

## Síndrome nefrótico idiopático asociado a proliferación mesangial difusa en niños

F. J. GOMEZ CAMPDERA, E. NIEMBRO\*, J. GOMEZ CAMPDERA, J. MOURA, T. HERNANDEZ SAMPELAYO, A. LUQUE, J. M. LOPEZ GOMEZ y J. L. GUTIERREZ.

Sección de Nefrología Pediátrica y \* Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Provincial. Madrid.

### RESUMEN

Se estudian 23 niños (20 v., 3 h.) diagnosticados de síndrome nefrótico asociado a proliferación mesangial difusa, con una edad al inicio de la nefropatía entre 9 meses y 11 años y medio, con un seguimiento de 7 meses a 10 años 9 meses ( $\bar{X}$  5 años). Todos fueron tratados inicialmente con esteroides y biopsiados por un comportamiento como frecuentes brotes 5, corticodependencia 13 o corticorresistencia 5, tras 1 a 65 meses del inicio. En microscopía óptica todos mostraban incremento moderado de celularidad y matriz mesangial y se clasificaron en dos grupos según la ausencia (tipo I, 8) o presencia (tipo II, 15) de lesiones asociadas de fibrosis intersticial y/o atrofia tubular y/o esclerohialinosis segmentaria y focal. Por inmunofluorescencia directa en 13 casos, de ambos grupos, existían depósitos de inmunoglobulinas. Tratados con inmunosupresores, de los 5 corticorresistentes, uno presentó remisión completa tardía, otro remisión parcial y los restantes no respondieron, encontrándose uno de ellos en hemodiálisis a los seis años y medio del inicio del síndrome nefrótico. De los corticosensibles, 2 presentaron remisión tardía, 14 se mantienen en remisión completa de 5 meses a 5 años y 2 han presentado una corticodependencia posterior y mantienen un síndrome nefrótico persistente.

Se compara este grupo con otro de 20 niños (10 v., 10 h.), de edades semejantes y con período de seguimiento parecido, diagnosticados por criterios histológicos de mínimos cambios. Seis frecuentes brotes y 14 corticodependientes, tras los inmunosupresores, 6 presentaron nuevos brotes corticosensibles y los restantes se encuentran en remisión completa desde 8 meses a 4 años.

Se concluye que el síndrome nefrótico asociado a proliferación mesangial difusa presenta: una mayor incidencia en varones (7:1 vs 1:1,  $p < 0,01$ ), una frecuencia más elevada de microhematuria (48 % vs 5 %,  $p < 0,005$ ). Se asocia habitualmente con corticodependencia o corticorresistencia y puede progresar a la insuficiencia renal, en especial si cursa con un síndrome nefrótico persistente. No existe relación entre proliferación mesangial y dosis total de esteroides recibida previamente y el hallazgo de una inmunofluorescencia positiva no tiene implicaciones pronósticas.

**Palabras clave:** Síndrome nefrótico idiopático. Proliferación mesangial difusa. Nefropatía de mínimos cambios. Esclerosis y/o hialinosis segmentaria y focal.

### IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH DIFFUSE MESANGIAL PROLIFERATION IN CHILDREN

#### SUMMARY

Twenty three children (20 male and 3 female) were found to have nephrotic syndrome associated with diffuse mesangial proliferation. Their ages at the beginning of the illness ranged from 9 months to 11 1/2 years. They were followed for periods of time ranging from 7 months to 10 years 9 months. They all received initial treatment with steroids but were subsequently biopsied between 1 and 65 months from the start of the illness because they developed frequent relapses (5

Recibido: 27-XII-1984.  
En forma definitiva: 3-V-1985.  
Aceptado: 24-V-1985.  
Correspondencia: Dr. F. J. Gómez Campdera.  
Sección de Nefrología Pediátrica.  
Hospital Provincial.  
Dr. Esquerdo, 46.  
28007 Madrid.

patients), steroid-dependence (13) or steroid-resistance (5). Light microscopic examination of renal biopsy tissue showed a mild increase in mesangial matrix and cells in all patients. They were subdivided into groups according to the absence (Type 1; 8 patients) or presence (Type 2; 15 patients) of superimposed lesions of focal and segmental sclerosis and/or hyalinosis. By direct immunofluorescence there were immunoglobulin deposits in 13 patients of both groups.

Five steroid-resistant patients were treated with immunosuppressive drugs with the following results: 1 developed a late total remission, 1 a partial remission and 3 had no response. One of these progressed to terminal renal failure and he is on hemodialysis 6 1/2 year after the nephrotic syndrome was initially observed.

Of the steroid-responders, 2 had a late remission, 14 are in total remission from 5 months to 5 years after treatment and 2 have become steroid-dependent and have a persistent nephrotic syndrome.

This group is compared with another group of 20 children (10 male and 10 female) of similar age and followed for a similar period of time who had minimal change on renal biopsy. They comprised 6 frequent relapsers and 14 steroid-dependent patients. After the immunosuppressive drugs, 6 again responded to steroids but relapsed and the remaining 14 are in complete remission from 8 months to 4 years after treatment.

We conclude that the nephrotic syndrome associated with diffuse mesangial proliferation is more often accompanied by microscopic hematuria (48 % vs 5 %;  $p > 0.005$ ). It is usually associated with steroid dependence or steroid resistance and it can progress to renal failure, particularly if it causes a persistent nephrotic syndrome. There is no relationship between mesangial proliferation and previous total dose of steroids. The presence of positive immunofluorescence has no prognostic value.

**Key words:** Idiopathic nephrotic syndrome, diffuse mesangial proliferation, minimal change nephropathy, focal segmental sclerosis and/or hyalinosis.

## INTRODUCCION

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) representa una entidad clínico-patológica responsable de la mayoría de los SN en la infancia<sup>1-3</sup>. En la mayoría de los casos, el sustrato histológico es la nefropatía por mínimos cambios (NMC) que suele presentar una rápida respuesta a los esteroides y un buen pronóstico. El hallazgo de lesiones de glomeruloesclerosis o hialinosis segmentaria y focal (HSF) permitió individualizar un grupo, con frecuencia resistente a los esteroides y peor pronóstico. Más recientemente se ha llamado la atención sobre otro patrón histológico, ya observado en los primeros estudios 1-3, la proliferación mesangial difusa (PMD).

Habitualmente, la PMD se acompaña de hematuria y responde mal a los esteroides. Sin embargo, la mayoría de los trabajos sobre la misma se refieren a series pequeñas de un mismo centro<sup>4-7</sup> y, salvo dos estudios multicéntricos<sup>8,9</sup>, emplean distintos criterios histológicos, lo que puede explicar en parte la disparidad de los resultados.

El objetivo de este trabajo ha sido revisar el curso clínico, respuesta al tratamiento y evolución de 23 niños con SN asociado a PMD, correlacionándolo con los hallazgos histológicos y comparar este grupo con otro similar diagnosticado por criterios histológicos de NMC, empleando los mismos criterios clínicos para la práctica de la biopsia.

## MATERIAL Y METODOS

Entre enero de 1975 y diciembre de 1983 hemos visto 115 niños con un SN primario, se incluyen en este estudio retrospectivo 23 de ellos, diagnosticados y reclasificados como PMD y seguidos un mínimo de 6 meses. En junio de 1984, cuando finaliza este seguimiento, la duración del mismo oscila entre 7 y 129 meses ( $\bar{X}$  60 meses). Se excluyen aquellos casos que pudieron diagnosticarse clínica o serológicamente como GN aguda postinfecciosa en evolución o nefropatía glomerular específica (enfermedad de Berger, en la púrpura de Schönlein-Henoch). En ninguno de los casos seleccionados encontramos al inicio o durante el período de seguimiento hipocomplementemia, datos a favor de síndrome de Alport o enfermedad sistémica.

Los criterios y definiciones que empleamos en este estudio son:

- Hematuria: presencia de 5 o más hematíes por campo de 400 aumentos en al menos tres sedimentos consecutivos.
- Proteinuria aislada, más de 5 y menos de 50 mg/kg/día, sin repercusión sobre proteínas plasmáticas.
- Síndrome nefrótico, proteinuria superior a 50 mg/kg/día asociada a hipoalbuminemia inferior a 3 g/dl., existiese o no edemas, hiperlipidemia e hipercolesterolemia.
- Insuficiencia renal, un aclaramiento de creatinina endógena inferior a 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o una creatinina sérica superior a 0,6 mg/dl.
- Hipertensión arterial, una TA diastólica superior a 80 mmHg.

Todos los casos fueron tratados inicialmente con prednisona oral, hasta diciembre de 1980 en protocolo de 4 meses y medio de duración y desde 1981 en protocolo corto de 2 meses y medio, en dosis descritas en otro lugar<sup>10</sup>.

El comportamiento posterior puede incluirse dentro de alguno de los grupos siguientes:

a) Remisión completa. Desaparición de la proteinuria que se mantiene al menos un mes después de finalizar la administración del fármaco.

b) Corticodependencia (CD). Reparación de la proteinuria en el curso del ciclo esteroideo o en el mes siguientes a su finalización.

c) Frecuentes brotes (FB). Presencia de más de 2 brotes por año, cuando se empleaban ciclos esteroideos de 4 meses y medio o más de 2 por semestre, con ciclos de 2 meses y medio. Un número inferior de brotes suponía infrecuentes brotes (IB).

d) Corticorresistencia (CR). Persistencia de proteinuria en rango nefrótico después de un curso de prednisona a 1,5-2 mg/kg/día, durante 2 semanas, seguido de otras 2 semanas de 2-2,5 mg/kg/día y 3 dosis consecutivas i.v. de ACTH. Una persistencia de proteinuria sin SN representaba una remisión parcial.

En aquellos casos en los que se observó un comportamiento como FB, CD o CR y tras estudio histológico se emplearon inmunosupresores (IS), según varios protocolos y siempre asociados a un ciclo esteroideo.

Los IS utilizados han sido:

*Mecloretamina* a 0,1 mg/kg/día i.v., en 2 tandas de 4 dosis consecutivas con un mes de separación.

*Clorambucil* a 0,2 mg/kg/día, durante 8 semanas.

*Ciclofosfamida* a 2 mg/kg/día, durante 8 semanas.

Analizados los resultados<sup>10,11</sup>, dejamos de usar la mecloretamina, empleando el clorambucil a 0,15 mg/kg/día, durante 6 semanas en primera intención y en caso de fracaso utilizamos ciclofosfamida a 2 mg/kg/día, durante 6-8 semanas.

Todos los pacientes han sido controlados periódicamente y según su condición clínica, de forma ambulatoria. Se hacía especial referencia al control de la proteinuria por la propia familia, mediante tiras comerciales al uso, acudiendo a nuestro centro cuando diese un resultado positivo mantenido.

#### Estudio histológico

En todos los pacientes, salvo en dos casos biopsiados percutáneamente, se obtuvo una cuña renal por lumbotomía y las técnicas utilizadas para microscopía óptica, IF y microscopía electrónica han sido especificadas con detalle en otro lugar<sup>12</sup>.

Todo el material de los pacientes con SNI y PMD ha sido revisado por uno de nosotros (E. N.), sin conocimiento del historial clínico. No se revisaron los datos concernientes a la microscopía electrónica por el escaso número de pacientes en los que se realizó.

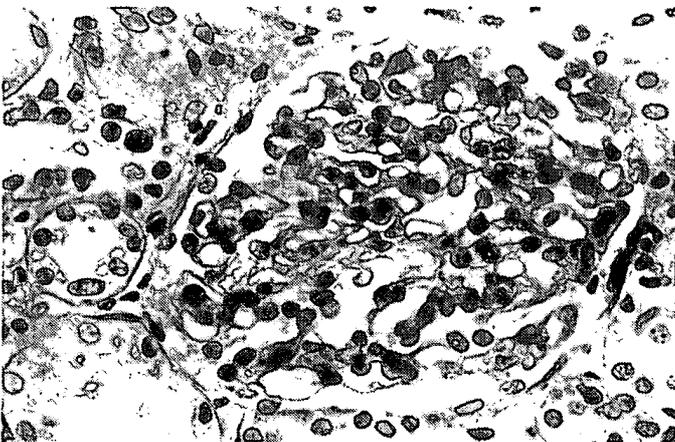


Fig. 1.—Proliferación mesangial difusa pura (tipo I). Incremento celular moderado con distribución irregular de un lóbulo a otro. Ausencia de lesiones a nivel de las membranas basales. (PAS X 500.)

Los criterios empleados en la definición de la PMD eran los empleados por la World Health Organization (WHO) 13. Sobre secciones de 3 a 4  $\mu$  de grosor, en todos los casos se examinaron más de 9 glomérulos (9-60) y en más del 80 % de los mismos existía hiper celularidad mesangial de 4 o más núcleos celulares por área mesangial periférica.

Por microscopía óptica se clasificaron 8 casos como tipo I, cuando existía una PMD pura (fig. 1) y los 15 restantes como tipo II, cuando existían asociadas lesiones de fibrosis intersticial y/o atrofia tubular y/o esclerohialinosis segmentaria y focal (fig. 2).

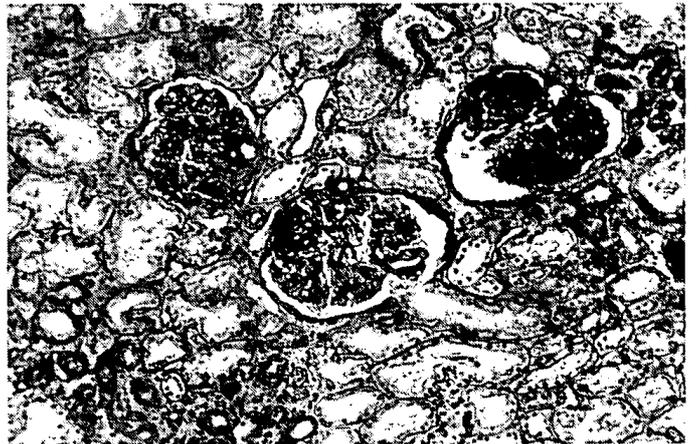


Fig. 2.—Panorámica cortical a niveles profundos. Lesiones de esclero-hialinosis segmentaria glomerular de extensión variable, a las que se asocian focos de fibrosis intersticial en los que se engloban túbulos atróficos de basal gruesa y epitelio plano con escasos infiltrados linfocitarios. A nivel glomerular existe de forma difusa un incremento de celularidad y matriz mesangiales con ausencia de lesiones a nivel de las basales capilares. (PMD tipo II) (PAS X 125).

Mediante IF directa existían depósitos en 13 casos; en 4 del tipo I (IgM mesangial difusa en 3 e IgM focal subendotelial en el restante que podían representar lesiones de HSF no observadas en microscopía óptica) y en 9 del tipo II (IgM mesangial difusa en 3, IgM focal subendotelial en 4, en uno de ellos junto con C3 de igual localización y fibrinógeno en 2, periglomerular en uno y focal subendotelial en el otro). El caso rebiopsiado mostraba en ambos estudios una PMD tipo II sin depósitos en IF.

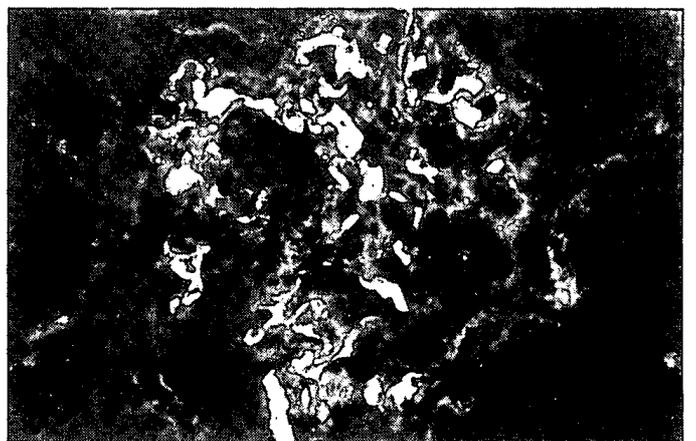


Fig. 3.—IF. Depósitos mesangiales granulares de intensidad variable, con áreas de interposición subendotelio-mesangio. Suero anti-IgM X 500.

Se diagnosticaron 20 casos como NMC, todos mostraban una normalidad en microscopia óptica y ausencia de depósitos en IF.

Para el estudio estadístico se ha utilizado el paquete de programas BMDP de la Universidad de California, versión de 1982. Para las variables cuantitativas se ha realizado un análisis de varianza, con comprobación de la homogeneidad de la varianza por el test de Levene. Para las variables cualitativas se ha realizado el estudio de asociación en tablas de contingencia por el método de la X<sup>2</sup>.

**RESULTADOS**

Se incluyen en este estudio 23 niños (20 v., 3 h.), cuyas edades al inicio de la nefropatía oscilaban entre 9 meses y 11 años y medio (X 4 años 4 meses). El motivo del descubrimiento de la enfermedad renal fue un SN clínico y/o bioquímico en 21, proteinuria más microhematuria en uno y microhematuria en otro, en estos dos últimos casos el SN apareció tras 3 meses y 5 años respectivamente del inicio. Existía hematuria al inicio en 11 casos (48 %), microscópica en todos, salvo en un caso, en el que existían períodos de macrohematuria, HTA

estaba presente en un caso (4 %) e insuficiencia renal transitoria en 3 (13 %) (tabla I).

Existe un estudio histológico en todos los casos en presencia de un SN, sólo un caso tiene dos biopsias, la primera a los 10 meses de vida en presencia de microhematuria y la segunda 5 años más tarde, cuando desarrolla un SN. Los criterios clínicos que justificaron el estudio histológico han sido definidos previamente y éste se realizó tras 1 mes a 5 años y 10 meses del inicio de la nefropatía.

Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con prednisona y la dosis total recibida hasta el momento de la biopsia renal oscilaba entre 0 y 852 mg/kg., sin diferencias significativas entre ambos grupos (tabla II).

De los 8 casos del tipo I, 2 habían mostrado un comportamiento como IB, uno como FB y cinco como CD. Tras recibir IS, 2 han seguido presentando IB, 5 se encuentran en remisión completa (RC) de 6 meses a 5 años y el último mantiene un SN persistente (SNP) con función renal normal, este último presentaba en IF, IgM focal subendotelial. Los otros 3 casos con IF positiva corresponden a pacientes en RC.

**TABLA I  
DATOS CLINICOS AL INICIO, RESPUESTA Y CURSO CLINICO DEL SN EN PACIENTES CON NMC Y PMD**

Diagnóstico	Pacientes		Datos al inicio y respuesta a esteroides				Dosis (x̄) y rango de esteroides hasta biopsia renal (mg/kg.)	Tiempo (x̄) y rango de seguimiento (meses)	Situación clínica en la última revisión		
	N.º	Edad (x̄) y Sexo	HTA rango (meses)	Ho (%)	IR (%)	Respuesta a teroides (%)					
NMC	20	V 10	51	4	1	2	FB 6	314	70	A 12	
		H 10	(24-101)	(20)	(5)	(10)	CD 14				(0-1082)
	Tipo I	8	V 6	70	—	2	—	IB 2	267	74	A 3
			H 2	(21-138)	—	—	—	FB 1			
PMD	115	V 14	42	1	9	3	FB 2	292	57	A 2	
		H 1	(9-72)	—	—	—	CD 8				(0-852)
	Tipo II	115	V 14	42	1	9	3	FB 2	292	57	A 2
			H 1	(9-72)	—	—	—	CD 8			
Total	23	V 20	52	1	11	3	—	283	60	—	
		H 3	(9-138)	(4)	(48)	(13)	—				(0-852)
p		< 0,01	NS	NS	< 0,005	NS		NS	NS		

HTA (120/80 mmHg). Ho = Hematuria. IR = Insuficiencia renal (Cr<sub>2</sub> > 0,6 mg/dl.). IB-FB = Frecuentes-infrecuentes brotes. CD = Corticodependencia. CR = Corticorresistencia. Situación en última revisión. A = remisión completa de más de un año de duración. B = remisión completa de menos de un año o proteinuria sin SN. C = síndrome nefrótico persistente y D = insuficiencia renal terminal en diálisis. NS = no significativo.

**TABLA II  
SIGNIFICACION DE LOS HALLAZGOS DE LA INMUNOFLUORESCENCIA (IF) EN LA PMD**

Diagnóstico	N.º	Pacientes con IF		Dosis (x̄) y rango de esteroides hasta biopsia renal	Datos al inicio			Respuesta a esteroides	Situación en la última revisión		
		Negativa n.º	Positiva n.º		Depósito	HTA	Ho			IR	
PMD Tipo I	8	- 4	3	IgM mes. difusa	174	(0-300)	—	—	—	IB1, CD3	A1, B3
		+ 4	1	IgM subend. focal	359	(46-740)	—	2	—	IB1, FB1, CD2	A2, B1, C1
PMD Tipo II	15	- 6	3	IgM mes. difusa	330	(0-807)	—	2	1	FB1, CD3, CR2B4, C2	—
		+ 9	4	IgM subend. focal	244	(75-852)	1	7	2	FB1, CD5, CR3A2, B5, C1, D1	—
			2	Fibrinógeno							

Abreviaturas como en la tabla anterior.

De los 15 casos del tipo II, 2 habían presentado un comportamiento como FB, 8 como CD y 5 como CR. Tras IS, los CR presentaron, uno una remisión tardía, otro una remisión parcial y 3 mantuvieron un SNP, con progresión en uno de los casos a la IR terminal encontrándose en nuestro programa de hemodiálisis periódicas a los 6 años y medio del inicio. De los 10 casos restantes, 3 han seguido mostrando IB, se encuentran en RC 6, por periodos de 5 meses a 2 años y 4 meses y el último mantiene un SNP. De los 4 casos con SNP o IRT, 2 presentaban una IF positiva. La relación entre los hallazgos de la IF, la respuesta a los esteroides y la situación en la última revisión, tras recibir IS, puede verse en la tabla II.

La situación clínica en la última revisión es como sigue: estadio A, remisión completa de más de un año de duración (5 casos). Estadio B, remisión completa de menos de un año de duración o proteinuria sin SN (13 casos). Estadio C, SNP (4 casos) y estadio D, insuficiencia renal terminal (un caso).

De los 20 casos de NMC, 6 se habían comportado como FB y 14 como CD. Tras los IS, 6 presentaron IB y los 14 restantes se encuentran en RC de 8 meses a 4 años de duración.

Se comparan estos dos grupos (PMD tipo I y II) entre sí y se compara con un grupo similar de niños diagnosticados, siguiendo los mismos criterios de biopsia, de NMC por criterios histológicos (tabla I). Los únicos hallazgos significativos fueron los referentes al sexo varón (7:1 vs 1:1,  $p < 0,01$ ) y la presencia de hematuria (48 % vs 5 %,  $p < 0,005$ ), no siendo significativos la presencia de HTA, IR ni la dosis total de esteroides recibida. Sólo en casos de PMD existía CR y siempre en el tipo II. Cuando se comparan los casos de PMD según la presencia o ausencia de depósitos en IF (tabla II), no parecen existir diferencias pronósticas, si bien el escaso número de pacientes de los grupos hace dudoso el valor estadístico.

## DISCUSION

Desde la organización del ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children), los primeros datos histológicos de los niños con SNI no tratados señalan una incidencia de la PMD en un 3 %<sup>1</sup> que en una reciente publicación, con una población casi cuatro veces mayor se cifraba en el 2,3 %<sup>14</sup>, oscilando en varios estudios entre un 2 y 6 %<sup>1-3</sup>. Su incidencia real en el SNI va a depender de al menos dos factores: a) la población estudiada, ya que la mayoría de los SN corticosensibles no se biopsian y sólo se hace en aquéllos con un comportamiento rebelde a los esteroides. En nuestra experiencia casi el 40 % de los niños vistos con SNI nos fueron dirigidos por este motivo, lo que justifica su elevada incidencia en nuestra serie (20 %). b) el otro factor que influye en su incidencia, que en parte es responsable de los diver-

sos resultados y de la confusión que existe al respecto, es la definición histológica de la PMD. Señaladas por la ISKDC las diferentes subcategorías de la NMC y su delimitación de los diferentes grados de PMD 8, ha sido definida por la WHO e incluida en su atlas y clasificación de las enfermedades glomerulares<sup>13</sup>. Sin embargo, mientras no se generalicen estudios morfométricos rutinarios, su valoración semicuantitativa sigue pecando de subjetividad y arbitrariedad, y en cualquier caso obliga a considerar con mucho escepticismo revisiones pasadas.

Aunque el espectro clínico de la PMD puede incluir episodios de hematuria recurrente, proteinuria asintomática y síndrome nefrótico<sup>15,16</sup>; en la infancia, el SN asociado a PMD parece bien definido.

Mantiene su predominio por el sexo masculino, no tan acusado como en nuestra serie que tal vez pueda explicarse por su pequeño número, la hematuria es frecuente, su incidencia es en todas las series importante y la nuestra está muy próxima a la de la ISKDC (44 %). La incidencia de HTA (4 %) e insuficiencia renal (13 %) son inferiores a la de la ISKDC (9 % y 54 %)<sup>8</sup>. Existía una relación clara entre la presencia de las tres manifestaciones y la asociación de lesiones de esclerohialinosis segmentaria y focal y fibrosis intersticial (tabla I). Relación que no pudimos observar con los hallazgos de la IF (tabla II), frecuentes en nuestra serie y sin implicaciones pronósticas, como observan algunos<sup>7,9</sup> y en contra de otras opiniones<sup>6,17-19</sup>.

La respuesta del SNI asociado a PMD a los esteroides e inmunosupresores ha sido variada. Así, aunque en casi todas las series han obtenido remisiones completas<sup>7,9</sup>, lo habitual ha sido una corticodependencia o corticorresistencia<sup>5,6</sup>, como ha ocurrido en nuestro grupo. Los casos corticorresistentes no suelen responder a los inmunosupresores<sup>5</sup>, aunque 2 de nuestros 5 casos tras clorambucil y ciclofosfamida han presentado una remisión completa uno y parcial el otro. Todos los casos corticorresistentes pertenecen al tipo II de PMD y entre ellos está el único que ha progresado a la insuficiencia renal terminal, tras 6 años y medio de evolución de un SNP, factor de mal pronóstico para algún autor<sup>6</sup> y que también parece confirmarse en nuestra serie.

La relación entre NMC, PMD y HSF sigue siendo objeto de discusión<sup>20,21</sup>. Su entidad como procesos diferentes o elementos de un mismo espectro clínico-patológico es discutido y tanto las alteraciones en microscopia óptica como los depósitos en IF permiten establecer diferencias cuantitativas con la consiguiente subjetividad y arbitrariedad. Frente a la teoría de WALDHERR<sup>5</sup> sugiriendo un espectro continuo con posibilidad de evolución en cualquier sentido, otros propugnan su independencia<sup>4,18</sup>. Un argumento de peso son los fenómenos de transición observados en biopsias iterativas, a los cuales hay que aplicar las limitaciones antes señaladas, en especial si se examinan cuñas subcorticales. No disponemos de estudios iterativos más que en un caso, en la que no se observaba ninguna transición.

La observación en alguna serie, de relación entre el grado de PMD con datos clínicos de mayor severidad y peor respuesta al tratamiento, parecen sugerir una relación entre severidad y PMD<sup>5</sup>. En este sentido se ha intentado relacionar la PMD con el tratamiento esteroideo previo, de forma semejante a como el tratamiento con hidrocortisona modifica la cinética mesangial en animales de experimentación<sup>22-24</sup>, pudiendo explicar asimismo la presencia de macromoléculas (IgM) en esa región. En nuestra serie no observamos diferencia estadística entre la dosis total de prednisona recibida por ambos grupos (NMC-PMD), ni entre los casos con IF positiva o negativa, lo que va en contra de dicha hipótesis.

Lo que sí parece más evidente es que el tratamiento prolongado con esteroides, más que alteraciones morfológicas glomerulares, puede modificar el comportamiento posterior. LEISTI<sup>25</sup> ha demostrado una supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal después del tratamiento con prednisona en niños que rebrotaban precozmente y nosotros hemos podido comprobarlo en nuestra población<sup>26</sup>.

Cuando se analiza el SNI en la infancia con HSF y se busca la significación clínica de la presencia o ausencia de hiper celularidad mesangial, el hallazgo de ésta resulta siempre ominoso, mientras que la HSF sin afectación mesangial parece tener un buen pronóstico durante largo tiempo<sup>27,28</sup>. Como por otra parte parece cada día más evidente que la lesión de HSF es inespecífica, pudiendo observarse en otras muchas entidades distintas del SNI, en respuesta a una gran variedad de insultos<sup>29</sup> y relacionándose con diversas hipótesis patogénicas<sup>30</sup>, puede afirmarse que el pronóstico del SNI depende de la presencia y severidad de una hiper celularidad mesangial y que las lesiones de HSF, cuando están presentes, pueden empeorarlo como expresión de la degeneración progresiva glomerular.

#### Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al doctor M. Desco por su ayuda en el estudio estadístico, al señor Vargas por la realización de las fotografías y a la señorita Juana Valladolid por la preparación del manuscrito.

#### BIBLIOGRAFIA

- Churg J, Habib R, White RHR. Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1:1299-1302, 1970.
- White RHR, Glasgow EF, Mills RJ. Clinipathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1:1353-1359, 1970.
- Habib R, Kleinknecht C, Royer P. Le syndrome nephrotique primitif de l'enfant. Classification et etude anatomoclinique de 406 observations. *Arch Franç Ped* 28:277-319, 1971.
- Murphy WM, Jukkola AF, Roy S. Nephrotic syndrome with mesangial-cell proliferation in children: A distinct entity? *Am J Clin Pathol* 72:42-47, 1979.
- Waldherr R, Gubler MC, Levy M, Broyer M, Habib R. With the technical assistance of Lacoste M, Bezan A, and Naizot C. The significance of pure diffuse mesangial proliferation in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 10:171-179, 1978.
- Garin EH, Donnelly WH, Geary D, Richard GA. Nephrotic syndrome and diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis in children. *Am J Dis Child* 137:109-113, 1983.
- Hui A, Ponchell S, Thorner P, Rance CP, Baumal R. Clinical features and glomerular immunofluorescence of renal biopsies from children with nephrotic syndrome due to minimal change disease and two variants of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Int J Pediatr Nephrol* 5:5-10, 1984.
- A report of the International Study of Kidney disease in children. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 20:765-771, 1981.
- A report of the Southwest pediatric nephrology study group childhood nephrotic syndrome associated with diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 23:87-94, 1983.
- López Gómez JM, Gómez Campdera F, Luque A, Lecea A, Canals MJ, Cervera A. Efecto del clorambucil en el síndrome nefrótico idiopático con mala respuesta a los corticosteroides. *Nefrología* 3:89-93, 1983.
- Gómez Campdera FJ, López Gómez JM, Cervera A, Gómez Campdera J, Canals MJ, Morales JL, Luque A. Efecto de la mecloretamina en el síndrome nefrótico idiopático en la infancia. *An Esp Pediatr* 20: 771-776, 1984.
- Gómez Campdera FJ, Niembro E, López Gómez JM, Cervera A, Gómez Campdera J, Luque A. Nefropatía membranosa en la infancia. Prevalencia de las formas secundarias. *Nefrología* 3:279-286, 1983.
- WHO Monograph...Renal Disease: Classification and atlas of glomerular disease. Ed. by Churg J, Sobin LH with pathologists and nephrologists in 14 countries. Tokyo, New York. Igako-Shoin Medical Publishers. Inc., 1981.
- A report of the International study of Kidney disease in children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 13:159-165, 1978.
- White RHR. Mesangial proliferative glomerulonephritis in childhood. In *Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment*. Ed. P. Kincaid-Smith, TH Mathew and E Lovell, Becker. John Wiley and Jones. New York., pp. 383-391, 1973.
- Brown EA, Upadhyaya K, Hayslett JP, Kashgarian M, Siegel NJ. The clinical course of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Medicine* 58:295-303, 1979.
- Allen WR, Travis LB, Cavallo T, Brouhard BH, Cunningham RJ. Immune deposits and mesangial hypercellularity in minimal change nephrotic syndrome: Clinical relevance. *J Pediatr* 100:188-191, 1982.
- Tejani A, Nicastrì AD. Mesangial IgM nephropathy. *Nephron* 35:1-5, 1983.
- Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak R, Esparza AR. Mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 39:21-29, 1978.
- Rosen S, Galvanek E, Levy M, Habib R. Glomerular Disease. *Human Pathol* 12:964-977, 1981.
- Bernstein Jr. J, Edelman Ch M Jr. Minimal change nephrotic syndrome. Histopathology and steroid-responsiveness. *Arch Dis Child* 57:816-817, 1982.
- Haakenstad AO, Case JB, Mannik M. Effect of cortisone on the disappearance kinetics and tissue localization of soluble immune complexes. *J Immunol* 114:1153-1160, 1975.
- Michael AF, Keane WF, Raji L, Vernier RL, Mauer SM. The glomerular mesangium. *Kidney Int* 17:141-154, 1980.
- Shvil V, Mauer SM, Michael AF. Uptake of aggregated immunoglobulin by the mouse kidney. II. Effect of hydrocortisone. *Br J Exper Pathol* 61:30-38, 1980.
- Leisti S, Vilksa J, Hallman N. Adrenocortical insufficiency and relapsing in the idiopathic nephrotic syndrome in childhood. *Pediatrics* 60: 334-342, 1977.
- López Gómez JM, Canals MJ, Gómez Campdera FJ, Rengel M, Bárcenas MC, Mancheño E, Luque A. Insuficiencia corticosuprarrenal en el síndrome nefrótico por mínimos cambios. Valor pronóstico. *Nefrología* 2:85-88, 1982.
- Gründ KE, Hara H, Bohle A. Diffuse mesangial cell proliferation in focal sclerosing glomerulonephritis. *Virchows Arch A Path Anat and Histo* 370:297-305, 1976.
- Schoeneman MJ, Bennett B, Greifer I. The natural history of focal segmental glomerulosclerosis with and without mesangial hypercellularity in children. *Clin Nephrol* 9:45-54, 1978.
- Whitworth JA, Turner DR, Leibowitz J, Cameron JS. Focal segmental sclerosis or scarred focal proliferative glomerulonephritis? *Clin Nephrol* 9:229-235, 1978.
- Wardle EN. Understanding focal glomerular sclerosis. *Clin Nephrol* 22:215-216, 1984.