

Nefropatía membranosa en la infancia. Prevalencia de las formas secundarias

F. J. GOMEZ CAMPDERA, E. NIEMBRO *, J. M. LOPEZ GOMEZ, A. CERVERA, J. GOMEZ CAMPDERA y A. LUQUE.

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

RESUMEN

Se presentan los datos clínicos e histológicos de 8 niños diagnosticados de nefropatía membranosa (MM). Su incidencia era igual para ambos sexos y la edad de presentación oscilaba entre 2 y 12 años. El período de observación va de 16 a 64 meses ($\bar{X} = 36$ m.). Cuatro se presentaron como síndrome nefrótico, 3 con proteinuria y microhematuria y uno con microhematuria aislada. Siete desarrollaron en algún momento síndrome nefrótico, la microhematuria era constante en todos y ninguno mostró hipertensión arterial, datos de tubulopatía ni insuficiencia renal.

En 2 de los casos no se pudo encontrar enfermedad asociada, en 4 se halló en suero el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Ag HBs), otro de los casos apareció en el curso de un lupus eritematoso diseminado (LED) y el último se asociaba a una púrpura trombopénica idiopática. Cuando finaliza este seguimiento 4 de los casos se encuentran en remisión completa, uno de ellos al negativizarse el Ag HBs. Los otros 3 casos con el Ag HBs positivo y el caso del LED mantienen proteinuria y microhematuria 3 de ellos y un síndrome nefrótico con microhematuria el restante.

Histológicamente se observaban estadios ligeros o moderados en microscopía óptica y electrónica y por inmunofluorescencia directa el Ag HBs pudo encontrarse en 3 de los casos. Se confirma el curso generalmente favorable de esta nefropatía en la infancia.

Palabras clave: Nefropatía membranosa. Síndrome nefrótico. Antígenos del virus de la hepatitis B.

MEMBRANOUS NEPHROPATHY IN CHILDREN. PREVALENCE OF SECONDARY FORMS

SUMMARY

The clinical and histopathological features of eight children with membranous nephropathy are presented. Males were affected as frequently as females and the age at presentation ranged from two to twelve years. The period of observation varied from 16 to 64 months ($\bar{X} = 36$ m). Four children presented nephrotic syndrome, three proteinuria and microscopic haematuria and the other had microscopic haematuria alone. In the follow-up, seven cases developed nephrotic syndrome. Microscopic haematuria was present in all cases and arterial hypertension, tubular damage or renal failure was not observed.

Hepatitis B surface antigen (HBs Ag) was found in the sera of four cases (RIA), one case had a Systemic Erythematosus Lupus, one case had an idiopathic thrombopenic purpura and etiologic agents were not found in two patients.

At the end of the study, four were in remission, one of them after becoming HBs negative. The case with SLE and the three positive HBs Ag patients, had nephrotic syndrome in one case and the other three had proteinuria and microscopic haematuria.

Recibido: 6-VI-1983.

En forma definitiva: 22-VII-1983.

Aceptado: 14-VIII-1983.

Correspondencia a: Doctor Fco. J. Gómez Campderá. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Provincial. Calle Dr. Castelo, 49. Madrid-30.

By light or electronic microscopy all the cases showed a mild or moderate grade of alterations and by direct immunofluorescence HBs Ag was found in three cases. We confirm the good prognosis of membranous nephropathy in infancy.

Key words: Membranous nephropathy. Nephrotic syndrome. Hepatitis B antigens.

INTRODUCCION

La nefropatía membranosa (NM) es una entidad bien definida histológicamente¹⁻⁵. Frecuente en el adulto, en el que es responsable de cerca del 50 % de los síndromes nefróticos primarios (SNP)⁶, es sin embargo muy rara en la infancia, representando del 1,5 al 9 % de los SNP biopsiados⁷⁻⁸.

Se acepta actualmente que es la consecuencia del depósito de inmunocomplejos (IC) circulantes o de su formación «in situ» en la vertiente epitelial de la membrana basal glomerular⁹.

Aunque la mayoría de las NM descritas lo han sido como formas idiopáticas, existe la evidencia de que multitud de antígenos intrínsecos y extrínsecos pueden producirlos y su hallazgo exige una cuidadosa búsqueda del antígeno responsable, no siempre posible.

Su curso clínico es extremadamente variable y su pronóstico parece más favorable en niños que en adultos¹⁰. Su baja mortalidad no parece justificar el empleo de fármacos con dudosa eficacia y potencial toxicidad.

Con excepción de la serie francesa¹⁰⁻¹³, la escasa literatura existente de la NM en la infancia¹⁴⁻²¹ nos ha movido a revisar nuestra experiencia.

MATERIAL Y METODOS

Desde 1976, entre 142 nefropatías glomerulares biopsiadas, 8 niños fueron diagnosticados de NM mediante microscopía óptica (m.o.) e inmunofluorescencia (IF). Sus edades oscilaban entre los 2 y los 12 años, 4 eran varones y 4 hembras.

En todos los pacientes se determinaron mediante las técnicas habituales de nuestro centro los siguientes parámetros séricos: BUN, creatinina, proteínas totales y EEF, lípidos totales, triglicéridos y colesterol, glucemia, proteína C y ASLO. Urianálisis con proteinuria cuantitativa. Inmunoglobulinas y C₃, C₄ y C₃ proactivador (factor B) por inmunodifusión radial en placas comerciales. Se investigó en todos los casos la existencia de un lupus eritematoso diseminado (mediante fenómeno LE, anticuerpos antinucleares y anti-DNA nativo), la presencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBs Ag) (mediante RIA), se descartaron asimismo: diabetes, exposición a drogas y tóxicos, neoplasias e infecciones crónicas, en repetidas ocasiones.

El estudio histológico incluía m.o. e IF en todos los casos y microscopía electrónica (m.e.) en dos de ellos.

El estudio mediante m.o. se realizó en cuñas renales obtenidas por lumbotomía, que previa fijación en medio de Smidt durante 4 a 8 horas, fueron incluidas en parafina y posteriormente cortadas en secciones de 4 µ de grosor. Las tinciones utilizadas en todos los casos fueron: hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS), tricrómico de Masson y plata metenamina.

Los estudios de IF directa se realizaron previa congelación de los bloques en isopentano sumergidos en nitrógeno líquido y posteriormente se cortaron en criostato en secciones de 2 µ de grosor y se incubaron durante media hora con antiseros marcados con fluoresceína (Lab. Behring); anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-C₃, anti-C_{1q}, anti-C₄ y antipropedina, antifibrinógeno y anti-HBsAg. El examen de los cortes se realizó con un microscopio de epifluorescencia. Para m.e. los fragmentos utilizados se tallaron en cubos de 1 mm. de eje mayor, se fijaron en solución de glutaraldehído frío al 2,5 % en buffer de Millonig, durante 4 horas. Tras pasarse durante 2 horas por una solución de ácido ósmico al 1 %, se deshidrataron gradualmente en alcohol e incluyeron en durcopan. Las secciones se realizaron en un ultramicrotomo y se tiñeron con azul de toluidina. Las áreas seleccionadas se tiñeron con acetato de uranio y citrato de plomo y se observaron en un microscopio electrónico.

Todos los pacientes han sido controlados durante más de un año y en abril de 1983, cuando finaliza este seguimiento, el período de observación varía entre 16 y 64 meses (X = 36 m.).

RESULTADOS

Datos clínicos

La NM era el sustrato histológico de 7 niños entre 111 con síndrome nefrótico idiopático, lo que representa el 6,3 %.

En nuestra serie la enfermedad afecta por igual a ambos sexos y aparece desde los 2 años de edad (Fig. 1).

Cuando los primeros datos de la nefropatía se pusieron de manifiesto no existían datos de enfermedad acompañante o episodio infeccioso previo en los seis primeros casos. El 8.º caso presentaba una clínica clara de LES (fiebre, poliartalgias, poliserositis y rash cutáneo) y en el último caso la nefropatía se descubre durante un ingreso por diátesis hemorrágica secundaria a una púrpura trombopénica idiopática y ni entonces ni posteriormente pudieron encontrarse datos de LES.

La nefropatía se descubre de forma rutinaria en 4 casos (50 %); por microhematuria aislada en uno, acompañada de proteinuria discreta en los otros 3. En los otros casos el motivo del descubrimiento fue la existencia de edemas.

La proteinuria, presente en todos los casos, era no selectiva y se caracterizó por una gran fluctuación de un día a otro en 5 de los casos. Todos los pacientes, excepto uno, desarrollaron síndrome nefrótico, cuatro de entrada y los otros tres posteriormente, al mes en dos de ellos, y a los 9 meses en el restante.

La hematuria microscópica estaba presente en todos los casos de entrada y en 2 (25 %) fue en alguna ocasión macroscópica. Su evolución siguió en general la evolución de la proteinuria (Fig. 3).

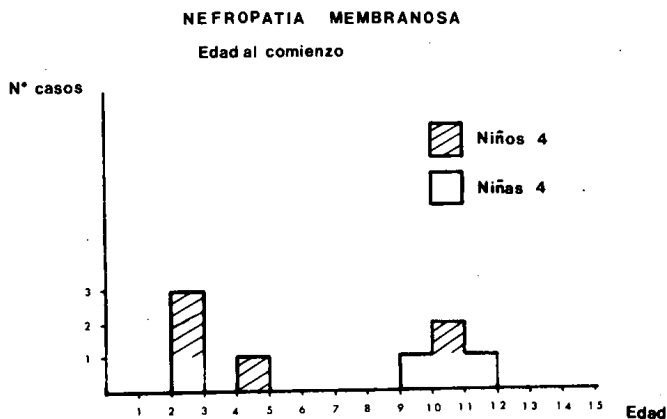


Fig. 1.—Distribución según edad y sexo de los pacientes al comienzo de la sintomatología.

En ningún caso observamos hipertensión arterial, insuficiencia renal o signos de tubulopatía.

Los valores de las Igs, C₃, C₄ y C₃PA pueden verse en la figura 2.

La IgM era normal en todos los casos, la IgG era baja en 6 de los 7 casos con síndrome nefrótico y la IgA en la mitad. Existía hipocomplementemia C₃ en el caso del LES y el C₄ era bajo asimismo en el LES y en otros 3 casos, dos de los 4 secundarios a Ag HBs y el caso de la púrpura trombopénica idiopática.

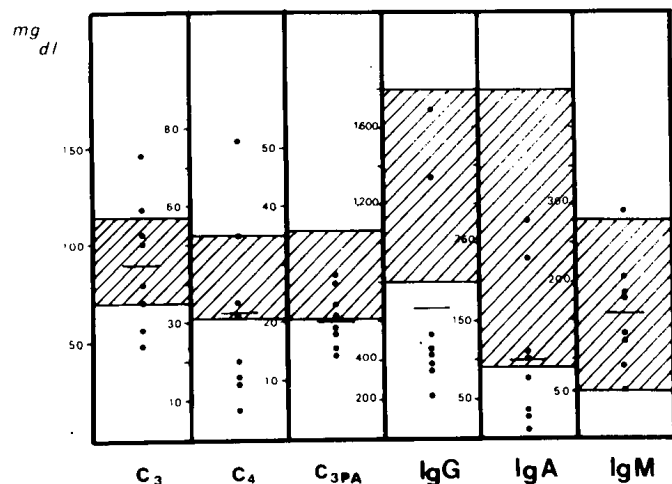


Fig. 2.—Valores de inmunoglobulinas y complemento séricos en el momento del diagnóstico. En rayado, valores normales en nuestro laboratorio.

Enfermedades asociadas

Durante todo el tiempo de seguimiento no hemos podido encontrar el antígeno responsable de la NM en 2 casos (casos 2 y 7), que por tanto definimos como NM idiopáticas.

Tampoco lo hemos conseguido poner de manifiesto en el caso 5, que podemos encuadrar entre las enfermedades «sistémicas-like»¹². A los 12 meses de comenzar con orinas oscuras y edemas intermitentes, presenta una púrpura trombopénica idiopática sin aplasia medular ni depresión de las otras series y sin que hayamos conse-

guido en los 2,5 años de seguimiento evidencia biológica de LES.

En los 5 casos restantes la enfermedad asociada es clara:

— LES en el caso 8, al año de seguimiento presenta microhematuria y proteinuria discreta, sin otros aparentes datos de actividad lúpica.

— Antigenemia HBs en 4 casos (casos 1, 3, 4 y 6), que en 3 de ellos pudo evidenciarse en glomérulos (casos 1, 3 y 4). En ninguno de los casos existió un episodio clínico florido de hepatitis, aunque en todos existía antecedente de inyecciones i.m. o i.v. con material no desecharse. En 3 de los casos las transaminasas estaban elevadas desde el comienzo y en el restante se elevaron posteriormente. En ningún momento de la evolución se encontraron síntomas de afectación hepática, el antígeno HBs siguió positivo en 3 de los casos (casos 1, 4 y 6) persistiendo en los mismos cifras elevadas de GOT y GPT (80/127, 172/287 y 140/40, respectivamente). En el caso 3, el Ag HBs se negativizó a los 20 meses, desapareciendo el síndrome nefrótico y normalizándose las transaminasas, sin que dispongamos en la actualidad de nuevo documento histológico.

Datos histológicos

El estudio histológico se realizó en todos los casos en el primer año desde la primera consulta (Fig. 3), en los 3 primeros meses en 4 de ellos y antes del octavo mes en los restantes.

El diagnóstico de NM se realizó en todos los casos mediante microscopia óptica, según los criterios establecidos por EHREINREICH y CHURG¹: a) engrosamiento de la membrana basal glomerular, b) existencia de depósitos densos subepiteliales y/o intramembranosos y c) ausencia de exudación y de proliferación intra y extracapilar. Utilizándose en su definición los estadios propuestos por estos mismos autores.

Microscopia óptica. En todos los casos el estudio se realizó en una cuña renal subcapsular con más de 15

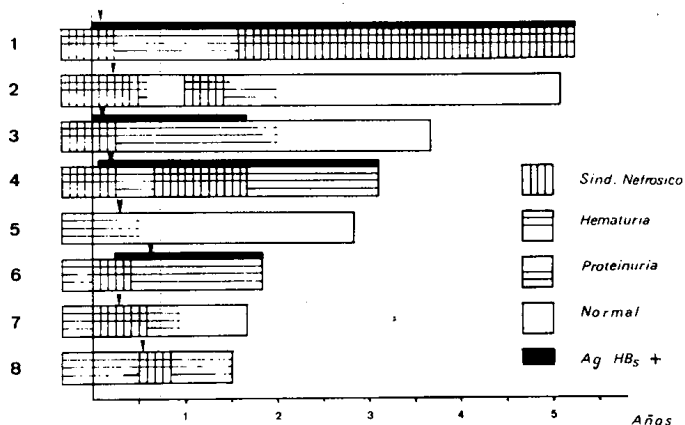


Fig. 3.—Evolución de los casos durante el período de seguimiento. Ag HBs antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Momento de la biopsia renal.

glomérulos. El aspecto de éstos era uniforme dentro de cada pieza, caracterizado por un engrosamiento difuso de las membranas basales de los capilares glomerulares, uniforme en los estadios más avanzados (III) e irregular en los más precoces (I-II). Con la técnica de Masson se hacían patentes depósitos fucsínófilos de distinta intensidad adosados a la vertiente externa de la membrana basal, entre los que en algunos casos la membrana basal emitía algunos «spikes» visualizados con la plata metenamina y que en otros casos parecían englobados en la membrana basal ensanchándola (Fig. 4).

En el caso 8 se observaba una proliferación mesangial difusa a la que se asociaba en un 10 % de los glomérulos semilunas epiteliales. El resto de los casos carecía de hiper celularidad.

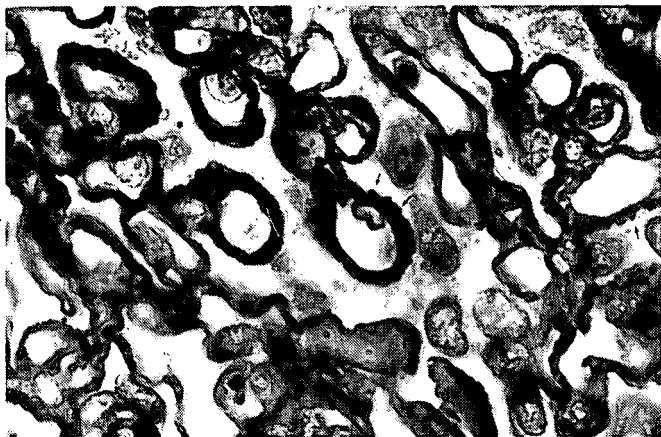


Fig. 4.—(Plata metenamina X 780). Presencia de «spikes» difusos (flechas).

Los vasos e intersticio carecían de alteraciones, observándose sólo en un caso aislado acúmulos focales de túbulos atróficos en la región corticomedular (caso 4).

Inmunofluorescencia. Todos los casos mostraron fijación granular difusa de IgG y C₃ dibujando el contorno de las membranas basales de los capilares glomerulares o englobados en su seno. En otros casos existía además fijación de otros antisueros cuya intensidad puede verse en la tabla I. En 3 casos (casos 1, 3 y 4) existía depósito de anti-Ag HBs con las características descritas y que en el caso 3 se observaba también irregular-

mente dibujando el contorno de las basales tubulares (Fig. 5).

En el caso 8 se observaba asimismo fijación de anti-sueros frente a IgG, IgA y C₃ a nivel mesangial y fijación de antisuero antifibrinógeno a nivel de las semilunas descritas (Fig. 6).

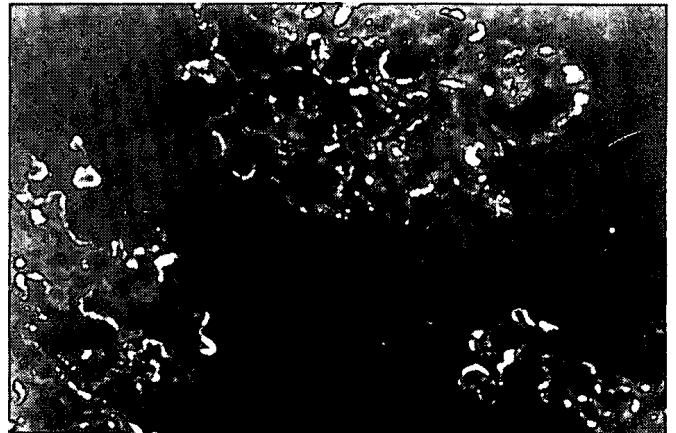


Fig. 5.—(Inmunofluorescencia directa. Suero anti HBs Ag X 480). Depósitos subepiteliales difusos de carácter granular dibujando el contorno de las membranas basales.

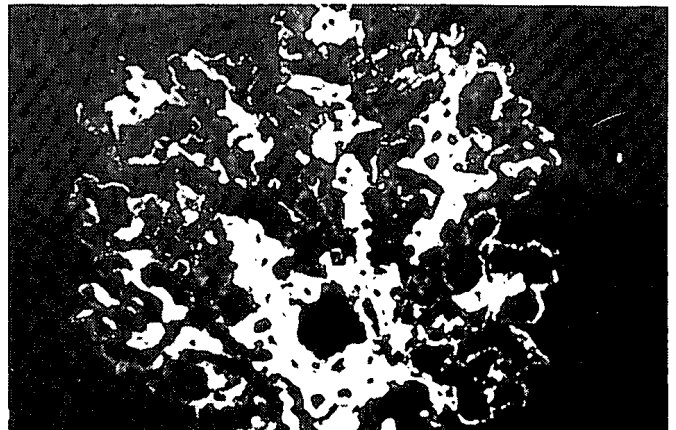


Fig. 6.—(Inmunofluorescencia directa. Suero anti-Ig G X 480). Depósitos granulares de situación tanto subepitelial como mesangial.

Microscopia electrónica. En los dos únicos casos estudiados (casos 3 y 4) se observaba fusión pedicular difusa y depósitos de tamaño variable en la vertiente epitelial de la membrana basal. En algunas de las membranas

TABLA I

NEFROPATIA MEMBRANOSA

HISTOLOGIA RENAL. HALLAZGOS CON MICROSCOPIA OPTICA (M.O.) E INMUNOFLUORESCENCIA

Caso	M.O. *	IgG	IgA	IgM	C'3	Properdina	Ag HBs
1	I	+	-	-	+	-	+
2	II	++	+	+	+ / ++	-	-
3	II-III	+	+	-	+	-	+
4	II-III	+++	-	+ / ++	+++	+ / ++	++
5	II	++	+	+	-	-	-
6	II	++	+	-	++	-	-
7	I-III	++	-	+	+	-	-
8	II	+++	++	-	++	-	-

* Estadios histológicos según Ehreinreich y Churg¹.

basales existían depósitos electrón densos ya englobados que engrosaban difusamente su contorno. En ningún caso se evidenciaron partículas de apariencia viral (Fig. 7).



Fig. 7.—($X 15 \times 10^3$). Depósitos electrodensos en la vertiente externa de la membrana basal. Fusión y vacuolización pedicelar.

Evolución

Cuatro de los casos (casos 1, 2, 3 y 4) se presentaron con un síndrome nefrótico de entrada, sin diferencias estadísticas en lo que respecta a la importancia de la proteinuria con otros síndromes nefróticos idiopáticos; pero con microhematuria los cuatro, presente sólo en el 35,2 % de nuestros SN idiopáticos. Por las características de presentación se trataron con esteroides a 2 mg/kg/día, que se suspendieron una vez conocida la histología. Los cuatro casos no respondieron al tratamiento esteroideo.

El caso 8 recibió asimismo esteroides a 60 mg/m²/día para controlar su LES con una corticorresistencia parcial, desapareciendo el síndrome nefrótico pero persistiendo la proteinuria.

En cuatro casos (casos 2, 3, 5 y 7) se observó una remisión completa; en dos casos (casos 2 y 7) dentro del año, con reaparición del SN en el caso 2 a los 3 meses y nueva remisión completa. En el caso 3, a los 20 meses del diagnóstico se observó desaparición del Ag HBs en suero, seguida de una remisión completa que se mantiene a los 19 meses.

Los cuatro casos restantes continúan con datos de nefropatía, uno de ellos (caso 1) presenta un síndrome nefrótico persistente y los otros tres presentan proteinuria discreta y microhematuria. Tres de ellos (casos 1, 4 y 6) son los 3 casos en los que persiste el Ag HBs positivo y el último (caso 8) es el caso del LES.

Tras un período de seguimiento de 16 m. a 64 m. ($\bar{X} = 36$ m.), ninguno de los casos ha desarrollado insuficiencia renal.

DISCUSION

La NM es una entidad histológicamente bien definida y con una evolución característica, que ha sido ampliamente

documentada en varios estudios^{1-5,22}. Habitualmente no se acompaña de proliferación celular, aunque morfológicamente puede demostrarse discreta hiperplasia mesangial²³ e incluso depósitos mesangiales, que aunque frecuentes en la forma lúpica, pueden observarse en otras circunstancias asociándose en algunos de estos casos con una peor evolución²⁴. Toda la secuencia evolutiva, incluida la reparación completa puede observarse en la forma secundaria a la terapéutica con oro, que constituye el prototipo de NM²⁵.

Frecuente y ampliamente documentada en el adulto²⁶⁻³⁹, es sin embargo rara en la infancia y el escaso número de pacientes de cada serie, con excepción de la francesa¹⁰⁻¹³, hace difícil la interpretación de los resultados dispares.

Su incidencia en el SNP de la infancia varía entre el 1,5 y el 9 %^{7,8,40}, y revisando la literatura POLLAK⁴¹ encuentra una incidencia global del 6 %, semejante a la encontrada por nosotros del 6,3 %. Sin embargo, la NM puede no acompañarse de SN como ocurría en uno de nuestros casos. Entre las nefropatías glomerulares biopsiadas en nuestra sección la NM representa un 5,6 %, frecuencia semejante a la francesa⁴² y japonesa¹⁴, pero superior a la observada en otros países²¹.

La forma de presentación y las características clínicas de nuestra serie son semejantes a las publicadas, con excepción de la distribución según el sexo, igual para ambos en la nuestra, en contra del predominio masculino de la mayoría¹³⁻²¹, de valor discutible por el tamaño de la muestra.

Nuestros hallazgos en los valores de las Ig séricas y factores del complemento (C₃, C₄ y factor B) en el momento de diagnóstico, son similares a los encontrados por KLEINKNECHT⁴³ y parecen inespecíficos, aceptándose la normalidad de los niveles de los distintos factores del complemento en esta entidad⁴⁴, con excepción de la forma lúpica.

En ninguno de nuestros casos observamos hipertensión arterial, insuficiencia renal o signos de tubulopatía, que concuerda con la ausencia de alteraciones histológicas severas a nivel túbulo-intersticial⁴⁵ o de glomeruloesclerosis⁴⁶.

A pesar del escaso número de casos de nuestra serie, llama la atención la frecuencia de formas secundarias y dentro de éstas las secundarias al o a los antígenos del virus de la hepatitis B, como ocurre en la mayoría de las series^{14,43,47}, con una frecuencia del 66 % de las NM secundarias, intermedia entre el 45,5 % de la serie francesa⁴³ y el 100 % de la japonesa¹⁴. Por IF directa el HBs Ag pudo evidenciarse en los glomérulos en 3 de nuestros casos⁴⁸.

La presencia del HBs Ag en los depósitos glomerulares es actualmente discutida^{49,50}. A pesar de la diferencia en los métodos empleados para su detección⁴⁹, frente a autores que han podido demostrar su presencia^{4,7,51,52}, otros no lo han conseguido¹⁴. Otros antígenos del virus de la hepatitis B han sido a su vez

involucrados y así TAKEKOSHI⁵³ e ITO⁵⁴ encuentran el Ag HBe en los depósitos, mientras que SLUSARCZYK⁴⁷ objetiva tanto el Ag HBe como el Ag HBc. Finalmente cabe la posibilidad, como apunta MAGGIORE⁵⁵, de que la presencia del Ag HBs en el glomérulo sea sólo un artefacto, para este autor resultaría de la interferencia con depósitos de IgM, que sin embargo se hallaban presentes sólo en uno de nuestros 3 casos. Aunque ninguno de nuestros 4 casos presentó un episodio florido de hepatitis, en todos ellos existía el antecedente de un posible contagio y en todos existieron datos de hepatopatía en algún momento de su evolución. Uno de los pacientes negativizó el Ag HBs a los 20 meses, normalizándose en poco tiempo las alteraciones analíticas hepáticas y renales.

El LES, junto con el Ag HBs, se ha mostrado como otra causa prevalente de NM en la infancia¹². Aunque en nuestro caso el diagnóstico de LES precedió a la aparición de la NM, en la infancia esta entidad histológica puede preceder a la aparición clínica del LES incluso en varios años^{19,56}. Por este motivo el diagnóstico de LES debe buscarse periódicamente en casos filiados como NM primarias y quizá sea ésta la entidad responsable de las NM primarias que se asocian con datos evocadores de enfermedad sistémica como artralgias o alteraciones hematológicas y entre las que puede encontrarse nuestro caso 5.

Son también frecuentes en la infancia otras asociaciones causales bien confirmadas^{12,57-60}, que sin embargo no hemos encontrado en nuestra serie, llamando la atención la rareza de las formas paraneoplásicas, a diferencia de lo que ocurre en el adulto^{34,61}.

Es llamativa la presencia de la NM en el riñón trasplantado, con una mayor frecuencia como forma «de novo» que como recurrencia⁶²⁻⁶⁵. Este predominio de las formas «de novo» puede ser consecuencia de la inmunosupresión, aunque quizá juegue también un papel importante el Ag HBs⁶².

La NM es probablemente la glomerulonefritis de patogenia mejor conocida y a su vez más discutida^{9,60,66}. Hasta hace poco el papel de los IC circulantes era bien documentado, postulándose que la NM era la consecuencia del depósito en la vertiente epitelial de la membrana basal glomerular de IC circulantes solubles de pequeño tamaño, formados en exceso de antígeno⁶⁷. Dos obstáculos existían en esta teoría: primero el fracaso a la hora de detectar los IC circulantes y segundo la ausencia de proliferación celular glomerular, en respuesta al depósito de Ig y factores del complemento, como ocurría en otras glomerulonefritis.

EVANS⁶⁸ en 1974 sugiere por vez primera la formación de IC «in situ» en la vertiente epitelial de la membrana basal glomerular, que ha sido posteriormente confirmada⁶⁹ y hoy día se acepta que ambos mecanismos —depósito de IC circulantes y formación de IC «in situ»— son importantes en su patogenia, pero que la NM puede ser una enfermedad en la que la mayoría del material inmune se forme dentro del espacio subepitelial,

explicando así el fallo en la detección de IC circulantes y la escasa recurrencia en el riñón trasplantado^{9, 60, 66, 70, 71}.

Varios son los antígenos, intrínsecos y extrínsecos, que han sido involucrados en la patogenia de la NM^{60, 66, 72} y dos hechos son indudables en cuanto a la progresión de la entidad: primero que se necesita un depósito continuo de material inmune para perpetuar la enfermedad, ya que cuando desaparece la infección o se suspende la droga responsable invariablemente hay una mejoría, aunque lleve su tiempo, y segundo que de alguna manera existe un mecanismo cuya naturaleza hoy se desconoce, por el que el glomérulo hace desaparecer los depósitos endo y extramembranosos.

En nuestra experiencia, el pronóstico a corto plazo de la NM es asimismo favorable. Todos los casos han sido seguidos más de un año (\bar{X} = 3 años, r = 16 a 64 meses) y en ningún caso ha aparecido hipertensión arterial o insuficiencia renal. Cuatro de los casos (50 %) se encuentran en remisión completa, uno al negativarse al Ag HBs, los otros son el caso asociado a la púrpura trombopénica idiopática y las dos NM primarias, una de las cuales ha presentado remisiones espontáneas con recurrencias, como se han descrito en otras ocasiones^{13, 73}. Los 4 casos restantes, con datos actuales de nefropatía, corresponden a formas secundarias, sólo uno de ellos presenta un SN persistente desde hace más de 3 años y aunque éste parece ser un signo de mal pronóstico¹³, hasta el momento no ha desarrollado insuficiencia renal.

En su tratamiento se han empleado esteroides en diferentes pautas, solos o asociados a inmunosupresores, con resultados dispares^{10, 74, 80}. Su dudosa eficacia, unido al aparente buen pronóstico en la infancia, no parecen justificar su tratamiento¹³. En nuestra experiencia empleamos los esteroides a las dosis usuales de tratamiento del SNP en nuestro grupo en 4 casos, con una duración de 20 a 30 días hasta el diagnóstico de NM, momento en el que se suspendieron y todos se comportaron como corticorresistentes.

Por tanto en nuestro medio un diagnóstico de NM debe llevarnos a la búsqueda exhaustiva de un antígeno responsable, en especial el Ag HBs y a un despistaje seriado del LES. Su buen pronóstico y la ineficacia de los esteroides no parecen justificar su tratamiento. Con el tiempo es de esperar que nuevas técnicas en la detección de IC circulantes y/o antígenos depositados en la membrana basal glomerular permitan la reducción o desaparición de las formas primarias.

AGRADECIMIENTO

Al señor Vargas por la realización de las fotografías, a todo el equipo de la sección por su colaboración y a la señorita Juana Valladolid por su excelente labor como secretaria.

BIBLIOGRAFIA

1. EHREINREICH, T., y CHURG, J.: «Pathology of membranous nephropathy». *Path. Ann.*, 3: 145-186, 1968.
2. BARIÉTY, J.; DUET, P.; LAGRUE, G.; SMARCO, P., y MILLIEZ, P.: «Les glomérulopathies extra-membraneuses (GEM): Etude morphologique en microscopie optique, électronique et en immunofluorescence». *Pathol. Biol.*, 18: 5-32, 1970.
3. ROSEN, S.: «Membranous glomerulonephritis. Current status». *Hum. Pathol.*, 2: 209-31, 1971.
4. ROSEN, S.; GALVANEK, E.; LEVY, M., y HABIB, R.: «Glomerular disease». *Hum. Pathol.*, 12: 964-77, 1981.
5. HEPTINSTALL, R. H.: «Pathology of membranous glomerulonephritis». En: Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment. Ed. P. Kincaid-Smith, T. H. Mathew and E. Lovell Becker. John Wiley and Sons. New York, pp. 415-427, 1973.
6. GLASSOCK, R. J.: «The nephrotic syndrome». *Hosp. Practice*, 14: 1045-29, 1979.
7. BARNETT, H. L.; SCHOENEMAN, M.; BERNSTEIN, J., y EDELMAN, JR. CH. M.: «The nephrotic syndrome». En: Pediatric Kidney Disease. Ed. Edelman Jr. Ch. M. Little, Brown and Co. Boston. First edition 1978, vol. II, pp. 682-95.
8. 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: 159-65, 1978.
9. CAMERON, J. S.: «Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy». *Kidney Int.*, 15: 88-103, 1979.
10. HABIB, R., y KLEINKNECHT, C.: «Idiopathic extramembranous glomerulonephritis in children». En: Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment. Ed. P. Kincaid-Smith, T. H. Mathew and E. Lovell Becker. John Wiley and Sons. New York, pp. 449-59, 1973.
11. HABIB, R.; KLEINKNECHT, C., y GUBLER, M. C.: «Extramembranous glomerulonephritis in children: Report of 50 cases». *J. Pediatr.*, 82: 754-66, 1973.
12. KLEINKNECHT, C.; LEVY, M.; GAGNADOUX, M. F., y HABIB, R.: «Membranous glomerulonephritis with extra-renal disorders in children». *Medicine (Baltimore)*, 58: 219-28, 1979.
13. HABIB, R.; KLEINKNECHT, C.; GUBLER, M. C., y LEVY, M.: «Membranous glomerulonephropathy in children. En: Pediatric Kidney Disease. Ed. Edelman Jr. Ch. M. Little, Brown and Co. Boston. First edition, 1978. Vol. II, pp. 646-60.
14. TAKEKOSHI, Y.; SHIDA, N.; SAHEKI, Y.; TAMAKA, M.; SATAKE, Y., y MATSUMOTO, S.: «Strong association between membranous nephropathy and hepatitis B surface antigenemia in Japanese children». *Lancet*, 2: 1065-8, 1978.
15. TSAO, Y. C.; CHAN, W. C., y GIBSON, J. B.: «Persistent proteinuria in children». *Arch. Dis. Childh.*, 44: 443-53, 1969.
16. OLBING, H.; GREIFER, I.; BENNETT, B. P.; BERNSTEIN, J., y SPITZER, A.: «Idiopathic membranous nephropathy in children». *Kidney Int.*, 3: 381-90, 1973.
17. TRAININ, E. B.; BOICHIS, H.; SPITZER, A., y GREIFER, I.: «Idiopathic membranous nephropathy. Clinical course in children». *New York St. J. Med.*, 76: 357-60, 1976.
18. MOREL-MAROGER, L.; VERROUST, P.; SLOPER, J. C., y SAIMOT, G.: «Extramembranous proliferative glomerulonephritis in West African children». Proc. 6th. int. Congr. Nephrol. Florence, 1975. Karger, Basel, 1976, pp. 457-61.
19. LIBIST, S. A.; BURKE, B.; MICHAEL, A. F., y VERNIER, R. L.: «Extramembranous glomerulonephritis in childhood: Relationship to systemic lupus erythematosus». *J. Pediatr.*, 88: 394-402, 1976.
20. RAMIREZ, F.; BROUHARD, B. H.; TRAVIS, L. B., y ELLIS, E. N.: «Idiopathic membranous nephropathy in children». *J. Pediatr.*, 101: 677-81, 1982.
21. LATHAM, P.; PONCELL, S.; KORESAAR, A.; ARBUS, G., y BAUMAL, R.: «Idiopathic membranous glomerulopathy in Canadian children: A clinicopathologic study». *J. Pediatr.*, 101: 682-5, 1982.
22. BEREGI, E., y VARGA, I.: «Analysis of 260 cases of membranous glomerulonephritis in renal biopsy material». *Clin. Nephrol.*, 2: 215-21, 1974.
23. GÄRTNER, H. V.; FISCHBACH, H.; WEHNER, H.; BOHLE, A.; EDEL, H. J.; KHUTHE, R.; SCHELER, F., y SCHMÜLLING, R. M.: «Comparison of clinical and morphological features of peri-(epi-extra) membranous glomerulonephritis». *Nephron.*, 13: 288-301, 1974.
24. HOING, CH.; MOURADIAN, J. A.; MONTOLIU, J.; SUSIN, M., y SHERMAN, R. L.: «Mesangial electron-dense deposits in membranous nephropathy». *Lab. Invest.*, 42: 427-32, 1980.
25. TÖRNROTH, T., y SKRIFVAR, B.: «Gold nephropathy prototype of membranous glomerulonephritis». *Am. J. Pathol.*, 75: 573-90, 1974.
26. DUCROT, H.; TSOMI, C.; JUNGERS, P.; DE MONTERA, H.; HINGLAIS, N., y GIROMINI, M.: «Etude anatomo-clinique des glomérulonephrites extramembraneuses». En: Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker. Flammarion-Médecine Sciences. Paris, pp. 115-40, 1969.
27. FORLAND, M., y SPARGO, B. H.: «Clinicopathological correlations in idiopathic nephrotic syndrome with membranous nephropathy». *Nephron.*, 6: 498-525, 1969.
28. ERWING, D. T.; DONAD'O, J. V., y HOLLEY, K. E.: «The clinical course of idiopathic membranous nephropathy». *Mayo. Clin. Proc.*, 48: 697-712, 1973.
29. GLUCK, M. C.; GALLO, G.; LOWENSTEIN, J., y BALDWIN, D. S.: «Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathological features». *Ann. Intern. Med.*, 78: 1-12, 1973.
30. CAMERON, J. S.; OGG, C. S.; TURNER, D. R., y WELLER, R. O.: «Membranous nephropathy». En: Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment. Ed. P. Kincaid-Smith, T. H. Mathew and E. Lovell Becker. John Wiley and Sons. New York, pp. 473-8, 1973.
31. LAVER, M. C., y KINCAID SMITH, P.: «The natural history and treatment of membranous glomerulonephritis». En: Glomerulonephritis: morphology natural history and treatment. Ed. P. Kincaid-Smith, T. H. Mathew and E. Lovell Becker. John Wiley and Sons. New York, pp. 461-71, 1973.
32. MURPHY, W. M.; DEODHAR, S. D.; MCCORMACK, L. J., y OSBORNE, D. G.: «Immunopathologic studies in glomerular diseases with membranous lesions». *Am. J. Clin. Pathol.*, 60: 364-76, 1973.
33. CHURG, J., y EHREINREICH, T.: «Membranous nephropathy». En: Glomerulonephritis: Morphology, natural history and treatment. Ed. P. Kincaid-Smith T. H. Mathew and E. Lovell Becker. John Wiley and Sons. New York, pp. 443-8, 1973.
34. ROW, P. G.; CAMERON, J. S.; TURNER, D. R.; EVANS, D. J.; WHITE, R. H. R.; OGG, C. S.; CHANTLER, C., y BROWN, C. B.: «Membranous nephropathy. Long-term follow-up and association with neoplasia». *Quart. J. Med.*, (N. S.), 44: 207-39, 1975.
35. PIERIDES, A. M.; MALASIT, P.; MORLEY, A. R.; WILKINSON, R.; ULDALE, P. R., y KERR, D. N. S.: «Idiopathic membranous nephropathy». *Quart. J. Med.* (N.S.), 46: 163-77, 1977.
36. CHAVAZ, A.; MIGNON, F.; MOREL-MAROGER, L., y RICHET, G.: «Glomérulites extramembraneuses». *Schweiz. Med. Wschr.*, 107: 899-907, 1977.
37. CANNATA ANDIA, J.; PEREZ GARCIA, R.; EGIDO DE LOS RIOS, J.; BARAT CASCANTE, A., y HERNANDO AVENDAÑO, L.: «Glomerulonefritis membranosa idiopática. Evolución clínica e histológica». *Rev. Clin. Esp.*, 151: 371-5, 1978.
38. TERUEL-BRIONES, J. L.; FRONTERA, P.; CAGNOLI, L.; CANDI, P., y ZUCHELLIS, P.: «Glomerulonefritis extramembranosa: Curso clínico de 35 casos». *Rev. Clin. Esp.*, 150: 13-17, 1978.
39. NOEL, L. H.; ZANETTI, M.; DROZ, D., y BARBANEL, C.: «Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients». *Am. J. Med.*, 66: 82-90, 1979.
40. WHITE, R. H. R.; GLASGOW, E. F., y MILLS, R. J.: «Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood». *Lancet*, 1: 1353-9, 1970.
41. POLLAK, V. E.; PIRANI, C. L., y CLYNE, D. H.: «The natural history of membranous glomerulonephropathy». En: Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment. Ed. P. Kincaid-Smith, T. H. Mathew and E. Lovell Becker. John Wiley and Sons. New York, pp. 429-42, 1973.
42. LEVY, M.; BEZIAN, A., y ISRAEL, J.: «Etude en immunofluorescence des néphropathies glomérulaires. Restrospective 1966-1982». En: Séminaire de Néphrologie pédiatrique. Hôpital des Enfants Malades. Paris, pp. 18-25, marzo 1983.
43. KLEINKNECHT, C.; LEVY, M.; PEIX, A.; BROYER, M., y COURTEMISSE, V.: «Membranous glomerulonephritis and hepatitis B surface antigen in children». *J. Pediatr.*, 95: 946-52, 1979.
44. MOSELEY, H. L., y WHALEY, K.: «Control of complement activation in membranous and membranoproliferative glomerulonephritis». *Kidney Int.*, 17: 353-44, 1980.
45. WOOD, E. G.; BROUHARD, B. H.; TRAVIS, L. B.; CAVALLO, T., y LYNCH, R. E.: «Membranous glomerulonephropathy with tubular dysfunction and linear tubular basement membrane IgG deposition». *J. Pediatr.*, 110: 414-7, 1982.
47. SLUSARCZYK, J.; MICHALAK, T.; NAZAREWICZ DE MEZER, T.; KRAWCZYNSKI, K., y NOWOSLAWSKI, A.: «Membranous glomerulopathy associated with hepatitis B core antigen immune complexes in children». *Am. J. Pathol.*, 98: 29-44, 1980.
48. LOPEZ GOMEZ, J. M.; CANALS, M. J.; RENGEL, M.; GOMEZ CAMPDERA, F.; BARCENAS, M. C.; NIEMBRO, E., y LUQUE, A.: «Asociación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Ag HBs) con la nefropatía membranosa en la infancia». *Rev. Clin. Esp.*, 164: 153-7, 1982.
49. LEVY, M., y KLEINKNECHT, C.: «Membranous glomerulonephritis and hepatitis B virus infection». *Nephron.*, 26: 259-65, 1980.
50. LEVY, M.; KLEINKNECHT, C.; DROZ, D., y Drüeke, T.: «Néphropathies et infection par le virus de l'hépatite B». Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker. Flammarion Médecine-Sciences. Paris, pp. 326-51, 1981.
51. NAGY, J.; BAJTAI, G.; BRASCH, H.; SÜLE, T.; AMBRUS, M.; DEAK, y HAMOSI, A.: «The role of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of glomerulopathies». *Clin. Nephrol.*, 12: 109-16, 1979.
52. KOHLER, P. F.; CRONIN, R. E.; HAMMOND, W. X.; OLIN, D., y CARR, R. I.: «Chronic membranous glomerulonephritis caused by hepatitis B antigen-antibody immune complexes». *Ann. Intern. Med.*, 81: 448-51, 1974.
53. TAKEKOSHI, Y.; TANAKA, M.; MIYAKAWA, Y.; YOSHIZAWA, H.; TAKAHASHI, K., y MAYMI, M.: «Free "small" and IgG-associated

- "large" hepatitis Be antigen in the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis». *N. Eng. J. Med.*, 300: 814-9, 1979.
54. ITO, H.; HATTORI, S.; MATUSDA, I.; AMANIYA, S.; HAJIKANO, H.; YOSHIZAWA, H.; MIYAKAWA, Y., y MAYMI, M.: «Hepatitis Be antigen-mediated membranous glomerulonephritis». *Lab. Invest.*, 44: 214-20, 1981.
 55. MAGGIORE, Q.; BARTOLOMEO, F.; L'ABBATE, A., y MISEFARI, V.: «HBsAg glomerular deposits in glomerulonephritis. Fact. or artifact?». *Kidney Int.*, 19: 579-86, 1981.
 56. KALLEN, R. J.; SOO-KWANG, LEE; AROUSON, A. J., y SPARGO, B. H.: «Idiopathic membranous glomerulopathy preceding the emergence of systemic lupus erythematosus in two children». *J. Pediatr.*, 90: 72-6, 1977.
 57. LEVY, M.; GAGNADOUX, M. F.; BEZIAN, A., y HABIB, R.: «Membranous Glomerulonephritis associated with anti-tubular and anti-alveolar basement membrane antibodies». *Clin. Nephrol.*, 10: 158-65, 1978.
 58. LOSITO, A.; BUCCIARELLI, E.; MASSI-BENEDETTI, F., y LATO, M.: «Membranous glomerulonephritis in congenital syphilis». *Clin. Nephrol.*, 12: 32-7, 1979.
 59. SINGSEN, B. H.; BERNSTEIN, B. H.; KORNRÉICH, H. K.; KING, K. K., y HAUSON, V.: «Mixed connective tissue disease in childhood. A clinical and serological survey». *J. Pediatr.*, 90: 893-900, 1977.
 60. ARNAOUT, M. A.; RENNEKE, H. G., y COTRAN, R. S.: «Membranous glomerulonephritis». En: *Nephrotic syndrome. Contemporary issues in Nephrology*, vol. 9. Ed. by Brenner B. M. and Stein J. H. Churchill Livingstone Inc. New York, pp. 199-235, 1982.
 61. EAGEN, J. W., y LEWIS, E. J.: «Glomerulopathies of neoplasia». *Kidney Int.*, 11: 297-306, 1977.
 62. STEINMULLER, D. R.; STILMANT, M. M.; IDELSON, B. A.; MONACO, A. P.; SAHYOUN, A. I.; LEWIS, E. J.; DAVIS, R. C., y CONSER, W. G.: «De novo development of membranous nephropathy in cadaver renal allografts». *Clin. Nephrol.*, 9: 210-8, 1978.
 63. BRINER, J.; BINSWANGER, U., y LARGIADER, F.: «Recurrent and de novo membranous glomerulonephritis in renal cadaver allotransplants». *Clin. Nephrol.*, 13: 189-96, 1980.
 64. DISCHE, F. E.; HERBERTSON, B. M.; MELCHER, D. H., y MORLEY, A. R.: «Membranous glomerulonephritis in transplant Kidneys: recurrent or de novo disease in four patients». *Clin. Nephrol.*, 15: 154-63, 1981.
 65. VERANI, R., y DAN, M.: «Membranous glomerulonephritis in renal transplant. A case report and review of the literature». *Am. J. Nephrol.*, 2: 316-20, 1982.
 66. GLASSOCK, R. J.: «Clinical features of immunologic glomerular disease». En: *Immunologic mechanisms of renal disease. Contemporary issues in nephrology*. Vol. 3. Ed. by Wilson, C. B.; Brenner, B. M., and Stein, J. H. Churchill. Livingstone Inc. New York, pp. 255-322, 1978.
 67. GERMUTH, F. G. Jr., y RODRIGUEZ, E.: «Immunopathology of the renal glomerulus: Immune complex deposit and antibasement membrane disease». Little Brown and Company. Boston, pp. 81-91 y 209-18, 1973.
 68. EVANS, D. J.: «Pathogenesis of membranous glomerulonephritis». *Lancet*, 1: 1143-1144, 1974.
 69. HOEDMAEKER, PH. J.; FLEUREN, G. J., y WEENING, J. J.: «In situ formation of glomerular immune aggregates». *Transpl. Proc.*, 14: 469-71, 1982.
 70. COUSER, W. G.; SALANT, D. J.; ADLER, S., y MADAIO, M. P.: «Studies of experimental membranous nephropathy». *Transpl. Proc.*, 14: 474-81, 1982.
 71. COUSER, W. G., y SALANT, D. J.: «In situ immune complex formation and glomerular injury». *Kidney Int.*, 17: 1-13, 1980.
 72. O'REAGAN, S.; SMITH, M., y DRUMMOND, K. N.: «Antigens in human immune complex nephritis». *Clin. Nephrol.*, 6: 417-21, 1976.
 73. MANOS, J.; SHORT, C. D.; ACHESON, E. J.; DYER, P.; LAWLER, W.; MALLICK, N. P., y WILLIAMS, G.: «Relapsing idiopathic membranous nephropathy». *Clin. Nephrol.*, 18: 286-90, 1982.
 74. POLLAK, V. E.; ROSEN, S.; PIRANI, C. L.; MUEHRCKE, R. C., y KARK, R. M.: «Natural history of lipid nephrosis and of membranous glomerulonephritis». *Ann. Intern. Med.*, 69: 1171-96, 1968.
 75. HOPPER, J. Jr.: «Membranous glomerulonephritis». *Ann. Intern. Med.*, 79: 285-7, 1973 (letter).
 76. EHRENREICH, T.; PORUSH, J. G.; CHURG, J.; GARFINKEL, L.; GLABMAN, S.; GOLDSTEIN, M. H.; GRISHMAN, E., y YUNIS, S. L.: «Treatment of idiopathic membranous nephropathy». *N. Engl. J. Med.*, 295: 741-6, 1976.
 77. CAMERON, S.: «Steroides for idiopathic membranous nephritis». *N. Eng. J. Med.*, 296: 49-50, 1977.
 78. «Collaborative study of the adult idiopathic nephrotic syndrome. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy». *N. Eng. J. Med.*, 301: 1301-6, 1979.
 79. GLASSOCK, R. J.: «Treatment of membranous glomerulopathy and membranoproliferative glomerulonephritis». En: *Controversies in Nephrology*, vol. 1, pp. 595-607, 1979.
 80. KOBAYASHI, Y.; TATENO, S.; SHIGEMATSU, H., y KIDI, Y.: «Prednisone treatment in non nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. A prospective study». *Nephron.*, 30: 210-9, 1982.