

Glomerulonefritis membranosa en la infancia. Análisis de 27 casos

M. Vázquez Martul *, M. J. Vara ***, J. L. Ecija * e I. González Mediero **

* Sección Nefrología. Hospital del Niño Jesús. Madrid. ** Servicio Anatomía Patológica. Hospital del Niño Jesús. Madrid.

*** Nefrología. Departamento de Pediatría. Hospital Primero de Octubre. Madrid.

RESUMEN

Con motivo de hacer una valoración de la etiología, clínica y pronóstico de la glomerulonefritis membranosa (GNM) en la infancia, hemos realizado un estudio retrospectivo entre 1971 y 1986 de 27 niños, ocho hembras y 19 varones, de edades comprendidas entre un mes y quince años (\bar{X} : 4,75 años), en los que se diagnosticó una GNM por criterios histopatológicos, siendo los hallazgos: GNM estadio I en 11 casos (40,8 %), estadio II en 12 (44,4 %) y estadio III en cuatro (14,8 %). Seis enfermos (22,2 %) han presentado una GNM idiopática y en los 21 restantes (77,8 %) la etiología ha sido secundaria a sífilis en cuatro casos y a hepatitis por virus B en 17 casos.

La clínica inicial en ambos grupos fue muy similar, predominando la hematuria microscópica asociada a proteinuria con o sin síndrome nefrótico (SN), y solamente un caso entre las GNM idiopáticas presentó insuficiencia renal (IR).

Entre los 17 pacientes de GNM asociada a virus B de la hepatitis, 12 de ellos (70,5 %) presentaron signos de citólisis hepática, siendo en éstos los hallazgos histopatológicos los siguientes: hepatitis crónica persistente (HCP) en seis casos (50 %), hepatitis crónica activa (HCA) en cuatro casos (33,3 %) y hepatitis aguda (HA) en dos casos (16,7 %).

Fueron seguidos evolutivamente 24 niños durante un período entre uno y quince años (\bar{X} : 6,18 años). La proteinuria desapareció al segundo año en la casi totalidad de los enfermos (91,7 %), negativizándose la microhematuria al cuarto año en un porcentaje similar; un caso evolucionó hacia la insuficiencia renal crónica terminal al tercer año, siendo éste el que debutó con IR. Todas las GNM secundarias a sífilis remitieron antes del tercer mes.

La situación de la hepatopatía fue de persistencia de signos de citólisis en el 41,7 %, presentando todos, excepto uno, permanencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs +) y, sin embargo, con seroconversión de anticuerpos frente al antígeno e (AChBe +).

Palabras clave: **Glomerulonefritis membranosa. Proteinuria. Hematuria. Síndrome nefrótico. Hepatitis B. Sífilis congénita.**

Recibido: 30-I-88.
En versión definitiva: 14-IV-88.
Aceptado: 19-V-88.

Correspondencia: Dra. Mercedes Vázquez Martul.
Sección de Nefrología.
Hospital del Niño Jesús.
Avda. de Menéndez Pelayo, 65.
28009 Madrid.

MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDHOOD. STUDY OF 27 CASES

SUMMARY

We have studied the etiology, clinical features and prognosis of membranous glomerulonephritis (MGN) in childhood, in a retrospective study covering the period 1971-1986, including 27 children (19 males, 8 females), whose age ranged from 1 month to 15 years (\bar{X} : 4.75 ys). The diagnosis of MGN was confirmed by characteristic pathological changes on renal biopsy. MGN stage I was found in 11 cases (40.8 %), stage II in 12 (44.4 %) and III in 4 (14.8 %).

In 21 (77.8 %) patients MGN was secondary to systemic conditions, 17 being associated with hepatitis B virus (HBV) infection and 4 with syphilis. Six (22.2 %) patients had idiopathic MGN.

The initial clinical manifestations were very similar in both groups, with predominance of microscopic hematuria, followed by nephrotic syndrome and proteinuria. In one patient included in the idiopathic MGN group, MGN was first manifested as acute renal failure.

Among the 17 patients with MGN associated with HBV infection, 12 (70.5 %) had laboratory evidence of hepatocellular damage. Liver biopsy performed in these 12 patients disclosed a chronic persistent hepatitis (CPH) in 6 cases (50 %), chronic active hepatitis (CAH) in 4 (33.3 %), and acute hepatitis in 2 (16.7 %).

Follow up was possible in 24 children during a period of 1 to 15 years (\bar{X} = 6.18 yrs). Proteinuria was absent in 91.7 % of the patients after two years, and microhematuria disappeared in a similar proportion by the fourth year. One patient developed chronic renal failure after a three years course. In the first three months a complete recovery was observed in all the cases associated with syphilis. In those patients with HBV infection, evidence of hepatocellular damage persisted in 41.7 %. Even though they had developed antibodies to hepatitis B antigen e (HBeAg +) they were still hepatitis B surface antigen positive (HBsAg +).

Key words: **Membranous glomerulonephritis. Hematuria. Nephrotic syndrome. Hepatitis B. Syphilis.**

Introducción

La serie más amplia de glomerulonefritis membranosa en la infancia ha sido publicada en 1973 por Habib y cols.¹ La etiología señalada más frecuentemente es el virus B de la hepatitis²⁻⁶, aunque algún autor señala un predominio idiopático⁷. Las manifestaciones clínicas de la GNM suelen ser insidiosas, con proteinuria de diversa intensidad, síndrome nefrótico y hematuria microscópica con elevada frecuencia^{2, 4, 5}. Un porcentaje muy pequeño puede presentar hematuria macroscópica^{2, 8}. El pronóstico suele ser bueno y mejor que en el adulto^{5, 8, 9}, aunque alguna serie señala hasta un 33 % de insuficiencia renal¹⁰.

Para analizar las características de la GNM en la infancia hemos hecho un estudio retrospectivo entre 1971 y 1986 de 27 niños, procedentes de la Sección de Nefrología del Hospital del Niño Jesús, Sección de Nefrología del Hospital Infantil La Paz, Servicio de Nefrología del Hospital Ramón y Cajal y Hospital Infantil Primero de Octubre, todos ellos de Madrid.

Material y métodos

Se estudiaron 27 niños entre 1971 y 1986, con edades comprendidas entre un mes y quince años (\bar{X} : 4,75 años). Ocho fueron hembras y 19 varones. La GNM se diagnosticó siguiendo los criterios de clasificación de Churg y cols.¹¹, analizándose el material de biopsia de todos los casos a microscopia óptica, inmunofluorescencia en 22 pacientes y con microscopia electrónica en cinco casos. Se han empleado las técnicas de hematoxilina-eosina (H-E), PAS y plata metenamina para el estudio histológico. Antisueros de conejo con IgA, IgG, IgM, C₃, Clq, fibrinógeno, albúmina, ocasionalmente AgHBs y treponema solamente en tres casos para el estudio de inmunofluorescencia directa.

En todos los pacientes se determinaron en suero inicialmente y durante su evolución: antígeno de superficie de hepatitis B (AgHBs), antígeno e (AgHBe), anticore (AcHBe), anti-HBs (AcHBs), anti-HBe (AcHBe) por RIA (radioinmunoanálisis) desde 1980.

En 12 pacientes portadores de AgHBs y con ele-

vacación de las enzimas séricas hepáticas se realizó biopsia hepática. En los casos sugestivos de sífilis, ésta se confirmó con la positividad de los test VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory) y RPR (Rapid Plasma Reagin). Se excluyeron otras etiologías de GNM como lupus, ingestión de fármacos y enfermedades tumorales. No se investigaron rutinariamente marcadores de HB en las familias, realizándose solamente en los padres y hermanos de diez pacientes. De los casos de GNM que presentaron un síndrome nefrótico (SN), recibieron esteroides según diversas y heterogéneas pautas con anterioridad a 1980, no administrándoseles posteriormente ningún tratamiento.

En todos los pacientes se determinaron según técnicas habituales de laboratorio: urea, creatinina, aclaramiento, proteinograma, triglicéridos, colesterol, enzimas hepáticas (SGOT, SGPT, gamma GT), fosfatasa alcalina, bilirrubina, C₃, C₄ y ANA. Asimismo se realizaron estudios seriados de orina.

Se utilizó el término de SN como proteinuria igual o superior a 40 mg/m²/hora, e hipoalbuminemia menor de 2,5 g/dl. Remisión del SN como desaparición completa de la proteinuria. Corticorresistencia a la persistencia de proteinuria tras cuatro semanas de tratamiento.

Resultados

La etiología de la GNM ha sido idiopática en seis casos (22,2 %) y secundaria en 21 (77,8 %). De estas últimas, en 17 se encontró en suero un AgHBs positivo, y cuatro presentaban una serología positiva para sífilis (tabla I). En la figura 1 se indica la distribución por sexos de esta serie, habiendo encontrado en las GNM idiopáticas tres varones y tres hembras, y en las secundarias, 16 varones y cinco hembras, indicando un claro predominio del sexo masculino, del 70,4 %, frente a un 29,6 % del sexo femenino.

La edad de diagnóstico fue en las idiopáticas entre 2 y 14,75 años (\bar{X} : 8,32 años), y en las secundarias, entre un mes y quince años (\bar{X} : 4,75 años).

Los hallazgos clínicos iniciales se indican en la tabla II. El grupo de GNM idiopática presentó hematu-

Tabla I. Clasificación etiológica de los 27 casos de glomerulonefritis membranosa (GNM)

	N.º	%
Idiopáticas	6	22,2
Secundarias	21	77,8
Sífilis	4 *	19
Hepatitis B	17 *	81

* Los porcentajes están calculados con respecto al número de GNM secundarias.

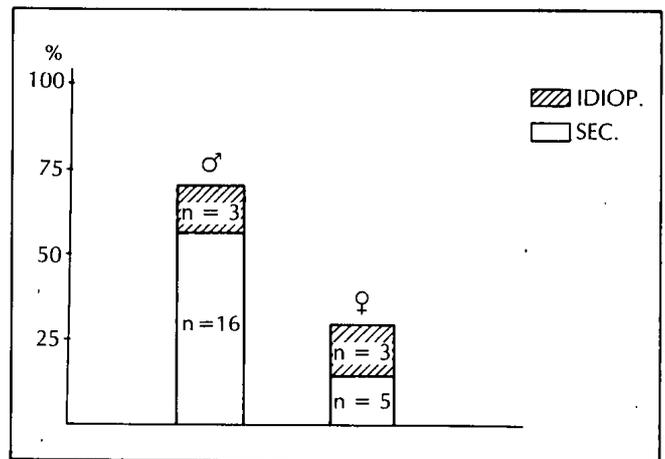


Fig. 1.—Distribución porcentual del sexo en la glomerulonefritis membranosa idiopática y secundaria. Dentro de cada barra, *n* indica el número total de varones (v) o de hembras (h).

Tabla II. Hallazgos iniciales en la glomerulonefritis membranosa en 27 niños

	Idiopáticas		Secundarias	
	N.º	%	N.º	%
Proteinuria	6		21	
Síndrome nefrótico	2	33,3	6	30
Hematuria	4	66,7	13	61,9
Hipertensión arterial	6	100	16	76
Insuficiencia renal	2	33,3	3	14,3
Serología sífilis +	1	16	4	19
AgHBs +			17	80,9
Necrobiosis hepática			12	57,1

ria y proteinuria en el 100 % de los casos, síndrome nefrótico en el 66,7 % e insuficiencia renal un caso, 16 %. El grupo de GNM secundaria mostró hematuria en un 76 %, proteinuria en el 91 % y síndrome nefrótico en el 61,9 %. En ambos grupos, un paciente tuvo hematuria macroscópica. Las manifestaciones hepáticas encontradas en los 12 casos coincidieron en el tiempo con las manifestaciones renales en todos, excepto en dos que fueron previas y en un caso posteriores. En dos casos se encontraron familiares con serología de portadores de AgHBs e inmunizados.

El intervalo entre la presentación de la sintomatología nefrológica y la realización de la biopsia renal fue de 0,47 años de media, siendo el máximo intervalo de 1,5 años. En la figura 2 se indican los hallazgos anatomopatológicos, habiendo encontrado GNM estadio I en 11 casos (40,8 %), estadio II en 12 casos (44,4 %) y estadio III en cuatro casos (14,8 %). La inmunofluorescencia realizada en 21 casos mostró depósitos difusos granulares en las paredes capilares glomerulares de IgG en el 95,2 % de los casos, C₃ en

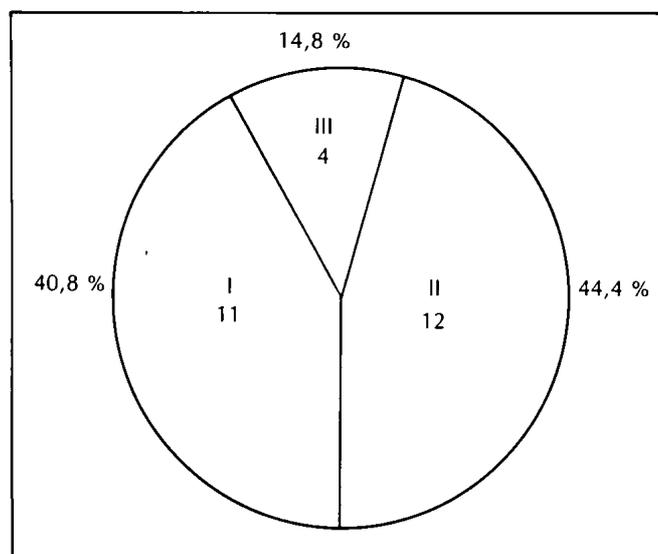


Fig. 2.—Distribución de la glomerulonefritis membranosa. Clasificación histopatológica, estadio I, II, III.

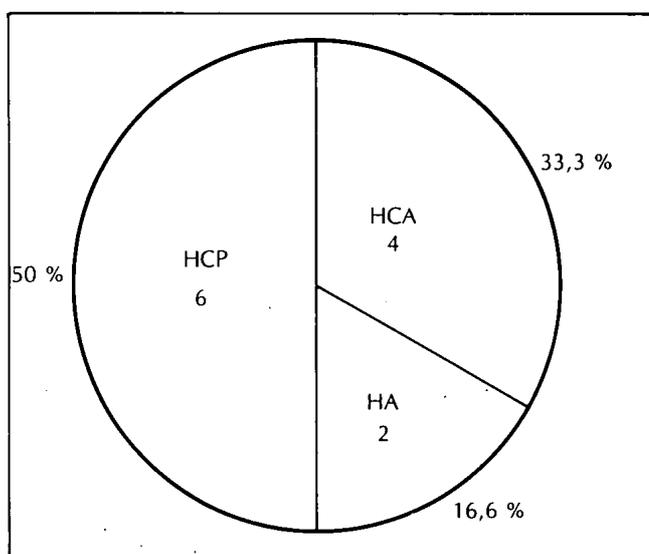


Fig. 3.—Hallazgos de la patología hepática en la glomerulonefritis membranosa. HCP (hepatitis crónica persistente). HCA (hepatitis crónica activa). HA (hepatitis aguda).

el 66,7 %, C₄ en el 33,3 %, Clq en el 23,8 % e IgA solamente en el 14 %. En dos pacientes se detectó positividad con antisuero para treponema en las paredes capilares glomerulares. Solamente se rebiopsió un caso de las GNM secundarias a virus B de la hepatitis a los dos años, mostrando el mismo tipo de GNM estadio II, a pesar de estar en remisión clínica.

De los 17 casos de GNM asociada al virus B de la hepatitis, 12 de ellos (70,5 %) tuvieron elevación de las transaminasas séricas. A estos últimos se realizó biopsia hepática, cuyos hallazgos anatomopatológicos se indican en la figura 3. En cuatro pacientes se diagnosticó una hepatitis crónica activa (HCA), en seis una hepatitis crónica persistente (HCP) y dos presentaron hepatitis aguda (HA). Todos fueron asintomáticos,

excepto dos, de los cuales uno tuvo coluria y lesiones cutáneas de síndrome de Gianotti Crosti el otro.

El estudio evolutivo fue posible en 24 enfermos, cinco GNM idiopáticas y 19 secundarias (16 hepatitis B y tres sífilis). El tiempo de seguimiento fue entre cuatro y diez años (\bar{X} : 5,26) en las primeras y entre uno y quince años (\bar{X} : 6,52) en las segundas; de éstas, se siguieron durante cuatro años 21 pacientes, seis años ocho pacientes y durante más de nueve años tres pacientes. La situación clínica evolutiva se indica en la tabla III.

Desde el punto de vista renal, la proteinuria desapareció al segundo año, excepto en dos GNM idiopáticas, en las que persiste más de cinco años, siendo de mínima cuantía. El SN fue siempre corticorresistente, teniendo de una a dos recaídas, excepto un caso que presentó una tercera recaída en el tercer año de evolución. La microhematuria fue desapareciendo en los cuatro primeros años, persistiendo al final del período evolutivo en dos casos, uno de las GNM idiopáticas y otro de las secundarias. El único caso que debutó con insuficiencia renal entre las idiopáticas evolucionó hacia la IRT al tercer año.

Tres de los casos de GNM secundaria a sífilis congénita han remitido antes de los tres meses y siguen asintomáticos al quinto año de evolución. Uno falleció debido a causas extrarrenales.

En cuanto a la situación final de la hepatitis, del total de 12 con signos de necrobiosis inicial y biopsiadas, cinco pacientes siguen con elevación de las transaminasas, siendo sus lesiones hepáticas HCA en tres y HCP en dos, uno de los cuales se rebiopsió, presentando HCP con aumento de necrosis. En todos persistía el antígeno de superficie de HB (AgHBs +),

Tabla III. Hallazgos evolutivos en la glomerulonefritis en 24 niños

	Idiopáticas		Secundarias	
	N.º	%	N.º	%
Tiempo de evolución (\bar{X} años)	5,26		6,52	
	5		19	
Remisión renal	1	20	18	94,7
IRT *	1	20	0	
Proteinuria	2	40	0	
Hematuria	1	20	1	5,3
Remisión hepática **			7	58,3
AgHBs positivo			16	100
AcHBe positivo			16	100
Citólisis hepática **			5	41,7

* IRT: Insuficiencia renal terminal.

** Este porcentaje está calculado sobre los 12 casos de GNM por virus de la hepatitis B, en los que se realizó biopsia hepática.

anticuerpos HB Core (AChBc +) y anticuerpos frente al antígeno e (AChBe +) y solamente un caso tenía anticuerpos frente al antígeno de superficie (AChBs+).

Discusión

Hemos encontrado un predominio de varones, dato señalado tanto en las escasas series de GNM idiopáticas y de GNM en sífilis congénita como en las numerosas de GNM asociada a AgHBs^{3, 5, 6, 12-14}. La edad fue superior en las GNM idiopáticas, hecho constatado por algunos autores^{2, 6}. La clínica renal ha sido variable y poco severa, no existiendo diferencias entre ambos grupos, puesto que la existencia de un caso de IR entre las idiopáticas, debido al escaso número de éstas, no hace posible establecer ningún estudio comparativo. Estos hallazgos coinciden con la mayor parte de las publicaciones pediátricas^{4-6, 14, 15}, al contrario de lo que ocurre en el adulto^{16, 17}.

La forma anatomopatológica de GNM que encontramos fue predominantemente del estadio I y II, no habiéndose encontrado correlación con la clínica inicial. Los hallazgos en la inmunofluorescencia son parecidos a los descritos en la literatura^{1, 2, 8, 18}, aunque al no haber usado rutinariamente anti-AgHBs, y nunca el anti-AChBe, no podemos compararlos en este aspecto con otros autores, que, aunque con frecuencia variable, sí los encuentran en las paredes capilares glomerulares en las GNM por virus B^{3-5, 18}. Hemos observado que la normalización de las alteraciones urinarias coincidió con la seroconversión de los anticuerpos frente al antígeno e (AChBe).

La nefropatía en la sífilis fue la que remitió más precozmente, en un tiempo inferior a tres meses, una vez establecido el tratamiento con penicilina. No ha sido posible hacer una valoración del efecto del tratamiento esteroideo en el resto de las GNM, las cuales fueron siempre corticorresistentes. La opinión más generalizada es la de no administrarlo, aunque existen algunas detracciones recientes^{16, 17, 19}. En esta serie, el pronóstico de la HB ha sido bueno, aunque con la limitación del no largo período de observación y de no haber podido hacer control anatomopatológico. Hemos observado que el 100 % de los 16 pacientes en los que se había determinado el AgHBe presentaban normalización de las alteraciones renales y seroconversión de dicho antígeno (AChBe), hecho ya descrito por otros autores⁵.

De los 12 enfermos con hepatopatía, al final de la evolución, en cinco (41,7 %) persisten elevadas las enzimas hepáticas. Todos tienen AChBc +, AChBe + y AgHBs +. Esta situación antigénica de portador del virus B es la señalada por diversos trabajos^{3-5, 18}. Esta fase se puede acompañar, como en esta serie, de descenso o normalización de las enzimas hepáticas.

Incluso aun con normalización histológica, a veces pueden en un futuro evolucionar de forma asintomática hacia una cirrosis hepática.

En cuanto a la transmisión del virus existen dos posibilidades: horizontal y vertical, ambas demostradas^{4, 5, 20}, por lo que se deberá hacer investigación serológica familiar en los casos de AgHBs positivo para determinar la naturaleza de la transmisión de la infección por virus HB. En esta casuística, por ser un estudio retrospectivo, no hemos podido valorar este aspecto epidemiológico de la hepatitis B.

Conclusiones

Ha habido predominio del sexo masculino. Mayor incidencia de GNM secundarias sobre GNM idiopáticas. La causa más frecuente de GNM en esta serie ha sido la hepatitis B. La GNM en la sífilis congénita no es rara, y en ella deben buscarse alteraciones renales rutinariamente. Las manifestaciones iniciales renales más frecuentes fueron hematuria y proteinuria, con SN en un alto porcentaje, no habiendo diferencias entre GNM idiopática y asociada a HB o a sífilis. El pronóstico de la nefropatía ha sido bueno, ya que todas las GNM secundarias a sífilis han curado, y el 91,7 % de las GNM por virus HB están en remisión renal con AChBe + y persistencia de AgHBs. El pronóstico de la hepatitis está sin determinar. Es conveniente realizar sistemáticamente en todo enfermo con GNM investigación de AgHBs, así como un estudio renal en todo portador de AgHBs. Asimismo debe realizarse en éstos investigación familiar de AgHBs.

Agradecimientos

A la doctora Mercedes Navarro Torres, de la Sección de Nefrología Pediátrica del Hospital Infantil La Paz, y a la doctora Nieves Gallego, del Servicio de Nefrología del Hospital Ramón y Cajal, por darnos acceso a las casuísticas de ambos hospitales.

Bibliografía

1. Habib R, Kleinknecht C y Gubler MC: Extramembranous glomerulonephritis in children: report of 50 cases. *J Pediatr* 82:754-766, 1973.
2. Kleinknecht C: *Glomerulonephrite extramembraneuse. Nephrologie Pédiatrique*, 3^{ème} ed. Flammarion Medicine Sciences, pp. 306-315. París, 1983.
3. Wiggelinkhuizen J, Siclaire-Smith C, Stannard LM y Smuts H: Hepatitis B virus associated membranous glomerulonephritis. *Arch Dis Child* 58:488-496, 1983.
4. Hsu HC, Lin GH, Chang MH y Chen CH: Association of He-

- patitis B Surface antigenemia and membranous nephropathy in children in Taiwan. *Clin Nephrol* 20:121-129, 1983.
5. Yoshikawa N, Ito H, Yamada Y, Hashimoto H, Katayama Y, Matsuyama S, Hasegawa O, Okada S, Hajikano H, Yoshizawa H, Mayumi M y Matsuo T: Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis B antigen in children. *Clin Nephrol* 23:28-34, 1985.
 6. Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Hepatitis B surface antigenemia in North American children with membranous glomerulonephropathy. *J Pediatr* 106:571-578, 1985.
 7. McEnery TP y Strife TF: *Chronic glomerulonephritis in children. Pediatric Nephrology (Contemporary issues in Nephrology)*, vol. 12. Churchill Livingstone, pp. 244-264. New York/London/Melbourne, 1984.
 8. Ramzy MH, Cameron JS, Turner DR, Neild GH, Ogg CS y Hicks J: The long term outcome of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 16:13-19, 1981.
 9. Honkanen E: Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 25:122-128, 1986.
 10. Olbing H, Greifer I, Bennet BP, Berstein S y Spitzer A: Idiopathic membranous nephropathy in children. *Kidney Int* 3:381-390, 1973.
 11. Churg J y Sobin LH: *Diffuse Membranous Glomerulonephritis. Renal disease*, 1, 1st ed. Igaku Shoin, pp. 54-65. Tokio/New York, 1982.
 12. Sánchez Bayle M, Ecija JL, Estepa R, Cambronero MJ y Martínez MA: Incidence of glomerulonephritis in congenital syphilis. *Clin Nephrol* 1:27-31, 1983.
 13. Kleinknecht C, Levy M, Gagnadoux MF y Habib R: Membranous glomerulonephritis with extra-renal disorders in children. *Medicine* 58:219-228, 1979.
 14. Ito H, Hattori SH, Matuada I, Amamiya SH, Hajikano H, Yoshizawa H, Miyakawa J y Mayumi M: Hepatitis B antigen mediated membranous glomerulonephritis. *Lab Invest* 44:214-220, 1981.
 15. Navarro M, Espinosa L, Larrauri M, García Meseguer C, Pícazo ML y Jara P: Membranous Nephropathy hepatitis and H BsAg infection. *Interin J Pediatr Nephrol* 5:116, 1984.
 16. Ponticelli C: Prognosis and treatment of membranous nephropathy. *Kidney Int* 29:927-940, 1986.
 17. Garattini S: What is the basis for the use of steroids in the treatment of idiopathic membranous nephropathy? *Nephron* 45:1-6, 1987.
 18. Gómez Campdera FJ, Niembro E, Gómez Campdera J, Rengel M, López Gómez JM y Morales JL: Nefropatía membranosa asociada al virus de la hepatitis B. Evolución de los marcadores séricos víricos y curso clínico. *Med Clí (Barc)*, 87:359-362, 1986.
 19. Wardle EN: Steroids in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 47:238, 1987.
 20. Kiyotaka Sato, Hisao Oguchi, Kazuhiko Hora, Takeshi Furukawa y Shinichi Yoshiwawa: Idiopathic membranous nephropathy in two brothers. *Nephron* 46:174-178, 1987.