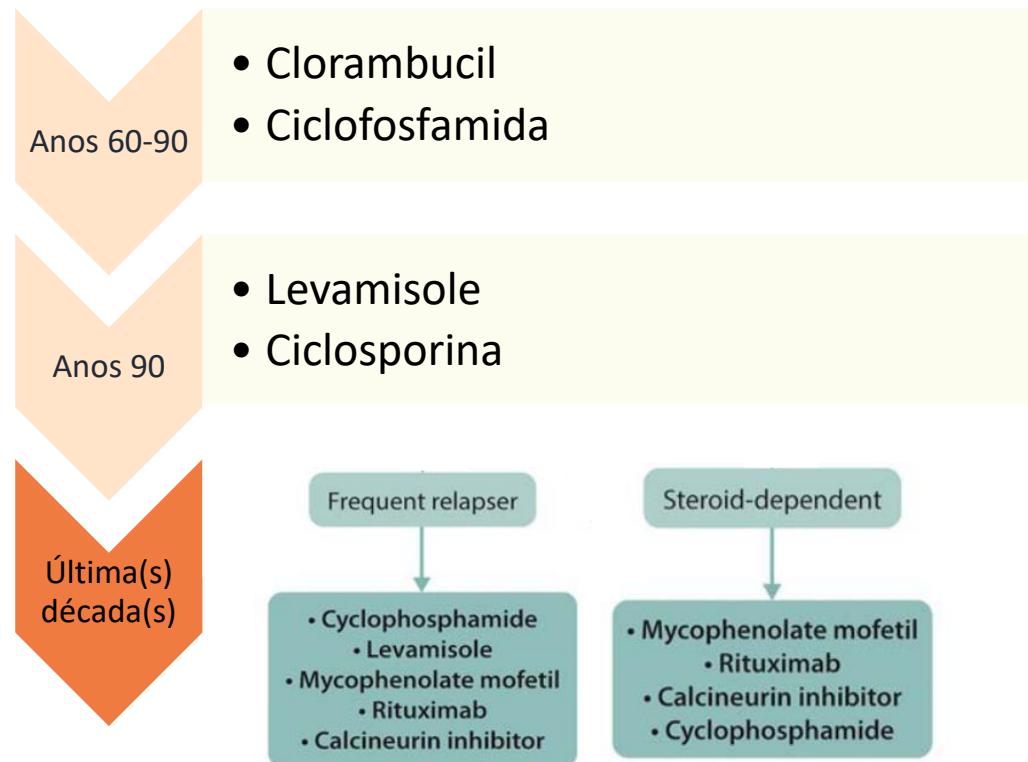
- Escolha depende características doente, experiência de cada centro e preferência família
- Considerar: gravidade doença, idade, adesão terapêutica, comorbidades, custo e disponibilidade





Outros Imunossupressores

Perspetiva histórica



adaptado de *KDIGO 2021*

Não há evidência suficiente para estabelecer qual a melhor opção inicial e a sequência ótima de terapêuticas (efetividade e toxicidade)



Inibidores calcineurina (CNI's: CsA e Tac)

- Impedem ativação IL-2 e outras citocinas nos Linfócitos T
- CsA 3-5 mg/kg/dia (máx 250 mg) 2id – alvo: 60-100 ng/mL (rec. B)
- Tac 0,1-0,2 mg/kg/dia (máx 10 mg) 2id – alvo: 3-7 ng/mL (rec. C)
- Duração máxima 2-3 anos (rec. B)
- Monitorização: cada 3-4M - níveis, hemograma, transaminases, TFGe, K⁺, Ac. Úrico (CsA), Mg²⁺ e glicémia jejum (Tac)
- Ef. adversos importantes (CsA > Tac) dependentes da dose e duração:
 - nefrotoxicidade, leucopenia, HTA, PRES, hirsutismo e hipertrofia gengival (CsA), diabetes *mellitus* (Tac)
- Eficácia comprovada na ↓ recidivas SNCD/SNFR
 - mas utilização limitada pelo risco nefrotoxicidade e ∅ efeito IS prolongado após suspensão



Ciclofosfamida (CYC)

- Agente alquilante
- 2 mg/kg/dia 12 semanas ou 3 mg/kg/dia 8 semanas, máx 150 mg/dose
- Apenas 1 ciclo (dose cumulativa máx. 168 mg/kg) pelo risco neoplásico
- Oral mas pode ser EV se dúvida adesão terapêutica (500 mg/m²/dose (max 1g) 1x mês 6M) (rec. B)

- Ef. adversos importantes:
 - Leucopenia (7-23%), infecção grave, infertilidade (> risco ♀ > 30A e ♂ >puberdade), alopecia, convulsões, cistite hemorrágica < 1%
 - Stop se N < 1500/μL, Leuc < 4000/μL ou Plaq < 50000/μL e retomar após resolução, com dose <
- Monitorização: hemograma cada 2 semanas
- ♀: necessidade contraceção (ef. teratogénico)



Ciclofosfamida (CYC)

- Remissão menos sustentada na criança mais nova (< 6-7 anos) – idade recomendada 7-12 anos
- Remissão mais sustentada do que com CsA 12M após suspensão (*follow up* aos 2 anos)

- Baixo custo e monitorização também pouco dispendiosa
- Administração conjunta PDN com CYC ?

IPNA 2022: CYC + PDN 40 mg/m²/d.a. (1,5 mg/kg) com redução para 10 mg/m² (0,3 mg/kg) ao longo do tratamento

Como estudos sugerem manter PDN e CYC, pode promover ainda maior toxicidade pelos CT
Por isso, se disponível, eventualmente preferir outro IS



Levamisole

- Anti-helmíntico com ação imunomoduladora
- 2 - 2,5 mg/kg d.a. (máx. 150 mg) – rec. B
- Mín 12 meses tratamento
- Ef adversos raros, ligeiros e reversíveis (leucopenia 3.7%, queixas GI 2.4%, rash 1.5%)
- Monitorização: hemograma e transaminases cada 3M, título ANCA cada 6M (stop se +)
- Indisponível muitos países ocidentais
- Baixo custo → pode ser uma opção em países baixos recursos

A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome

Kidney Int. 2018 Feb;93(2):510-518.

Estudo multicêntrico, internacional (6 países)

- Levamisole vs placebo 12m (N = 99)
- Remissão ≥ 1 ano 26% vs 6%

Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial

Kidney Int. 2019 Jan;95(1):210-218.

Estudo prospetivo, um centro (Índia)

- MMF (n = 76) vs Levamisole (n = 73) 12m

Ø diferença (mas ↓dose MMF e níveis não medidos)

Ambos sugerem que Levamisole possa ser **mais eficaz no SNRF** do que no SNCD



Micofenolato mofetil (MMF)

- Éster 2-morfolinoetil do Ácido Micofenólico (MPA)
- Bloqueia seletivamente a síntese de purinas de novo, suprime a proliferação e produção de Ac's pela cél B e T
- Dose inicial 1200 mg/m² 2id (máx. 3000 mg) – rec. B
- Recomendada monitorização níveis em doentes não controlados sob dose recomendada
 - alvo MPA-AUC > 50 mg x h/L (rec. B)
- Duração?

- Ef adversos ligeiros e bem tolerados (dor abdominal, diarreia, anorexia, perda peso, leucopenia, anemia)
- ♀: necessidade contraceção (ef. teratogénico)
- Monitorização: hemograma e transaminases cada 4M



Micofenolato mofetil (MMF)

- MMF é uma boa opção terapêutica no SNCD/SNRF (efeito IS e antiproteinúrico)
 - Estudos não distinguem os 2 grupos mas na prática clínica parece ser mais eficaz no SNRF
 - Comparativamente com CNI's: \emptyset nefrotoxicidade e \emptyset efeitos cosméticos / eficácia \approx
- Mais eficiente quando usado + precocemente na evolução da doença e em doentes + jovens
- Efeito IS desaparece após a sua suspensão
- Alternativa: Micofenolato de sódio (MPS): 360 g \leftrightarrow 500 mg MMF



Rituximab (RTX)

- Ac monoclonal quimérico contra linf B → suprime resposta celular e humoral
- 3 mecanismos ação: depleção cél B (apoptose), citotoxicidade mediada por Ac's e interrupção interação cél B e T
- Recomendado como IS 2ª linha, em doentes com SNCD/SNRF que não tenham doença controlada após pelo menos 1 outro IS (rec. B)
- Idade recomendada > 7-9 anos (rec. C)
- Ef adversos:
 - maioria reações relacionadas com infusão e autolimitadas (pré-medicação), neutropenia (não se associa a inf graves)
 - considerado relativamente seguro a curto prazo (perfil segurança longo prazo ainda incerto)
 - riscos (raro) - miocardite fulminante, leucoencefalopatia multifocal, pneumonia *P. jirovecii*
 - hipogamaglobulinémia persistente
 - redução significativa e prolongada cél B



Rituximab (RTX)

- Excluir infecção ativa antes de iniciar (Tuberculose, VHB, VHC, VIH, EBV)
- Rever estado vacinal – completar 1M antes da administração. (Re)vacinação só 6-9M depois.
- Grande variabilidade entre estudos no que respeita à dose (375 a 1500 mg/m²) e frequência administração (nº 1-7):
 - + consensual: 375 mg/m² (máx 1000 mg)
 - KDIGO 2021 / IPNA 2022***: Info atual insuficiente para recomendar nº doses (1-4) ou administração guiada pelos níveis cél B
- Monitorização:
 - níveis cél B CD19: basal e 7 dias depois (objetivo é depleção < 5 cél/mm³ ou < 1% total linfócitos) – **rec. B**
 - níveis IgG: basal, cada 4M no primeiro ano e depois anualmente (**rec. B**)
 - hemograma e transaminases cada 4M



Rituximab (RTX)

Desde 2004 vários estudos confirmaram eficácia do RTX enquanto poupador CT / remissão sustentada

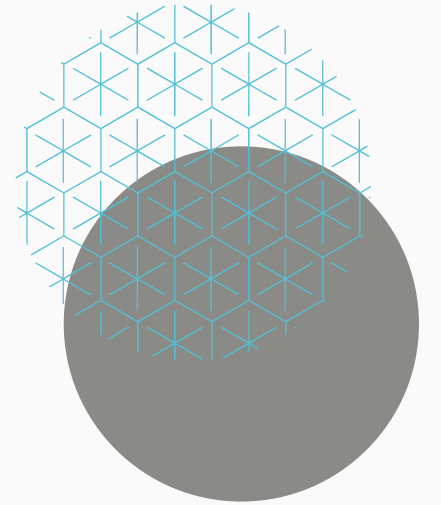
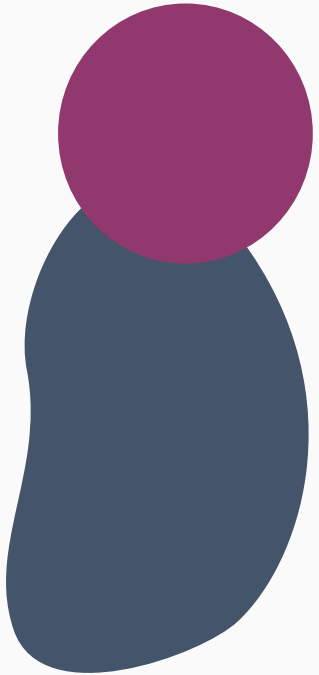
- Remissão + sustentada usando RTX + MMF
- > Risco recidiva:
 - doentes + jovens (< 7 anos): cada -1A → +5% risco recidiva
 - dose + baixa (100 mg/m²)
 - múltiplos IS prévios (+19% por cada)

Muitas questões ainda por esclarecer... *timing* início, dose, frequência, duração tratamento



03

Terapêutica de suporte





Terapêutica de suporte

Prevenção e Tratamento de infeções

1ª causa morbilidade

BACTÉRIAS

- Pneumonia, Empiema, Peritonite, Sépsis, Meningite, Celulite
- Profilaxia antibiótica **não** recomendada por rotina
- Profilaxia com cotrimoxazol em doentes sob RTX durante fase depleção cél B CD19+ (rec. D)
- Tratamento precoce com ATB dirigida se houver suspeita de infeção bacteriana
- Se Peritonite: ATB ev com cobertura *S. pneumoniae*



Terapêutica de suporte

Prevenção e Tratamento de infeções

VÍRUS

Varicela

- Recomendada vacina Varicela nos doentes não imunes quando em remissão, bem como os elementos do seu agregado se não imunes (rec. A)
- Se exposição (e não imune): profilaxia com Imunoglobulina humana específica contra a varicela ou Aciclovir/Valaciclovir oral durante 5-7 dias, com início nos primeiros 7-10 dias após exposição (rec. A)
- Se contrair doença: tratar com Aciclovir ev ↑ dose (1500 mg/m²) ou Aciclovir/Valaciclovir oral durante 7 a 10 dias (rec. C) e reduzir IS (rec. D) – risco supressão eixo H-H-SR se paragem abrupta CT

SARS-CoV2

- Tratamento = população geral
- Não reduzir IS se sintomas ligeiros (rec. C)



Terapêutica de suporte

Prevenção e Tratamento de infeções

Prevenção recidivas

- Não recomendada por rotina ciclo curto de PDN dose baixa diária no início de uma infeção vias resp sup (rec. B)
- Considerar ciclo curto de PDN 0,5 mg/Kg/dia id 5-7 dias perante infeção vias resp sup em crianças com SNRF sob PDN d.a. ($\leq 0,5$ mg/Kg/dia) e historial de recidivas perante estes quadros infecciosos (rec. D / 1C)

*PREDNOS 2 2021
KDIGO 2021
IPNA 2022*



Terapêutica de suporte

Prevenção e Tratamento de infeções

VACINAS

- Rever programa vacinal nacional e completar esquema vacinal para todas vacinas inativadas de acordo com o calendário estabelecido (rec. A)
- Seguir recomendações nacionais para administração de vacinas vivas atenuadas em doentes imunodeprimidos (rec. A)
- Não recomendadas vacinas vivas em doentes com ↑ dose IS e nos primeiros 6 meses após RTX
- Vacina gripe (vírus Influenza) inativada anualmente (rec. A)
- Recomendada vacinação agregado contra Influenza (anual), COVID-19 e vacinas vivas se estas estiverem contra-indicadas no doente



Terapêutica de suporte

Saúde óssea

Não consensual

- Suplementar (Vit D \pm Ca²⁺) no ep. inaugural ?
- Não suplementar ? (\emptyset efeito na densidade mineral óssea e risco hipercalcúria) ?
- Suplementar (Vit D e Ca²⁺) em todas as crianças sob CT há \geq 3 meses ? *American College of Rheumatology*
- Suplementar (Vit D e Ca²⁺) apenas se SNRF ou déficit comprovado vit D ? *KDIGO 2021*

IPNA 2022:

- suplementação cálcio oral se ingestão insuficiente (rec. C)
- avaliar 25-OH-vit D anualmente (> 3 meses remissão), valor alvo > 20 ng/mL ou 50 mmol/L (rec. C)
- se déficit vit D seguir *guidelines* nacionais (rec. A)



Terapêutica de suporte

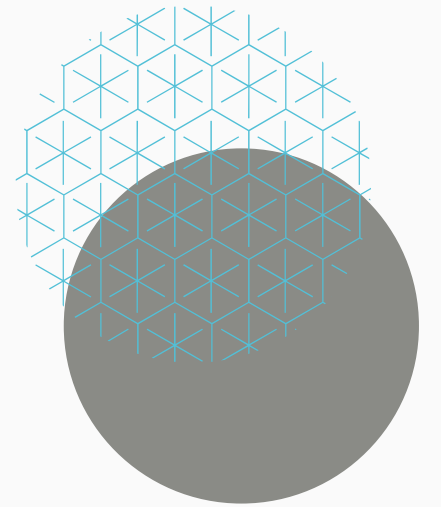
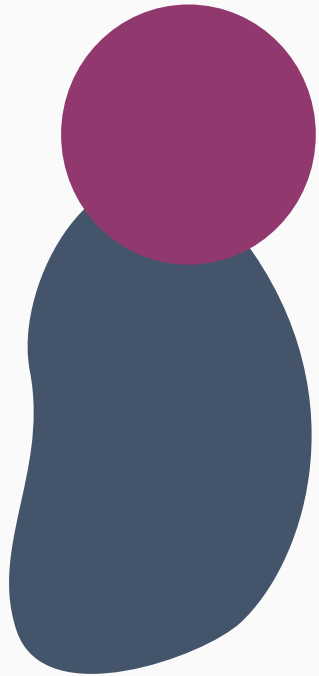
Estilos vida

- Atividade física regular (rec. A)
- Alimentação saudável sob CT (evitar \uparrow valor calórico e \uparrow teor gorduras) – rec. A
- Ingestão proteica diária = população geral (rec. C)
- Dieta hipossalina ($\leq 2-3$ mEq/kg/dia ou < 2 g/dia adolescentes) durante as recidivas (rec. C)
- Proteção solar (todos, sobretudo se IS prolongada)



04

Mensagens finais





Mensagens finais

- SNRF/SNCD representa uma grande parte dos doentes com SN corticossensível
- Considerar manter PDN em baixa dose ($\leq 0,25$ mg/kg/dia id ou $\leq 0,5$ mg/kg/d.a.) no SNRF sem toxicidade pela CT, com boa adesão terapêutica e sem recidivas complicadas
- Ponderar outro IS (*steroid sparing agent*) no SNCD, SNRF com toxicidade grave pela CT ou com recidiva complicada
- Escolha IS depende características doente (idade, sexo, comorbilidades, adesão), experiência de cada centro e preferência família
- **Levamisole**: baixo custo, ef adversos ligeiros, menos disponível
- **Ciclofosfamida**: baixo custo, ef adversos importantes, 7-12 anos, efeito IS persiste após suspensão
- **Inibidores calcineurina**: custo intermédio, eficácia comprovada na \downarrow recidivas SNCD/SNFR mas utilização limitada a 2-3 anos pelo risco nefrotoxicidade (diagnóstico apenas por BR)



Mensagens finais

- **MMF**: dispendioso, ef adversos ligeiros, mais eficaz no SNRF, quando usado + precocemente na evolução da doença e em doentes + jovens
- **RTX**: dispendioso, IS 2ª linha (SNCD/SNRF não controlados sob 1/+ IS), > 7-9 anos, ainda por determinar segurança longo prazo, nº ideal doses/intervalo entre doses
- Profilaxia antibiótica não recomendada por rotina **mas** tratamento precoce com ATB dirigida se houver suspeita de infeção bacteriana
- Para prevenção recidivas, considerar (rec. fraca) ciclo curto de PDN 0,5 mg/Kg/dia id 5-7 dias perante infeção vias resp sup em crianças com SNRF sob PDN d.a. (\leq 0,5 mg/Kg/dia) e historial de recidivas perante estes quadros infecciosos
- PNV atualizado + Vacina gripe (vírus Influenza) inativada anualmente
- Considerar monitorização/suplementação Ca^{2+} e Vit D



Referências bibliográficas

- Abeyagunawardena AS et al. Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017;32(8):1377.
- Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS et al. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2018; 172(8): 757–764.
- Banerjee S, Basu S, Sen A, Jayati Sengupta J. The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017;32(11):2063-2070.
- Borovitz Y et al. Lower prednisone dosing for steroid-sensitive nephrotic syndrome relapse: a prospective randomized pilot study. *Eur J Pediatr* 2020; 179(2):279-283.
- Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(8):1521-1537.
- Choonara IA, Heney D, Meadow SR. Low dose prednisolone in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1989; 64(4):610–611.
- Direção Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2020. Norma nº 018/2020 de 27/09/2020.
- Ehren R et al. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy -short version of the updated German best practice guideline (S2e) - AWMF register no. 166-001, 6/2020. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(10):2971-2985.
- Ehren R, Benz MR, Doetsch J, Fichtner A, Gellermann J, Haffner D et al. Initial treatment of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus prednisone: protocol for a randomised, controlled, multicentre trial (INTENT study). *BMJ Open* 2018;8(10):e02488.
- Gruppen MP, Davin JC, Oosterveld MJ, Schreuder MF, Dorresteyn EM, Kramer SP et al. Prevention of steroid-induced low bone mineral density in children with renal diseases: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(8):2099-106.
- Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):63.
- Iijima K et al. Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *JASN* 2022;33:401–419.
- Inoki Y, Kamei K, Nishi K, Sato M, Ogura M, Ishiguro A. Incidence and risk factors of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in patients with complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2022;37(5):1057-1066.
- Kamei K, Ishikura K, Sako M, et al. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2020;35:17-24. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome–Associated Thromboembolic Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(3): 513–520.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276.
- McCaffrey J, Lennon R, Webb NJA. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(9):1383-402..
- Polderman N, Cushing M, McFadyen K, Catapang M, Humphreys R, Mammen C et al. Dietary intakes of children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2021;36(9):2819-2826.
- Querfeld U, Weber LT. Mycophenolate mofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33(12):2253-2265.
- Raja K, Parikh A, Webb H, Hothi D. Use of a low-dose prednisolone regimen to treat a relapse of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2017; 32:99–105.
- Ravani P et al. Rituximab vs Low-Dose Mycophenolate Mofetil in Recurrence of Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children and Young Adults. *JAMA Pediatr* 2021;175(6):631–632.
- Selewski DT, Chen A, Shatat IF, Pais P, Greenbaum LA, Geier P et al. Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr Nephrol* 2016;31(3):465-72.
- Sharma S et al. Clinical efficacy of mycophenolate mofetil versus levamisole therapy in frequently relapsing and steroid dependent childhood nephrotic syndrome – A retrospective comparative analysis. *Nephrology* 2022;27(9):758-62.
- Sheikh S, Mishra K, Kumar M. Low-dose versus conventional-dose prednisolone for nephrotic syndrome relapses: a randomized controlled non-inferiority trial. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(10):3143-3150.
- Trautmann A, Boyer O, Hodson E et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2022;1-43.
- Veltkamp F, Khan DH, Reefman C, Veissi S, van Oers HA, Levtschenko E et al. Prevention of relapses with levamisole as adjuvant therapy in children with a first episode of idiopathic nephrotic syndrome: study protocol for a double blind, randomised placebo-controlled trial (the LEARNS study). *BMJ Open* 2019; 9(8): e027011.
- Wang L, Zhu J, Xia M, Hua R, Deng F. Comparison of rituximab, cyclophosphamide and tacrolimus as first steroid sparing agents for complicated relapsing / steroid dependent nephrotic syndrome in children: an evaluation of the health related quality of life. *Arch Med Sci* 2022;18(1): 275–278.
- Xiang X et al. Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2021;9:671434.
- Yadav M, Sinha A, Khandelwal P, Hari P, Bagga A. Efficacy of low-dose daily versus alternate-day prednisolone in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2019;34(5):829-835.
- Zotta F, Vivarelli M, Emma F. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2022;37(2):303-314.

Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor

Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor



SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa

17 e 24 de Fevereiro de 2023



European
society for
paediatric
nephrology



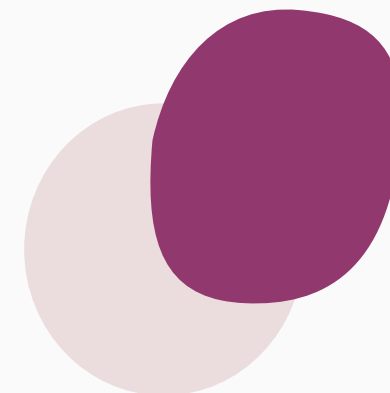
Síndrome Nefrítica

Apresentação clínica e laboratorial

Causas mais frequentes

Joana Jardim

Unidade de Nefrologia Pediátrica
Centro Hospitalar e Universitário S.João
Porto, Portugal





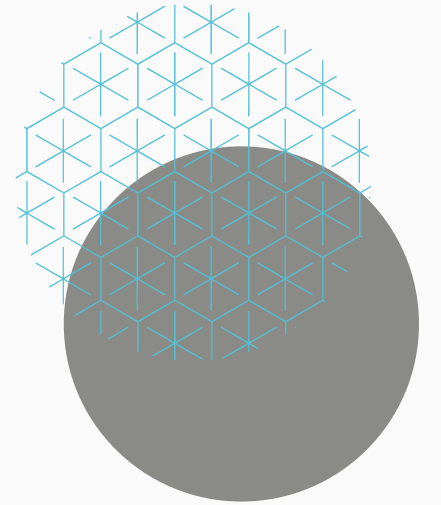
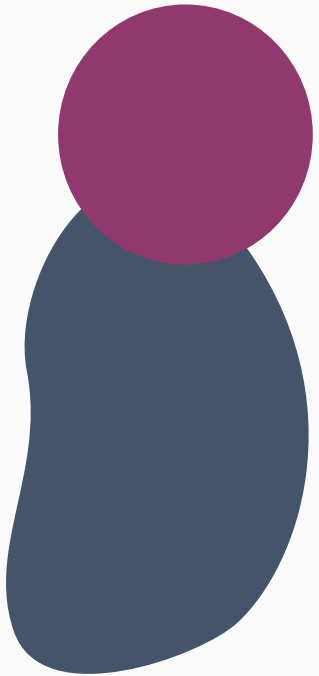
Declaração de conflito de interesses

Inexistência de conflito de interesses



Sumário

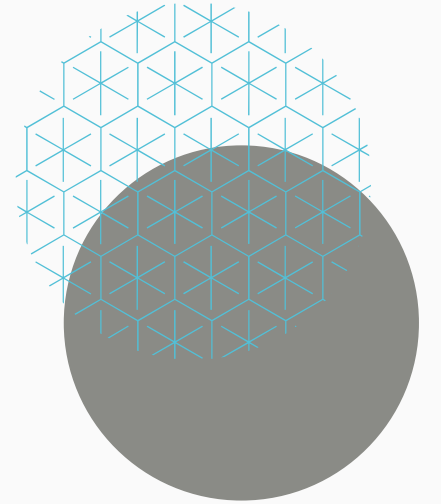
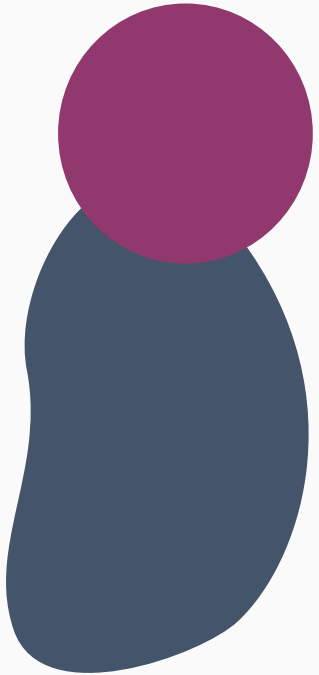
1. Definição
2. Fisiopatologia
3. Etiologia
4. Apresentação clínica
5. Investigação
6. Take-home messages





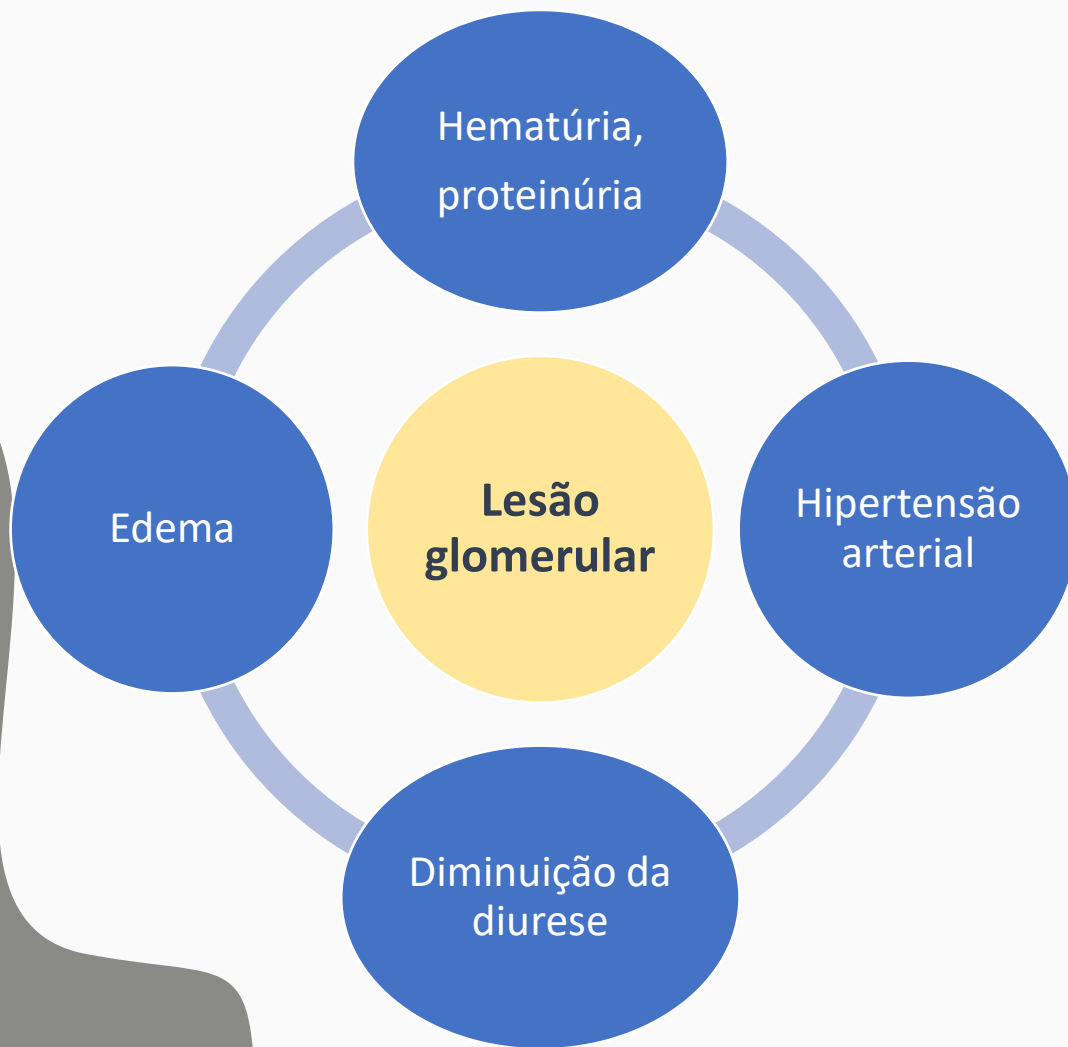
01

Definição



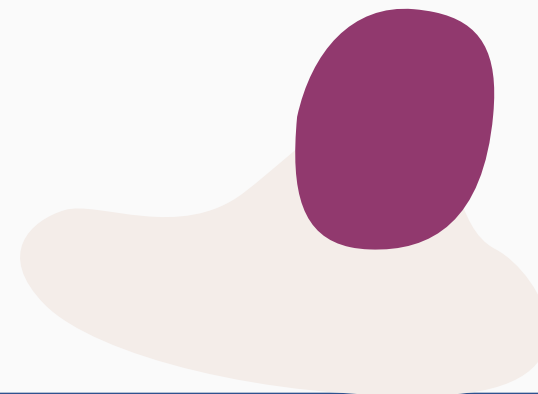


1- Definição



Lesão glomerular

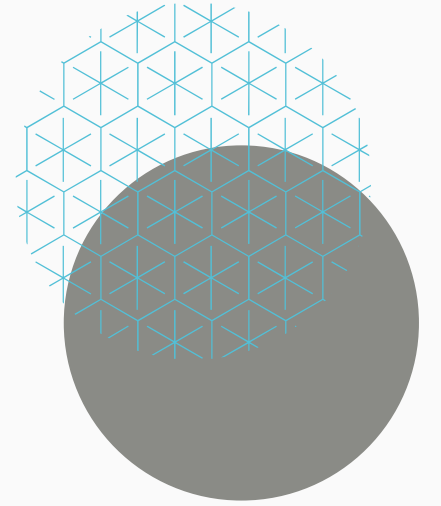
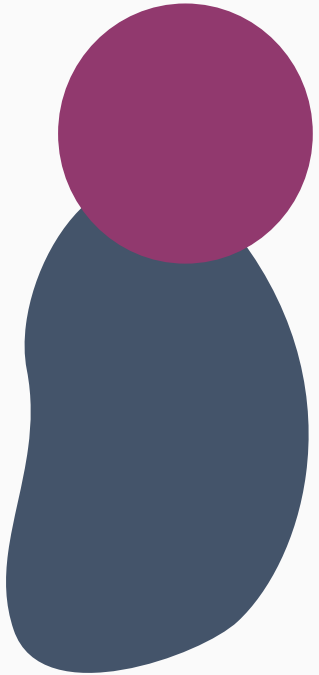
- Doença renal primária
- Secundária
 - processos infecciosos
 - manifestação de doença sistémica





02

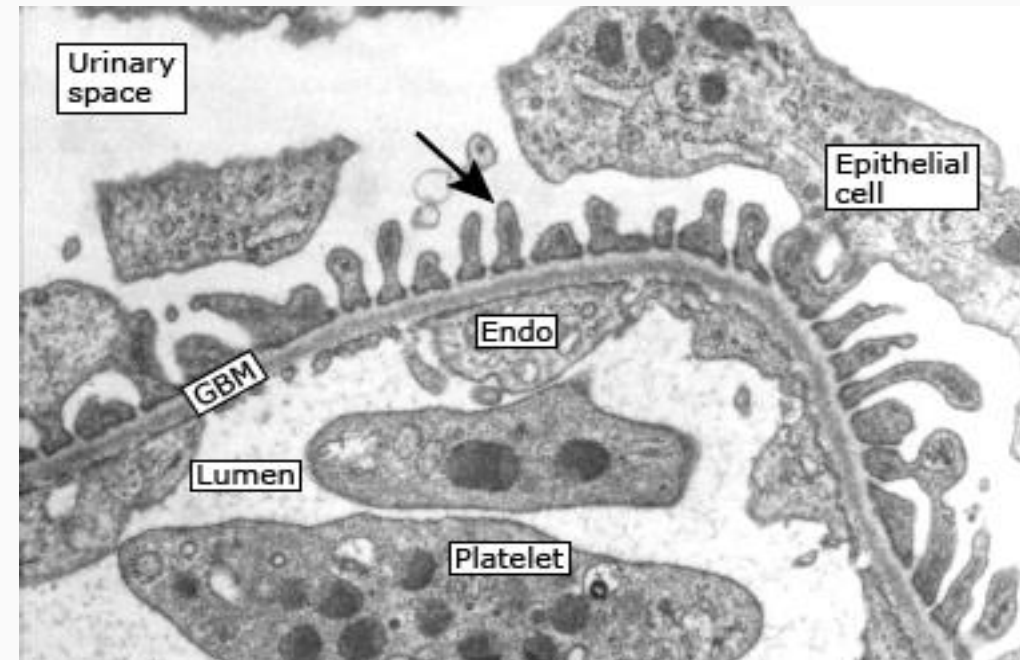
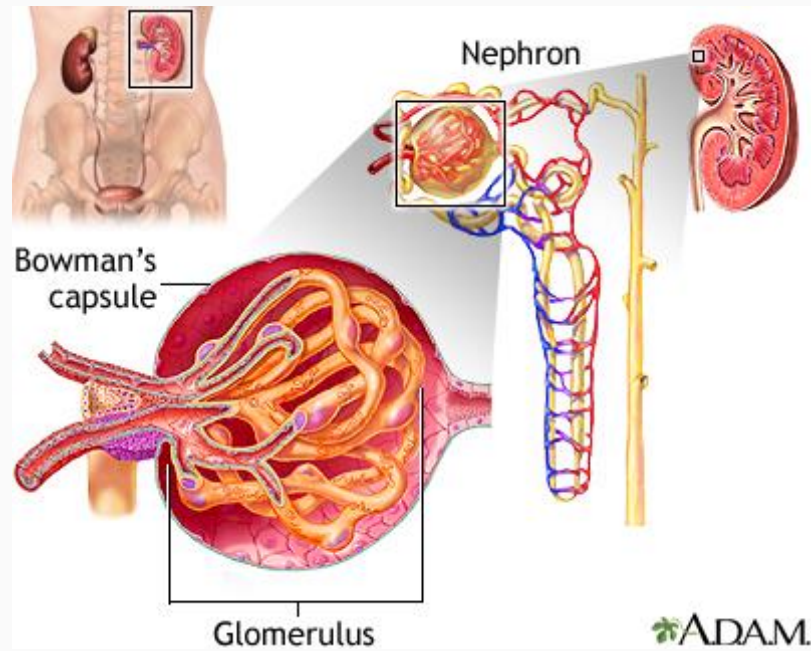
Fisiopatologia





2- Fisiopatologia

Glomerulonefrite (GN) - lesão glomerular e proliferação celular - inflamação



Microscopia eletrônica de um capilar glomerular normal, mostrando célula endotelial fenestrada (Endo), membrana basal glomerular (GBM). A membrana basal glomerular é fina e não se evidenciam depósitos electro-densos
Bonegio R, Salant D. Mechanisms of immune injury of the glomerulus. UptoDate 2022



2- Fisiopatologia

GN por lesão imuno-mediada – mais frequente

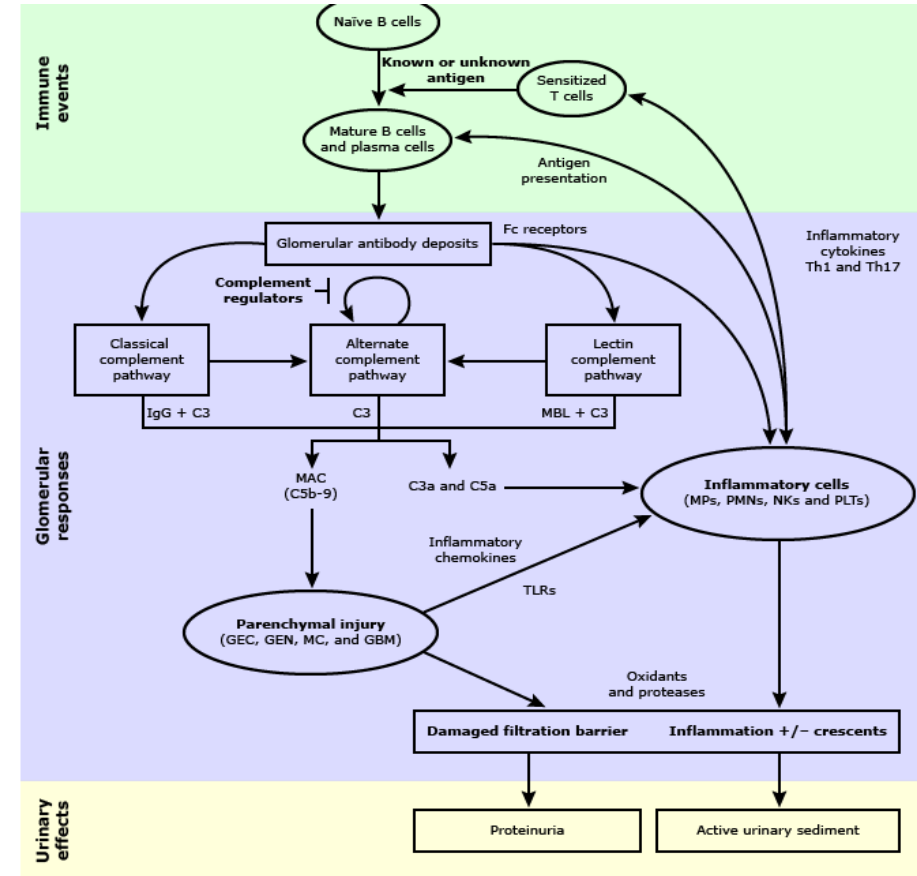
Resposta autoimune a uma variedade de agentes etiológicos diferentes - **Depósito de imunoglobulinas**

Ativação de processos biológicos

Complemento

Recrutamento dos leucócitos

Fatores de crescimento e citocinas



Schematic depiction of the major mechanisms by which immune events lead to damage of the glomerular filtration barrier.

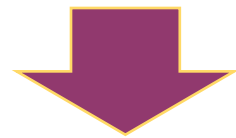
Th: T helper cell; IgG: immunoglobulin G; MBL: Mannan-binding lectin; MAC: membrane attack complex; GEC: glomerular epithelial cell; GEN: glomerular endothelial cell; MC: mesangial cell; GBM: glomerular basement membrane; TLR: toll-like receptors; MP: macrophage; PMN: polymorphonuclear cell; NK: natural killer cell; PLT: platelet.



2- Fisiopatologia

GN por lesão imuno-mediada

- Anticorpos que se ligam a antígenos (atg) intrínsecos ou localizados no glomérulo (atg podem ser componentes estruturais do glomérulo)
- Depósito de complexos antígeno-anticorpo circulantes



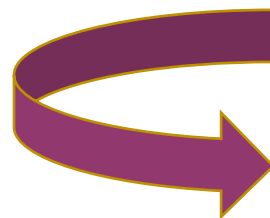
Mesângio + espaço subendotelial + espaço subepitelial



2- Fisiopatologia

GN por lesão imuno-mediada

- A resposta imunológica humoral ativa o complemento
- Libertação de citocinas, radicais de oxigênio, prostaglandinas e apoptose celular
- Lesão vascular, agregação plaquetária, libertação de fatores de coagulação e deposição de fibrina

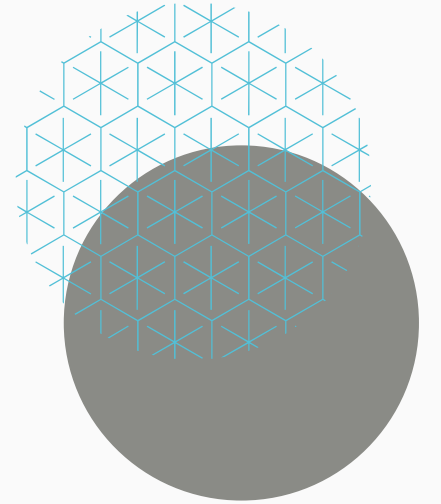
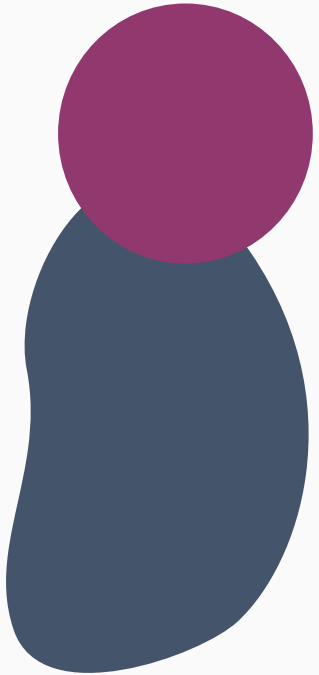


- **hipercelularidade**
- **formação de crescentes**
- **espessamento da membrana basal glomerular**
- **hialinose**
- **esclerose**



03

Etiologia





3 - Etiologia

Glomerulonefrite primária

- Nefropatia de IgA
- GN por anticorpos anti-membrana basal glomerular
- Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)
- GN crescente idiopática

Glomerulonefrite secundária

- GN pós-estreptocócica/ outras GN pós-infeciosas
- Nefrite associada a endocardite infecciosa
- Vasculite IgA
- Nefrite lúpica
- Vasculite associada a ANCA
- GNMP



3- Etiologia

❑ Glomerulonefrite pós-infecciosa

Trigger - **antigénio infeccioso**

Bactérias, vírus, parasitas

Glomerulonefrite pós-
estreptocócica

estreptococo beta-hemolítico
do grupo A

Bacterial and viral agents associated with post-infectious glomerulonephritis

Bacterial infections
Skin or throat (Streptococcus group A)
Endocarditis (Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans)
Visceral abscess (Staphylococcus aureus, E. coli, Pseudomonas, Proteus mirabilis)
Shunt nephritis (Staphylococcus aureus, Staphylococcus albus, Streptococcus viridans)
Pneumonia (Diplococcus pneumoniae, Mycoplasma)
Typhoid fever (Salmonella typhi)
Viral infections
Epstein Barr virus
Parvovirus B19
Varicella
Cytomegalovirus infection
Coxsackie
Rubella
Mumps
Hepatitis B
Parasitic infections
Schistosoma mansoni
Plasmodium falciparum
Toxoplasma gondii
Filaria

Original figure modified for this publication. Reproduced with permission from: Niaudet P. Nephritic Syndrome. In: Comprehensive Pediatric Nephrology, Geary DF, Schaefer F (Eds), Mosby, Philadelphia 2008. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.



3- Etiologia

□ Nefropatia de IgA

- É a glomerulonefrite primária mais frequente
- Depósitos mesangiais de IgA (IgA1 subclasse) --» lesão imuno-mediada
- O sintoma mais comum é hematúria macroscópica recorrente (40-50% dos doentes) coincidente com infecção do trato respiratório superior ou da mucosa gastrointestinal
- 30-40% apresentam hematúria microscópica com proteinúria não nefrótica e uma pequena % desenvolvem síndrome nefrítica, nefrótico ou glomerulonefrite rapidamente progressiva
- Frequentemente não existe história familiar positiva de doença renal
- Níveis séricos de IgA elevados até 50% dos doentes (baixa especificidade)
- Diagnóstico: biópsia renal

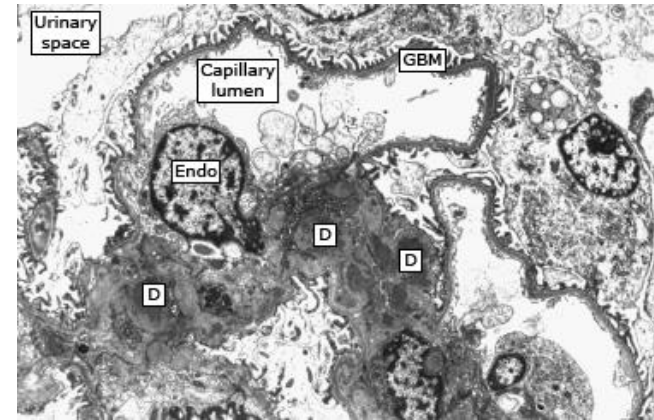


3- Etiologia

☐ Nefropatia de IgA

- Classificação de Oxford – MEST-C

Mesangial hypercellularity
Endocapillary hypercellularity
Segmental glomerulosclerosis
Tubular atrophy/interstitial fibrosis
Crescents



Microscopia electrónica de nefropatia de IgA. Depósitos electro-densos limitados ao mesângio (D) A membrana basal glomerular (GBM) é normal e não existem depósitos glomerulares na parede capilar.
Bonegio R, Salant D. Mechanisms of immune injury of the glomerulus. UptoDate 2022



3- Etiologia

☐ Nefrite associada a Púrpura de Henoch-Schönlein/ Nefrite de IgA

- Vasculite de pequenos vasos
- **Púrpura palpável (predomínio MI) sem trombocitopenia ou coagulopatia + (1 ou mais critérios):**
 - Dor abdominal (geralmente difusa e de início agudo)
 - Artrite ou artralgia (início agudo)
 - Envolvimento renal (proteinúria, hematúria)
 - Vasculite leucocitoclástica ou glomerulonefrite proliferativa, com predomínio de depósitos de IgA



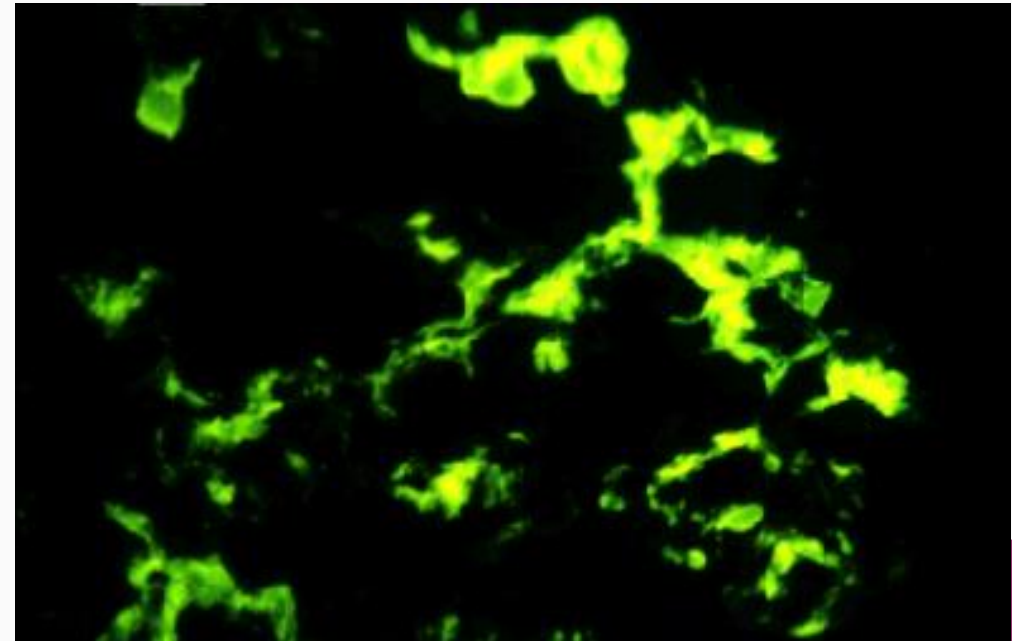
Critérios de acordo com a European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)/ Paediatric Rheumatology European Society (PRES)



3- Etiologia

☐ Nefrite associada a Púrpura de Henoch-Schönlein/ Nefrite de IgA

- Atingimento renal em 20-54% das crianças. Ocorre em poucos dias a 1 mês após o início dos sintomas sistêmicos
- Hematúria com ou sem cilindros hemáticos, sem proteinúria ou com proteinúria não nefrótica
- Proteinúria nefrótica, elevação da creatinina e HTA - Pior prognóstico
- Diagnóstico clínico. Biópsia renal - depósitos mesangiais de IgA
- Recidivas são comuns até 1/3, e mais frequentes nas crianças com envolvimento renal



Imunofluorescência demonstrando depósitos mesangiais de IgA, característicos de nefropatia de IgA e Vasculite de IgA
Dedeoglu F, Kim S IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): Clinical manifestations and diagnosis. Uptodate 2022



3- Etiologia

☐ Nefrite lúpica

- Lupus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune sistémica
- Mais frequente no sexo feminino
- O atingimento renal em idade pediátrica está presente em 60-80% dos doentes
- Em todos os doentes com LES deve ser avaliado a proteinúria, sedimento urinário e função renal.
- Hematúria, leucocitúria e proteinúria ligeira, síndrome nefrótico, síndrome nefrítica ou insuficiência renal rapidamente progressiva
- Compromisso renal resulta de lesão glomerular, tubulo-intersticial e vascular
- A nefrite lúpica deve-se classificar consoante os dados da biópsia renal





3- Etiologia

- **Primeira biópsia:**







proteinúria confirmada $\geq 0,5$ g/día

ou

proteína/creatinina $\geq 0,5$ mg/mg

(1eira urina da manhã ou de 24 horas)

Classificação histológica da nefrite lúpica realizada em 2003 entre a International Society of Nephrology (ISN) e a Renal Pathology Society (ISN/RPS). Revista em 2018

	<p>Class I <u>Minimal Mesangial Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ Deposition of immune complexes detectable by immunofluorescence techniques.		<p>Class II <u>Mesangial Proliferative Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ Mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion with immune deposits detectable by light microscopy.
	<p>Class III <u>Focal Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ Active or inactive focal, segmental or global endo/extracapillary glomerulonephritis involving $<50\%$ of all glomeruli.➤ Manifestations include active lesions (A), chronic inactive lesions (C) or active and chronic lesions (A/C)		<p>Class IV <u>Diffuse Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ Active or inactive diffuse, segmental or global endo/extracapillary glomerulonephritis involving $\geq 50\%$ of all glomeruli. Subendothelial diffuse immune deposits, with or without mesangial alterations, are common.➤ This class is also divided in: diffuse segmental (IV-S), when $\geq 50\%$ of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G), when $\geq 50\%$ of the involved glomeruli have global lesions.➤ It can also manifest A, C or A/C lesions.
	<p>Class V <u>Membranous Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ Global or segmental subepithelial immune deposition or their morphologic sequelae detectable by light, immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations.➤ It can occur in combination with class III or IV and it can manifest advanced sclerosis.		<p>Class VI <u>Advanced Sclerosis Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ Lupus Nephritis with terminal prognosis.➤ 90% of the glomeruli in global sclerosis.

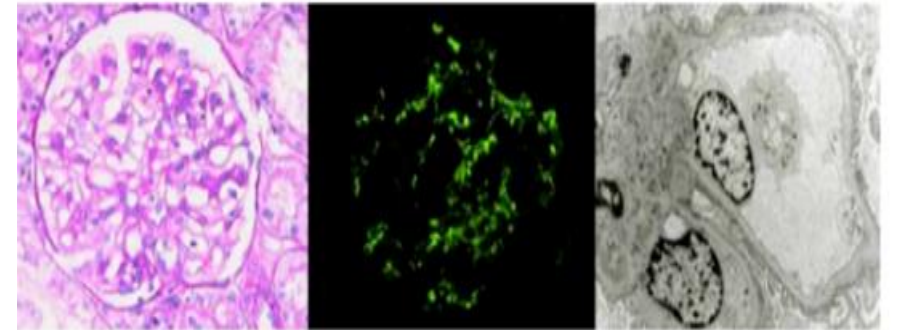


3- Etiologia

- O diagnóstico anatomopatológico é fundamental para estabelecer o prognóstico e planificar o tratamento
- As lesões renais na nefrite lúpica não são estáticas e pode haver transição entre as diferentes classes, de forma espontânea ou após tratamento
- De forma complementar há que indicar os graus de atividade e cronicidade

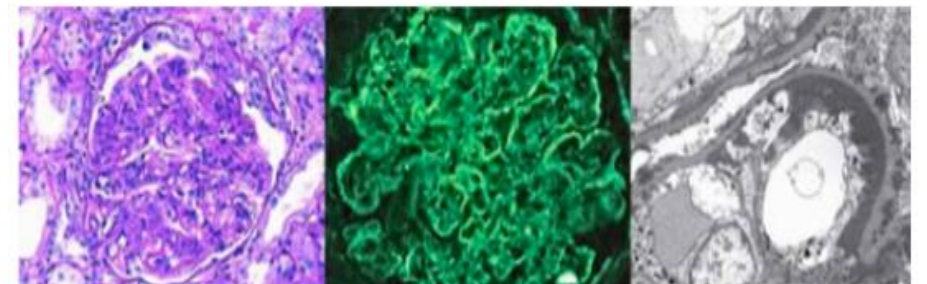
Nefrite lúpica mesangial mínima classe I. Microscopia óptica (tición de PAS), imunofluorescencia (IgG) y microscopia electrónica.

Original Dr. Xavier Fulladosa Oliveras. *Nefropatía lúpica, capítulo 3. Patología de la nefriti lúpica*



Nefritis lúpica difusa classe IV-G. Microscopia óptica (tición de PAS), imunofluorescencia (IgG) y microscopia electrónica.

Original Dr. Xavier Fulladosa Oliveras. *Nefropatía lúpica, capítulo 3. Patología de la nefriti lúpica*





3- Etiologia

□ Glomerulonefrite por anticorpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG)

- Mediada por anticorpo anti-MBG
- Anticorpos circulantes, normalmente IgG (IgG1 e IgG3) por vezes IgA - atuam principalmente frente à cadeia $\alpha 3$ do colágeno IV ($\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$) presente na MBG (antígeno de Goodpasture), e também frente à membrana basal tubular
- Estas cadeias estão presentes noutros órgãos como alvéolos, cóclea, olho, plexo coroideo e alguns órgãos endócrinos
- Vasculite rara dos vasos sanguíneos de pequeno tamanho que afeta os capilares renais e pulmonares
- 80-90% - GMRP; envolvimento pulmonar até 60% - hemorragia pulmonar



3- Etiologia

□ Glomerulonefrite por anticorpos anti-MBG

Outras variantes....

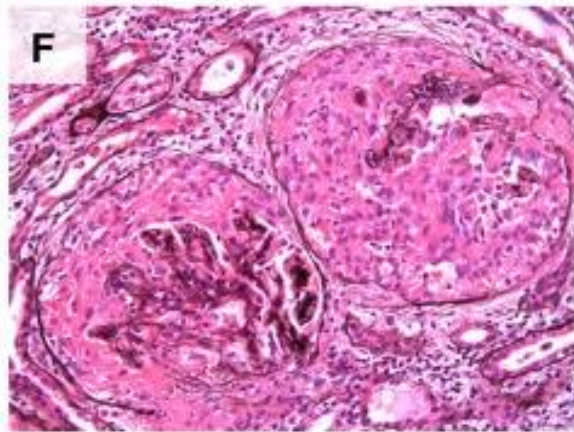
- Doença associada a anti-MBG e ANCA (duplamente positiva)
 - Pode estar associada a poliangiíte microscópica e granulomatose com poliangiíte
 - Dever ser realizado a todos os doentes pesquisa de anticorpos ANCA (10-50% testam positivo)
- Anti-MBG associada a nefropatía membranosa
- Anti-MBG sem anticorpos anti-MBG circulantes detetáveis - atípica



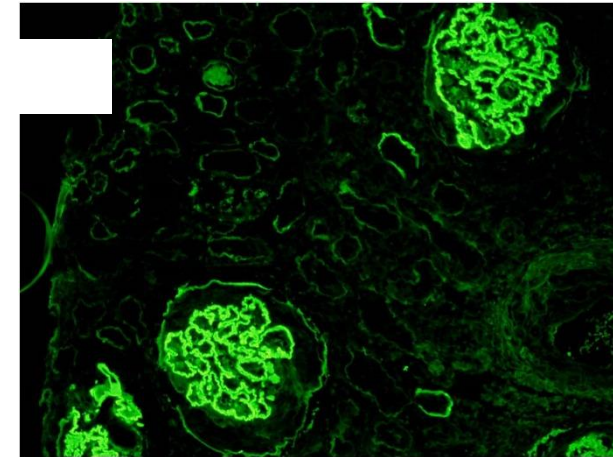
3- Etiologia

❑ Glomerulonefrite por anticorpos anti-MBG

- Histologia característica: glomerulonefrite crescêntica na microscopia ótica e depósitos lineares de imunoglobulinas (IgG) ao longo da MBG na imunofluorescência



Glomérulos adjacentes com formação de semiluas celulares típicas da doença por anti-MBG.
Stephen P. McAdoo and Charles D. Pusey. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease
CJASN July 2017, 12 (7) 1162-1172; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.01380217>



Imunofluorescência de biópsia renal. Depósitos lineares de IgG ao longo da membrana basal glomerular Stephen P. McAdoo and Charles D. Pusey. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease CJASN July 2017, 12 (7) 1162-1172; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.01380217>



3- Etiologia

☐ Vasculite associada a ANCA

- Vasculite de pequenos vasos. Rara
- Anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA) - grupo de auto-anticorpos, principalmente de tipo IgG, dirigidos contra antígenos que se encontram presentes no citoplasma dos granulócitos dos neutrófilos: mieloperoxidase (MPO) e proteinase 3 (PR).
- Podem-se observar dois tipos de padrões: citoplasmático (c-ANCA) ou perinuclear (p-ANCA). Se associa com c-ANCA/anti-PR 3 (30%) e p-ANCA/anti-MPO (70%)
- Poucos ou ausentes depósitos de imunoglobulinas/pauci-imune
- **Granulomatose com poliangiíte e poliangiíte microscópica (vasculites necrotizantes)**



3- Etiologia

☐ Vasculite associada a ANCA – Granulomatose com poliangiíte

- Antigamente denominada Granulomatose de Wegener
- Vasculite necrosante que afecta predominantemente os vasos de pequeno calibre
- Envolvimento vias aéreas (superiores e inferiores) e renal – mais frequente
- 90% dos doentes com granulomatose com poliangiíte são ANCA positivos, em 70-80% são c-ANCA com especificidade a PR3
- Apresentação típica como GN rapidamente progressiva. Proteinúria ou hematúria
- Presença de granulomas necrosantes



Table 2 Final EULAR/PRINTO/PReS criteria for granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's) [8]

Criterion	Glossary	Sensitivity (%)	Specificity (%)
1- Histopathology	Granulomatous inflammation within the wall of an artery or in perivascular or extravascular area	54	99.6
2-Upper airway involvement	Chronic purulent or bloody nasal discharge or recurrent epistaxis/crusts/granulomata Nasal septum perforation or saddle nose deformity Chronic or recurrent sinus inflammation	83	99
3-Laryngo-tracheo-bronchial involvement	Subglottic, tracheal or bronchial stenoses	22	99.8
4-Pulmonary involvement	Chest x-ray or CT showing the presence of nodules, cavities or fixed infiltrates	78	92
5-ANCA	ANCA positivity by immunofluorescence or by ELISA (MPO/p or PR3/c ANCA)	93	90
6-Renal involvement	Proteinuria >0.3 g/24 ore or > 30 mmol/mg of urine albumin/creatinine ratio on a spot morning sample Haematuria or red blood cell casts: >5 red blood cells/high power field or red blood cell casts in the urinary sediment or ≥2+ on dipstick Necrotising pauci-immune glomerulonephritis	65	69.6
<i>Childhood-WG EULAR/PRINTO/ PReS Ankara 2008 classification</i>	<u>At least three of the six following criteria:</u> Histopathology Upper airway involvement Laryngo-tracheo-bronchial stenosis Pulmonary involvement ANCA positivity Renal involvement	93.3	99.2

ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; WG, Wegener granulomatosis; EULAR, European League Against Rheumatism; PReS, Paediatric Rheumatology European Society; PRINTO, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation



3- Etiologia

Vasculite associada a ANCA – Poliangiíte microscópica

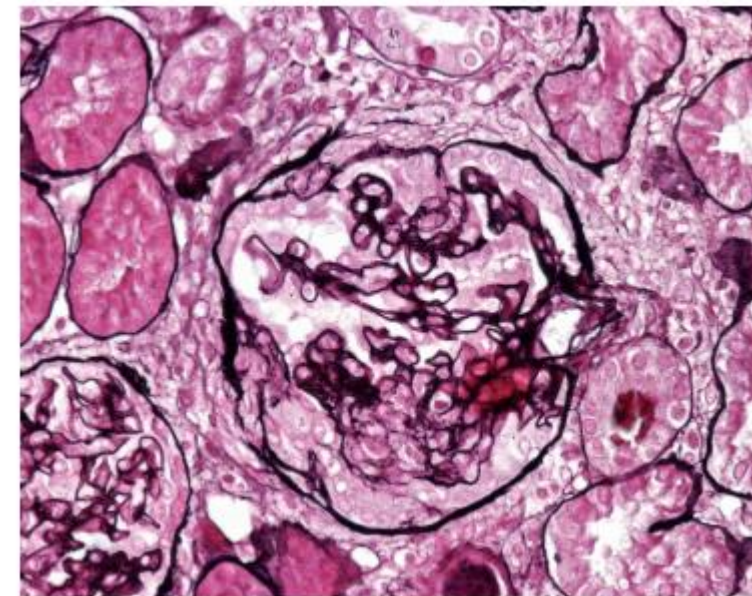
- ANCA especificidade MPO (+ frequentemente)
- Atingimento das vias aéreas superiores menos frequente
- Ausência de granulomas
- Atingimento renal como na granulomatose por poliangiíte com rápida deterioração da função renal, proteinúria e hematúria



3- Etiologia

❑ Glomerulonefrite membranoproliferativa

- Lesão histológica e não uma doença específica
- Hiperplasia mesangial e deposição subendotelial de complemento e por vezes imunoglobulinas
- Espessamento das paredes capilares glomerulares e duplicação da membrana basal
- GNMP imunomediada e GNMP mediada por complemento
- Ambas apresentam diminuição do complemento
- Manifestação variável: assintomática, hematúria, proteinúria, síndrome nefrítica, glomerulonefrite rapidamente progressiva





3- Etiologia

☐ Glomerulonefrite membranoproliferativa

- **GNMP imunomediada:**
 - IC circulantes depositam-se nos capilares glomerulares e mesângio ativando o complemento e chamando células inflamatórias.
 - Causas: Infecções (bacterianas, víricas), doenças autoimunes e tumores hematológicos, idiopática
- **GNMP mediada por complemento:**
 - Desregulação e ativação da via alternativa do complemento por alterações hereditárias ou adquiridas
 - Deposição do complemento no mesângio e parede capilar
 - Glomerulopatia C3: Glomerulonefrite C3 e doença depósitos densos



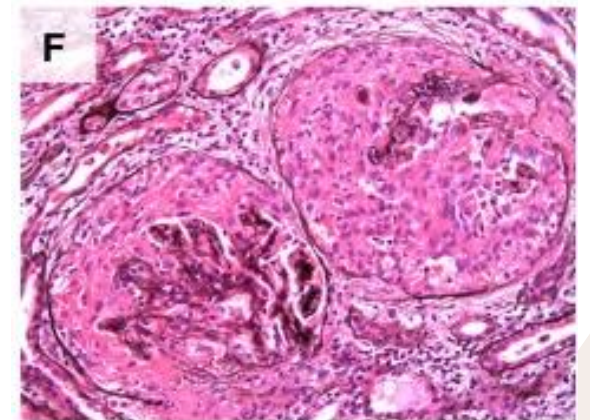
3- Etiologia

❑ Glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP)

- Perda progressiva da função renal por um período de tempo relativamente curto (dias, semanas ou meses). Síndrome nefrítica severa
- Histologia: crescentes por proliferação extracapilar no espaço de Bowman (glomerulonefrite extracapilar ou crescêntica) podendo estar associado a lesões necrotizantes
- Um diagnóstico preciso e urgente é essencial no doente com clínica de GNRP
- Tratamento precoce e agressivo

Glomérulos adjacentes con formação de semiluas celulares típicas da doença por anti-MBG.

Stephen P. McAdoo and Charles D. Pusey. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease CJASN July 2017, 12 (7) 1162-1172; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.01380217>





3- Etiologia

❑ Glomerulonefrite rapidamente progressiva

- A GNRP não tratada geralmente evolui para doença renal terminal num período de semanas a meses
- O início do tratamento empírico nos doentes graves é essencial para melhorar o prognóstico, especialmente se a biopsia renal ou sua interpretação se atrasam



3- Etiologia

❑ Glomerulonefrite rapidamente progressiva

Anti-MBG

Pauci-imune

Imunocomplexos

Este tipo de GNRP não é específica de nenhuma patologia específica

Anti-GBM linear (IgG deposits) GN

Anti-GBM Nephritis

Goodpasture Syndrome

Post renal transplantation in Alport's Syndrome

Immune complex (granular deposits 80%) GN

Post infectious GN

Post streptococcal GN

Infective endocarditis

Shunt nephritis

Staph aureus sepsis

Other infections: HIV, Hepatitis B and C

Systemic disease

SLE nephritis

HSP nephritis

Mixed connective tissue disorder

Primary GN

IgA nephropathy, MPGN, membranous nephropathy, C1q nephropathy

Pauci-immune (negative IF or few deposits) GN

Microscopic polyangiitis

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis)

Renal limited vasculitis

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss disease)

Idiopathic crescentic GN

Medications: penicillamine, hydralazine

Post-renal transplant (recurrence)

IgAN, HSP, MPGN, SLE

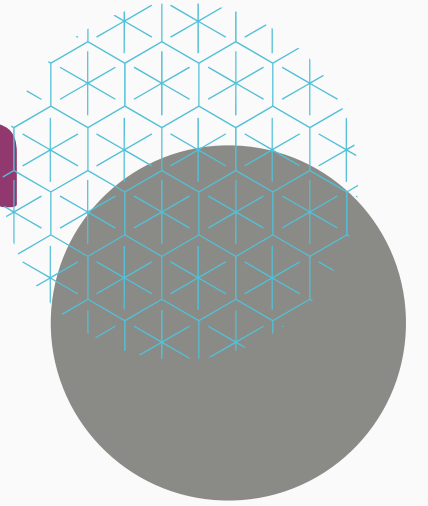
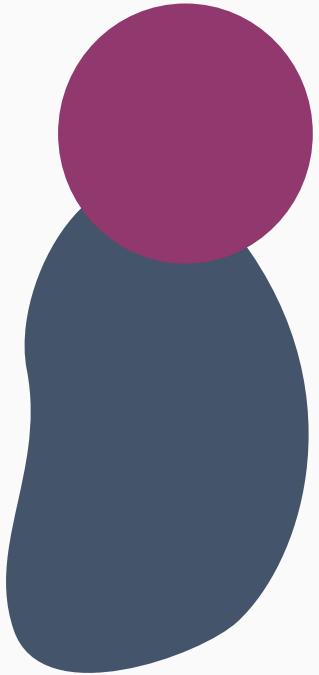
RPGN like clinical picture but without crescents

Hemolytic uremic syndrome, acute interstitial nephritis, diffuse proliferative GN



04

Apresentação clínica





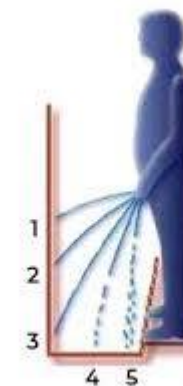
4- Apresentação clínica

Hematúria + proteinúria

Hipertensão arterial

Edema

Diminuição da diurese



saudebemestar.pt



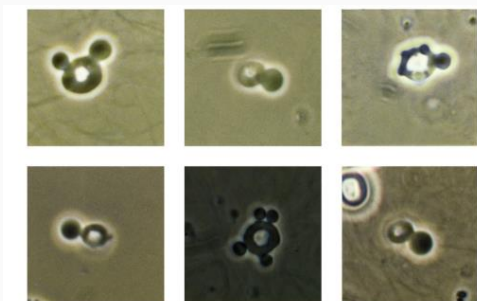
4- Apresentação clínica

☐ Hematúria – Exame microscópico de urina

- >5 hemácias/ campo
- Macro (coca-cola, chá) ou microscópica
- Acantócitos, hemácias dismórficas, cilindros hemáticos, cilindros leucocitários

Acantócitos ou células G1

- >5%, muito específicos de lesão glomerular (sensibilidade 52%, especificidade 98%)

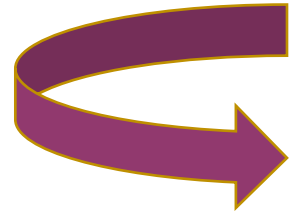


Kraus et al. Urine, doctors, and the acanthocyte's 30th birthday. *Kidney International* (2022) 101, 196–200

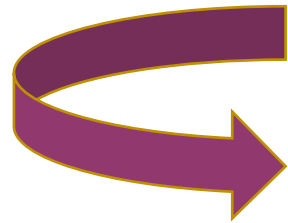


4- Apresentação clínica

- ❑ **Proteinúria não nefrótica**
- ❑ **Diminuição da taxa de filtração glomerular**



Azotemia
Retenção de sódio e água



Sobrecarga de volume
Edema
Hipertensão arterial



4- Apresentação clínica

Questionar

- Alteração da cor da urina
- Faringite ou impétigo nas semanas anteriores
- Infecção respiratória superior recente
- Fadiga, febre
- Rash cutâneo, úlceras
- Hemoptises, dispneia

Pesquisar

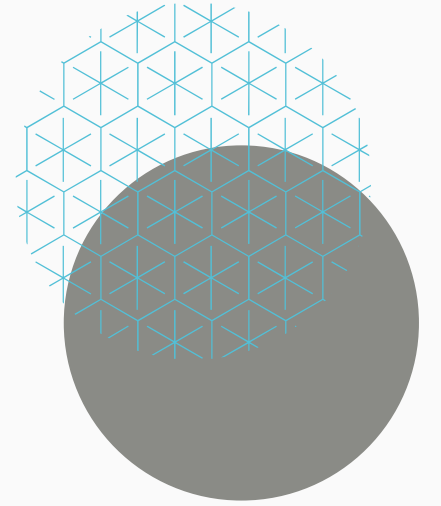
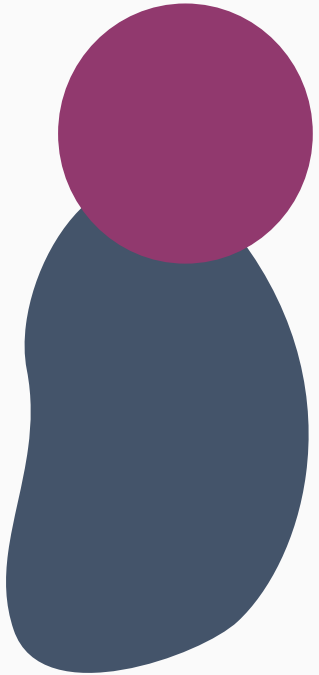
- Edemas: periorbitários e nas extremidades
- Exantemas: PHS, vasculite, LES
- **Avaliação peso, pressão arterial e diurese**

Anamnese
Exame Objetivo



05

Investigação





5- Investigação



- Hemograma e bioquímica com eletrólitos e função renal
- Sedimento urinário
- Índice proteína/creatinina urinária
- Complemento (C3 e C4)
- Autoimunidade
- Eletroforese de proteínas séricas
- Serologias víricas (hepatite B , C, VIH, Epstein-Barr)



5- Investigação

☐ Autoimunidade:

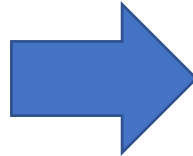
- **ANA (anticorpo anti-nuclear) e Anti-dsDNA:** suspeita LES
- **ANCA (p-ANCA e c-ANCA):** poliangiíte microscópica e granulomatose com poliangiíte
- **Anticorpo anti-membrana basal glomerular:** despiste de Síndrome Goodpasture
- **Anti-estreptolisina O e anticorpo anti-DNase B:** elevados na infeção recente por estreptococo
- **Fator reumatóide:** suspeita de crioglobulinemia



5- Investigação

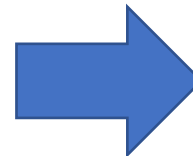
☐ Complemento

C3 baixo e C4 normal
(ativação via alternativa)



- GN pós-estreptocócica
- C3 glomerulopatias

C3 e C4 baixos
(ativação da via clássica)



- Lúpus eritematoso sistémico
- Nefrite por shunt
- GNMP imunomediada
- Endocardite



5- Investigação

□ Biópsia renal

Pode ser necessário a sua realização para estabelecer um diagnóstico ou para confirmá-lo

- **Microscopia ótica**
- **Imunofluorescência**
- **Microscopia eletrónica**



5- Investigação

□ Biópsia renal – Microscopia ótica

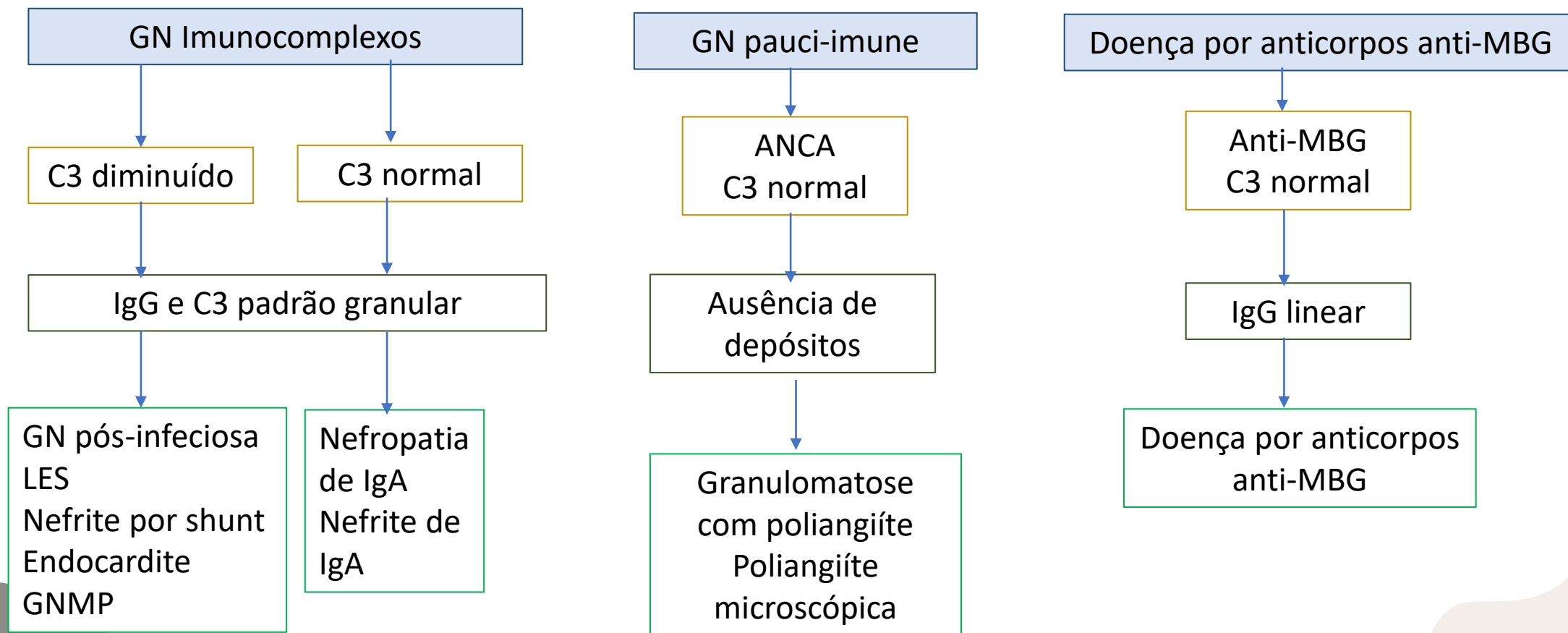
- Achados geralmente inespecíficos
- A mesma doença pode apresentar diferentes padrões histológicos (ex. LES)
- Achados histológicos correlacionam-se com a clínica e prognóstico:
 - **GN proliferativa difusa** – lesões inflamatórias na maioria do glomérulo – proteinúria nefrótica, insuficiência renal, HTA e edema
 - **GN focal** – lesões inflamatórias em menos de 1/2 glomérulo – melhor prognóstico



5- Investigação

□ Biópsia renal - Imunofluorescência

Padrão de deposição de imunoglobulinas e complemento

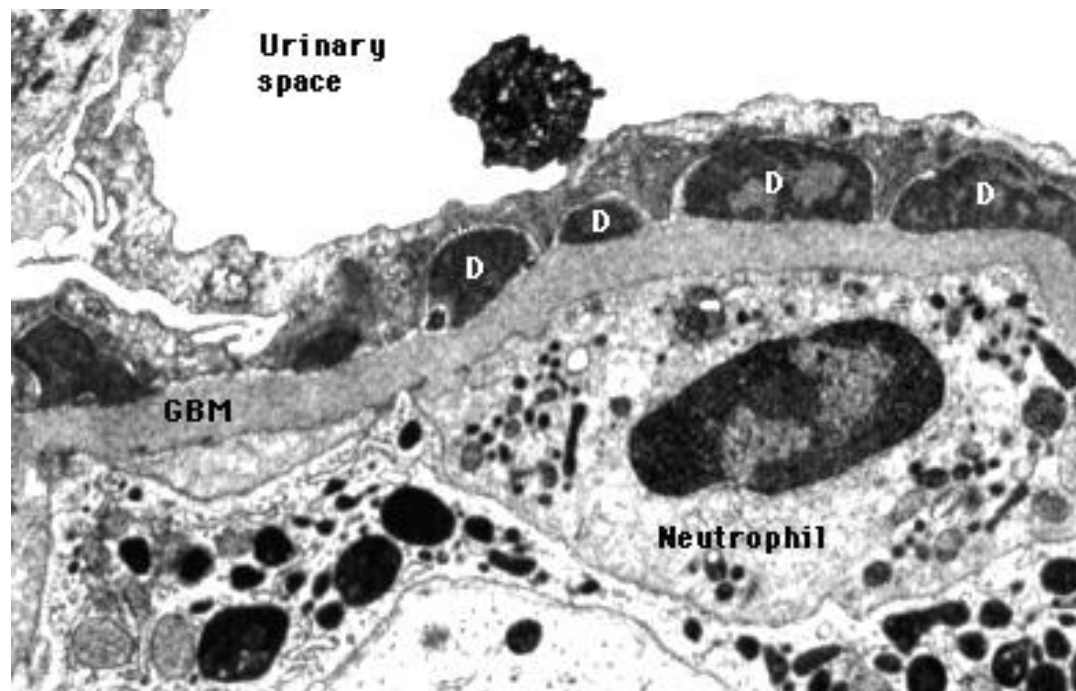




5- Investigação

□ Biópsia renal – Microscopia electrónica

GN pós-estreptocócica - depósitos electrodensos subepiteliais denominados “humps”



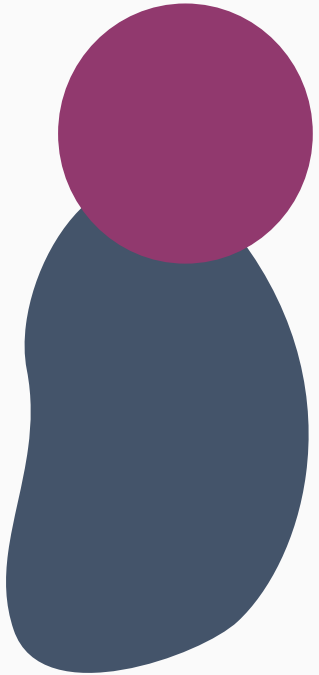
Microscopia electrónica – Depósitos subepiteliais (D), com a forma de semi-lua, “humps” em glomerulonefrite pós-infecciosa. GBM – membrana basal glomerular

In Naudet P. Poststreptococcal glomerulonephritis. Uptodate 2022



06

Take-home messages





6- Take-home messages

- A apresentação clínica da síndrome nefrítica é variável consoante a sua etiologia
- A gravidade dos sintomas iniciais determina o prognóstico
- Fatores de pior prognóstico: maior elevação da creatinina, oligúria e azotemia severa, proteinúria nefrótica
- Acantócitos, cilindros hemáticos e hemácias dismórficas na urina – patognomónico de inflamação glomerular
- **Referenciação precoce a nefrologia pediátrica**
- Investigação e tratamento imediato – prevenir perda irreversível de função renal



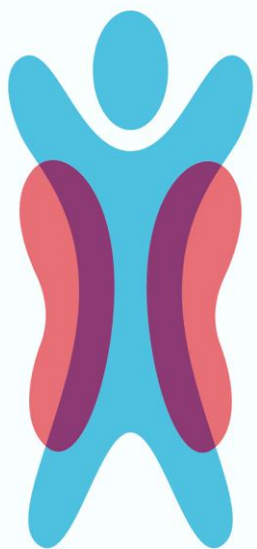


Bibliografia

- Lamba P, Nam KH, Contractor J, Kim A. Nephritic Syndrome. Prim Care. 2020 Dec;47(4):615-629. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.003. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33121632.
- VanDeVoorde RG 3rd. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. Pediatr Rev. 2015 Jan;36(1):3-12; quiz 13. doi: 10.1542/pir.36-1-3. PMID: 25554106.
- Hashmi MS, Pandey J. Nephritic Syndrome. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32965911.
- Moorani KN, Aziz M, Amanullah F. Rapidly progressive glomerulonephritis in children. Pak J Med Sci. 2022 Jan;38(2):417-425. doi: 10.12669/pjms.38.ICON-2022.5774. PMID: 35310798; PMCID: PMC8899892
- Dowsett T, Oni L. Anti-glomerular basement membrane disease in children: a brief overview. Pediatr Nephrol. 2022 Aug;37(8):1713-1719. doi: 10.1007/s00467-021-05333-z. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34767075; PMCID: PMC8586640.
- Stephen P. McAdoo and Charles D. Pusey. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease CJASN July 2017, 12 (7) 1162-1172; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.01380217>
- Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, Cook HT, Fervenza FC, Gibson KL, Glassock RJ, Jayne DRW, Jha V, Liew A, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Nester CM, Radhakrishnan J, Rave EM, Reich HN, Ronco P, Sanders JF, Sethi S, Suzuki Y, Tang SCW, Tesar V, Vivarelli M, Wetzels JFM, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli MA, Cheung M, Earley A, Floege J. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021 Oct;100(4):753-779. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015. PMID: 34556300.
- Oni L, Wright RD, Marks S, Beresford MW, Tullus K. Kidney outcomes for children with lupus nephritis. Pediatr Nephrol. 2021 Jun;36(6):1377-1385. doi: 10.1007/s00467-020-04686-1. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32725543; PMCID: PMC8084759.
- Niaudet P. Overview of the pathogenesis and causes of glomerulonephritis in children. UptoDate 2022
- Appel G, Kaplan A. Overview of the classification and treatment of rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis. UptoDate 2022
- Niaudet P. Poststreptococcal glomerulonephritis. Uptodate 2022
- Dedeoglu F, Kim S IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): Clinical manifestations and diagnosis. Uptodate 2022
- Bonegio R, Salant D. Mechanisms of immune injury of the glomerulus. UptoDate 2022



Obrigada pela
atenção



SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor

Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor



SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa

17 e 24 de Fevereiro de 2023



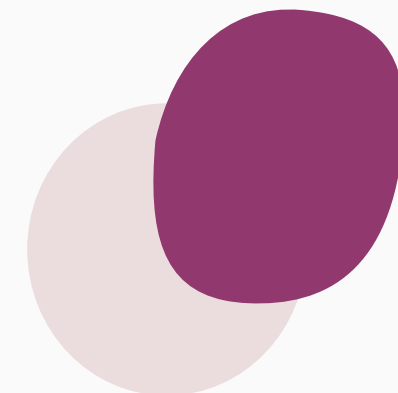
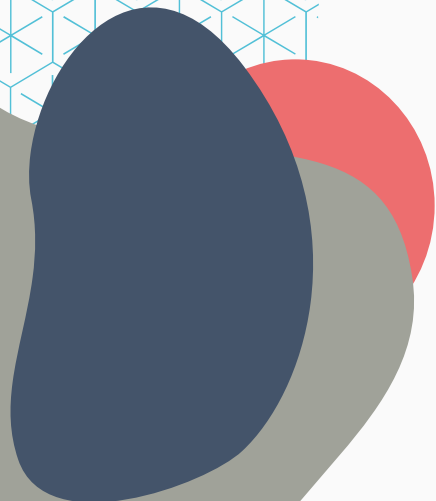
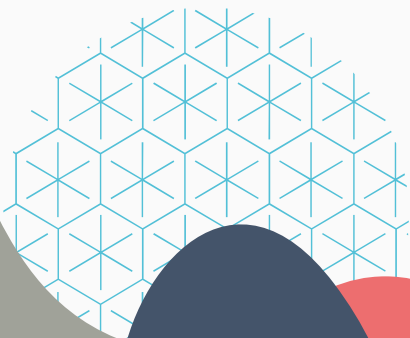
European
society for
paediatric
nephrology



Síndrome Nefrótica Congénita

Catarina Neves

Unidade de Nefrologia Pediátrica
Hospital Pediátrico de Coimbra
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal





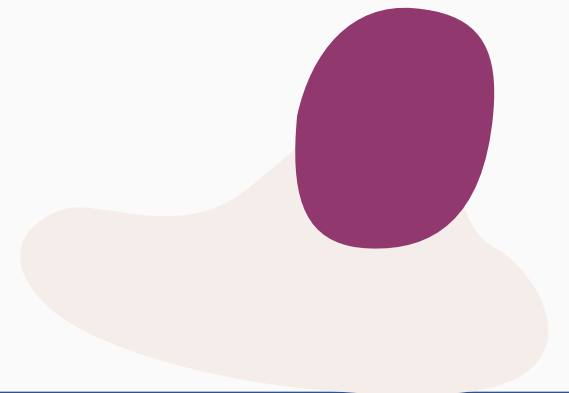
Declaração de conflito de interesses

Inexistência de conflito de interesses



Sumário

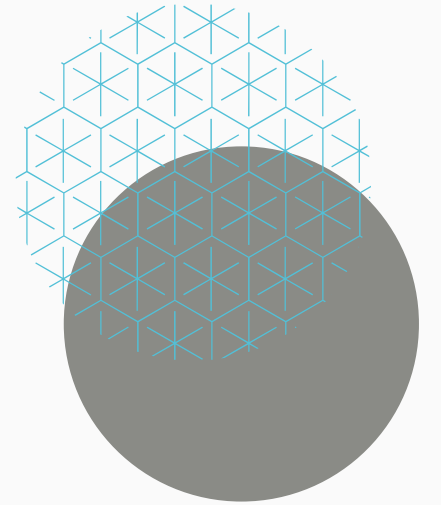
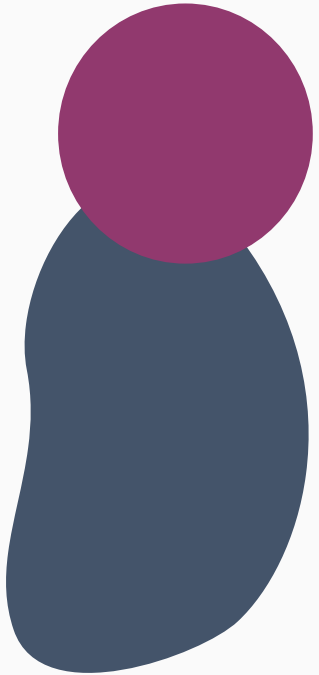
- Introdução
- Definições e etiologia
- Fisiopatologia
- História clínica e exame objetivo
- Exames complementares de diagnóstico
- Discussão diagnóstica
- Tratamento
- Seguimento
- Prognóstico
- Mensagens finais





01

Introdução





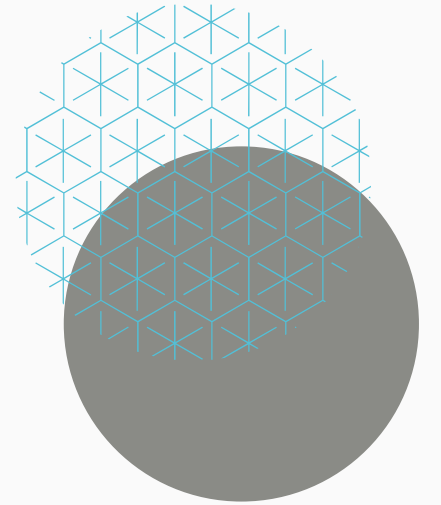
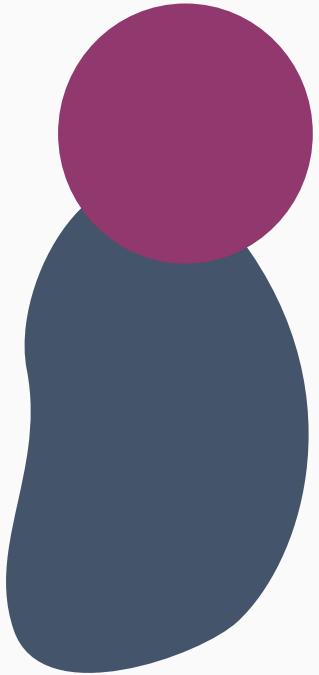
Introdução

- A síndrome nefrótica congênita (SNC) é uma das mais desafiantes patologias do âmbito da Nefrologia Pediátrica
- Elevada morbidade e mortalidade
- A sobrevivência melhorou com o advento do TR e de abordagens não cirúrgicas mais conservadoras com resultados semelhantes



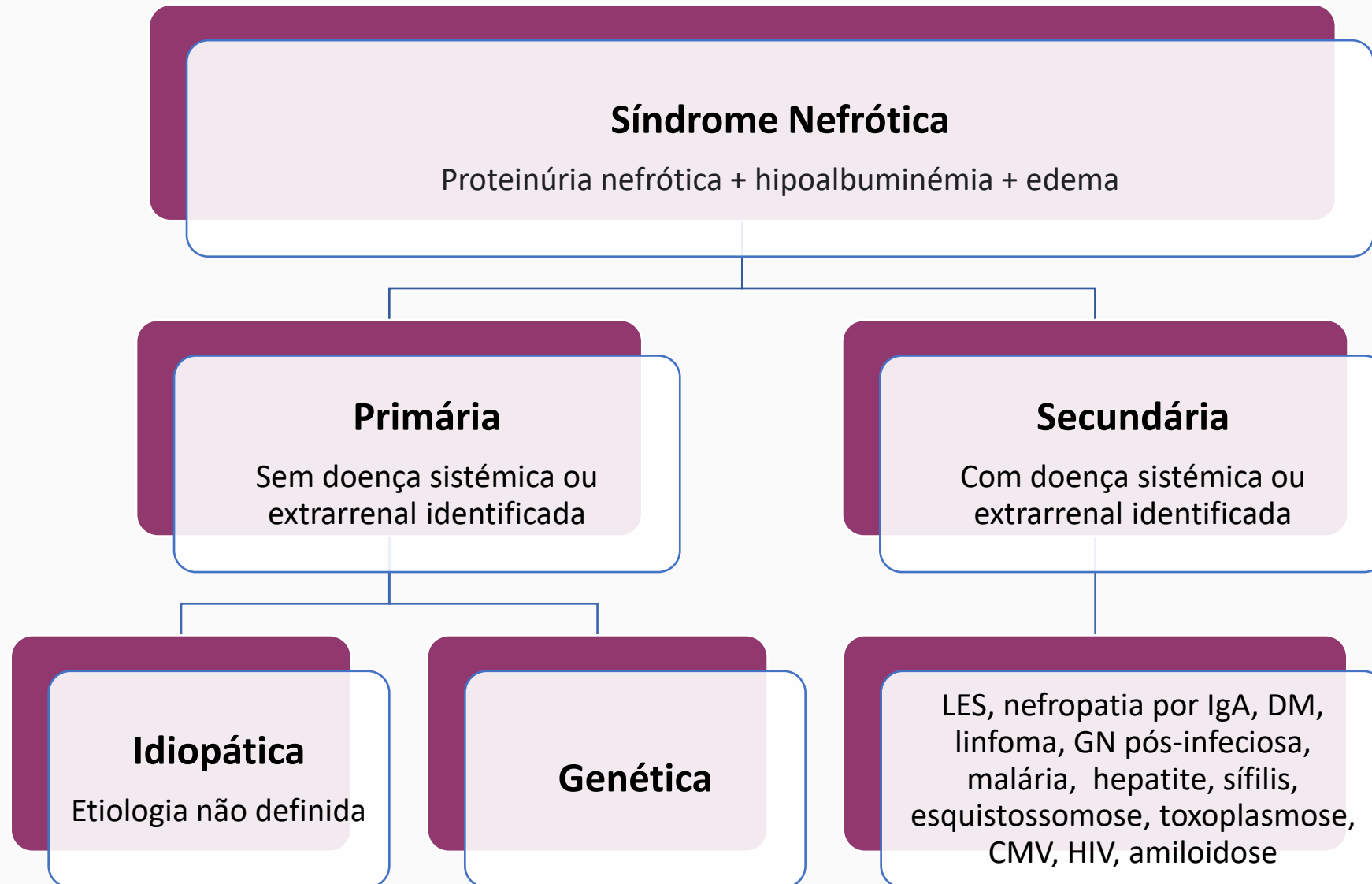
02

Definições e Etiologia



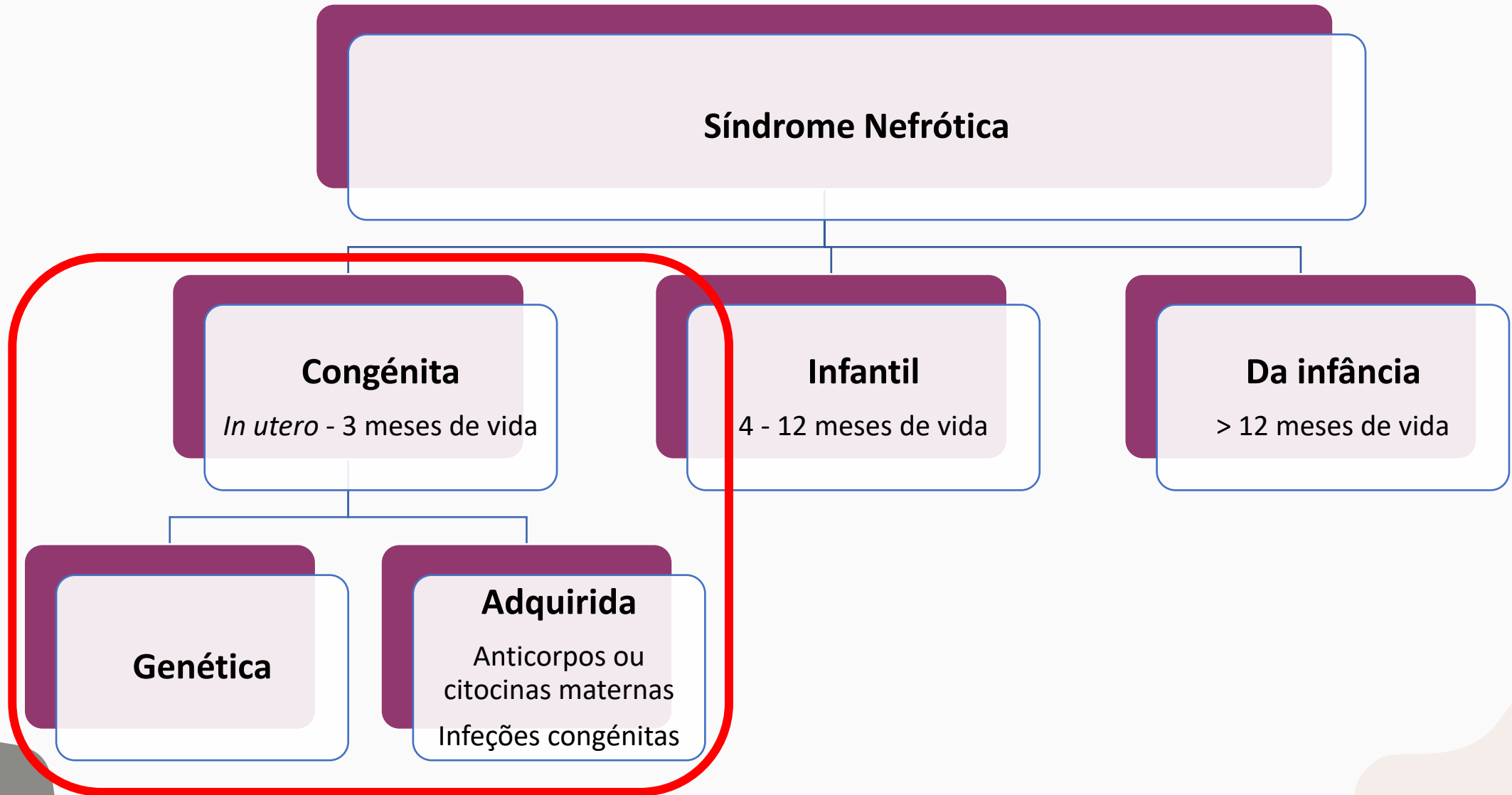


Definições





Definições





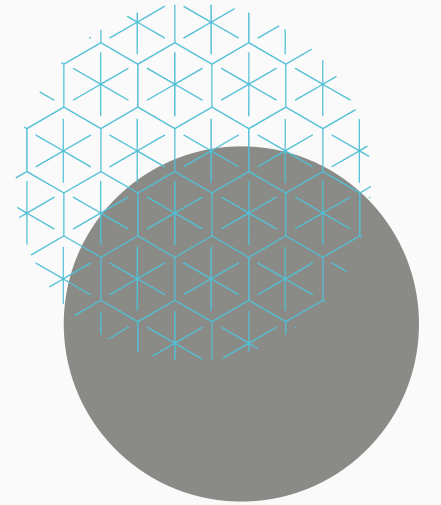
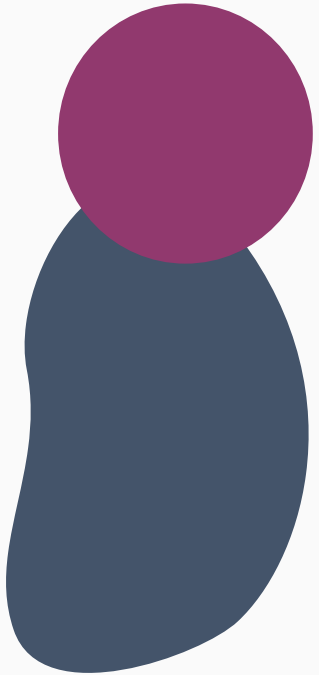
Etiologia

Etiologias da Síndrome Nefrótica Congénita		
Primária (Genética)	Mutação genética suspeita ou identificada	Tipo Finlandês
		Síndrome de Denys-Drash
		Síndrome de Frasier
		Síndrome WAGR
		Síndrome de Galloway Mowat
		GEFS primária ou secundária
	Transmissão transplacentar (muito raro)	Síndrome nefrótica fetal devido a anticorpos ou citocinas maternas (ex.: LES)
Secundária (Adquirida)	Infecção congénita	<i>Treponema pallidum</i> (sífilis)
		<i>Toxoplasma gondii</i> (toxoplasmose)
		Citomegalovírus
		Vírus da hepatite B
		Vírus da rubéola



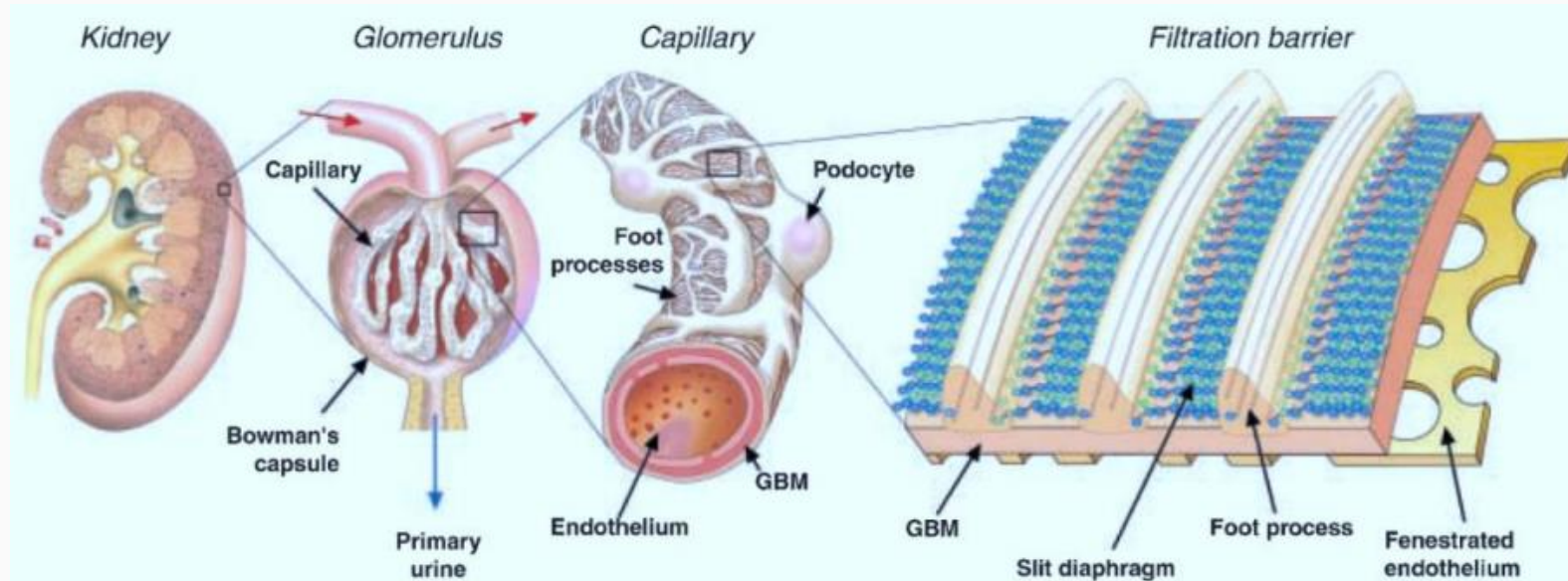
03

Fisiopatologia





Fisiopatologia



Resulta de distúrbios herdados ou adquiridos do podócito e/ou da MBG

Proteinúria



Fisiopatologia

Perda de minerais e vitaminas → malnutrição

Proteinúria

Hipoalbuminémia

Edema

Perda da globulina de ligação à tiroide

Perda de fatores do complemento e imunoglobulinas

Perda de fatores anticoagulantes

Aumento da síntese de lipoproteínas

Hipotiroidismo

Infeções

Trombose

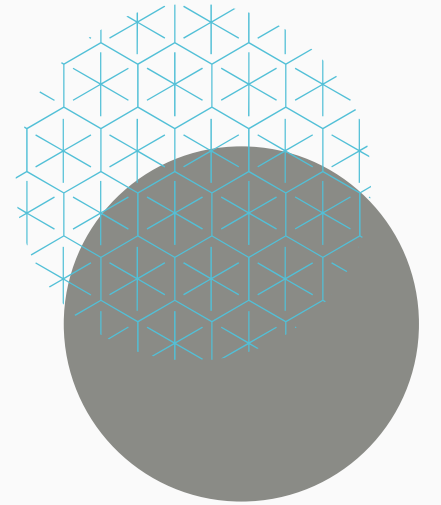
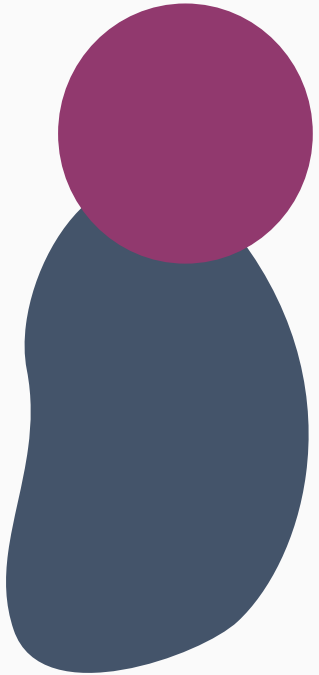
↑ agregação plaquetar

Hiperlipidemia



04

História clínica e Exame objetivo





História clínica

- História da doença atual
 - Edema
 - Má progressão ponderal
 - Episódios febris recorrentes
 - Dor/desconforto abdominal
 - Astenia



História clínica

- História pré e perinatal
 - TN pré-natal aumentada
 - Aumento da alfa-fetoproteína no líquido amniótico
 - Oligohidrâminos
 - Prematuridade
 - Peso da placenta >25% do peso do RN
 - Edema pré-natal, ao nascimento ou no período neonatal precoce



História clínica

- História familiar

- Consanguinidade
- Etnia
- Morte infantil precoce
- História de SNC
- Doenças renais identificadas na infância
- Doenças neurológicas identificadas na infância



Exame objetivo

■ Somatometria

- Peso
- Comprimento ou estatura
- Perímetro craniano (<2A)
- IMC
- Velocidade de crescimento anual

■ TA

■ Edema

- Derrame pericárdico
- Derrame pleural
- Ascite



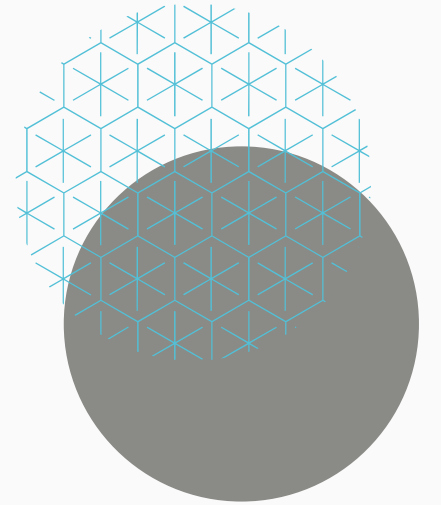
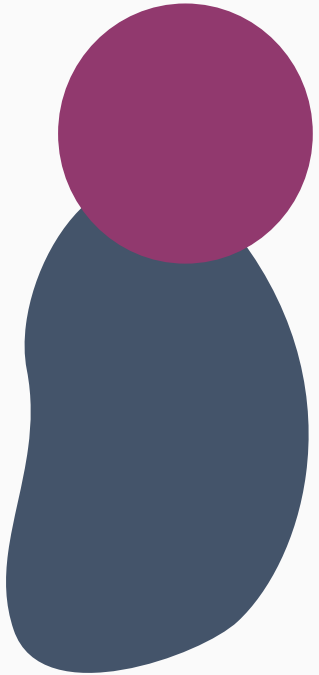
EO alargado de acordo com a clínica

- Avaliação de características dismórficas ou anomalias esqueléticas
- Exame genital
- Exame oftalmológico
- Teste de audição
- Exame neurológico completo



05

**Exames
complementares
de diagnóstico**





ECDs

- Pré-natais

- Alfa-fetoproteína sérica materna elevada

- Urina

- Proteinúria nefrótica
- Hematúria
- Leucocitúria (UC negativa)
- Na baixo e K alta → depleção de volume



ECDs

■ Sangue

- Hemograma (normal/anemia)
- Ureia, creatinina (normais)
- Ionograma completo
- Proteínas totais, albumina (baixa)
- Glicémia, ficha lipídica (alterada)
- 25OH-Vitamina D3, FA, PTH
- TSH normal → alta; T4 livre baixa
- IgG



ECDs

■ Sangue

➤ Serologias

- ✓ Sífilis
- ✓ Toxoplasmose
- ✓ CMV
- ✓ Rubéola
- ✓ Sarampo
- ✓ VHB
- ✓ VHC
- ✓ VIH
- ✓ VHS1
- ✓ VHS2
- ✓ VVZ
- ✓ *Bordetella pertussis*
- ✓ Malária



ECDs

■ Ecografia renal, abdominal e torácica

- Rins normais ou aumentados, córtex renal hiperecogénico
- Ascite, derrame pleural
- Trombose

■ Ecocardiograma

- Derrame pericárdico
- Massa ventricular esquerda aumentada



ECDs

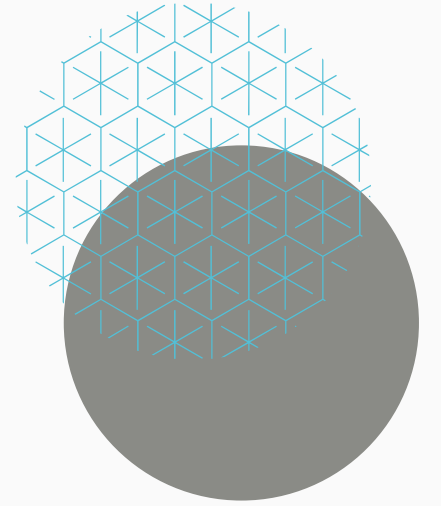
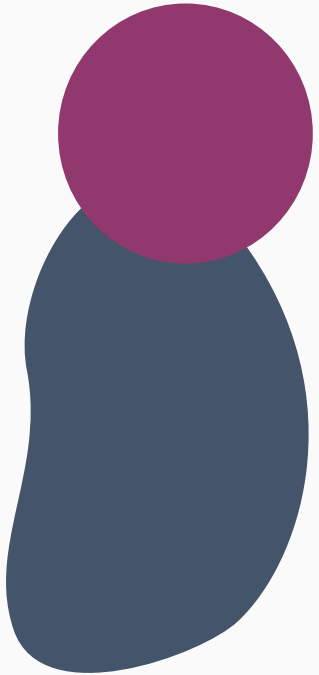
■ Teste genético

- *Gold-standard* para o diagnóstico
- Mutações relacionadas com SNC (detetam 80% das alterações)
 - ✓ NPHS1 (++) – codifica a proteína nefrina
 - ✓ NPHS2 – codifica a proteína podocina
 - ✓ WT1 – codifica a proteína 1 do tumor de Wilms
 - ✓ PLCE1 – codifica a proteína 1-fosfatidilinositol 4,5-bifosfato fosfodiesterase ϵ 1
 - ✓ LAMB2 – codifica a subunidade β 2 da laminina



06

Discussão diagnóstica





Discussão diagnóstica

Apresentação como SNC

Clínica inicial e avaliação analítica

Serologias e teste genético

SNC de
causa
infeciosa

Tratar com agentes antimicrobianos específicos

SNC de causa
genética
presumida

Se excluídas causas infecciosas e a história familiar não sugerir nefropatia membranosa congénita, tratar como SNC de causa genética, enquanto se aguarda o resultado do teste genético

SNC de causa
não genética
ou infecciosa

Se excluídas causas infecciosas e genéticas, considerar biópsia renal e um ensaio com terapêutica imunossupressora



Se identificada causa infecciosa?

Apresentação como SNC

Clínica inicial e avaliação analítica

Serologias e teste genético

SNC de
causa
infecciosa

Tratar com agentes antimicrobianos específicos

SNC de causa
genética
presumida

Se excluídas causas infecciosas e a história familiar não sugerir nefropatia membranosa congénita, tratar como SNC de causa genética, enquanto se aguarda o resultado do teste genético

SNC de causa
não genética
ou infecciosa

Se excluídas causas infecciosas e genéticas, considerar biópsia renal e um ensaio com terapêutica imunossupressora



Causas infecciosas de SNC

■ Sífilis congénita

➤ Apresentação

- ✓ Febre
- ✓ Anemia
- ✓ Rinite persistente
- ✓ Hepatite
- ✓ Hepatoesplenomegalia
- ✓ Neurosífilis
- ✓ Descamação
- ✓ Manchas eritematosas com bolhas superficiais

➤ Proteinúria ligeira →

- ✓ SNC
- ✓ Hematúria
- ✓ LRA

➤ Diagnóstico:

- ✓ Ac anti-Treponema Pallidum
- ✓ Ensaio de hemaglutinação do T. Pallidum

➤ Bom prognóstico sob penicilina G benzatinica

- ✓ 50.000U/Kg im 24/24h 10-15 dias



Causas infecciosas de SNC

■ Toxoplasmose congénita

➤ Apresentação

- ✓ Assintomática (rastreamento grávida positivo ou inconclusivo)
- ✓ Sintomática: RCIU, microcefalia, calcificações intracranianas, hidrocefalia, corioretinite, hepatomegalia, petéquias

➤ Causa de SNC

➤ Bom prognóstico com desaparecimento da proteinúria sob:

- ✓ Pirimetamina (2 mg/kg/dia id 2 dias → 1mg/kg/dia id 6M → 1mg/kg/dia 3x/semana 6M).
- ✓ Sulfadiazina (100 mg/kg/dia 2id 6-12M)
- ✓ Ácido fólico (5-10mg 3 vezes/semana, até uma semana após interrupção da terapêutica com pirimetamina e sulfadiazina)



Causas infecciosas de SNC

■ Infecção congénita a CMV

➤ Apresentação

- ✓ Anemia
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Convulsões
- ✓ Paraplegia
- ✓ Surdez neurosensorial
- ✓ Infecção pulmonar
- ✓ Infecção cutânea

➤ Causa de SNC

➤ Diagnóstico

- ✓ PCR DNA viral na urina ou saliva

➤ Resposta clínica excelente após:

- ✓ Ganciclovir ev 6mg/kg/dose 12/12h
15-21 dias

→ valganciclovir oral
15mg/kg/dose 12/12h 6 semanas



Discussão diagnóstica

Apresentação como SNC

Clínica inicial e avaliação analítica

Serologias e teste genético

SNC de
causa
infeciosa

Tratar com agentes antimicrobianos específicos

SNC de causa
genética
presumida

Se excluídas causas infecciosas e a história familiar não sugerir nefropatia membranosa congênita, tratar como SNC de causa genética, enquanto se aguarda o resultado do teste genético

SNC de causa
não genética
ou infecciosa

Se excluídas causas infecciosas e genéticas, considerar biópsia renal e um ensaio com terapêutica imunossupressora



SNC tipo finlandês

- Causa mais comum de SNC
- Mutação gene NPHS1 (cr19) (AR)
 - codifica a proteína nefrina
 - uma das proteínas estruturais que formam a barreira de filtração glomerular
- NPHS1 expresso exclusivamente no podócito renal
 - não existem manifestações extrarrenais
- Incidência SNC: 0,5-3/100.000 nados vivos
 - Na Finlândia: 1/8.200 nados vivos



Outras causas de SNC genético

- Síndrome de Denys-Drash
 - Pseudo-hermafroditismo masculino
 - SNC → rápida progressão para DRC terminal
 - Tumor de Wilms → nefrectomia bilateral precoce



Outras causas de SNC genético

■ Síndrome de Frasier

- Pseudo-hermafroditismo masculino
- Glomerulopatia progressiva
 - ✓ Proteinúria habitualmente detetada entre os 2 e os 6 anos
 - ✓ Progressão para DRC terminal mais lenta que o síndrome de Denys-Drash
- Gonadoblastomas



Discussão diagnóstica

Apresentação como SNC

Clínica inicial e avaliação analítica

Serologias e teste genético

SNC de
causa
infeciosa

Tratar com agentes antimicrobianos específicos

SNC de causa
genética
presumida

Se excluídas causas infecciosas e a história familiar não sugerir nefropatia membranosa congénita, tratar como SNC de causa genética, enquanto se aguarda o resultado do teste genético

SNC de causa
não genética
ou infecciosa

Se excluídas causas infecciosas e genéticas, considerar biópsia renal e um ensaio com terapêutica imunossupressora



Biópsia renal - Histopatologia

- Doença de lesão mínima
- Glomerulosclerose focal e segmentar
- Tipo Finlandês
- Esclerose mesangial difusa
- Glomerulopatia membranosa



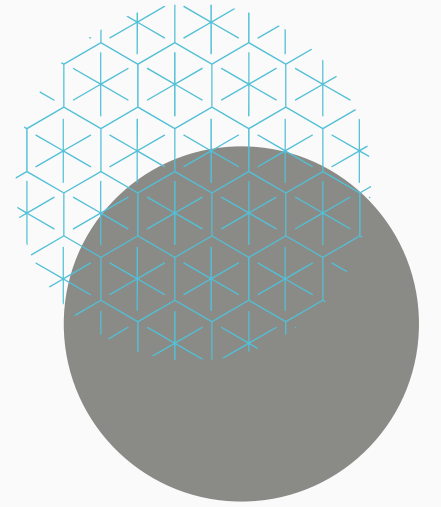
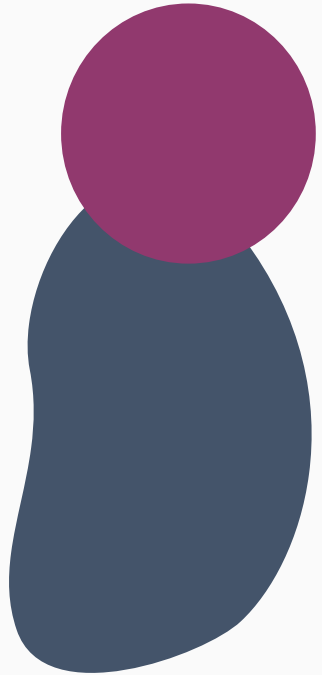
ECDs específicos de acordo com a clínica

- Avaliação formal do desenvolvimento
- RM CE
- C3, C4, ANA, anti-dsDNA, ANCA (doença autoimune materna)
- Aminoácidos (acidúria glutárica tipo I ou doença de armazenamento do ácido siálico)
- Níveis de mercúrio (envenenamento por mercúrio)



07

Tratamento





Tratamento

■ Objetivos

- Controlo do edema
- Prevenir e tratar complicações
- Nutrição ideal para otimizar o crescimento
- Preservar todos os acessos vasculares centrais ou periféricos para eventuais futuros acessos de diálise
- Minimizar as hospitalizações e melhorar a qualidade de vida

■ Transplante renal

- Único tratamento curativo



Tratamento

■ Nutrição

- Devem ser seguidos por nutricionista
- Dieta hipercalórica (130Kcal/kg/dia) e hiperproteica (3-4g/kg/dia)
 - ✓ Inicialmente LM ou LA
 - ✓ Suplementação proteica: à base de caseína
 - ✓ Suplementação lipídica: mistura de óleo de colza e óleo de girassol
- Dieta pobre em sal e potássio
 - ✓ <0,5g/dia 0-6M
 - ✓ <1g/dia 7-12M
 - ✓ <2g/dia 1-3A
 - ✓ <3g/dia >3A



Tratamento

■ Nutrição

➤ Suplementação vitamínica e sais:

- ✓ Vitamina D3 (400UI/dia)
- ✓ Magnésio (50mg/dia)
- ✓ Cálcio (500-1000mg/dia → 250-500mg/dia)

➤ Ingestão hídrica diária: 100-130ml/kg nos pequenos lactentes → ↓ com a idade

- ✓ Evitar líquidos endovenosos

➤ Se necessária maior restrição de líquidos (hiponatremia ou edema grave)

- ✓ Não deve comprometer a ingestão calórica
- ✓ Preferir fórmulas hipercalóricas concentradas



Tratamento

■ Administração de albumina

- Não dependente dos níveis de albumina sérica
- De acordo com:
 - ✓ Indicadores clínicos de hipovolémia: oligúria, LRA, TRC aumentado, taquicardia, hipotensão, desconforto abdominal
 - ✓ Anasarca, ascite, sépsis, eventos trombóticos
- Albumina 20% 1-4g/kg/dia + furosemido 0,5-2mg/kg bólus no final
- Se estável, considerar programas de administração domiciliária



Tratamento

■ Diuréticos

➤ Apenas se:

- ✓ Sobrecarga de volume intravascular (boa perfusão periférica, HTA + edema) +
- ✓ Função renal preservada

➤ Risco de agravar a hipovolémia e de promover trombose

➤ Instável: furosemido 0,5-2mg/kg perfusão ev 5-30min até 6x/dia (máximo 10mg/kg/dia)

➤ Estável: furosemido 2-5mg/kg/dia oral + diurético tiazidico ou diurético poupador de potássio (amiloride)

➤ Adequada monitorização: volémia, TA, diurese, eletrólitos e TFG



Tratamento

■ iECA ou ARA

➤ Dilatação preferencial da arteríola eferente → ↓ perda glomerular de proteínas

➤ Iniciar > 4 semanas de vida

➤ Captopril (++) : < semi-vida

✓ <3M: 0,01–0,5 mg/kg/dose → máx. 2 mg/kg/dia

✓ >3M: 0,15–3 mg/kg/dose → máx. 6 mg/kg/dia

→ ramipril 0,1-0,2 mg/kg id ou candesartan 0,2-0,2 mg/kg id

➤ Monitorização: proteinúria, débito urinário, creatinina e potássio séricos

Não associar iECA e ARA



Tratamento

■ Inibidores das prostaglandinas

- Supressão da produção de renina no aparelho justaglomerular → ↓ perfusão renal e da pressão intraglomerular → ↓ perda renal de proteínas
- Iniciar > 4 semanas de vida
- Indometacina (++) : < efeitos secundários
 - ✓ 0,5 mg/kg/dia → máx. 3 mg/kg/dia
- STOP: Ausência de melhoria após 2-4 semanas ou DRC estadio 4-5
- Adjuvante: bloqueadores H2 ou IBP

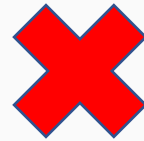
STOP diuréticos, iECA, ARA ou AINEs se vômitos ou diarreia



Tratamento

■ Profilaxia e tratamento de infeções

➤ Antibióticos profiláticos



→ Não ↓ complicações infecciosas

➤ Se suspeita clínica de infeção



→ Tratar agressivamente com antibióticos empíricos até resultados das culturas

➤ Infusões de IgG

✓ Não usar por rotina



✓ Usar se níveis séricos de IgG baixos + infeções recorrentes ou graves





Tratamento

■ Profilaxia e tratamento de infeções

➤ PNV atualizado incluindo

- ✓ Hib
- ✓ Pneumococo 13 e/ou 23 valente
- ✓ Meningococo B, C e ACWY
- ✓ Varicela
- ✓ Influenza anual

➤ Se não vacinados para a varicela e expostos a casos

- ✓ IgG ev específica para VVZ profilática ou
- ✓ Aciclovir oral 10mg/kg 4id 5-7dias
- ✓ Começar até 7-10 dias após exposição

➤ Se infeção a varicela

- ✓ Aciclovir ev alta dose 7-10 dias



Tratamento

■ Prevenção de trombose

- SN: Proteinúria → desequilíbrio nos fatores da coagulação + dislipidémia → > agregação plaquetar

- Antigregação (AAS ou dipiridamol) ou anticoagulação (antitrombina III, heparina ou vitamina K) recomendadas em:
 - ✓ Estados de maior risco de trombose
 - Doença aguda
 - Risco de desidratação
 - Colocação de CVC
 - Trombocitose (>750.000/ml)
 - ✓ Doentes com trombose prévia



Tratamento

■ Prevenção de trombose

➤ Estatina recomendada se:

- ✓ Colesterol LDL persistentemente >160mg/dl
- ✓ Colesterol LDL persistentemente >130mg/dl + Outros fatores de risco CV
- ✓ Pravastatina (> 8 anos) oral 10mg id

■ Levotiroxina

- 6,25 – 12,5µg/dia → ajustar de acordo com os níveis de TSH
- Pode ser necessário manter após nefrectomia bilateral e/ou TR




Tratamento

- Corticóides ou outras terapêuticas imunossupressoras
 - Se ausência de mutação identificada
 - Biópsia renal: DLM ou GEFS
 - Semelhante ao SN idiopático da criança
 - Ciclosporina vs MMF



Tratamento

■ Nefrectomia e TSFR

➤ Não por rotina 

➤ Considerar em doentes com complicações graves 

- ✓ Má progressão estaturó-ponderal
- ✓ Dificuldade em manter a euvolemia apesar de tratamento conservador otimizado
- ✓ Dependência de infusões de albumina
- ✓ Episódios trombóticos
- ✓ Infecções repetidas



Tratamento

■ Nefrectomia e TSFR

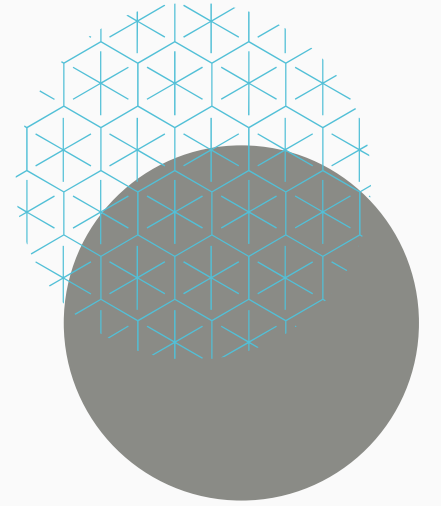
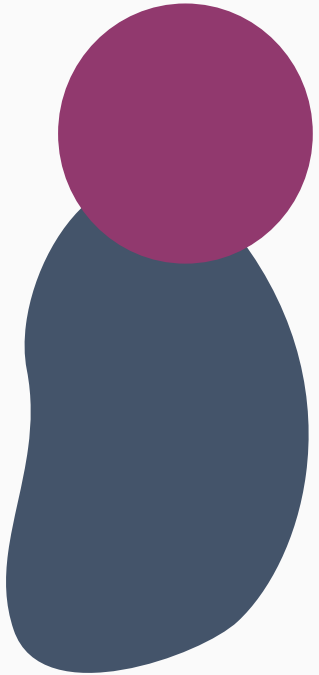
- Abordagem 1: nefrectomia unilateral → ↓ proteinúria → ↓ frequência das infusões de albumina
- Abordagem 2: se peso 7-9Kg: nefrectomia bilateral e início de DP → TR se peso >10Kg
- Abordagem 3: nefrectomia bilateral e TR preemptive

Se mutação WT1 →
nefrectomia bilateral precoce



08

Seguimiento





Seguimento

Avaliação	Frequência
Clínica	
<u>História clínica</u> (episódios febris, dor/desconforto abdominal, edema, fadiga, adesão à terapêutica)	Todas as consultas
<u>Exame físico</u> incluindo sinais de edema (ascite, derrame pleural ou pericárdico), tetania, exame esquelético e sinais extrarrenais	Todas as consultas
<u>Tensão arterial</u>	Todas as consultas
<u>Exame neurológico</u> completo e avaliação formal do desenvolvimento	Mensalmente nos primeiros 3 meses, anualmente posteriormente
<u>Somatometria</u> (comprimento ou estatura, peso, perímetro craniano <2 anos, IMC, velocidade de crescimento anual)	Mensalmente nos primeiros 3 meses, trimestralmente posteriormente



Seguimento

Avaliação	Frequência
Analítica	
Sangue: hemograma, ureia, creatinina, ionograma completo, proteínas totais, albumina, glicose e ficha lipídica	Mensalmente nos primeiros 3 meses, trimestralmente posteriormente ou sempre que apropriado
Taxa de filtração glomerular (fórmula de Schwartz)	Trimestralmente (mais frequente se DRC estadio ≥ 4)
Fosfatase alcalina, paratormona	Trimestralmente (mais frequente se DRC estadio ≥ 4)
25OH-vitamina D3	Semestralmente, anualmente após 12 meses de idade
TSH, T4 livre	Mensalmente nos primeiros 3 meses, trimestralmente posteriormente ou sempre que apropriado
IgG	Sempre que apropriado
Dieta	
Avaliação e aconselhamento por nutricionista (ex.: ingestão de calorias, sal, potássio e proteínas)	Mensalmente nos primeiros 12 meses, trimestralmente posteriormente

Adaptado de: Boyer O, Schaefer F, Haffner D, *et al.* Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17:277-289.



Seguimento

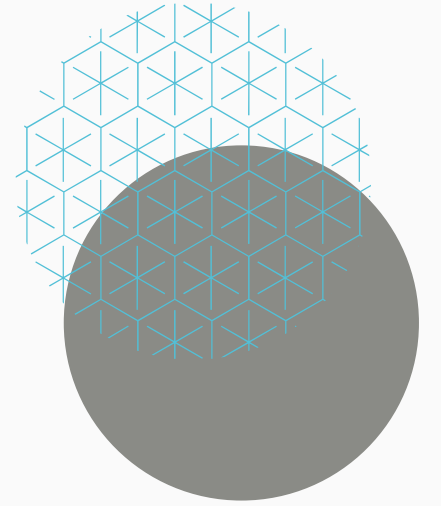
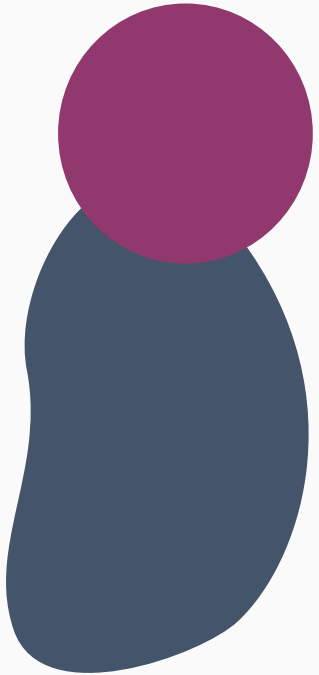
Avaliação	Frequência
Imagiológica	
Ecografia renal, abdominal e torácica (tamanho e ecogenicidade renal, ascite, derrame pleural ou pericárdico, trombose)	Trimestralmente nos primeiros 7 anos em crianças com mutação do gene WT1
Radiografia do joelho esquerdo (avaliação da mineralização)	Anualmente ou sempre que apropriado
Radiografia do punho da mão não dominante (idade óssea)	Anualmente ou sempre que apropriado em crianças com > 5 anos
Envolvimento extrarrenal	
Avaliação dependente da doença subjacente	Sempre que apropriado
Preparação para TSFR	
Referenciação para centro de diálise e/ou TR (colocação de cateter de DP ou CVC ou realização de fístula arteriovenosa e TR)	Cerca dos 6 meses de vida e nunca depois de TFG < 30ml/min/1,73m ²
Aconselhamento genético (DPN e/ou pré-implantação)	Famílias com história de SNC ou sinais pré-natais de SNC

Adaptado de: Boyer O, Schaefer F, Haffner D, *et al.* Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17:277-289.



09

Prognóstico





Prognóstico

- SNC tipo Finlandês

- Doença renal progressiva → DRC terminal aos 2-3 anos de vida

- Depende:

- ✓ Gene mutado (NPHS1 vs NPHS2)

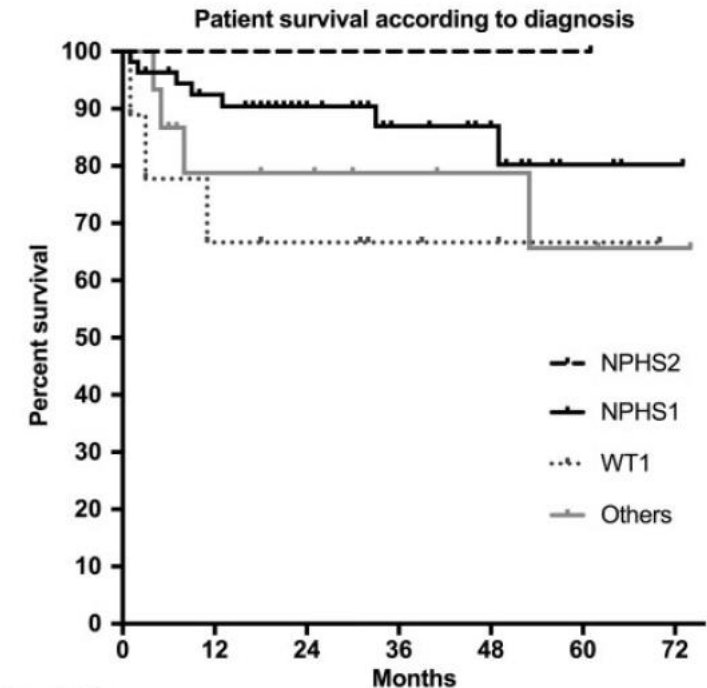
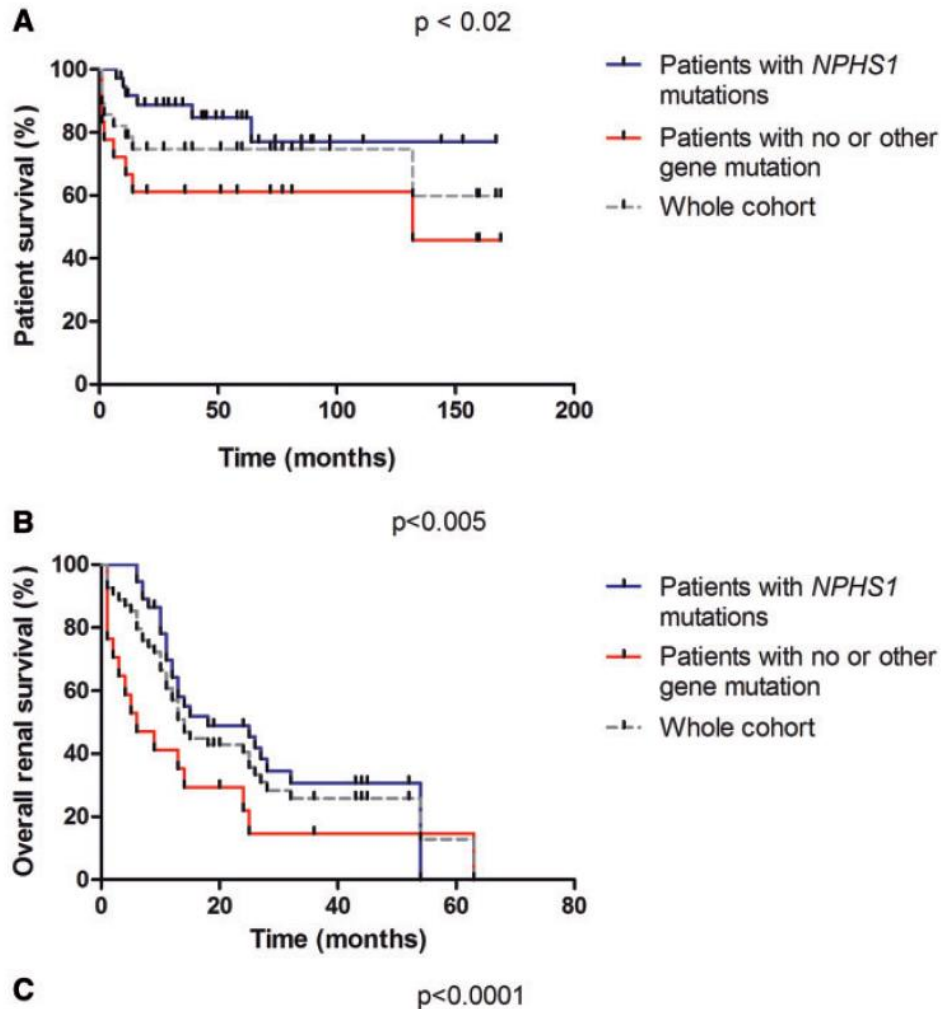
- ✓ Etnia

- ✓ Sexo (masculino)

- Baixa recorrência pós-TR



Prognóstico



Number at risk:							
	0	12	24	36	48	60	72
NPHS2	1	1	1	1	1	1	0
NPHS1	55	45	32	19	15	4	1
WT1	9	6	5	3	2	1	0
Others	15	10	9	7	6	5	0

Bérody S, Heidet L, Gribouval O, *et al.* Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:458–467.

Dufek S, Holta T, Trautmann A, *et al.* Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1369–1377.



Prognóstico

Table 2. Outcome depending on the genetic background

	'Mild' <i>NPHS1</i> mutations	'Severe' <i>NPHS1</i> mutations	P	Other gene mutations	No identified mutation	All <i>NPHS1</i> mutations	No or other gene mutation	P
Number of patients	27	10		10	8	37	18	
Males/females	16/11	4/6	0.46	6/4	3/5	20/17	9/9	1.00
Median age at Dx in days (range)	19 (0–390)	12.5 (0–61)	0.52	11 (1–210)	25.5 (0–45)	16 (0–390)	17.5 (0–210)	0.39
Number (percentage) of ESKD	17/27 (63)	8/10 (80)	0.45	8/10 (80)	6/8 (75)	25/37 (68)	14/18 (78)	0.53
Median age at ESKD in months (range)	12 (6–26)	26 (6–54)	0.20	3.5 (0–63)	3 (1–45)	13 (6–54)	3.5 (0–63)	<0.005
Number (percentage) of death	4/27 (15)	2/10 (20)	0.65	4/10 (40)	3/8 (38)	6/37 (16)	7/18 (39)	0.09
Median age at death in months (range)	27.5 (7–64)	10.5 (10–11)	0.33	4 (1–11)	1 (1–14)	13.5 (7–64)	4.0 (1–14)	<0.02
Number (percentage) of albumin withdrawal	7/27 (26)	1/10 (10)	0.40	1/10 (10)	1/8 (13)	8/37 (22)	2/18 (11)	0.47

Dx, diagnosis. Significant values ($P < 0.05$) are indicated in bold.



Prognóstico

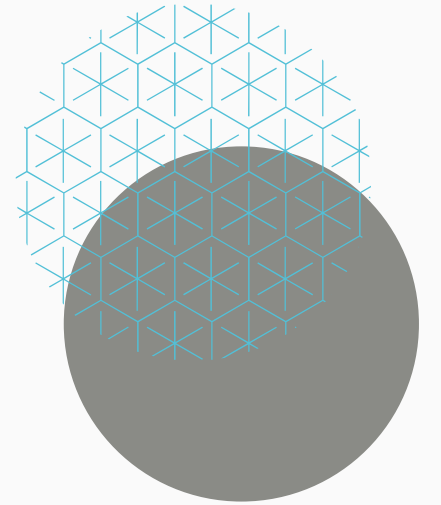
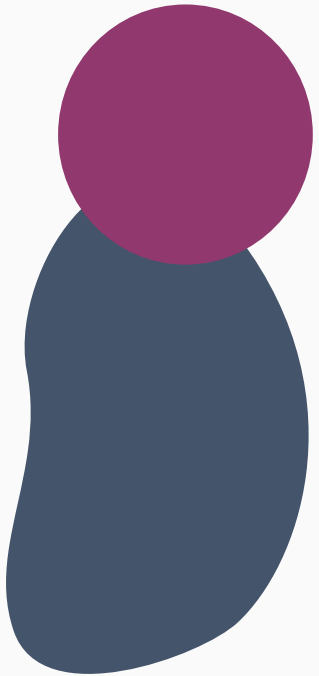
Table 1. Comparison of children with *NPHSI* and follow-up >1 year: bilateral nephrectomies versus conservative management

Parameters	B/l nephrectomies <i>n</i> = 25	Conservative management <i>n</i> = 17	P-value
Gestational age (weeks)	37 (34–38)	36 (35–38)	0.85
Birth weight (g)	2498 (2170–2891)	2510 (2468–2853)	0.64
Parameters at presentation			
Age (days)	2 (1–7)	29 (7–51)	0.01
Creatinine (μmol/L)	20 (16–40)	20 (9–26)	0.27
Albumin (g/L)	8 (7–12)	10 (7–11)	0.29
ACEis	7 (28)	16 (94)	<0.001
Maintenance dialysis	25 (100)	6 (35)	<0.001
Age at start (months)	8 (7–13)	25 (20–31)	0.001
Complications			
Peritonitis	8 (32)	2 (13)	0.16
Central line infections	12 (48)	8 (47)	0.95
Septic episodes	13 (54)	9 (53)	0.94
Thrombus formation	4 (16)	2 (12)	0.70
Transplantation	20 (80)	4 (24)	<0.001
Living related donor	12	0	
Age at Tx (months)	17 (12–24)	33 (27–45)	0.005
Time on dialysis before Tx (months)	6 (4–10)	11 (4–25)	0.31
Weight SDS/height SDS			
12 months	−0.69/−0.47	−1.49/−1.15	0.04/0.29
18 months	−1.27/−1.38	−1.00/−0.75	0.71/0.70
24 months	−1.65/−1.60	−1.43/−1.32	0.98/0.58
3 years	−1.19/−1.38	−2.17/−1.33	0.19/1.00
Survival (%)	24 (96)	15 (88)	0.34
Time of follow-up (months)	35 (22–49)	33 (22–54)	0.87



10

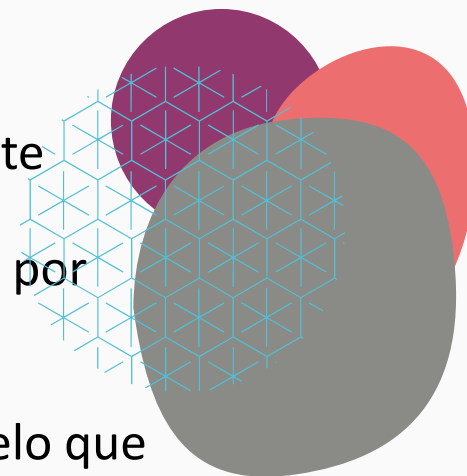
Mensagens finais





Mensagens finais

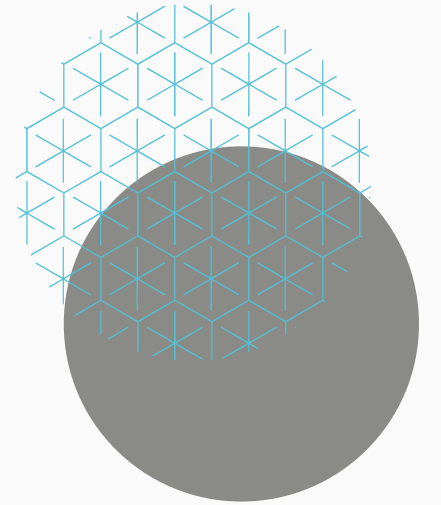
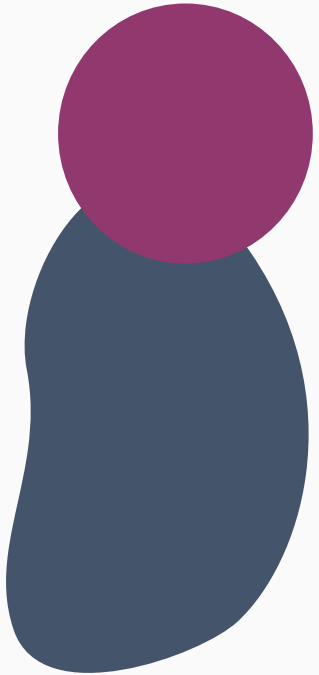
- SNC é definido pela presença de proteinúria nefrótica, hipoalbuminémia e edema *in utero* ou nos 3 primeiros meses de vida
- Divide-se essencialmente em etiologia genética, infecciosa ou outra
- Os casos com causas infecciosas devem ser tratados adequada e precocemente
- Necessário seguimento precoce em centro terciário de Nefrologia Pediátrica por equipa multidisciplinar
- Cada mutação dá informação limitada no que diz respeito ao prognóstico, pelo que não deve influenciar as decisões terapêuticas
- O tratamento de suporte (nutrição, líquidos, albumina) e a prevenção e tratamento das complicações são essenciais
- Vários estudos demonstram ausência de diferenças no prognóstico de doentes tratados com nefrectomia bilateral + TSFR ou tratamento não-cirúrgico conservador





11

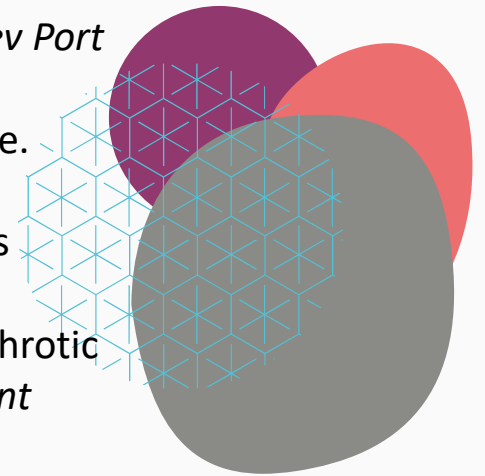
Bibliografia





Bibliografia

- Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer W. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:57-70.
- Aksoy GK, Koyun M, Çomak E, Akman S. Early or Late Transplantation in Congenital Nephrotic Syndrome: Which is Effective for Optimal Growth? *Transplant Proc.* 2019;51:2283-2288.
- Araújo AR, Faria MS, Mota C, *et al.* Síndrome Nefrótico Congénito do tipo Finlandês (NPHS1). *Rev Port Nefrol Hipert.* 2004;18:179-186.
- Bérody S, Heidet L, Gribouval O, *et al.* Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:458–467.
- Boyer O, Schaefer F, Haffner D, *et al.* Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17:277-289.
- Constantinescu AR, Mattoo TK, Smoyer WE, *et al.* Clinical presentation and management of nephrotic syndrome in the first year of life: A report from the Pediatric Nephrology Research Consortium. *Front Pediatr.* 2022 Sep 14;10:988945.
- Dufek S, Holttä T, Trautmann A, *et al.* Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1369–1377.
- Jain JB; Chauhan S. Congenital Nephrotic Syndrome. 2022.
- Phadke K, Goodyer P, Bitzan M. Manual of Pediatric Nephrology. 2014.
- Reynolds BC, Oswald RJA. Diagnostic and Management Challenges in Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatric Health Med Ther.* 2019;10:157-167.
- Sharief SN, Hefni NA, Alzahrani WA, *et al.* Genetics of congenital and infantile nephrotic syndrome. *World J Pediatr.* 2019;15:198-203.





SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa

17 e 24 de Fevereiro de 2023



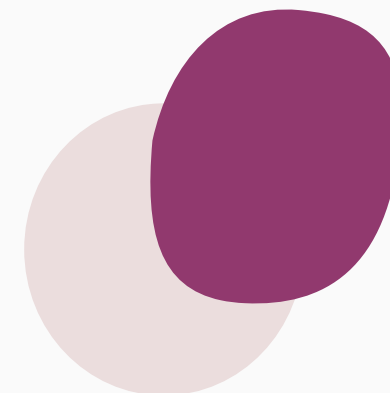
European
society for
paediatric
nephrology



Obrigada pela vossa atenção

Catarina Neves

Unidade de Nefrologia Pediátrica
Hospital Pediátrico de Coimbra
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal



Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor

Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor



SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa



European
society for
paediatric
nephrology



IPNA

International Pediatric Nephrology Association

17 e 24 de Fevereiro de 2023



SPP
SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE PEDIATRIA

Nephrotic syndrome: diagnosis, management, treatment of first episode and relapses

Rute Baeta Baptista

Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

rute.baeta.baptista@gmail.com



SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa



European
society for
paediatric
nephrology



IPNA

International Pediatric Nephrology Association

17 e 24 de Fevereiro de 2023



Síndrome Nefrótica: diagnóstico, abordagem, tratamento do episódio inaugural e recaídas

Rute Baeta Baptista

Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

rute.baeta.baptista@gmail.com



Declaração de conflito de interesses

Sem nada a declarar



- **DLM** doença de lesões mínimas
- **DRC** doença renal crónica
- **EV** endovenosa
- **GESF** glomeruloesclerose segmentar e focal
- **GN** glomerulonefrite
- **GNM** glomerulopatia membranosa
- **GNMP** glomerulonefrite membranoproliferativa
- **GNPE** glomerulonefrite pós estreptocócica
- **HTA** hipertensão
- **ITU** infeção do trato urinário
- **LES** lúpus eritematoso sistémico
- **LRA** lesão renal aguda
- **MetilPDN** metilprednisolona
- **N** normal/normais
- **PA** pressão arterial
- **PHS** púrpura de Henoch-Schönlein
- **PDN** prednisolona
- **Prot_u** proteinúria
- **Prot/Cr** razão proteínas/creatinina na urina
- **SN** síndrome nefrótica
- **SNI** síndrome nefrótica idiopática
- **SNCD** síndrome nefrótica corticodependente
- **SNCR** síndrome nefrótica corticorresistente
- **SNRF** síndrome nefrótica com recaídas frequentes
- **SNRI** síndrome nefrótica com recaídas infrequentes
- **TFG** taxa de filtração glomerular
- **Tb** tuberculose
- **TRC** tempo de repleenchimento capilar




Pediatric Nephrology

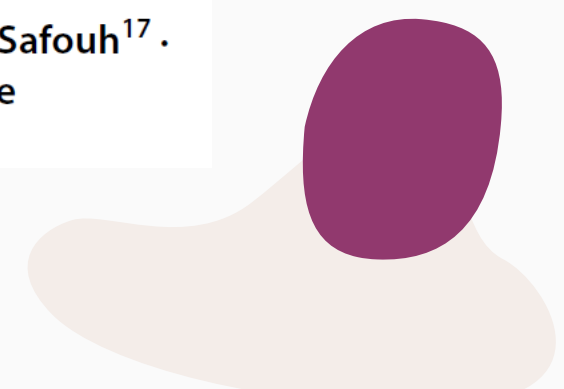
<https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3>

GUIDELINES



IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

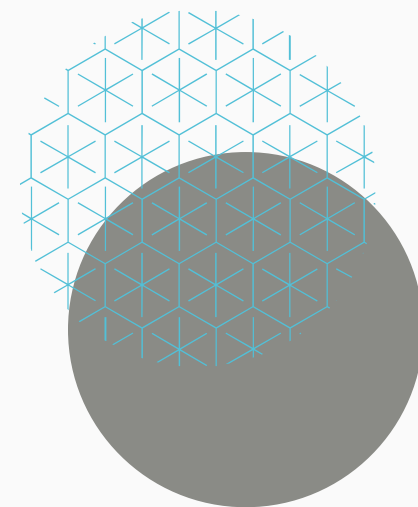
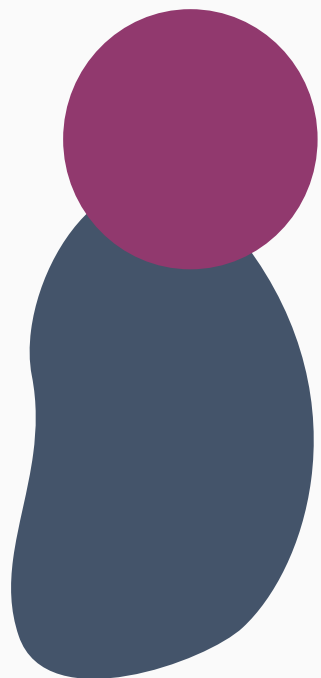
Agnes Trautmann¹ · Olivia Boyer² · Elisabeth Hodson³ · Arvind Bagga⁴ · Debbie S. Gipson⁵ · Susan Samuel⁶ · Jack Wetzels⁷ · Khalid Alhasan⁸ · Sushmita Banerjee⁹ · Rajendra Bhimma¹⁰ · Melvin Bonilla-Felix¹¹ · Francisco Cano¹² · Martin Christian¹³ · Deirdre Hahn¹⁴ · Hee Gyung Kang¹⁵ · Koichi Nakanishi¹⁶ · Hesham Safouh¹⁷ · Howard Trachtman¹⁸ · Hong Xu¹⁹ · Wendy Cook²⁰ · Marina Vivarelli²¹ · Dieter Haffner²²  · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association





01

Definição





Síndrome Nefrótica - Definição

Proteinúria nefrótica

Razão proteínas/creatinina > 2 mg/mg (200 ng/mmol) Ou

Proteínas > 40 mg/m²/hora ou > 1000 mg/m²/dia

(fita-teste: prot $\geq 3+$)



Hipoalbuminemia

(albumina < 3 g/dL ou 30 g/L)

ou

Edema

(se valor de albumina não disponível)



Métodos de avaliação da proteinúria

Métodos semi-quantitativos

Tira-teste e Urina II

Negativa (0 - 15 mg/dL)

Traço (15 - 30 mg/dL)

1+ (30 - 100 mg/dL)

2+ (100 - 300 mg/dL)

3+ (300 - 1000 mg/dL)

4+ (≥ 1000 mg/dL)

Normal

Significativa

Nefrótica

Métodos quantitativos

Amostra ocasional (se possível 1ª manhã)

Razão proteínas/creatinina

Normal $< 0,2$ mg/mg ($< 0,5$ se idade < 2 anos)

Significativa 0,2-2,0 mg/mg

Nefrótica $> 2,0$ mg/mg

Amostra 12h noite ou 24 horas

Proteínas em mg/m²/hora

Normal < 4 mg/m²/hora

Significativa 4-40 mg/m²/hora

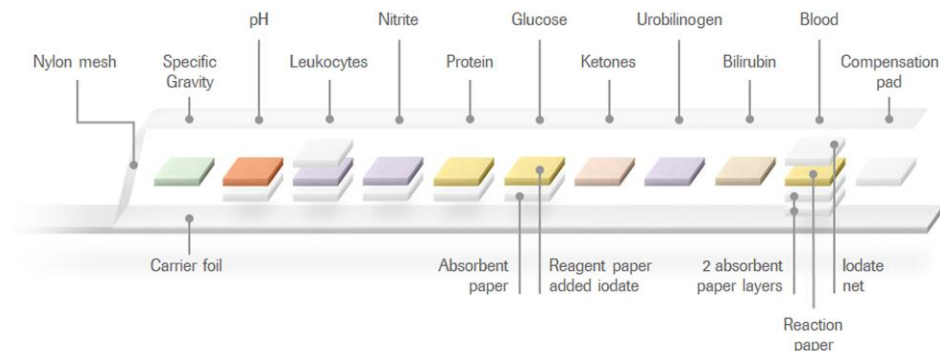
Nefrótica > 40 mg/m²/hora

Superfície corporal = $[\sqrt{(\text{peso kg} \times \text{altura cm})}] / 60$

<https://www.pediatriconcall.com/calculators/body-surface-area-bsa-calculator>



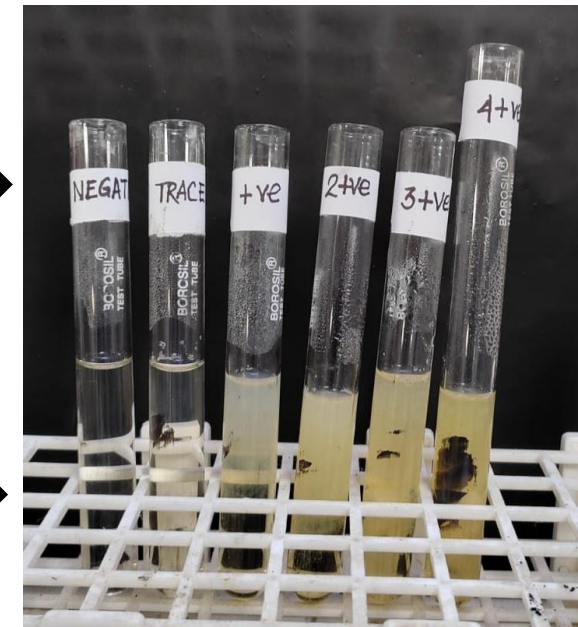
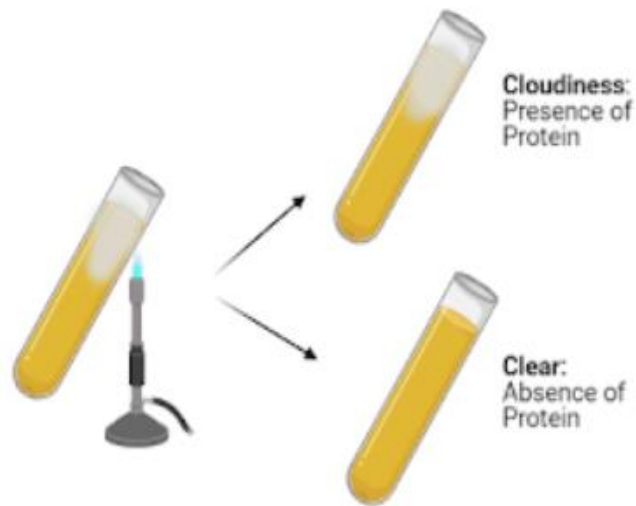
Tira-teste (rastreio da proteinúria)





Teste de coagulação de proteínas na urina

- Teste de coagulação de proteínas na urina com calor (alternativa à tira-teste)





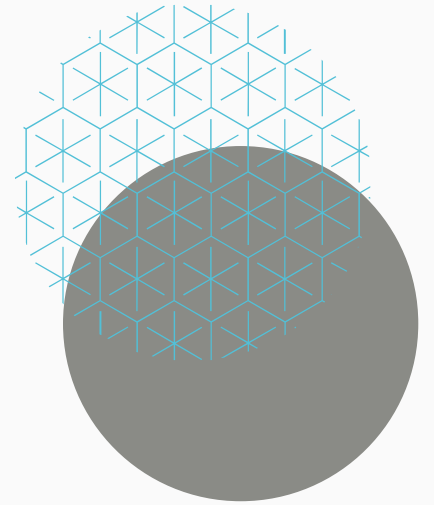
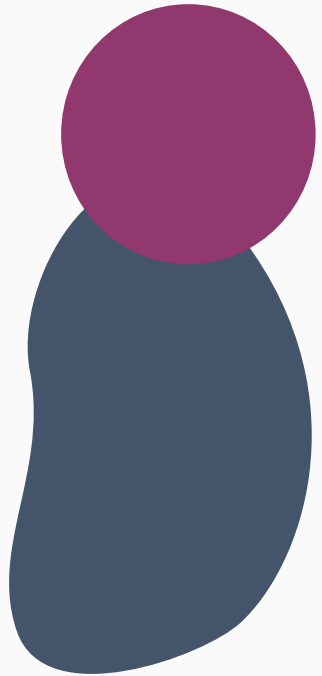
Valores de referência

	NORMAL	SIGNIFICATIVA	NEFRÓTICA
Tira-reactiva Ou Urina II	Negativa ou traço <30 mg/dL	1+ a 2+ 30 a 300 mg/dL	≥3+ ≥300 mg/dL
Proteínas_u/Cr_u	<0,2 mg/mg (6m-2A: < 0,5) 20 mg/mmol (6m-2A: < 50) 200 mg/g	0,2 – 2,0 mg/mg 20 – 200 mg/mmol 200 – 2000 mg/g	>2,0 mg/mg (6m-2A: >0,5) >200 ng/mmol (6m-2A: >500) > 2000 mg/g
Proteinúria 24h ou 12h noite	< 4 mg/m²/h	4 – 40 mg/m ² /h	> 40 mg/m²/h
	RN: < 300 mg/m ² /dia Criança: < 100 mg/m ² /dia Adulto: < 150 mg/dia	100 – 1000 mg/m ² /dia	> 1000 mg/m ² /dia Adulto: > 3,5 g/dia
Albuminúria	<30 mg/g ou µg/mg creat <3 mg/mmol	30 – 300 mg/g ou µg/mg 3-30 mg/mmol	>300 mg/g ou µg/mg creat >30 mg/mmol
	<30 mg/1,73m ² /dia <20 µg/min	30 – 300 mg/1,73m ² /dia 20 – 200 µg/min	>300 mg/1,73m ² /dia >200 µg/min



02

Epidemiologia e Fisiopatologia





Epidemiologia

- Incidência: 1 – 17 novos casos / 100.000 crianças / ano (++ Ásia)
- Idade de maior incidência: 1,5 – 6 anos
- Distribuição por sexos: predomínio do sexo masculino (2:1) até à adolescência e depois \approx 1:1
- 85% das crianças com SN entra em remissão nas primeiras 4 semanas de tratamento
 - 90% das crianças com SN entre 1 e 10 anos
 - 50% das crianças com SN >10 anos
- 70-80% apresenta pelo menos 1 recaída
 - 50% evolui para SNRF ou SNCD
 - 10-30% com recaídas em idade adulta



Fisiopatologia da proteinúria

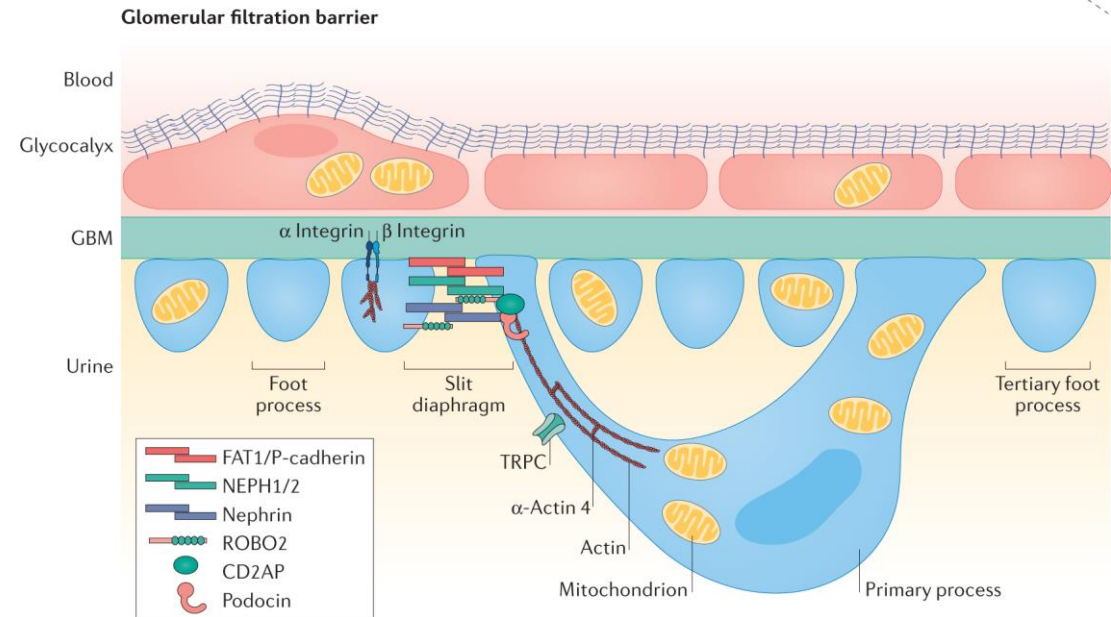
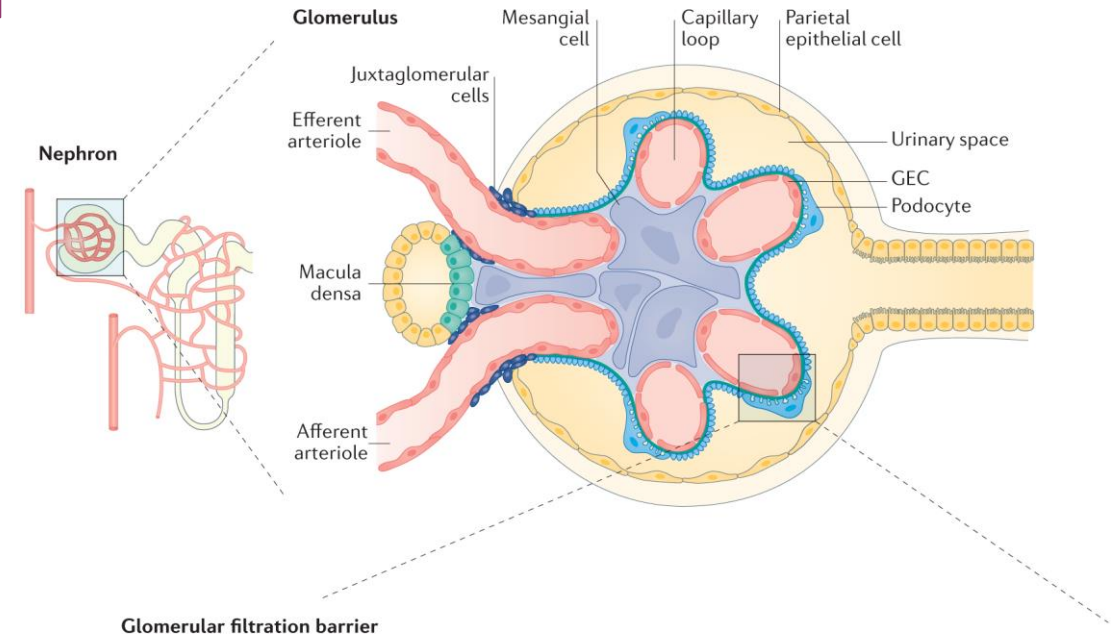
Barreira de filtração glomerular

- Endotélio fenestrado
- Membrana basal glomerular
- Podócitos (diafragma em fenda)

Filtração seletiva (tamanho e carga)

Mecanismos de lesão da barreira de filtração

- Fatores circulantes
- Mutações associadas a podocitopatias





Fisiopatologia do edema

Underfill

↓ pressão
oncótica
intravascular

Movimento de fluido
para o 3º espaço
EDEMA

Hipovolemia

Retenção 2ª de Na⁺

Proteinúria

Retenção
primária de
Na⁺

Expansão do volume
intravascular

↑ pressão capilar
hidrostática

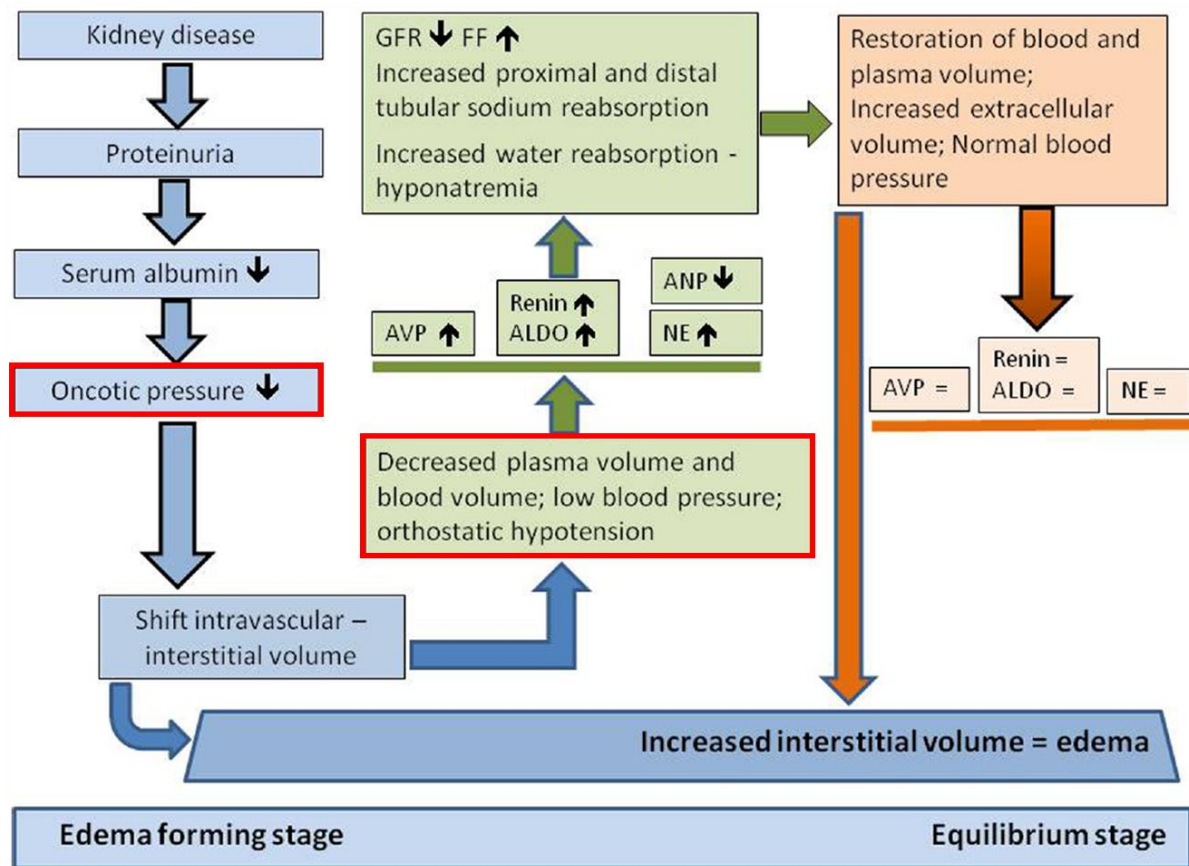
EDEMA

Overfill

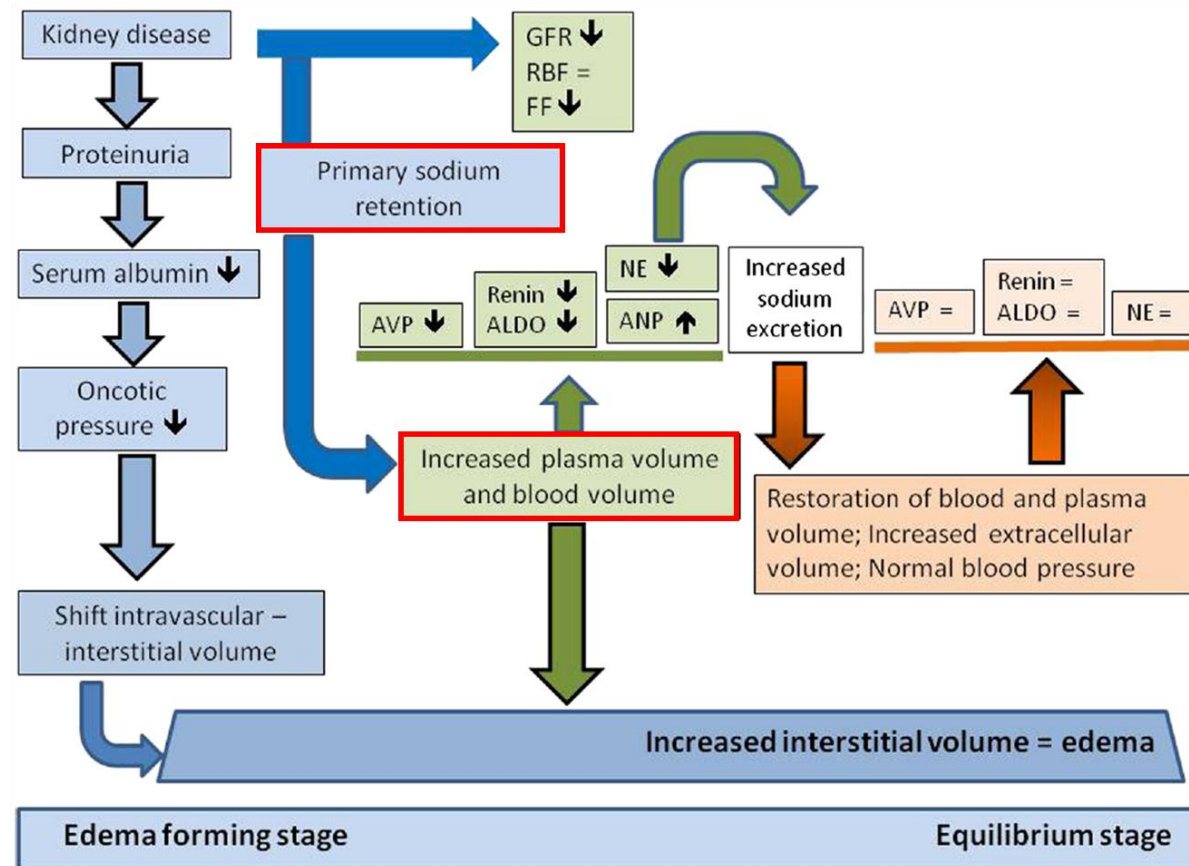


Fisiopatologia do edema

Teoria do *underfill*



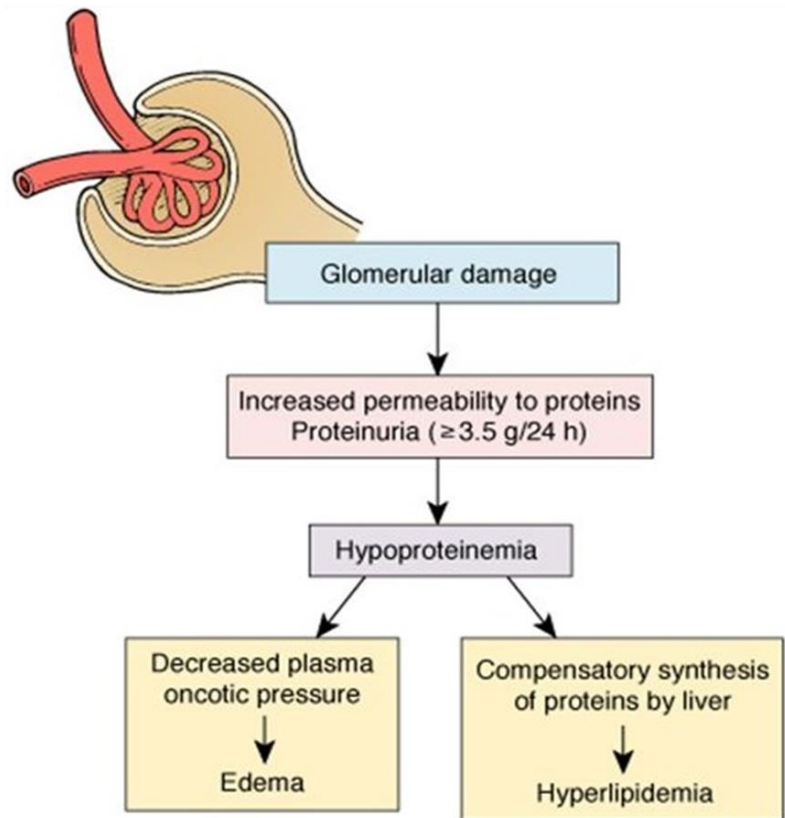
Teoria do *overflow*



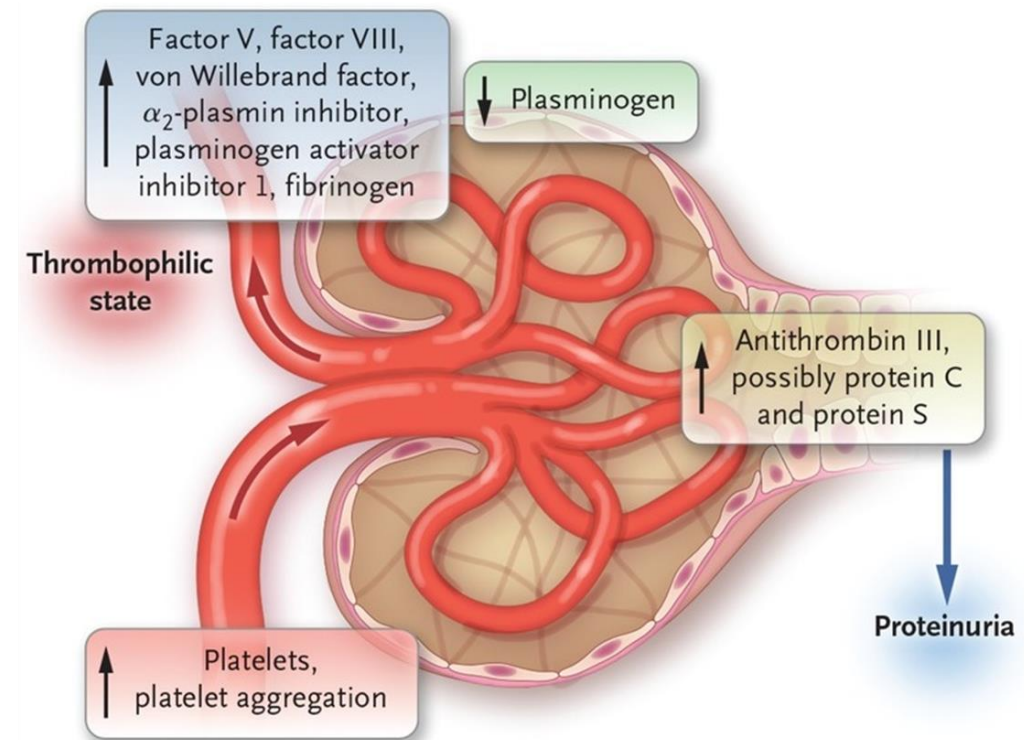


Fisiopatologia do risco cardiovascular

Edema e dislipidemia



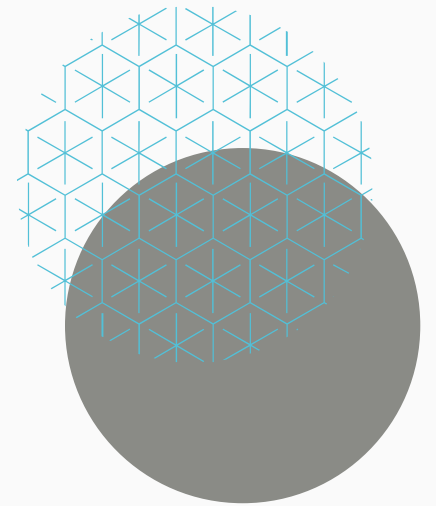
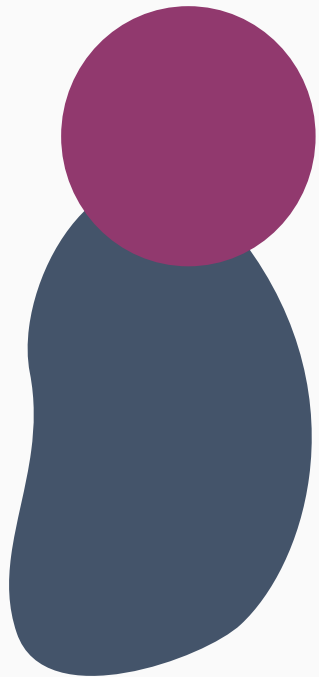
Estado pró-trombótico





03

Classificação





Classificação

Etiologia

- Síndrome nefrótica **primária (idiopática)**
- Síndrome nefrótica **secundária**
- Síndrome nefrótica **genética**

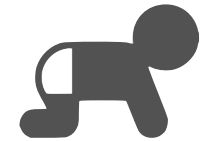
Idade no episódio inaugural

- Síndrome nefrótica **congénita: < 3 meses**
- Síndrome nefrótica **infantil: 3 – 12 meses**
- Síndrome nefrótica **da criança**



Classificação e etiologia

- Síndrome nefrótica **congénita**: idade no episódio inaugural < **3 meses**
 - **85%** causa **genética** (5 genes responsáveis por >80% dos casos)
 - Secundária (ex: infecções – sífilis ou toxoplasmose congénita)
 - Primária / idiopática
- Síndrome nefrótica **infantil**: idade no episódio inaugural entre **3 e 12 meses**
 - **66%** causa **genética**
 - Secundária (ex: infecções do grupo TORCH)
 - Primária / idiopática
- Síndrome nefrótica **da criança**
 - **Idiopática**: >**90%** dos casos entre os 2 e 10 anos de idade (50% >10 anos)
 - Secundária
 - Causa genética (considerar sobretudo se: história familiar, dismorfias, corticorresistência)





Causas secundárias

Glomerulopatias (nefrite)

- Glomerulonefrite aguda
- Nefropatia IgA
- Doença de Alport

Doenças sistémicas

- Vasculite IgA com nefrite (PHS)
- Outras vasculites
- Lúpus eritematoso sistémico
- Artrite idiopática juvenil
- Amiloidose, sarcoidose
- Diabetes *mellitus*
- Síndrome hemolítica-urémica
- Doença de células falciformes

Doenças infecciosas

- VHB, VHC, VIH, CMV, VEB, VH6, toxoplasmose, sífilis, parvovírus B19, malária, schistosomíase, endocardite...

Neoplasias

- Leucemia, linfoma de Hodgkin

Fármacos

- AINEs, IECAs, sais de ouro, penicilamina

Causas de SN secundária do 1º ano de vida

- Infeções do grupo TORCH
- Exposição a tóxicos (mercúrio)
- Autoanticorpos maternos (LES)



Classificação histológica

Doença de Lesões Mínimas

90% dos casos <7 anos

50% dos casos 7-16 anos

Boa resposta aos corticóides

Bom prognóstico 😊

Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

10-20% dos casos
35% evolui para DRC 5

GN membranoproliferativa (GNMP)

5-15% dos casos (C3 baixo, hematuria)
Mau prognóstico

GN membranosa (GNM)

<5% dos casos
Secundária (doença sistémica, fármacos)

Entidades diferentes ou *continuum*?

DLM



Proliferação
mesangial



GESF



Classificação e prognóstico

A **resposta à corticoterapia** é o fator mais importante
para definição do **prognóstico**



Classificação e prognóstico

Definições da resposta à terapêutica

- **Remissão completa:** sem proteinúria há pelo menos 3 dias consecutivos (tira-teste negativa/traço ou proteinúria <4 mg/m²/h ou <100 mg/m²/dia ou razão proteína/creatinina $<0,2$ mg/mg)
- **Remissão parcial:** proteína/creatinina entre 0,2 e 2,0 mg/mg com albumina ≥ 3 g/dL ou 30 g/L
- **Recaída:** após remissão completa, reaparecimento de proteinúria nefrótica (tira-teste $\geq 3+$ ou razão prot/cr $>2,0$ mg/mg) há pelo menos 3 dias consecutivos, com ou sem edema

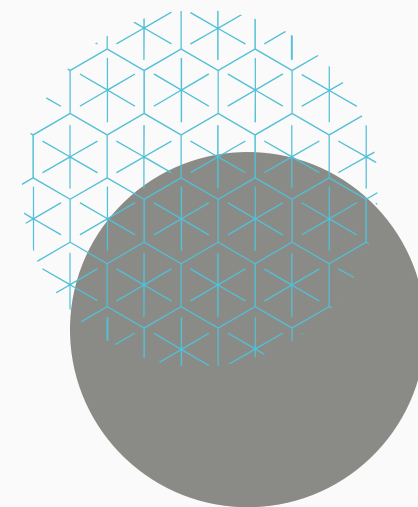
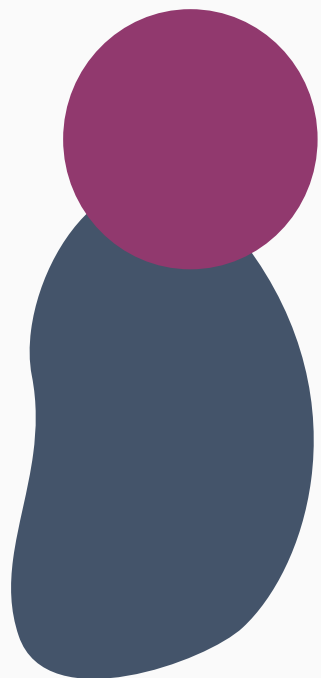
Classificação baseada na resposta à terapêutica

- **SN corticossensível (SNCS):** remissão completa nas primeiras 4 semanas com PDN 60 mg/m²/dia.
 - Crise única ($<30\%$)
 - **SN com recaídas infrequentes (SNRI):** <2 nos primeiros 6 meses ou <3 em qualquer período de 12 meses.
 - **SN com recaídas frequentes (SNRF):** 2 ou + recaídas nos primeiros 6 meses Ou 3 ou + recaídas em 12 meses.
 - **SN corticodependente (SNCD):** 2 ou + recaídas consecutivas sob corticoide na dose recomendada para tratamento do episódio inaugural ou recaídas (60 mg/m²/dia e 40 mg/m²/48h) ou até 14 dias depois.
- **SN corticorresistente (SNCR) (10-20%):** sem remissão completa sob prednisolona 60 mg/m²/dia durante 4 semanas.
- **SN corticorresistência secundária:** SN corticossensível com recaída subsequente na qual não se obteve remissão completa sob prednisolona 60 mg/m²/dia em 4 semanas.



04

Clínica





Apresentação clínica típica

- **Apresentação “típica” da doença de lesões mínimas**
 - Síndrome nefrótica de aparecimento entre os 2 – 7 anos
 - Sem sinais de glomerulonefrite (macrohematúria, LRA/HTA persistente)
 - Sem consumo de complemento (C3 normal)
 - Sem manifestações extra-renais que sugiram causa genética ou doença sistémica subjacente
 - Sem história familiar de síndrome nefrótica
 - Corticossensível





Apresentação clínica

■ Edema

- Surge habitualmente quando a retenção hídrica é $>3-5\%$ do peso basal
- Instalação relativamente aguda mas gradual, após desencadeante (ex: infeção, atopia...)
- Edema mole, depressível, simétrico e predominante nas áreas dependentes da gravidade

Predomínio periorbitário no período matinal

Predomínio nos membros inferiores e genitais ao final do dia (em decúbito: lombar e sacrado)

- Sintomas inespecíficos (mal-estar geral, irritabilidade, fadiga e anorexia) são comuns
- Sintomas decorrentes da anasarca (dor abdominal, hérnias, dispneia...)
- Sintomas resultantes de eventuais complicações (hipovolemia, peritonite, tromboembolismo...)



História clínica

Antecedentes familiares	Antecedentes pessoais	Se recaída...	Doença atual
S. Nefrótica Outras dças renais HIV/TB Dças sistémicas Dça genética Consanguinidade	Pré/perinatais Crescimento Dças sistémicas (drepanocitose, HIV, HBV, LES...) Atopia Calendário vacinal	Idade de início da SN Nº recaídas e em quanto tempo Em que contexto (sob PDN? dose?) Desencadeante? Terapêutica (doses e duração) Revisão de órgãos e sistemas	Edema Sintomas associados (hematúria, HTA, oligúria, febre, <i>rash</i> , artralgias, dor abdominal, diarreia, vômitos) Infeções recentes/contactos Reações alérgicas Imunizações Fármacos Viagens/residência em zonas endémicas



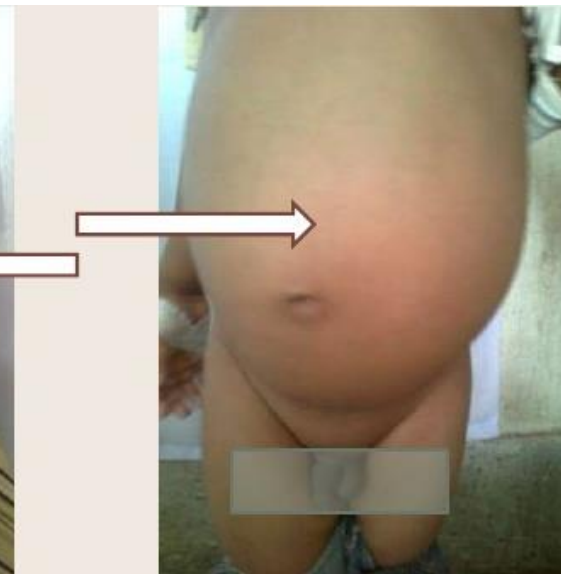
Exame físico

Geral	“Pistas” para causa genética ou doença sistémica	Edema
Estado geral Temperatura Dor Tempo preenchimento capilar Pressão arterial (PA) Frequência cardíaca Frequência respiratória e SatO2 Somatometria - Peso (estimativa do ganho ponderal) - Altura (percentil da PA e cálculo da superfície corporal)	Dismorfias, atraso do desenvolvimento psicomotor, alterações SNC / oculares (microcoria, anidria), deformidades esqueléticas, alterações da diferenciação sexual, tumores das gónadas, nefroblastoma Febre, <i>rash</i> , púrpura, artrite, adenopatias e organomegalias	Periorbitário (manhã) Periférico (vespertino) Genitais Ascite (perímetro abdominal) Derrame pleural e pericárdico Complicações Anasarca Crise hipovolémica Sinais de infeção Tromboembolismo

+ inspeção da urina (espumosa? macrohematúria?)



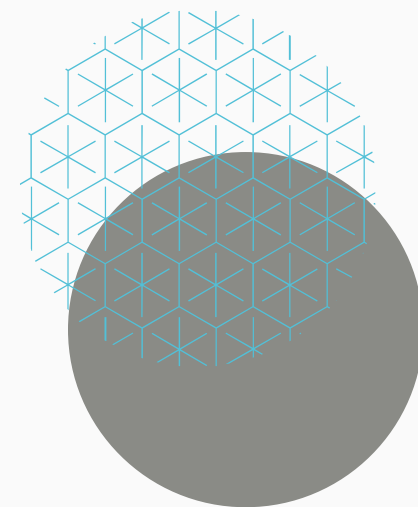
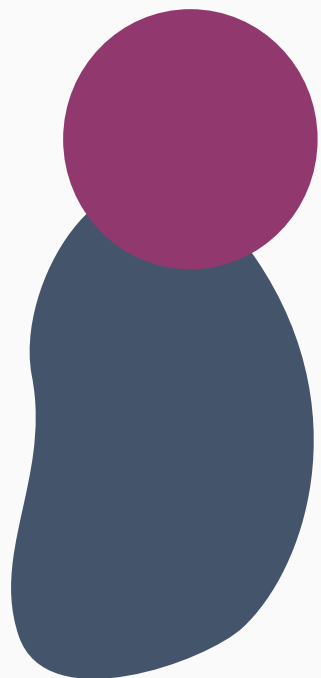
Apresentação clínica





05

Abordagem





Investigação

- Confirmar o diagnóstico presuntivo de Síndrome Nefrótica
- Investigar características atípicas que sugiram causa secundária
- Evitar, identificar e tratar eventuais complicações

Síndrome nefrótica inaugural = internamento



Exames complementares – nível 1

Confirmação do diagnóstico de síndrome nefrótica

- Tira-teste (3+ ou 4+) ou Urina II (>300 mg/dL)
- **Quantificação da proteinúria** (para confirmação do diagnóstico e valor basal de proteinúria)
 - Amostra ocasional de urina: razão proteínas/creatinina (>2 mg/mg ou >200 mg/mmol)
 - Colheita de urina de 24h ou 12h noite (>40 mg/m²/hora ou >50 mg/kg/dia)
- **Albumina** (<3 g/dL ou <30 g/L) + eventualmente: proteínas totais e perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, Triglic.)



Exames complementares – nível 1

Confirmação do diagnóstico de síndrome nefrótica

- Tira-teste (3+ ou 4+) ou Urina II (>300 mg/dL)
- **Quantificação da proteinúria** (para confirmação do diagnóstico e valor basal de proteinúria)
 - Amostra ocasional de urina: razão proteínas/creatinina (>2 mg/mg ou >200 mg/mmol)
 - Colheita de urina de 24h ou 12h noite (>40 mg/m²/hora ou >50 mg/kg/dia)
- **Albumina** (<3 g/dL ou <30 g/L) + eventualmente: proteínas totais e perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, Triglic.)

Investigação adicional mais relevante (diagnóstico diferencial e avaliação de repercussão)

- Hemograma (hemoconcentração se depleção intravascular; trombocitose; leucocitose se infecção)
- PCR, VS (sobretudo se suspeita de complicação infecciosa); d-dímeros (sobretudo se suspeita de TEP)
- **Gasimetria, Ureia, Creatinina**, Ionograma -> $Ca \text{ corrigido} = Ca \text{ total} + 0,8 \times (4 - \text{albumina em g/dL})$
- **C3** e ponderar outros pedidos caso a caso (ponderar guardar tubo de bioquímica/seroteca)
- Sedimento urinário (sedimento geralmente inativo, embora a microhematúria possa estar presente em 23% dos casos de DLM)
- **IGRA/Mantoux** (antes de iniciar corticoterapia)



Exames complementares – nível 2

A considerar caso a caso e de acordo com a suspeita clínica

- Estudo infeccioso (para além do rastreio de **tuberculose**)
 - **VHB**; VHC; VHA; **VIH**
 - **Ag plasmodium**
 - TORCH – toxoplasmose, **VDRL**, parvovírus B19, rubéola, **CMV** e outros herpes – **VZV**, **EBV**
 - SARS-CoV-2 e outros vírus respiratórios – influenza (painel de vírus respiratórios) + Mycoplasma
- Esfregaço de sangue periférico para pesquisa de drepanócitos de formação espontânea ou pesquisa de HbS
- Complemento: CH50, **C3** e **C4** (normais na DLM). Considerar **TASO** e **Ac anti-Dnase** (suspeita de GNPE)
- Autoimunidade: **ANAs**, anti-dsDNA, **ANCAs**, imunocomplexos circulantes (normais na DLM)
- Imunoglobulinas (IgG geralmente baixa na SN mas pode estar elevada no LES)
- Iões na urina (FeNa <1% sugere depleção intravascular – só é fiável sem diuréticos)
$$\text{FeNa}_u \% = \frac{\text{Na}_u \times \text{Crp}}{\text{Na}_p \times \text{Cru}} \times 100$$
- TSH e fT4; 25-OH-vitamina D; PTH (sobretudo se: SNRF, SNCD, SNCR)
- Rx de tórax (suspeita de derrame/complicação infecciosa/linfoma, rastreio de Tb)
- Ecografia renal (e abdominal se suspeita de ascite) – em todos os doentes com SN e antes da biópsia renal



Vigilâncias

- Na admissão: peso (estimativa do ganho ponderal), altura, superfície corporal
- Peso diário
- Perímetro abdominal diário
- Diurese e balanço hídrico
- PA (3x/medição, membro superior, braçadeira adequada, 1x/turno e em SOS)
- Tira-teste de urina (1ª urina da manhã)
- Vigiar clínica sugestiva de complicações
 - Infeciosas: febre
 - Hipovolemia
 - Sobrecarga: sinais de dificuldade respiratória
 - Trombose: dispneia, alterações do SNC, hematúria + dor lombar



Dados que sugerem crise hipovolémica

- Criança pequena com hipoalbuminemia grave na admissão
- A restrição hídrica e a terapêutica diurética são fatores de risco para hipovolemia

Dados clínicos

- Dor abdominal, anorexia, vômitos, letargia
- Hipotensão e taquicardia (ortostáticas -> mantidas)
- Aumento do tempo de preenchimento capilar, extremidades frias e pulsos pouco amplos
- Diminuição da diurese

Dados laboratoriais

- Hemoconcentração
- LRA pré renal (ureia/creatinina >50)
- FeNa <1%



Biópsia renal

Indicada em situações em que o conhecimento da histologia poderá alterar o tratamento:

- Idade <12 meses (sobretudo se estudo genético não prontamente disponível)
- Considerar caso a caso se idade >12 anos
- Apresentação atípica incluindo: macrohematúria, C3 baixo, LRA não explicada por hipovolemia, hipertensão arterial persistente, artrite e/ou *rash*
- Corticorresistência (primária ou secundária)
- Considerar em casos de microhematúria persistente em populações com elevada prevalência de nefropatia IgA
- Necessidade de tratamento prolongado (>24 meses) ou diminuição da função renal em doentes sob inibidores da calcineurina



Estudo genético

- Síndrome nefrótica congénita ou infantil (episódio inaugural ≤ 12 meses)
- Síndrome nefrótica associada a características sindrómicas
- História familiar de síndrome nefrótica corticorresistente ou glomeruloesclerose segmentar e focal
- Síndrome nefrótica corticoresistente

Criança com Síndrome Nefrótica

Idade <3 meses ou
Características extra-renais ou
SNCR sindrômica/hereditária

Não

Características atípicas?

Macrohematúria, C3 baixo, LRA não explicada por hipovolemia,
HTA persistente, artrite ou *rash* sugestivos de glomerulonefrite?

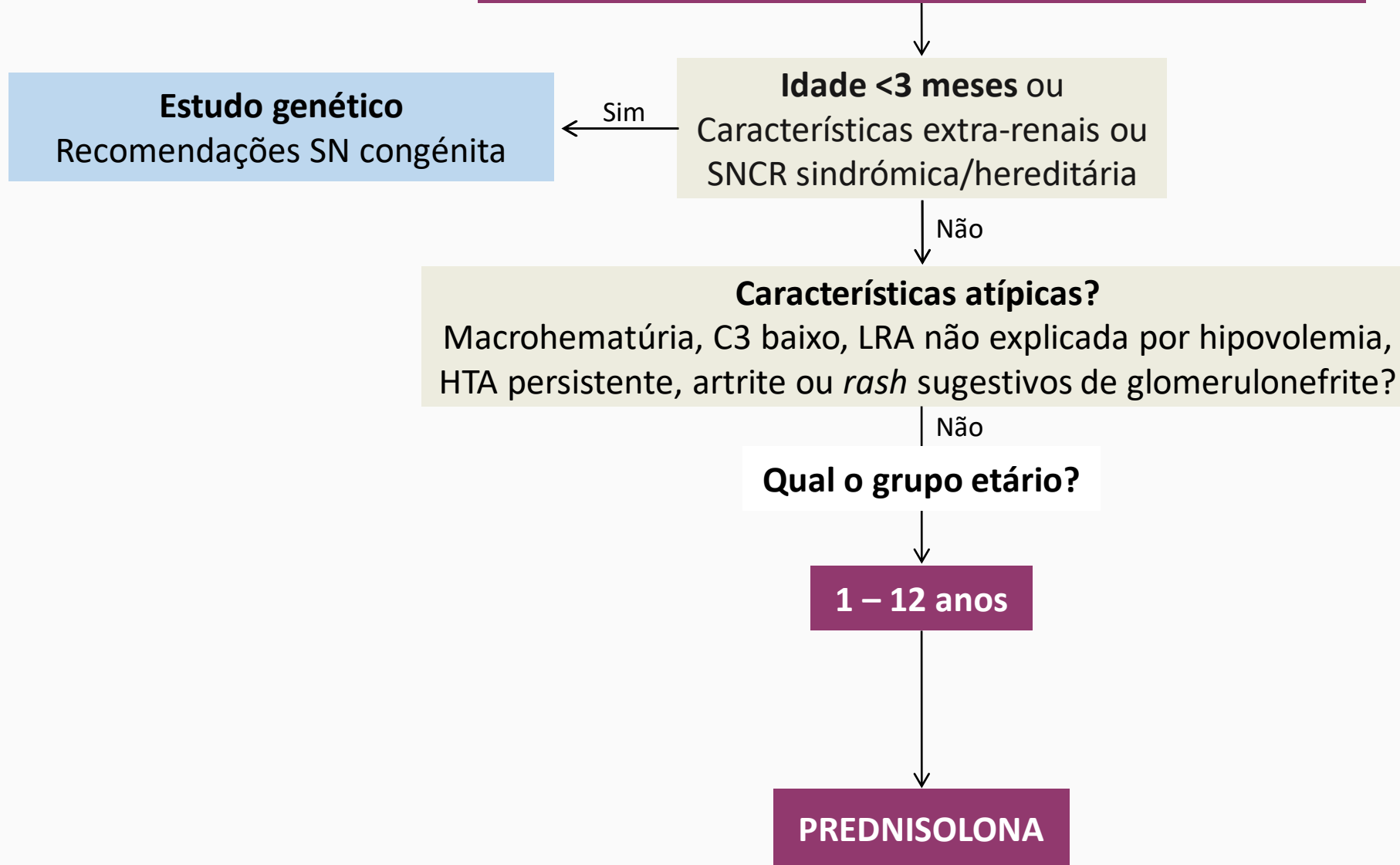
Não

Qual o grupo etário?

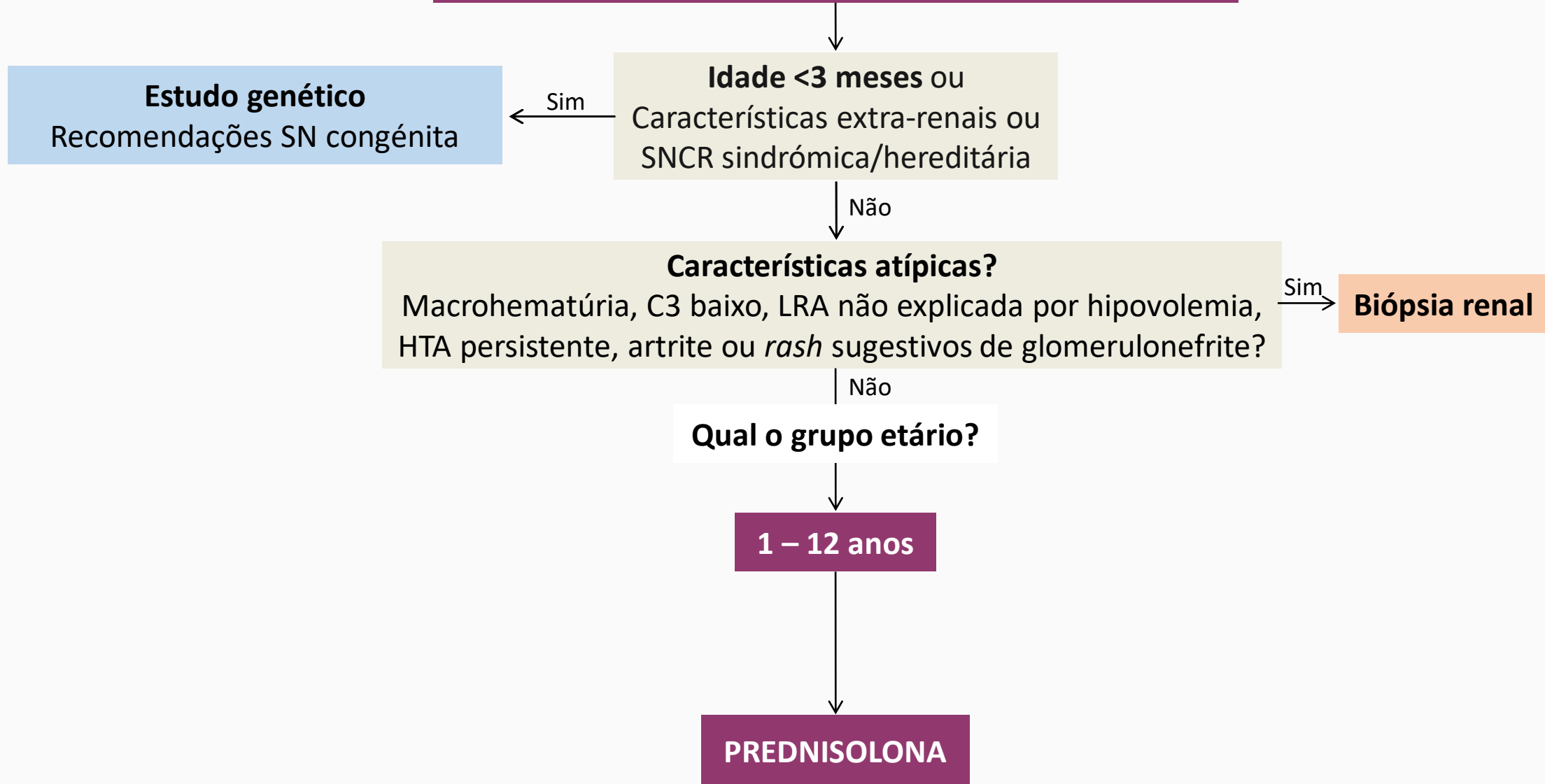
1 – 12 anos

PREDNISOLONA

Criança com Síndrome Nefrótica



Criança com Síndrome Nefrótica



Criança com Síndrome Nefrótica

Estudo genético
Recomendações SN congénita

Idade <3 meses ou
Características extra-renais ou
SNCR sindrómica/hereditária

Sim

Não

Características atípicas?
Macrohematúria, C3 baixo, LRA não explicada por hipovolemia,
HTA persistente, artrite ou *rash* sugestivos de glomerulonefrite?

Sim

Não

Qual o grupo etário?

1 – 12 anos

PREDNISOLONA

Biópsia renal

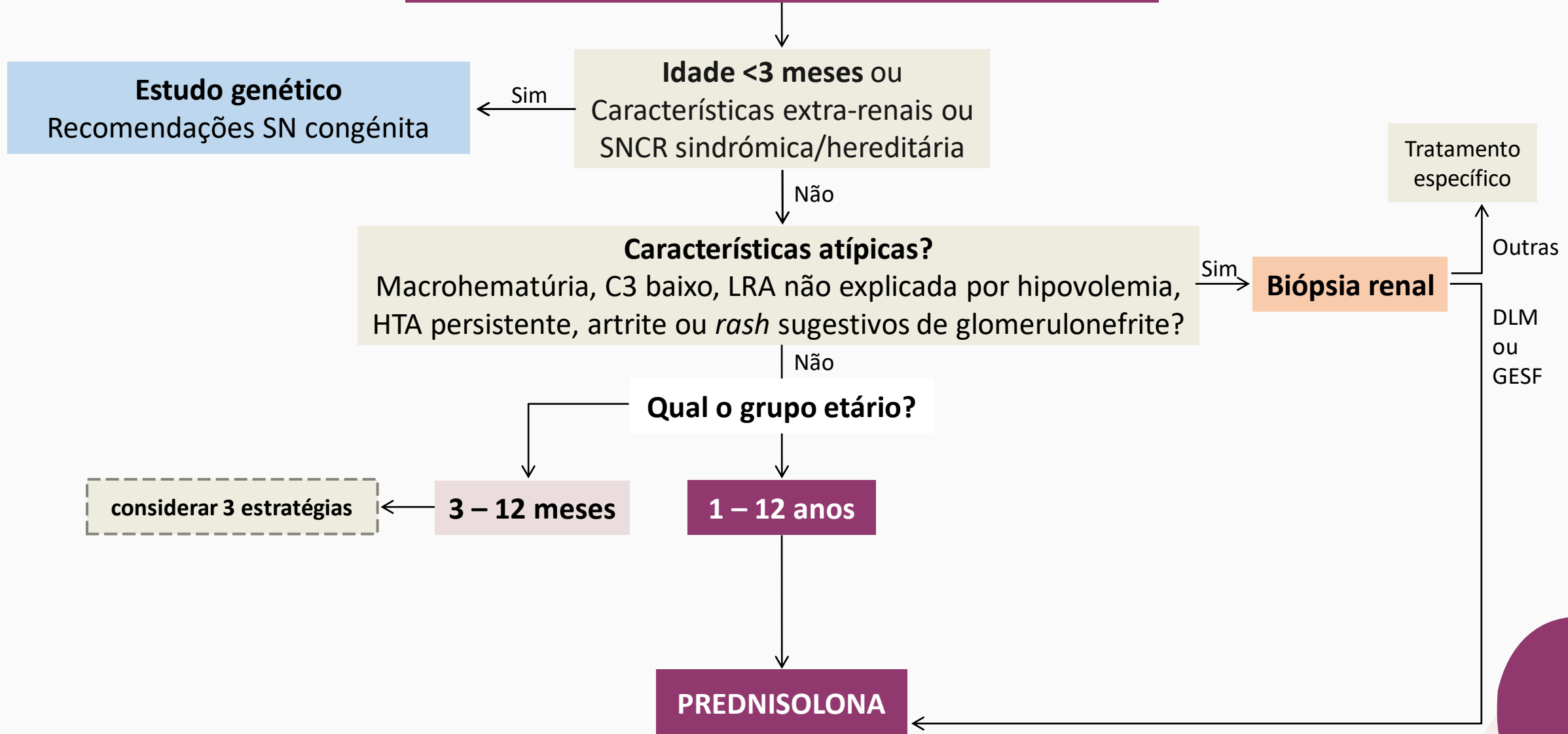
Tratamento específico

Outras

DLM
ou
GESF

Criança com Síndrome Nefrótica

Síndrome Nefrótica 5 - Abordagem



Criança com Síndrome Nefrótica

Estudo genético
Recomendações SN congénita

Idade <3 meses ou
Características extra-renais ou
SNCR síndrômica/hereditária

Características atípicas?
Macrohematúria, C3 baixo, LRA não explicada por hipovolemia,
HTA persistente, artrite ou rash sugestivos de glomerulonefrite?

Tratamento específico

Biópsia renal

Qual o grupo etário?

considerar 3 estratégias

3 – 12 meses

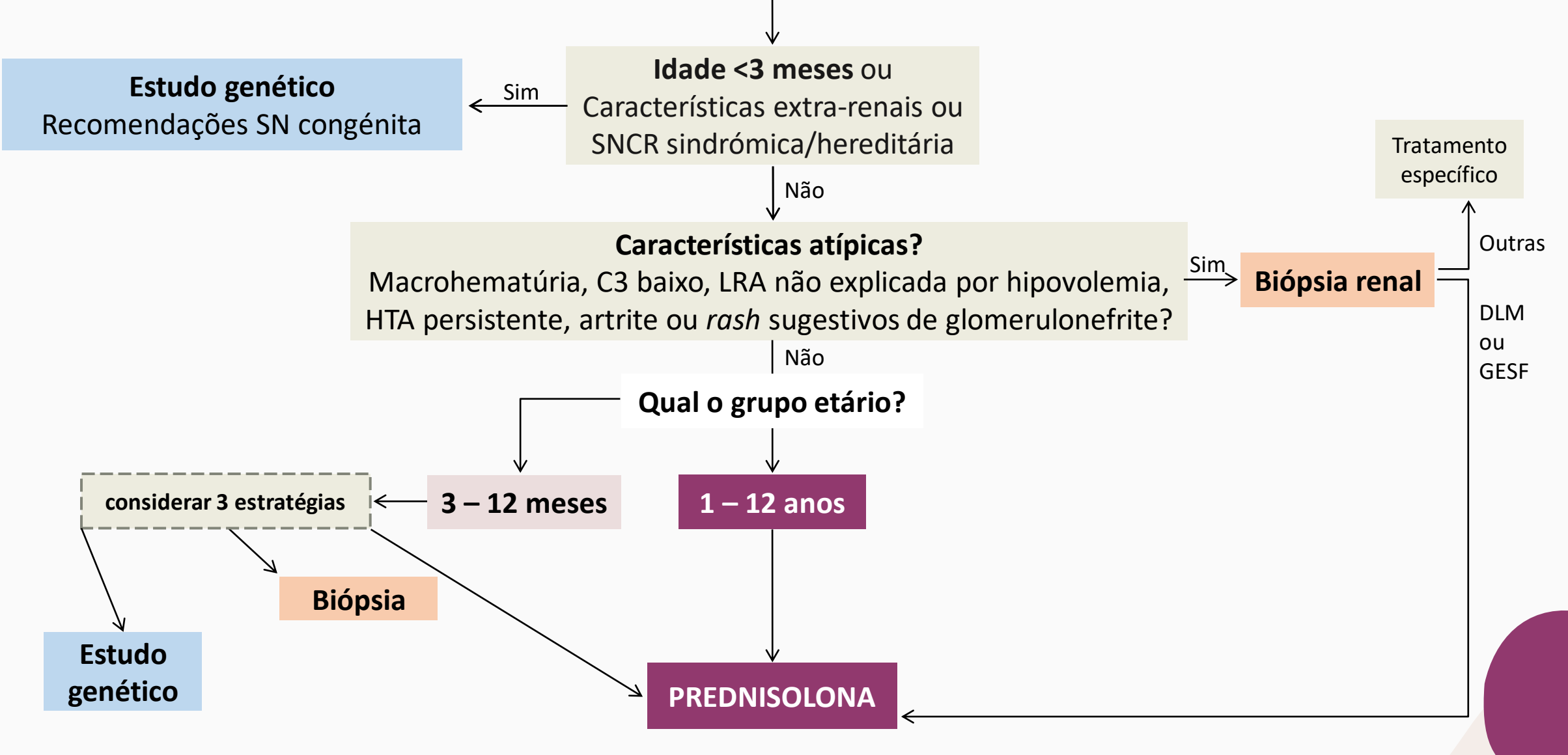
1 – 12 anos

Estudo genético

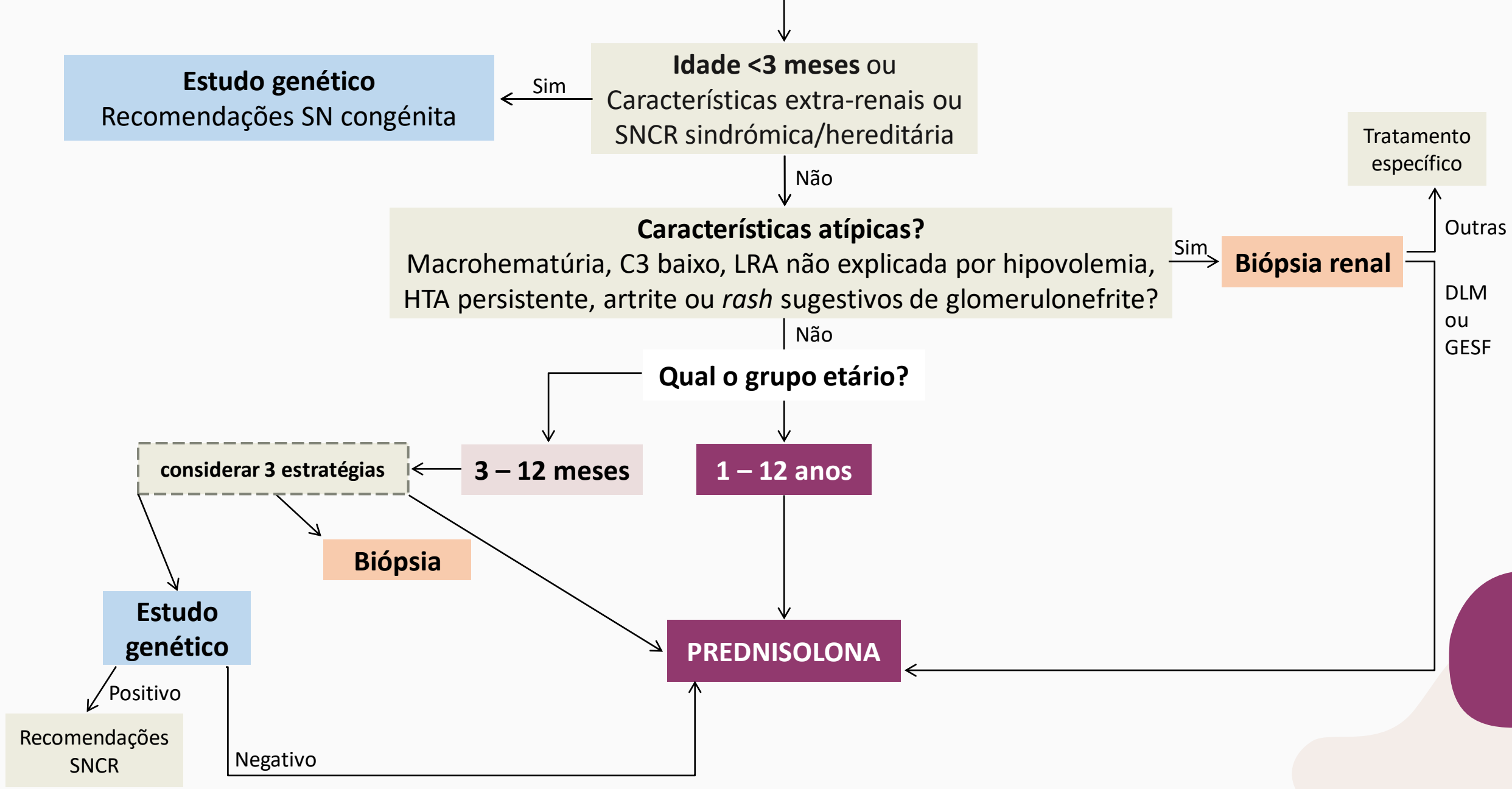
Biópsia

PREDNISOLONA

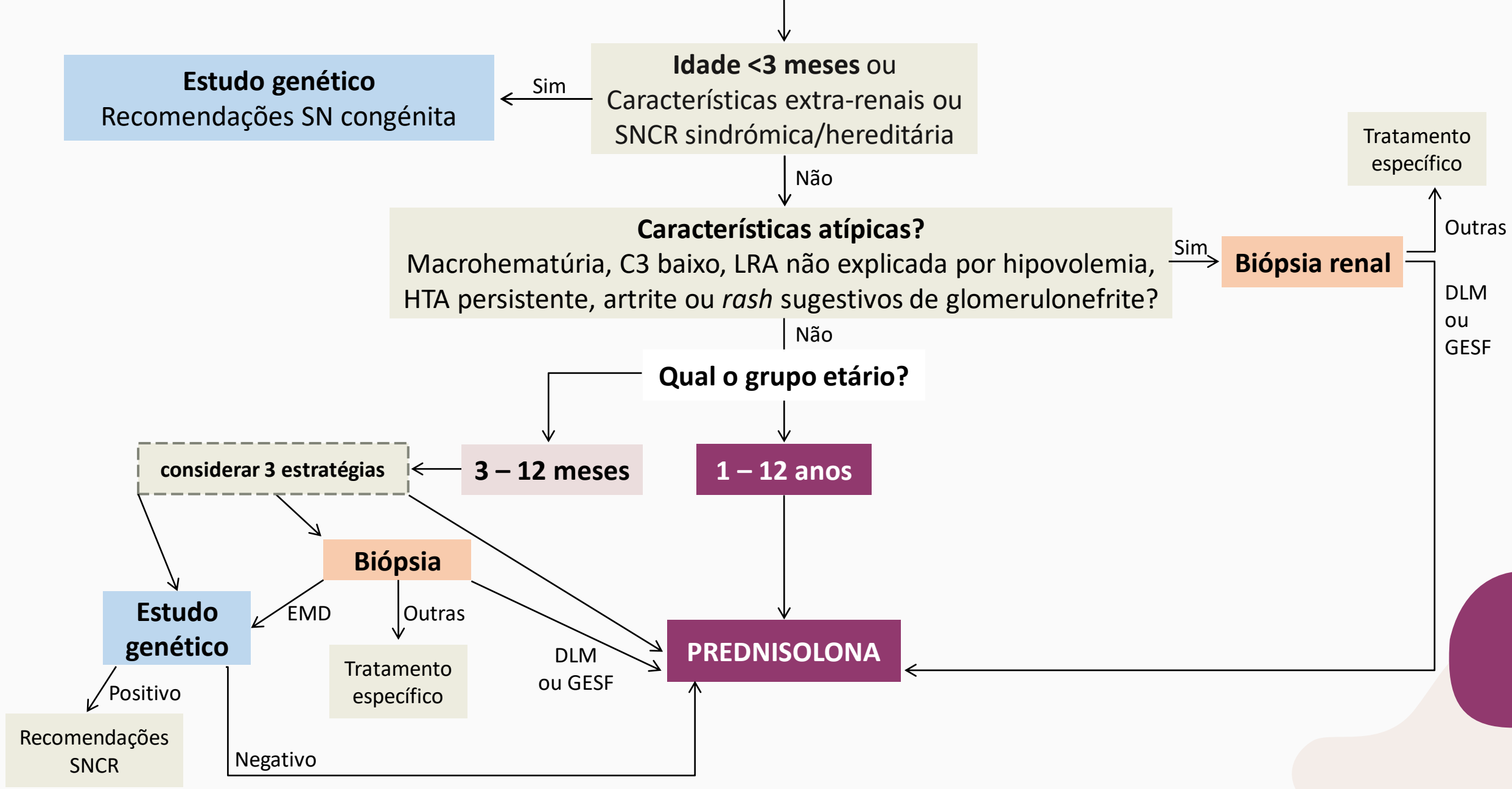
Outras
DLM
ou
GESF



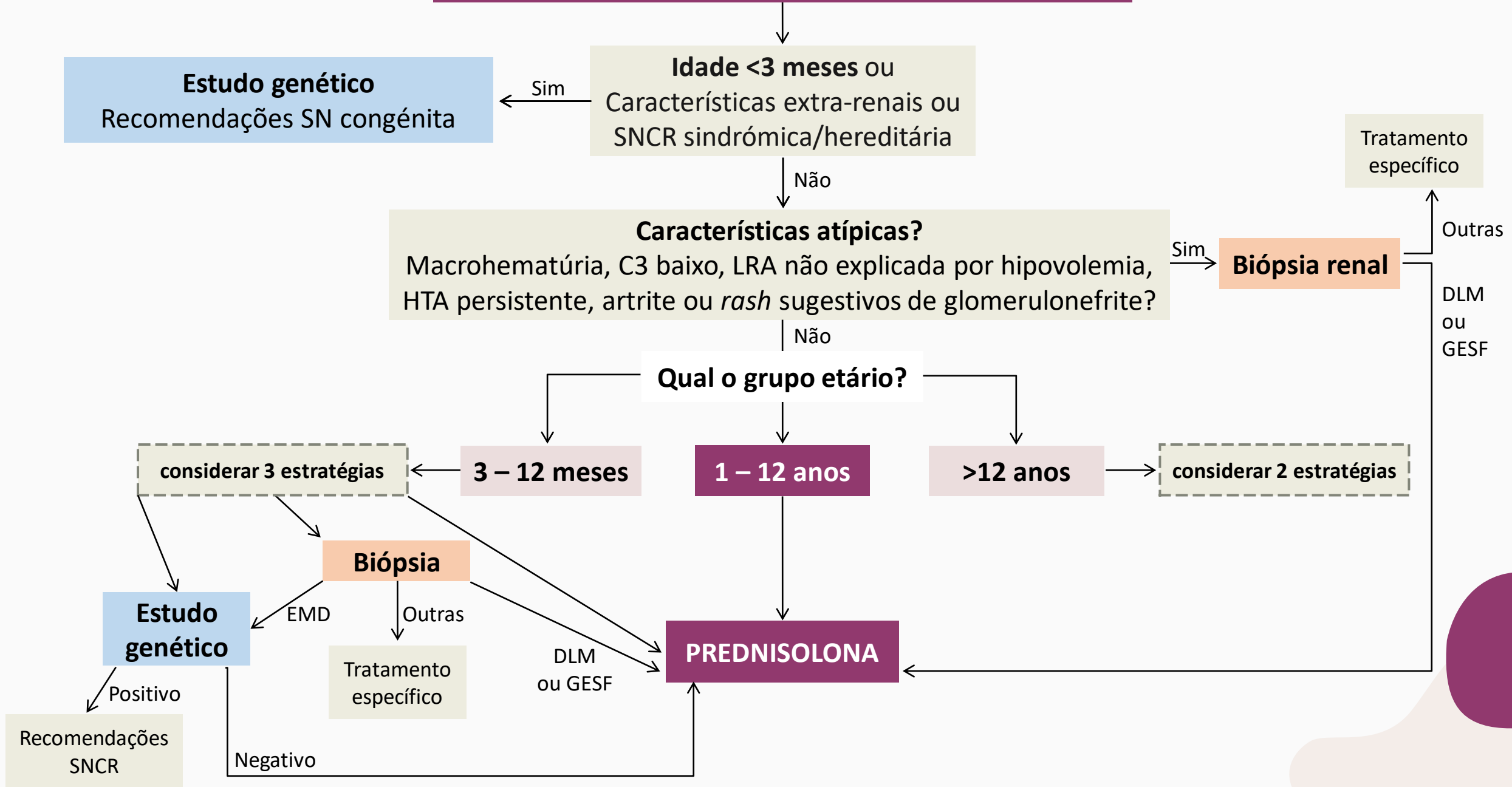
Criança com Síndrome Nefrótica



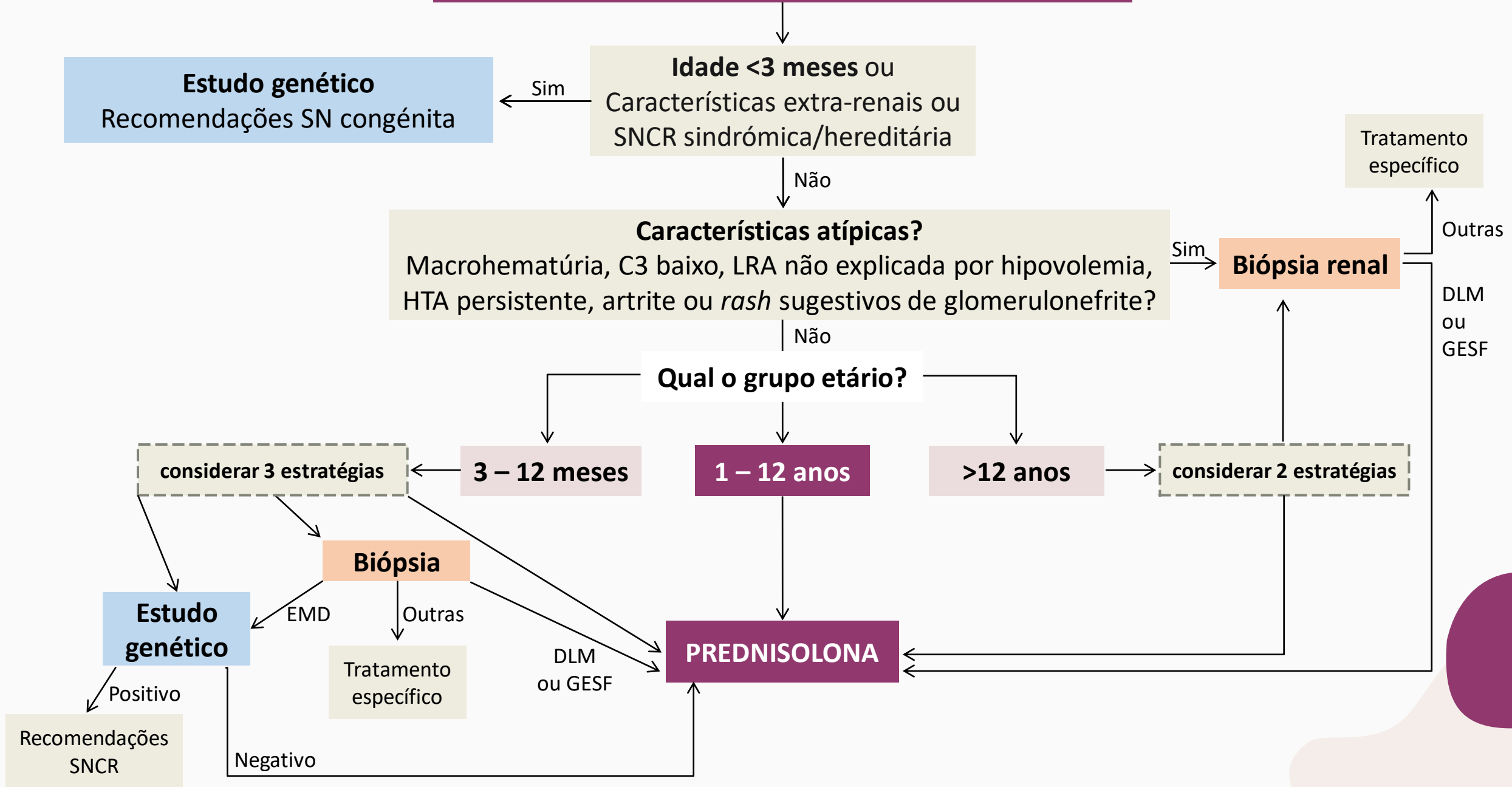
Criança com Síndrome Nefrótica



Criança com Síndrome Nefrótica



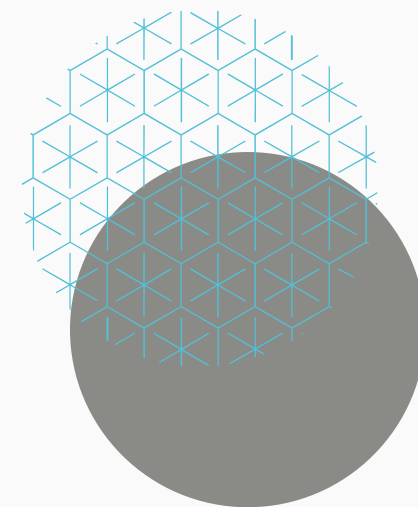
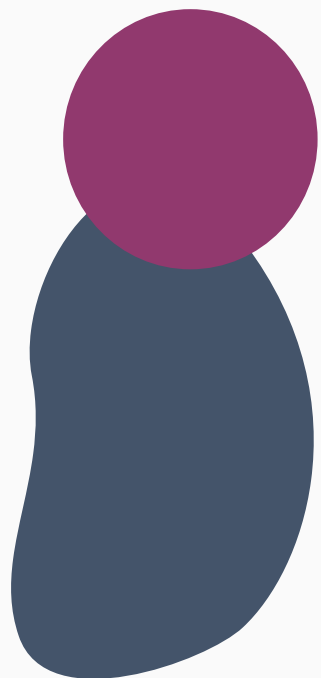
Criança com Síndrome Nefrótica





06

Terapêutica





Terapêutica

Prednisolona

1ª linha de imunossupressão:
PDN oral (metilPDN ev)

Objetivo: indução de remissão no
episódio inaugural e nas recaídas

Não está recomendado o uso de
outros imunossupressores no
tratamento do episódio inaugural
nem na SN c/ recaídas infrequentes

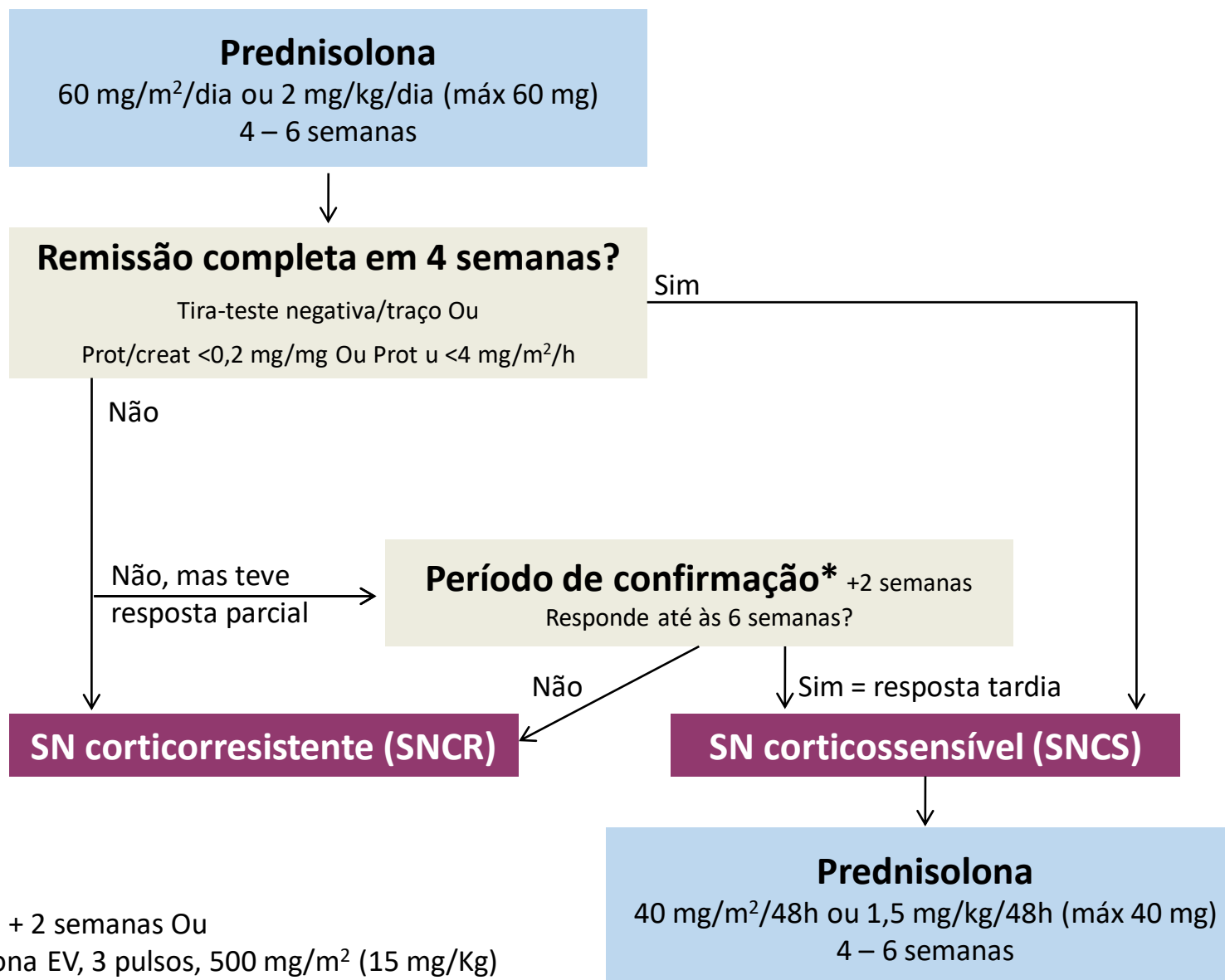
Adjuvante

Controlo sintomático (caso a caso)

Minimização de complicações
(associadas à SN ou iatrogénicas)



Corticoterapia no episódio inaugural



* Período de confirmação:

Manter PDN oral 60 mg/m²/dia + 2 semanas Ou

Alguns centros: Metilprednisolona EV, 3 pulsos, 500 mg/m² (15 mg/Kg)



Corticoterapia no episódio inaugural e recaídas

Episódio inaugural (tratamento iniciado em internamento)

- Prednisolona oral **60 mg/m²/dia** (≈ 2 mg/Kg/dia); máximo 60 mg; durante **4-6 semanas**
- Prednisolona oral **40 mg/m²/48h** ($\approx 1,5$ mg/Kg/48h) **mais 4-6 semanas**

Total: 8 a 12 semanas (2 a 3 meses).

Recaídas (frequentemente no domicílio)

- Prednisolona oral **60 mg/m²/dia** (≈ 2 mg/Kg/dia); máx. 60 mg; até **3 dias seguidos negativo**
- Prednisolona oral **40 mg/m²/48h** ($\approx 1,5$ mg/Kg/48h); máx. 40 mg; **mais 4 semanas**

Preferir 1 toma diária matinal de PDN (melhor adesão e menos efeitos adversos).

Atualmente, as *guidelines* da IPNA não recomendam fase de desmame.



Prevenção de recaídas

- Não se recomenda a administração por rotina de PDN diária em dose baixa (15 mg/m^2 ou $0,5 \text{ mg/Kg}$) no início de uma intercorrência respiratória das vias aéreas superiores (IVAS) para prevenir recaídas de SN.
- No entanto, considerar esta opção em crianças sob PDN em dose baixa em dias alternados e com história de recaídas associadas a IVAS.



Notas práticas

- Calcular dose de acordo com a superfície corporal para o peso seco ou de acordo com o peso seco estimado
- Dose pela superfície corporal (mg/m^2) é superior à dose pelo peso (mg/Kg) sobretudo em crianças pequenas
- Superfície corporal = $[\sqrt{(\text{peso kg} \times \text{altura cm})}] / 60$

<https://www.pediatriconcall.com/calculators/body-surface-area-bsa-calculator>

- Estimativa da dose de prednisolona $60 \text{ mg}/\text{m}^2$
 $\approx (2 \times \text{peso em Kg}) + 8$
- Estimativa da dose de prednisolona $40 \text{ mg}/\text{m}^2$
 $\approx \text{peso em Kg} + 11$



Notas práticas

- Prednisolona vs Prednisona

Dose igual

- Prednisolona / Prednisona vs Deflazacort

5 mg de PDN/prednisona = 6 mg de deflazacort

- Prednisolona vs Metilprednisolona

5 mg de PDN/prednisona oral = 4 mg de metilprednisolona EV

Optar pela metilprednisolona endovenosa apenas se não houver tolerância oral ou adesão

Transitar para prednisolona oral assim que possível

- Prednisolona vs Hidrocortisona

5 mg de PDN/prednisona oral = 20 mg de Hidrocortisona EV



Tratamento adjuvante (geral)

- Evitar repouso e evitar acessos venosos desnecessários (risco trombótico)
- Dieta normoproteica e **hipossalina (<2-3 mEq/Kg/dia nas recaídas com edema moderado a grave)**
- Não prescrever soro endovenoso
- Não se recomenda restrição hídrica por rotina, mas:
 - Restrição hídrica** recomendada se **hipoNa (<130 mEq/L)** ou **edema grave em criança internada**
 - Aporte hídrico (idealmente oral) equivalente a 2/3 das necessidades
 - Aporte hídrico (idealmente oral) = perdas insensíveis (400 ml/m²/dia) + 2/3 da diurese
 - ↳ Liberalizar a ingesta hídrica quando a diurese começa a aumentar – **risco de hipovolemia!**
- Não usar ICA/ARA para controlo da PA no episódio inaugural e suspender IECA/ARA nas recaídas
- Considerar **inibidor da bomba de prótons** durante a corticoterapia em doses elevadas



Tratamento adjuvante (geral)

Volume intravascular mantido

- Edema moderado: **restrição salina** (<2-3 mEq/Kg/dia)
- Edema grave:
 - **Restrição salina**
 - **Restrição de fluídos**
 - **Diurético: furosemida** 1-2 mg/Kg/dose oral (0,5-1 mg/Kg ev)



Volume intravascular depletado (hipovolemia)

- Suspende diuréticos
- Descontinuar a restrição hídrica
- Descontinuar IECA/ARA
- **Albumina** humana dessalgada 20% (200 g/L), 0,5-1 g/Kg EV em 4-6h ± **furosemida** a meio e/ou no final



Tratamento adjuvante (caso a caso)

Albumina

- **Albumina** 20% (200 g/L), 0,5-1 g/Kg/dose, ev, perfusão em 4-6 h (+/- furosemida 1-2 mg/Kg/dose)
- Administrar se hipovolemia sintomática, LRA pré-renal
- Se administrada em contexto de anasarca, juntar diurético (desde que sem hipovolemia)

Diurético

- **Furosemida**, 1-2 mg/Kg/dose oral → 0,5-1 mg/Kg/dose ev, 12/12h (até 6/6h)
- Isolado (sem albumina) só se edema grave SEM clínica de hipovolemia

Anti hipertensores

- Na fase aguda (inaugural ou recaídas) descontinuar IECA/ARA
- Se HTA em contexto de hipervolemia → diurético. Se não for suficiente:
 - Amlodipina, oral, início: 0,1 mg/Kg/dia (máx. 0,6 mg/Kg/dia ou 10 mg/dia), 24/24h
 - Propranolol, oral: 0,5-2 mg/Kg/dia (máx. 4-6 mg/Kg/dia), de 8/8h ou 6/6h



Tratamento adjuvante (caso a caso)

Vitamina D e cálcio

- Considerar suplementação com **vitamina D**
 - Experiência individual: suplementar durante o tratamento com dose elevada de corticóide
 - IPNA: avaliar níveis de 25-OH-vitamina D ≥ 3 meses após remissão e anualmente (alvo $>20-50$ ng/mL)
- Considerar suplementação com **cálcio** só se cálcio corrigido para a hipoalbuminemia ou Ca ionizado baixo
 - Ca corrigido (mg/dL) = cálcio total + $0,8 \times (4 - \text{albumina em g/dL})$

Prevenção de tromboembolismo

- Em geral, SEM indicação para profilaxia farmacológica (evitar repouso, acessos ev, depleção intravascular...)
- Em doentes de alto risco (trombose prévia, predisposição hereditária, >12 anos e hipoalbuminemia grave):
 - Enoxaparina, sc, 0,5 mg/Kg/dose de 12/12h (máx 40 mg/dia) Ou varfarina oral, 0,2 mg/Kg/1xdia (máx 10 mg)
 - AAS 3-5 mg/kg/dia, 1x/dia (máx. 100 mg/dose) ou dipiridamol 3-5 mg/kg/dia, 2x/dia (máx. 100 mg/dose)
 - Trombose documentada: enoxaparina, sc, 1 mg/Kg/dose de 12/12h (monitorização anti-Xa) \rightarrow varfarina 3-6 m



Tratamento adjuvante (caso a caso)

Dislipidemia

- Em geral, sem necessidade de terapêutica farmacológica
- Considerar **estatina** se LDL em jejum persistente >160 mg/dL (ou >130 mg/dL com outros fatores de risco)

Hipotiroidismo

- **Levotirixina** se TSH >10 mU/L e T4 livre baixa
- O hipotiroidismo subclínico é transitório (TSH elevada 4,5–10 mU/L com T4 livre N → vigiar)

Hipogamaglobulinemia

- **Imunoglobulina** considerar se níveis baixos E infecções de repetição e/ou graves

Imunizações e tratamento precoce de infecções

- Não existe indicação para profilaxia antibiótica



Imunizações e profilaxia

Vacinas

- **Confirmar o estado vacinal no internamento e programar vacinas para administrar em remissão**
- Capsulados: pneumocócica 13 valente; pneumocócica 23 valente; meningite B; meningite ACWY
- Vacina da gripe sazonal (doente e conviventes)
- Vacina da varicela se ausência de títulos protetores

Imunossupressão	Vacinas vivas	Vacinas inativadas
PDN >1 mg/Kg/dia ou >20 mg/dia		
- Duração <14 dias	≥2 semanas depois de terminar	Sem contra-indicação*
- Duração ≥14 dias	≥1 mês depois de terminar	Sem contra-indicação
PDN <1 mg/Kg em dias alternados	Sem contra-indicação*	Sem contra-indicação
Ciclofosfamida	≥3 meses	Sem contra-indicação
Levamisol, MMF ou inibidor da calcineurina	≥1 mês	Sem contra-indicação
Rituximab	≥12 meses	≥6 meses

Profilaxia pós exposição a varicela se doente suscetível

- Imunoglobulina específica contra a varicela (alternativa: aciclovir)



Complicações

Agudas

- Alterações hemodinâmicas (hipovolemia e lesão renal aguda)
- Alterações hidroeletrolíticas e do equilíbrio ácido-base
- Tromboembólicas
- Infeciosas (peritonite, sépsis, infeções da pele e tecidos moles, pneumonia, pielonefrite)

Crónicas

- Risco infeccioso
- Risco de progressão para doença renal crónica (considerar IECA)
- Alterações metabólicas, nutricionais e do crescimento (dieta, exercício, considerar estatina...)
- Efeitos secundários da terapêutica (considerar cálcio, vitamina D, IBP...)



Após a alta...

- Vigiar proteinúria no domicílio (tira-teste, idealmente na 1ª urina da manhã)

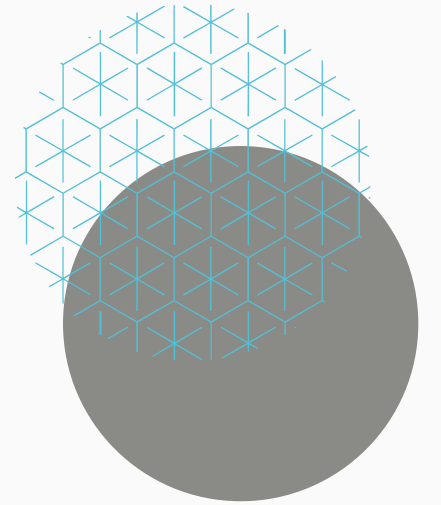
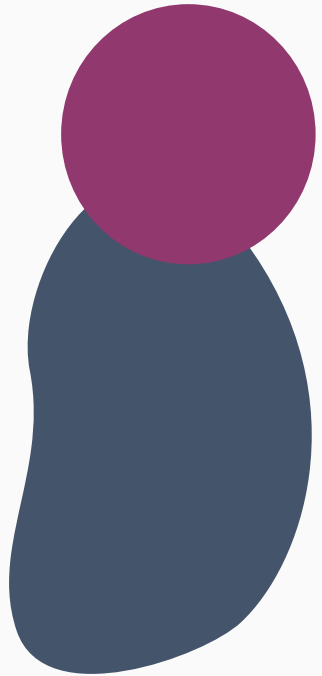
Diariamente até remissão → $\geq 2x$ /semana no primeiro ano e depois individualizar

Diariamente se: resultado $\geq 1+$ ou situações de risco (febre, intercorrência infecciosa, edema)



07

Mensagens finais





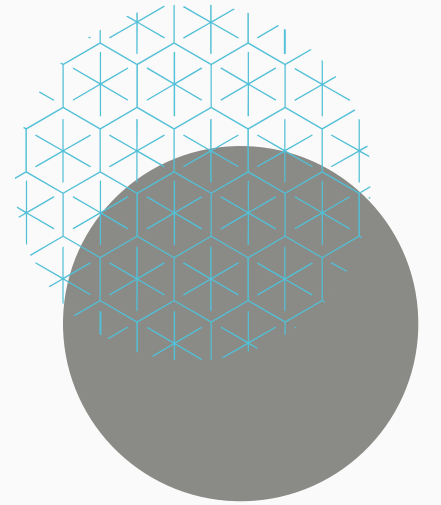
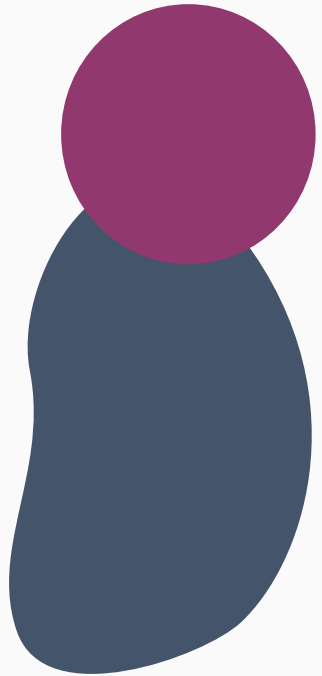
Mensagens finais

1. Distinguir a apresentação típica versus atípica da SN idiopática e da doença de lesões mínimas.
2. O tratamento de primeira linha na SN idiopática é a prednisolona (idealmente após exclusão de causas secundárias e sem necessidade de biópsia renal prévia se a apresentação for típica).
3. No episódio inaugural, internar sempre. Nas recaídas, avaliar caso a caso a necessidade de internamento.
4. Conhecer as complicações agudas e crónicas da SN.
5. Identificar os critérios para biópsia renal e/ou estudo genético.
6. A resposta à corticoterapia é o principal determinante do prognóstico.



08

Caso clínico





Caso clínico

Criança de 4 anos, sexo masculino, sem antecedentes familiares ou pessoais de relevo.

Desde há uma semana, acorda com os “olhos inchados”. Por iniciativa da mãe, tem tomado cetirizina com melhoria ao longo do dia.

No exame físico, apresenta edema palpebral, do escroto e dos membros inferiores, sem outras alterações.

Peso 20 Kg (tinha 18 Kg há 1 mês).

Avaliação laboratorial: Hb 14,2 g/dL, creatinina 0,3 mg/dL, ureia 20 mg/dL, colesterol total 280 mg/dL, albumina 2,2 g/L, C3 30 mg/dL (normal >10 mg/dL).

Fita-teste urinária: densidade 1.030, proteínas 3+, nitritos negativos, sangue negativo.

Qual a atitude mais adequada?

- A. Albumina e furosemida
- B. Biópsia renal
- C. Prednisolona oral
- D. Metilprednisolona endovenosa
- E. Enalapril



Caso clínico

Criança de 4 anos, sexo masculino, sem antecedentes familiares ou pessoais de relevo.

Desde há uma semana, acorda com os “olhos inchados”. Por iniciativa da mãe, tem tomado cetirizina com melhoria ao longo do dia.

No exame físico, apresenta edema palpebral, do escroto e dos membros inferiores, sem outras alterações.

Peso 20 Kg (tinha 18 Kg há 1 mês).

Avaliação laboratorial: Hb 14,2 g/dL, creatinina 0,3 mg/dL, ureia 20 mg/dL, colesterol total 280 mg/dL, albumina 2,2 g/L, C3 30 mg/dL (normal >10 mg/dL).

Fita-teste urinária: densidade 1.030, proteínas 3+, nitritos negativos, sangue negativo.

Qual a atitude mais adequada?

- A. Albumina e furosemida
- B. Biópsia renal
- C. Prednisolona oral**
- D. Metilprednisolona endovenosa
- E. Enalapril



Caso clínico

Criança de 12 anos, sexo feminino, sem antecedentes familiares ou pessoais de relevo.

Edema palpebral bilateral com uma semana de evolução e dor abdominal.

Exame físico: Temp 36,5°C, FC 76 bpm, PA 132/81 mmHg, edema palpebral e dos membros inferiores até ao tornozelo bilateral, ACP N, abdómen distendido, indolor, sem organomegalias.

Avaliação laboratorial: Hb 14,2 g/dL, creatinina 1,8 mg/dL, ureia 68 mg/dL, colesterol total 280 mg/dL, albumina 2,2 g/L, C3 5 mg/dL (normal >10 mg/dL).

Fita-teste urinária: densidade 1030, proteínas 3+, nitritos negativos, sangue 2+.

Razão proteínas/creatinina numa amostra ocasional de urina: 4,5 mg/mg.

Qual a atitude mais adequada?

- A. Albumina e furosemida
- B. Biópsia renal
- C. Prednisolona oral
- D. Metilprednisolona endovenosa
- E. Enalapril



Caso clínico

Criança de 12 anos, sexo feminino, sem antecedentes familiares ou pessoais de relevo.

Edema palpebral bilateral com uma semana de evolução e dor abdominal.

Exame físico: Temp 36,5°C, FC 76 bpm, PA 132/81 mmHg, edema palpebral e dos membros inferiores até ao tornozelo bilateral, ACP N, abdómen distendido, indolor, sem organomegalias.

Avaliação laboratorial: Hb 14,2 g/dL, creatinina 1,8 mg/dL, ureia 68 mg/dL, colesterol total 280 mg/dL, albumina 2,2 g/L, C3 5 mg/dL (normal >10 mg/dL).

Fita-teste urinária: densidade 1030, proteínas 3+, nitritos negativos, sangue 2+.

Razão proteínas/creatinina numa amostra ocasional de urina: 4,5 mg/mg.

Qual a atitude mais adequada?

- A. Albumina e furosemida
- B. Biópsia renal**
- C. Prednisolona oral
- D. Metilprednisolona endovenosa
- E. Enalapril



Caso clínico

Criança de 2 anos internada por síndrome nefrótica idiopática.

Encontra-se medicada com prednisolona oral 60 mg/m²/dia desde a admissão.

Entre D5-D7 começou a mostrar aumento progressivo da diurese (2,5-3 mL/Kg/h) e redução gradual do edema/peso.

Em D8 apresenta dor abdominal intensa, taquicardia e hipotensão ortostática com apirexia mantida e a diurese nas últimas 12h foi 0,3 mL/Kg/h.

Qual a atitude mais adequada?

- A. Restrição hídrica
- B. Furosemida
- C. Albumina
- D. Ibuprofeno
- E. Cefotaxime



Caso clínico

Criança de 2 anos internada por síndrome nefrótica idiopática.

Encontra-se medicada com prednisolona oral 60 mg/m²/dia desde a admissão.

Entre D5-D7 começou a mostrar aumento progressivo da diurese (2,5-3 mL/Kg/h) e redução gradual do edema/peso.

Em D8 apresenta dor abdominal intensa, taquicardia e hipotensão ortostática com apirexia mantida e a diurese nas últimas 12h foi 0,3 mL/Kg/h.

Qual a atitude mais adequada?

- A. Restrição hídrica
- B. Furosemida
- C. Albumina**
- D. Ibuprofeno
- E. Cefotaxime



SPNP

Sociedade Portuguesa
de Nefrologia Pediátrica

I Curso online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa



European
society for
paediatric
nephrology



17 e 24 de Fevereiro de 2023



Síndrome Nefrótica: diagnóstico, abordagem, tratamento do episódio inaugural e recaídas

Rute Baeta Baptista

Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

rute.baeta.baptista@gmail.com

Obrigada por ver esta apresentação.

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica no contexto do I Curso Online de Síndromes Nefrótica e Nefrítica para Países de Expressão Portuguesa, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor, não devendo ser divulgada e/ou reproduzida.

©2023 pelo autor