

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE PEDIATRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

199

“GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA
EN NIÑOS”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
P E D I A T R A
P R E S E N T A
GLORIA ELENA LOPEZ NAVARRETE

ASESOR: DRA. ALEJANDRA MORA MUÑOZ



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

Jorge Alberto del Castillo Medina
DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
Jefe de la División de Enseñanza
Profesor Titular del Curso de Especialización en Pediatría Médica

Juan José Zamudio Bustos

DR. JUAN JOSE ZAMUDIO BUSTOS
Jefe de la División de Pediatría
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Pediatría Médica

Alejandra Mora Muñoz
DRA. ALEJANDRA MORA MUÑOZ
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología
Asesor de Tesis



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

Pedí a Dios fortaleza para poder triunfar;
fui hecho débil, para que aprenda humildemente a obedecer ...
Pedí salud para poder hacer grandes cosas;
me fue dada flaqueza, para que pueda hacer mejores cosas ...
Pedí riqueza para poder ser feliz;
se me dio pobreza, para que pueda ser sabio ...
Pedí poder, para ser el orgullo de los hombres;
se me dio debilidad, para que pueda sentir la necesidad de Dios.
Pedí todas las cosas para poder disfrutar la vida;
se me concedió vida, para que pueda disfrutar todas las cosas ...
No se me dio nada de lo que pedí, pero todo lo que deseaba y
algo incluso a pesar de mí. Las oraciones que expresé
fueron respondidas.
De entre todos los hombres, yo he recibido la mejor bendición.

Anónimo

A MIS PADRES

Con todo mi cariño y agradecimiento por su confianza y apoyo

A CARLOS, PACO Y CLAUDIA

Por su paciencia y apoyo. Por no faltar jamás

A MONTSERRAT

Por ser uno de mis más grandes motivos

A MI PADRINO Y MI ABUELA

Donde sea que estén, por haber apoyado siempre mis sueños

A NOE

Por haberme apoyado siempre, por tus consejos, tu consuelo y tu paciencia
Por enseñarme el valor de tantas cosas. Por todo tu amor

A DIANA

Por los buenos recuerdos y todo lo que me has enseñado de la amistad

A MAGDA

Mi gran amiga, compañera de tantas batallas. Por tu comprensión y tu
paciencia

A JULIO, LAURA Y ADRIANA

Mis grandes amigos

A MIS MAESTROS Y COMPAÑEROS

A LA DRA. ALEJANDRA MORA

Por dirigir este trabajo, por su apoyo y su confianza

A Iván, Alvaro, Paco, Yareli, Carlos, Lalo, Rosalba, Lupita, Hugo, Luis, Oscar, Artemio, Saúl, Cristian, Selene, Dianita, Mario, Rosy, Dora, Marisela ... PORQUE AL CONOCERLOS ME ENSEÑARON LO MAS MARAVILLOSO DE LA PEDIATRIA. A ellos y todos los niños, que me permitieron aprender tantas cosas

INDICE

MARCO TEORICO	7
OBJETIVOS	15
PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS.....	16
DETERMINACION DE VARIABLES	17
CRITERIOS DE INCLUSION Y DE ELIMINACION .	18
MATERIAL Y METODOS	19
RESULTADOS	20
TABLA 1. Presentación clínica	
TABLA 2. Estudios complementarios	
TABLA 3. Estadio histológico	
TABLA 4. Tratamiento y evolución	
TABLA 5. Seguimiento	
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFIA	29

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA
EN NIÑOS

MARCO TEORICO

El término glomerulonefritis membranosa fue utilizado en 1938 por Bell para describir la histología glomerular de pacientes con síndrome nefrótico que presentaban dos características fundamentales en la microscopía óptica: engrosamiento de la membrana basal glomerular y ausencia de proceso inflamatorio glomerular. (1)

Se puede presentar a cualquier edad, la mayoría de los pacientes tienen 35 años o más al momento del diagnóstico, con una incidencia pico en la quinta década de la vida, siendo poco frecuente en niños y adolescentes. (2, 12)

Es bastante común en Europa y Nueva Zelanda, estimándose que en el 10 al 20% de las biopsias renales llevadas a cabo por glomerulonefritis primaria se documenta este diagnóstico. Es poco común en adultos en Japón, India y Singapur.

Se han observado amplias diferencias en cuanto a la incidencia en niños dependiendo del área geográfica; es más elevada en algunas zonas de Africa y Asia; (3) el International Study of Kidney Disease in Children (1976) en el que participaron 21 centros de 11 ciudades diferentes, se encontró que sólo 4 de 400 niños menores de 15 años con síndrome nefrótico idiopático tenían una nefropatía membranosa (0.8%). (23)

Se han identificado dos grandes categorías: la primaria o idiopática y la secundaria asociada a diversas enfermedades. (1-3)

Dentro de las secundarias se ha demostrado que varios microorganismos juegan un papel importante en la etiología de esta enfermedad. En el recién nacido y el lactante, la sífilis congénita (27), con presencia de síndrome nefrótico, hematuria macroscópica, deterioro de la función renal e hipertensión arterial, asociada con una marcada disminución de niveles séricos de C3 y C4, constituye un ejemplo clásico de nefritis por inmuno complejos. (3) En niños mayores existe una asociación importante con la infección por el virus de la hepatitis B, agente responsable más común de enfermedad glomerular en varios países asiáticos. (6,7) La glomerulonefritis membranosa asociada con infección por virus de hepatitis B fue descrita por primera vez por Combes, quien demostró la presencia de complejos antígeno-anticuerpo en la membrana basal glomerular en un adulto con glomerulonefritis membranosa secundaria a hepatitis postransfusional. Algunos autores han implicado a los complejos inmunes con el antígeno de superficie de la hepatitis B como causa de glomerulonefritis. Wiggelinkhuizen reportó en 1983 de 114 niños con síndrome nefrótico, en 25 se documentó el diagnóstico de glomerulonefritis membranosa, y de ellos el 89% presentaban antígenos del virus de la hepatitis B.(5)

Los agentes bacterianos se relacionan de manera poco frecuente en la etiología de esta enfermedad (estreptococos y Yersinia enterocolítica). Se ha reportado ocasionalmente en lepra, endocarditis enterocócica, brucelosis aguda y tuberculosis. Es más rara aún la participación de parásitos como esquistosomas, equinococos y plasmodium malarie. (3)

Un número importante de casos se asocian con enfermedades autoinmunes. La glomerulonefritis membranosa es una clase separada en la clasificación de las lesiones renales por lupus eritematoso sistémico establecida por la Organización Mundial de la Salud. (14)

Se asocia con escleroderma y polimiositis, en forma ocasional con otras enfermedades como espondilitis anquilosante, síndrome hipereosinofílico idiopático, hiperplasia nodular regenerativa del hígado y polirradiculopatía desmielinizante crónica. (3)

Su asociación con artritis reumatoide ha sido debatida por muchos años, siendo difícil aclarar en que momento aparece la proteinuria en estos pacientes, sin poderse determinar si la lesión glomerular se relaciona con el depósito de complejos inmunes, o es secundaria a la administración de antiinflamatorios no esteroideos, D- penicilamina o sales de oro, con los que son tratados durante largo tiempo. (8, 15)

La lesión glomerular secundaria a nefrotoxicidad por medicamentos encontrada más comúnmente es la glomerulonefritis membranosa, se relaciona con la administración de metales pesados (sales de oro y compuestos de mercurio), medicamentos con grupo sulfhidrilo (D- penicilamina y captopril) y algunos anti inflamatorios no esteroideos (diclofenaco, fenoprofeno, ketoprofeno, fenilbutazona y sulindac). (3, 17)

Se relaciona de manera importante con enfermedades malignas en adultos mayores de 60 años, como carcinomas de pulmón, de mama, de colon, de riñón, con leucemia linfocítica crónica y con la enfermedad de Hodgkin (18).

La asociación del síndrome nefrótico en niños con enfermedades neoplásicas es excepcional. Se han reportado sólo algunos casos en relación con neuroblastoma, tumor de Wilms y tumores sólidos benignos. Existe evidencia de que las lesiones glomerulares se relacionan con los mecanismos de respuesta inmune frente a antígenos carcinoembrionarios, virales o autólogos no tumorales.(3)

En una de las series más grandes reportadas hasta 1987, donde se estudiaron pacientes pediátricos, se observó que el 43% de pacientes con nefropatía membranosa se asociaban con otra enfermedad, tal como demuestra S. Cameron en 1990 quien reporta una asociación del 23% en una serie de 30 pacientes. En un 80 a 85% de los casos no se logra determinar la causa. (23, 24)

La glomerulopatía membranosa es un ejemplo de enfermedad causada por complejos inmunológicos circulantes capaces de traspasar la membrana basal glomerular y de localizarse en la región subepitelial. Afecta homogéneamente a todos los glómerulos y a pesar de la diversidad de orígenes existe similitud en las características patológicas y clínicas entre los pacientes. La disponibilidad de modelos experimentales ha permitido adelantar conocimientos de los mecanismos patógenos de esta enfermedad. (9) Heymann, en 1959, desarrollo un modelo en ratas a las cuales inyectó un eluido homólogo de corteza renal; las ratas produjeron anticuerpos contra los antígenos renales, los cuales se depositaron en las asas capilares, indistinguibles de los depósitos inmunológicos de la glomerulopatía membranosa humana. Después de 6 a 8 semanas aparece proteinuria que persiste durante toda la vida de los animales. (28) Basado en esto, es posible que los complejos sean formados in situ con antígenos endógenos en la célula epitelial glomerular. Los factores responsables de la progresión y perpetuación de los depósitos subendoteliales no se conocen claramente. Se encuentra en investigación la participación de factores de complemento, coagulación e inmunidad celular. (1, 3)

Los hallazgos ultraestructurales de la glomerulonefritis membranosa, han servido para clasificar esta enfermedad en cuatro etapas. La etapa I corresponde a imágenes normales del microscopio óptico; en la microscopía electrónica se observan

escasos depósitos electrodensos de pequeño a mediano tamaño, a nivel subepitelial. La etapa II se caracteriza por la presencia de numerosos depósitos, de tamaño más grande, y con formación de proyecciones subepiteliales de material de membrana basal glomerular. En la etapa III, el nuevo material extracelular rodea los depósitos, los cuales llegan a estar incorporados en la membrana basal. En la etapa IV la pared capilar se encuentra muy engrosada, con áreas de refracción y luminiscencia, correspondiente a depósitos que se hacen menos electrodensos, dando un aspecto de queso suizo. La inmunofluorescencia muestra depósitos de IgG y C3 con aspecto finamente granular, en forma difusa y global. Con menor frecuencia se observan depósitos de IgA e IgM. (25) El estadio histológico que se reporta con mayor frecuencia es el tipo II. (4,24)

La mayor parte de los estudios en niños muestran que la edad promedio de presentación es de 10 a 12 años y es más frecuente en el sexo masculino (60 a 76%). (4) Los hallazgos clínicos son similares en adultos y en niños. La proteinuria es constante en casi todos los pacientes, aunque de intensidad variable de un paciente a otro como en su fluctuación diaria; es selectiva en la mitad de los pacientes. Un 80 a más del 95% presentan síndrome nefrótico al inicio de la enfermedad. (3) La hematuria, generalmente microscópica, se presenta en 50% a 80% y presentan hipertensión arterial un 10 a 30% de pacientes. (1, 2, 4, 24)

El curso clínico es muy variable; se describe más favorable en niños que en adultos. Se caracteriza por una frecuencia alta de remisión espontánea y baja frecuencia de evolución a la insuficiencia renal. (3, 4, 26, 27) Algunos autores describen que no existen modificaciones de las lesiones histológicas en biopsias repetidas en pacientes en remisión. Otros autores han observado

la desaparición de los depósitos subepiteliales en pacientes que se han mantenido sin proteinuria durante varios años. (4)

Los factores que determinan el pronóstico son: el inicio antes de los 10 años de edad determina un mejor pronóstico; en general los pacientes con síndrome nefrótico al momento del diagnóstico o proteinuria importante tienen peor pronóstico y evolucionan más frecuentemente a la insuficiencia renal; la hipertensión arterial también se asocia con mal pronóstico, sin embargo, es probable que esto se relacione más con el estadio histológico de la enfermedad que con la hipertensión per se, observándose que es más frecuente en la evolución de pacientes con estadio III o IV, los cuales progresan frecuentemente a la insuficiencia renal. (2, 10)

No hay tratamiento eficaz para esta enfermedad. Se ha observado remisión después de meses de haberse aplicado corticoterapia o algún otro tratamiento con inmunosupresores, pero igualmente ha ocurrido en casos que no han recibido medicamento alguno. (9) Este hecho hace muy difícil la evaluación del efecto benéfico de alguna terapia dada por un corto tiempo, y de modo no controlado, así como el pequeño número de pacientes representados en algunas series pediátricas (2, 4, 25)

Históricamente, el empleo de los corticoesteroides sin otro tipo de fármacos, fue considerado el tratamiento habitual de la glomerulonefritis membranosa idiopática. Varios clásicos y grandes estudios clínicos multicéntricos han examinado la utilidad de los esteroides para conseguir remisión de la proteinuria y prevenir la pérdida progresiva de la función renal. Algunos han sugerido mejorías con el uso de esteroides. Otros están convencidos de su ineficacia así como sus efectos tóxicos. (4, 22, 25) En balance, los corticoides no ejercen un efecto importante en la historia natural de esta enfermedad, exceptuando

el subgrupo poco común que tiene un curso recidivante y que es corticosenible.

Datos adicionales sugieren que el tratamiento puede ser mejorado combinando los corticoides con citotóxicos como clorambucil. Un estudio publicado por Ponticelli en 1995 (16) refiere la administración alterna durante un periodo de 6 meses de prednisona (0.5mg/Kg/día) los meses 1,3 y 5 y clorambucil (0.2mg/Kg/día) los meses 2,4 y 6, iniciándose los meses de esteroide con 1 g de metilprednisolona intravenosa durante 3 días. En este estudio se reporta un mayor porcentaje de remisión en los pacientes del grupo control que en el grupo que recibió placebo. (16,25)

Los efectos oncogénicos y la toxicidad gonadal de este régimen no han sido evaluados en niños.

Algunos grupos han sustituido el clorambucil por ciclofosfamida (1.5mg/Kg/día) y prednisona en días alternos por un máximo de 12 meses. (11, 12, 16, 19-21, 25)

La eficacia del tratamiento iniciado después de un periodo de insuficiencia renal progresiva también es controvertido. Los esquemas que utilizan clorambucil o ciclofosfamida oral de forma diaria, parecen ser de utilidad para algunos pacientes con insuficiencia renal progresiva, pero la posibilidad de beneficio disminuye cuando la enfermedad es más avanzada, o cuando se emplean pulsos mensuales endovenosos de ciclofosfamida, que pueden ser menos efectivos que la terapia oral.

La ciclosporina en dosis de 3.5 a 5.5 mg/Kg/día ha sido utilizada con un número limitado de pacientes, y se ha comunicado disminución de la proteinuria y retraso en la velocidad de progresión de la insuficiencia renal. (25)

Los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada deben ser manejados sintomáticamente, con óptimo control de la presión arterial, en espera de terapia sustitutiva con diálisis o trasplante. (25)

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la presentación, curso clínico y pronóstico que presenta la glomerulonefritis membranosa en niños atendidos en el servicio de Nefrología Pediátrica en el Hospital Juárez de México

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Observar la evolución que presentan los pacientes de acuerdo al cuadro clínico de ingreso y vigilancia de su función renal

Determinar si existe relación entre el estadio histológico y la presencia de hipertensión arterial con la evolución a insuficiencia renal

PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS

Los reportes nacionales e internacionales de glomerulonefritis en niños muestran: presentación más frecuente de los 10 a 12 años, predominio en el sexo masculino, debut clínico con síndrome nefrótico, acompañado de microhematuria en 50 a 58% e hipertensión arterial en 10 a 30%. Se reporta un curso clínico variable, con alta frecuencia de remisión espontánea y baja frecuencia de evolución a insuficiencia renal terminal.

Los reportes nacionales son escasos. La experiencia del hospital apunta hacia una incidencia probablemente mayor con curso clínico desfavorable.

DETERMINACION DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

Pacientes pediátricos con diagnóstico de glomerulonefritis membranosa

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad

Sexo

Síndrome nefrótico

Hipertensión arterial

Microhematuria

Función renal

Estadio histológico

Agentes etiológicos identificables

Lupus eritematoso sistémico

Hepatitis B

CRITERIOS DE INCLUSION Y DE ELIMINACION PARA EL ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSION

**Pacientes con edad menor de 17 años al ingreso
Diagnóstico de glomerulonefritis membranosa documentado
mediante biopsia renal en el Hospital Juárez de México
Expedientes clínicos completos**

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con expediente clínico incompleto

MATERIAL Y METODOS

Revisión de libretas del servicio de Nefrología pediátrica del hospital Juárez de México de 1992 a la fecha

Revisión de expedientes clínicos de casos y registro de los siguientes datos:

Edad

Sexo

Diagnóstico clínico de ingreso

Examen general de orina

Colesterol sérico

Albumina sérica

Niveles de C3 y C4

Inmunoglobulinas séricas

Células LE

Anticuerpos antinucleares

Perfil Viral

Administración de medicamentos previos

Resultado de estudio histopatológico de biopsia renal

Evolución de síndrome nefrótico

Evolución de la función renal

Tratamiento recibido

Destino final del paciente

Análisis de datos obtenidos en expedientes y discusión

RESULTADOS

En el servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de Enero de 1992 a Diciembre de 2001 se realizó un total de 74 biopsias renales, encontrándose 4 pacientes con glomerulonefritis membranosa, lo cual corresponde al 5.4%. De los casos estudiados 2 fueron varones y 2 mujeres con edades al momento del diagnóstico entre 12 y 16 años, los cuales fueron seguidos durante un promedio de 45.5 meses (12 a 92 meses).

La Tabla 1 muestra las características clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico: Todos presentaron síndrome nefrótico clínico y bioquímico. Ninguno tuvo hipertensión arterial al momento del diagnóstico; 3 de ellos la desarrollaron durante el curso de la enfermedad, y fueron tratados con inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina en combinación con calcio antagonistas. El sedimento urinario mostró microhematuria. Los exámenes complementarios mostraron: Función renal normal en todos los casos, complemento normal en 3 casos e hipocomplementemia en uno que correspondió a glomerulonefritis membranosa lúpica (células LE y anticuerpos antinucleares positivos). Se determinó la presencia de anticuerpos para hepatitis B y HIV los cuales fueron negativos. (Tabla 2)

La tabla 3 muestra los hallazgos histopatológicos encontrados. Se realizaron 5 biopsias en 4 pacientes: 3 casos correspondieron a glomerulonefritis membranosa avanzada estadios III-IV y uno a glomerulonefritis membranosa lúpica,

inmunofluorescencia positiva a IgA, IgG, IgM, C1q y C4. En un paciente se repitió la biopsia por presentar incremento de la proteinuria y deterioro de la función renal.

En forma inicial ninguno de nuestros pacientes recibió tratamiento específico para la glomerulonefritis membranosa. La paciente con lupus recibe esteroides. Durante el periodo de seguimiento una paciente se trató con ciclosporina A (5 mg/Kg) durante 6 meses en base a los hallazgos encontrados en la segunda biopsia que se le realizó. (Tabla 4)

En la tabla 5 se muestran las complicaciones con las que cursaron así como el destino final. Predominaron los procesos infecciosos, entre los que destacan celulitis, infecciones de vías aéreas superiores y peritonitis primaria, las cuales fueron tratadas de manera exitosa con antibióticos.

De los pacientes estudiados, 2 abandonaron el seguimiento en la etapa prediálisis; uno de ellos recibió trasplante renal de donador vivo relacionado fuera de la institución. La paciente con lupus eritematoso sistémico continúa en tratamiento y control, y se someterá a nueva biopsia por reactivación renal. El paciente restante continúa seguimiento de manera irregular después de 8 años, tiene deterioro de la función renal con filtrado glomerular de 38.8 mL/min.

TABLA 1
PRESENTACION CLINICA

Caso	Sexo	Edad	Edema	Hipertension arterial	Hipoalbuminemia	Hipercolesterolemia	Sedimento urinario
1	Masculino	15 años	+	-	+	+	Proteinuria Microhematuria
2	Femenino	15 años	+	-	+	+	Proteinuria Microhematuria
3	Masculino	16 años	+	-	+	+	Proteinuria Microhematuria
4	Femenino	12 años	+	-	+	+	Proteinuria No hematuria

Hipoalbuminemia proteínas séricas <2.5 g/dl
Hipercolesterolemia colesterol sérico >250 mg/dl
Proteinuria: > 40mg/h/m²
Microhematuria: > 5 eritrocitos por campo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 2
ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Caso	Función renal	Perfil inmunológico	Anticuerpos hepatitis B y HIV
1	Normal	C3 y C4 normal IgG baja	Céculas LE (-) ANA (-)
2	Normal	C3 y C4 normal IgG baja	Céculas LE (-) ANA (-)
3	Normal	C3 y C4 normal IgG baja	Céculas LE (-) ANA (-)
4	Normal	C4 bajo IgM alta	Céculas LE (+) ANA (+)

ANA, anticuerpos antinucleares

Función renal normal : depuración creatinina calculada por fórmula de Swartz > 60 ml por m2 de superficie corporal

TESTES COMPLEMENTARIOS
FALLA DE GRABES

TABLA 3
ESTADIO HISTOLOGICO

Caso	Histopatología
1	GMNM estadio IV
2	GMNM estadio III-IV *GMNM estadio IV, esclerosis glomerular, fibrosis intersticial III
3	GMNM estadio IV
4	GMNM estadio I, IF (+) IgG, IgA, IgM, C1q y C3

GMNM, glomerulonefritis membranosa; IF, inmunofluorescencia
* segunda biopsia realizada a la paciente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 4
TRATAMIENTO Y EVOLUCION**

Caso	Tratamiento	Progresión a insuficiencia renal
1		Detenoro
2	Ciclosporina A durante 6 meses	Insuficiencia renal terminal
3		Detenoro
4	Esteroides haccé 10 meses	Normal

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 5
SEGUIMIENTO

Caso	Complicaciones	Destino final
1		Continua seguimiento de manera irregular
2		Transplante renal, donador vivo relacionado, fuera de la institución
3	Infecciones recurrentes: esbifitis, infecciones de vías aéreas superiores, por rinovirus, parvovirus	Abandonó seguimiento
4	Infecciones de vías aéreas superiores	Continua en tratamiento y seguimiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

La glomerulonefritis membranosa es poco frecuente en edad pediátrica. Son escasos los reportes en la literatura de series significativamente grandes en este grupo. (2) Presentamos 4 casos de niños con glomerulonefritis membranosa los cuales fueron atendidos en el Hospital Juárez de México, durante los últimos 10 años. La edad de presentación varió de 12 a 16 años, sin predominio de sexo. Predomina el síndrome nefrótico así como la microhematuria, lo cual concuerda con los reportes de la literatura.(2, 23, 24) Los hallazgos clínicos son similares a los que se presentan en los adultos.

Kleinknecht y Habib, en 1987, reportaron la asociación de la glomerulonefritis membranosa con otras enfermedades en un 43% de los casos y Cameron en 1990 reportó una proporción del 23%. (4, 23) La glomerulonefritis membranosa se ha asociado con algunas deficiencias de componentes del complemento, así como la presencia de anticuerpos antinucleares, debido a la existencia de lupus eritematoso sistémico el cual puede desarrollarse posteriormente. (23) En nuestros pacientes sólo un caso fue secundario a lupus eritematoso sistémico y el resto se consideraron idiopáticos

Aunque el curso clínico de esta enfermedad se describe más favorable en niños que en adultos (23), en nuestros pacientes fue desfavorable, ya que excepto la paciente con nefropatía lúpica, en los restantes se deterioró la función renal , probablemente debido a la histología tan desfavorable encontrada en la biopsia inicial. (2) La presencia y persistencia del síndrome nefrótico son de mal

pronóstico (9) tal como se demuestra en los pacientes estudiados. Cameron describe que la presencia de lesiones tubulointersticiales en la biopsia renal, el incremento en la creatinina plasmática, el sexo femenino y el grado de proteinuria, así como la falta de tratamiento son factores que predicen un peor pronóstico. (34)

La eficacia del tratamiento es difícil de evaluar. No se ha demostrado que el tratamiento con esteroides solos o combinados con otros inmunosupresores sea eficaz y disminuya el número de casos que evolucionan a la insuficiencia renal crónica terminal.(9) En contraste, en los adultos han sido utilizados múltiples esquemas de tratamiento, reportándose los mejores resultados con el régimen de Ponticelli (13, 16), el cual utiliza metilprednisolona y clorambucil. Parece cuestionable la exposición de los pacientes pediátricos a estos fármacos considerando que los efectos oncogénicos y toxicidad gonadal no han sido evaluados. (23)

CONCLUSIONES

- 1. Predomina la presencia de síndrome nefrótico y microhematuria como cuadro de presentación.**
- 2. La mayor parte de nuestros casos fueron idiopáticos.**
- 3. El curso clínico fue desfavorable probablemente por el estadio histológico que mostraron y la presencia del síndrome nefrótico.**
- 4. No se ha demostrado un tratamiento eficaz en niños para esta enfermedad.**

BIBLIOGRAFIA

1. Kher KK, Makker S. Clinical pediatric nephrology. Mc Graw Hill, 1992, 200-207.
2. Ramírez F, Brouhard BH, Travis LD, Ellis EN. Idiopathic membranous nephropathy in children. J Pediatr 1982;101:677-81.
3. Levy M. Membranous glomerulonephritis In Edelman CM. Pediatric kidney disease. Little Brown and company, 1992: 1325-53.
4. Habib R, Kleinknecht C and Gubler MC. Extramembranous glomerulonephritis in children: Report of 50 cases. J Pediatr 1973; 82(5):754-66
5. Wiggelinkhuizen, Sinclair-Smith, Stannard and Smuts. Hepatitis B virus associated membranous glomerulonephritis. Arch Dis Child 1983; 58: 488-96
6. Takekoshi Y, Shida N, Saheki Y, Tanaka M, Satake Y, Matsumoto S. Strong association between membranous nephropaty and hepatitis B surface antigenemia in japanese children. Lancet 1978; November: 1065-8
7. Wong SN, Yu and Chan W. Hepatitis B virus associated membranous glomerulonephritis in children – experience in Hong Kong. Clin Nephrol 1993; 40 (3): 142-7
8. Foster BJ, Duffy CM and Sharma KA. Systemic juvenile rheumatoid arthritis complicated by two different renal lesions. Pediatr Nephrol 1998; 12: 113-6

9. Gordillo PG, Nefrología pediátrica. España, Mosby-Doyma libros,1996.
- 10.Lee SH, Koh IH. Nature of progressive glomerulosclerosis in human membranous nephropaty. Clin nephrol 1993; 39(1): 7-16
- 11.Ponticelli C, Zucchelli P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropaty. N Engl J Med 1989; 320(1): 8-13
- 12.Reichert ML, Koene PR, Wetzels MJ. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropaty. Am J Kidney dis 1998; 31 (1):1-11
- 13.Ponticelli C, Zucchnelli P, Passerini P, Cesana B, et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropaty. N Engl J Med 1992; 327(9): 599-603
- 14.Pasquali S, Banfi G, Zucchielli A, Moroni G. Ponticelli C, Zucchielli P. Lupus membranous nephropaty: long term outcome. Clin Nephrol 1993;39(4): 175-82
- 15.Honkanen E, Tornroth T, Pettersson E, Skrifvars. Membranous glomerulonephritis in rheumatoid arthritis not related to gold or D-penicillamine therapy: a repor of four cases and review of the literature. Clin Nephrol 1987; 27(2):87-93
- 16.Ponticelli C, Zucchielli P, Passerini P, Cesana B, et al. A 10 year follow-up of randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropaty. Kidney int 1995; 48: 1600-4

17. Radford GM, Holley EK, Grande PJ, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996; 276(6): 466-9
18. Burstein MD, Korbet MS, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(1): 5-10
19. Jindal K, West M, Bear R, Goldstein M. Long term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 1992; 19(1):61-7
20. Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, Karamitsos K, Leontsini M, Papadimitriou M. Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(3): 497-503
21. Ahuja M, Goumenos D, Shortland J, Gerakis A, Brown Colin. Does immunosuppression with prednisolone and azathioprine alter the progression of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(3): 521-9
22. Hogan LS, Muller EK, Jennette C, Falk JR. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(6): 862-75
23. Cameron S. Membranous nephropathy in childhood and its treatment. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:193-8

24. Locart-Bisot S, Cochat P, Gilly J, Parchoux B, Colon S, et al. Glomérulonéphrites extramembraneuses chez l'enfant: 20 observations. *Pédiatrie* 1990; 45:527-32
25. Avendaño L, Aljama GP, Arias RM y cols. *Nefrología clínica*, Editorial Médica Panamericana, España, 1998: 265-9
26. Gordillo PG, García AL, Mota HF. Síndrome nefrótico idiopático. *Revista Mexicana de Pediatría*, 1970, 39: 121-6
27. Alcalá CO, Mota HF. Naturaleza y pronóstico del síndrome nefrótico durante el primer año de vida. *Bol Méd Hosp Infant Méx*, 1982, 39 (2): 99-104
28. Heymann W, Heckel DB, Harwood S y cols. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Soc Exp Biol Med*. 1959, 100: 660-4