

# GLOMERULONEFRITIS CRÓNICAS

María Ramos Cebrián<sup>(1)</sup>, Alejandro Zarauza Santoveña<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital infantil San Joan de Déu. Barcelona.

<sup>(2)</sup>Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Ramos Cebrián M, Zarauza Santoveña A. Glomerulonefritis crónicas.  
Protoc diagn ter pediátr. 2014;1:315-32.



## RESUMEN

- Las glomerulopatías crónicas son un grupo heterogéneo de cuadros anatomoclínicos de pronóstico muy diverso. Suelen tener origen inmunológico y pueden ser primarias o secundarias a enfermedades sistémicas (infecciones, autoinmunidad...).
- En la evaluación de un niño con patología glomerular crónica es fundamental la toma de la presión arterial, el análisis del sedimento urinario, la cuantificación de la proteinuria y la estimación del FG.
- La biopsia renal es un método diagnóstico fundamental en muchos casos, aunque hay cuadros en los que no es necesaria, al menos inicialmente (síndrome nefrótico corticosensible, síndrome nefrótico autolimitado, microhematuria aislada sin otros datos de alteración glomerular...). Para un correcto diagnóstico se precisa un número adecuado de glomérulos, y estudiar microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia.
- La nefropatía IgA es la glomerulonefritis primaria más frecuente. La forma clínica de presentación más frecuente es la hematuria recurrente con o sin proteinuria.
- La glomeruloesclerosis focal y segmentaria se manifiesta en el niño, en la mayoría de los casos, como síndrome nefrótico corticorresistente. A pesar de los diferente tratamiento inmunosupresores su pronóstico en malo evolucionando a la insuficiencia renal terminal en la mayoría de los pacientes.
- La nefropatía membranosa es rara en la edad pediátrica, y más frecuentemente asociada a infecciones o enfermedades autoinmunes. Clínicamente se presenta con proteinuria (con o sin síndrome nefrótico) con alta incidencia de remisiones espontáneas.
- La glomerulonefritis membranoproliferativa es poco frecuente en nuestro medio. Cuadro clínico similar a otras glomerulopatías pero asocia hipocomplementemia persistente. La evolución a largo plazo es hacia la IRT, con alta probabilidad de recidiva tras trasplante.
- La GNRP constituye el estadio más agresivo de lesión glomerular, pudiendo ser la evolución de cualquier glomerulopatía primaria o secundaria. La clínica es extremadamente grave y evoluciona en poco tiempo a la IRT, recomendándose diagnóstico y tratamiento precoz.

## 1. INTRODUCCIÓN

El término glomerulonefritis (GN) comprende un amplio abanico de entidades anatomoclínicas que afectan fundamentalmente al glomérulo renal. La lesión glomerular se produce en la mayoría de las ocasiones por un mecanismo inmunológico y puede obedecer a enfermedades renales específicas (GN primarias) o ser secundaria a enfermedades sistémicas.

El cuadro clínico de las GN es igualmente amplio, desde mínimas alteraciones del sedimento urinario (hematuria, proteinuria) a síndrome nefrótico y síndrome nefrítico.

La evaluación del niño con sospecha de enfermedad glomerular debe incluir el examen del sedimento urinario; la determinación de la proteinuria y/o albuminuria de forma cuantitativa, bien en orina de 24 horas o mediante la determinación del cociente proteína : creatinina, albúmina : creatinina en un muestra aislada de orina (preferentemente la primera orina de la mañana); la presencia de hipertensión arterial (HTA) y la estimación del filtrado glomerular (FG). En función de la sospecha clínica, será preciso realizar estudios etiológicos específicos (microbiológicos, inmunológicos...) para determinar un origen idiopático o secundario de la enfermedad.

La biopsia renal es el procedimiento fundamental para el diagnóstico de la enfermedad glomerular. Se trata de una prueba invasiva, por lo que es importante sopesar riesgos y beneficios e indicarla cuando la intensidad de los síntomas sugiera que el resultado histológico puede ofrecer información relevante sobre el pronóstico y guiar el tratamiento. Las indicaciones generales se resumen en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Indicaciones generales de biopsia renal en niños con sospecha de enfermedad glomerular

- Proteinuria moderada-nefrótica persistente
- Hematuria microscópica/macrocópica recidivante asociada a:
  - Incidencia familiar
  - Proteinuria significativa
  - HTA/deterioro del FG
- Insuficiencia renal aguda progresiva (sospecha GNRP)
- Síndrome nefrótico corticorresistente y síndrome nefrótico del primer año de vida
- Sospecha de enfermedad sistémica (lupus eritematoso, vasculitis...)
- Síndrome nefrítico agudo de evolución atípica (no recuperación del FG o no normalización del complemento en 4-6 semanas)

FG: filtrado glomerular; GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva; HTA: hipertensión arterial.

Para un buen rendimiento diagnóstico de la biopsia, es preciso que la muestra contenga un número adecuado de glomérulos (mínimo 5-7) y procesarlas para microscopía óptica (MO), electrónica (ME) e inmunofluorescencia (IF).

El pronóstico a largo plazo es muy variable, desde afecciones benignas con mínimas alteraciones a patología glomerular grave con progresión a enfermedad renal crónica (ERC). En general, la cuantía de la proteinuria, la presencia de HTA o el deterioro del FG son signos clínicos de mal pronóstico. De la misma manera, algunos datos histológicos pueden ayudar a orientar el pronóstico.

El objetivo del tratamiento de estos pacientes es evitar la progresión hacia la enfermedad renal crónica (ERC). Incluirá una combinación de medidas generales (seguimiento y control de la presión arterial y factores de riesgo cardiovascular), control de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina y/o antagonistas del receptor de

angiotensina II y tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor en función de la patología concreta.

## 2. NEFROPATÍA IgA

La nefropatía IgA (GNIgA) es la glomerulonefritis primaria más frecuente y la principal causa de enfermedad renal crónica secundaria a patología glomerular primaria en pacientes de todas las edades. Se caracteriza anatómopatológicamente por un depósito difuso y generalizado de IgA en el mesangio glomerular. En biopsias renales en niños es la segunda causa de enfermedad renal después de la nefropatía por cambios mínimos. El 80% de los casos se diagnostican entre los 15 y los 65 años, y un 10% en menores de 15 años.

Aunque clásicamente esta nefropatía se ha asociado a un curso benigno, la progresión a enfermedad renal terminal en adultos ocurre en el 15-40% de los casos tras 20-25 años de diagnóstico. En niños, menos del 1% desarrolla insuficiencia renal a los diez años de evolución y hasta un 7% tienen remisiones espontáneas.

La patogenia de la enfermedad es desconocida, pero se piensa que está en relación con la producción de una molécula de IgA1 con defectos de glucosilación (IgA1gal).

Aunque la nefropatía IgA se considera una enfermedad esporádica, la presencia de la misma en varios miembros de la familia sugiere una predisposición genética independiente de factores ambientales.

### 2.1. Clínica

La nefropatía IgA tiene varias formas de presentación clínica, desde mínimas alteraciones urinarias asintomáticas hasta daño renal agudo.

La forma de presentación más frecuente (60-80%) es la hematuria macroscópica recurrente. Episodios de hematuria macroscópica indolora, de color pardo, como té cargado (a diferencia de la hematuria procedente de vías urinarias que es de color rojo vivo) que aparece de forma simultánea o 2-3 días después de una infección de vías respiratorias superiores. La presión arterial puede ser normal o elevada. El cuadro clínico cede espontáneamente en menos de una semana. Estos episodios se repiten con frecuencia en los primeros años de la enfermedad y posteriormente la frecuencia es irregular. En los intervalos asintomáticos, puede existir microhematuria y proteinuria moderada.

La segunda forma de presentación (26% de los casos) es la microhematuria con o sin proteinuria. Normalmente se diagnostica de forma incidental en un examen rutinario de orina. Alrededor de un 20-30% de estos casos tienen episodios de hematuria macroscópica a lo largo de su evolución.

El síndrome nefrítico agudo se presenta en alrededor del 10% de los casos, indistinguibles de las formas de GN postinfecciosa aguda excepto por el periodo de latencia entre el proceso infeccioso que precede a las manifestaciones clínicas que es más corto en la GNIgA. Un 10% de los casos debutan como síndrome nefrítico. Alrededor de un 8% presentan daño renal agudo o rápidamente progresivo con oliguria, edemas o HTA con alteraciones histo-

lógicas de proliferación extracapilar en más del 50% de los glomérulos.

## 2.2. Abordaje diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se basa en la clínica y los hallazgos analíticos, pero el diagnóstico de confirmación se establece con la biopsia renal. A pesar de ello, la biopsia renal no está indicada, a no ser que se asocie proteinuria moderada persistente o insuficiencia renal.

En el estudio con MO existe una proliferación de células mesangiales con expansión de la matriz mesangial. Estas lesiones pueden mostrar una distribución focal y segmentaria o difusa. En ocasiones hay proliferación extracapilar. Con IM directa se evidencian los depósitos de IgA granular en el mesangio, predominantemente IgA polimérica de subclase IgA1, puede haber depósitos de IgG, Ig M y complemento C3 de menor intensidad. En casos graves se puede observar proliferación celular extracapilar con semilunas con afectación tubulointersticial y vascular.

Analíticamente, los valores de IgA están elevados de forma mantenida pero inespecífica en un 30-50% de los casos. Los valores de complemento (C3, C4) pueden estar normales o discretamente elevados.

## 2.3. Tratamiento

El objetivo del tratamiento va dirigido a la desaparición de los depósitos mesangiales de IgA, la mejoría de la histología, la remisión clínica de hipertensión, proteinuria y hematuria, así como a enlentecer la progresión de la enfermedad renal crónica.

El tratamiento debe individualizarse dependiendo de los factores de riesgo. En estos pacientes se monitorizarán la proteinuria, función renal, y HTA, dado que no hay marcadores inmunológicos específicos para el seguimiento de la enfermedad.

Estudios observacionales, realizados en niños, muestran una relación entre el nivel de proteinuria y la evolución de la enfermedad, sugiriendo un buen control de la enfermedad cuando la proteinuria es menor de 0,5 g/día/1,73 m<sup>2</sup>. Marcadores de mal pronóstico son la HTA, la disminución del FG al inicio de la enfermedad y las alteraciones histológicas de proliferación extracapilar, junto con fibrosis intersticial y atrofia tubular.

No todos los pacientes precisan el mismo tratamiento y va a depender de los factores de riesgo clínicos e histológicos expuestos previamente.

En los casos en los que no hay HTA, la función renal es normal, la proteinuria es leve y no hay datos de cronicidad en la biopsia, no hay que dar ningún tratamiento farmacológico.

- Se recomienda tratamiento con **antiproteínúricos, IECA o ARA-II**, en pacientes con proteinuria persistente moderada (>0,5 g/día/1,73 m<sup>2</sup>) con función renal normal, y hallazgos histológicos leves o moderados en biopsia. No está indicado el uso de inmunosupresores en estos casos.
- Los **corticoides** están indicados en pacientes con actividad clínica, como es hematuria con proteinuria mayor de 1 g/día/1,73 m<sup>2</sup> a pesar de tratamiento óptimo antiproteínúrico, así como en pacien-

tes con hematuria y función renal alterada (con FG >50 ml/mit/1,73 m<sup>2</sup>) o cambios en la biopsia renal como proliferación o esclerosis glomerular. En pacientes con enfermedad renal crónica grave y datos de cronicidad como atrofia tubular o fibrosis no estaría indicado su uso.

- Una pauta sería utilizar prednisona 1 mg/kg/día durante dos meses seguido de reducciones mensuales de 0,2 mg/kg/día durante los cuatro meses posteriores.
- **Micofenolato mofetil.** Dado sus escasos efectos secundarios y su beneficio observado en algunos pacientes asiáticos, se podría valorar su utilización en pacientes seleccionados, pero no es un tratamiento de primera línea.
- **Anticalcineurínicos.** A pesar de que pueden reducir la proteinuria, no está indicado su uso, debido a la nefrotoxicidad.
- En los pacientes en los que la Nefropatía IgA evoluciona como una GMN rápidamente progresiva con formación de semilunas en más de un 50% de los glomérulos, se recomienda el uso de corticoides y ciclofosfamida como si se tratara de una vasculitis ANCA positiva.
- **Amigdalectomía:** no debe realizarse rutinariamente por no existir evidencia de beneficio.
- **Aceite de pescado (omega 3), antioxidantes (vitamina E):** no se ha demostrado un efecto beneficioso claro con ninguno de ellos.

## 2.4. Púrpura de Schönlein-Henoch

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una enfermedad sistémica que a nivel histológico renal es superponible a la nefropatía IgA, lo que sugiere que ambas patologías tienen una patogenia similar. Es la vasculitis sistémica más común en la infancia, el 90% de los casos ocurre en edad pediátrica.

Se caracteriza por las siguientes manifestaciones clínicas:

- Afectación de la piel en forma de púrpura, simétrica y de predominio en los miembros inferiores.
- Afectación articular en forma de artralgias y artritis predominantemente en rodillas y tobillos.
- Afectación digestiva: dolor abdominal que puede acompañarse de hemorragia digestiva. Complicaciones poco frecuentes son la invaginación, la perforación, la pancreatitis.
- Afectación renal en el 30-50% de los casos. La hematuria macro- o microscópica en la manifestación más frecuente, asociada o no a proteinuria, en el 79% de los casos. Solo el 21% de los que tienen afectación renal desarrollarán síndrome nefrótico o nefrítico. Las manifestaciones renales en el 80% de los casos aparecen durante las primeras cuatro semanas, aunque pueden preceder al resto de las manifestaciones extrarrenales. Solo del 1 al 3% progresarán a la insuficiencia renal terminal.

En anatomía patológica, la nefritis secundaria a la PSH se caracteriza por la presencia de lesión mesangial con diferentes grados de hiper celularidad mesangial aislada hasta una glomerulonefritis con presencia de semilunas y es indistinguible de la encontrada en la GNlgA.

El pronóstico en estos niños es en general bueno en ausencia de enfermedad renal.

La gravedad de la enfermedad va asociada a la existencia de proteinuria con síndrome nefrótico e insuficiencia renal y que se corresponde con las lesiones histológicas en biopsia renal de hiper celularidad endocapilar y semilunas en más del 50% de los glomérulos. (Clase IV y V de la Clasificación anatomopatológica ISKDC).

### Tratamiento

El tratamiento de la PSH es sintomático, con reposo relativo durante el brote, hidratación y analgésicos. Se recomienda la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) si hay dolor articular y/o abdominal.

No hay evidencia de que un inicio temprano de tratamiento con corticoides se asocie a disminución del riesgo de desarrollar enfermedad renal ni reducción del riesgo de invaginación, por lo que su uso no está indicado inicialmente y se reservaría para los casos con dolor abdominal grave o que no responde a AINE.

Al igual que en la nefropatía IgA, el tratamiento de la afectación renal está dirigido a disminución de la proteinuria para disminuir la progresión de la enfermedad renal.

Se aconseja tratamiento antiproteinúrico con IECA o ARA-II en formas clínicas con persistente proteinuria  $>0,5-1$  g/día/ $1,73$  m<sup>2</sup>.

En aquellos pacientes en los que persiste la proteinuria  $>1$  g/día/ $1,73$  m<sup>2</sup> y que presentan un filtrado glomerular mayor de 50 ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> tras tratamiento con IECA o ARA-II se aconseja tratamiento como la nefropatía IgA con tratamiento esteroideo. No existen datos de cuándo debe comenzarse el tratamiento esteroideo ni durante cuánto tiempo se debe administrar el tratamiento con IECA o ARA-II. El pronóstico de estos pacientes es bueno a largo plazo.

Hay pocos datos del tratamiento inmunosupresor y no está clara su eficacia en la nefropatía por PSH. Debe considerarse en aquellos pacientes con proteinuria, disminución del filtrado glomerular y con alteraciones graves en la biopsia (semilunas epiteliales). En ellos pueden estar indicados tratamientos con metilprednisolona IV, ciclofosfamida u otros inmunosupresores tras la realización de biopsia renal.

Normalmente el seguimiento es ambulatorio, aunque existen unos criterios de hospitalización: dolor abdominal grave, hemorragia del tracto gastrointestinal, dolor articular invalidante, alteración neurológica, incapacidad de asegurar la hidratación oral, insuficiencia renal, hipertensión y síndrome nefrótico.

El pronóstico en estos niños es en general bueno en ausencia de enfermedad renal.

Si bien en la gran mayoría de los pacientes con afectación renal esta aparece en el primer mes, dado que dichas alteraciones pueden presentarse hasta seis meses después del pri-

mer brote, se recomienda controlar la evolución con sedimentos de orina para seguimiento de hematuria/proteinuria, no siendo preciso prolongarla durante más tiempo en el caso de no aparecer alteraciones, dado que el 97% de los pacientes con afectación renal la presentan en este periodo.

### 3. GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL

Es una entidad clínico-patológica, primaria o secundaria, que responde a diversas etiologías y mecanismos patogénicos, pero con una lesión histológica común: la afectación como esclerosis del glomérulo de forma focal (porcentaje variable de glomérulos) y segmentaria (una parte del glomérulo).

Es la lesión más frecuente en el síndrome nefrótico en el adulto (35%). En el niño se encuentra en un 7-15% de los casos de síndrome nefrótico. Un 30-60% de los pacientes progresan inexorablemente a la ERC en los 5-10 años tras el diagnóstico. Tienen una recurrencia del 20-25% tras el trasplante renal.

Se clasifican en:

- Primaria o idiopática, que frecuentemente se presenta con síndrome nefrótico.
- Secundaria, que se asocia con proteinuria no nefrótica y con cierto grado de insuficiencia renal. Se incluyen las formas asociadas a reducción de la masa renal funcionante. Esta categoría representa una respuesta adaptativa a la hipertrofia glomerular o hiperfiltración (nefropatía por reflujo, displasia renal, oligomeganefro-

nia, obesidad, disminución nefronal en riñón en prematuros o en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino...), asociada a infecciones (VIH, parvovirus B19, VHC), drogas (heroína, interferón, litio...), enfermedades hereditarias, neoplasias y otras glomerulopatías (LES, GNIG, vasculitis, diabetes, GN membranosa, nefroangiosclerosis), y formas hereditarias en relación con trastornos genéticos (nefrina, podocina, ACTN4, TRPC6, WT1, CD2AP). Habitualmente, las formas que tienen un patrón de herencia autosómica recesiva (nefrina, podocina, CD2AP, fosfolipasa C épsilon) tienen un inicio en la edad pediátrica y las AD (LMX1D, ACTN4, TRPC6, INF2) en el adolescente y adulto joven.

#### 3.1. Anatomía patológica

La clasificación histopatológica de la GEFS incluye la forma clásica y las variedades colapsantes, del segmento apical (“tip lesión”), perihiliar y celular. Es importante señalar que no existe acuerdo sobre si estas variedades representan o no formas de evolución de la misma enfermedad.

#### 3.2. Clínica

Las formas primarias tienen similitudes histológicas y clínicas con la GN por cambios mínimos. En la mayoría de los casos presentan síndrome nefrótico (90%) que no responde a tratamiento con esteroides y puede acompañarse de hematuria (50%), HTA (25-50%) e insuficiencia renal (25-50% de los casos). Las formas secundarias cursan con proteinuria en rango no nefrótico y suelen evolucionar más lentamente a insuficiencia renal.

### 3.3. Abordaje diagnóstico

Se sospechará en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. La biopsia renal nos dará el diagnóstico de confirmación.

### 3.4. Tratamiento

El tratamiento en las formas secundarias es el tratamiento de la enfermedad de base y la inmunosupresión no suele estar indicada.

Incluye las medidas generales del tratamiento de las glomerulonefritis con IECA y ARA-II para reducir la proteinuria y enlentecer la progresión de la ERC, y el tratamiento de la HTA.

En las formas primarias, la forma de presentación más frecuente es el síndrome nefrótico, por lo que habitualmente se inicia el tratamiento con esteroides sin practicar biopsia renal. Con este tratamiento, se consiguen remisiones entre el 20 y el 25% según las series. En los pacientes corticorresistentes en los que tras la realización de biopsia renal se establece el diagnóstico de GEFS, se han utilizado múltiples opciones terapéuticas con inmunosupresores y esteroides.

No existen tratamientos específicos que hayan demostrado una eficacia probada en esta entidad. Se han utilizado glucocorticoides, de forma más prolongada de la que emplearíamos en el SN por cambios mínimos, asociados o no a ciclofosfamida o clorambucil. La ciclosporina es el inmunosupresor usado más frecuentemente. Tacrolimus, micofenolato, ACTH, galactosa a altas dosis y rituximab, también han sido empleados en varias series, con resultados variables.

### 3.5. Pronóstico

La eficacia del tratamiento varía en función de la historia natural de la enfermedad. Las formas primarias y las genéticas suelen evolucionar progresivamente a ERC. Los casos con proteinuria no nefrótica tienen un curso más favorable, con una preservación de la función renal del 85% en diez años. Si el debut es en forma de proteinuria masiva, la probabilidad de ERC a los diez años es del 50%. Se estima que el porcentaje de remisión en las formas que debutan con síndrome nefrótico es menor al 10%. Un mejor pronóstico en estas formas lo marcarían la normalidad de la función renal y una proteinuria no nefrótica al comienzo.

## 4. NEFROPATÍA MEMBRANOSA

La nefropatía membranosa (NM), principal causa de síndrome nefrótico en adultos, es una entidad infrecuente en la edad pediátrica. Constituye menos del 5% del total de biopsias renales en la mayoría de las series pediátricas, siendo responsable del 1,5-2,5% de los síndromes nefróticos infantiles (hasta el 4-5% de los síndromes nefróticos corticorresistentes).

La etiopatogenia de la enfermedad es de origen inmunológico, caracterizada por la presencia de depósitos subepiteliales de inmunocomplejos, presumiblemente formados *in situ* por la reactividad de anticuerpos circulantes frente a antígenos expresados por el podocito. Recientemente ha habido importantes avances al identificarse alguno de los autoantígenos podocitarios implicados en la NM idiopática, como el receptor de la fosfolipasa A2 (PLA2R). Se hallan anticuerpos frente a la PLA2R hasta en el 70-75% de las NM idiopáti-



cas en adultos. Su correlación en niños, escasamente estudiada aún, parece ser mucho menor. Se han identificado algunos aloantígenos relacionados con casos excepcionales de NM neonatal (anticuerpos maternos frente a la endopeptidasa neutra fetal que pasan la barrera placentaria) o en los primeros meses de vida (anticuerpos frente a la albúmina sérica bovina). Esta respuesta inmunológica puede ser desencadenada por diferentes estímulos.

Mientras en el adulto la mayoría de las NM son idiopáticas, en la infancia predominan las formas secundarias (35-75% según series y áreas geográficas), destacando la relación con la infección por el virus de hepatitis B (VHB) en áreas endémicas (**Tabla 2**).

#### 4.1. Anatomía patológica

El dato histológico fundamental es la presencia de depósitos múltiples, granulares finos, a nivel subepitelial. En MO estos depósitos pueden ser evidenciados por tinción con tricrómico de Masson o por la aparición de proyecciones espículas de la membrana basal glomerular (*spikes*) con tinción de plata. La ME

revela la presencia de depósitos subepiteliales electro densos y con IF se observa un patrón granular fino con reactividad frente a IgG y C3. Los datos de afectación tubulointersticial (atrofia tubular, fibrosis intersticial) indican cronicidad y mal pronóstico.

La presencia de depósitos subendoteliales y mesangiales, y la positividad en la inmunofluorescencia para otras inmunoglobulinas o C1q son altamente sugestivas de NM secundaria (especialmente nefritis lúpica).

#### 4.2. Cuadro clínico

La presentación clínica más habitual (40-70% de los casos) es el síndrome nefrótico. Un 15-40% de los casos presentan proteinuria asintomática. La microhematuria es frecuente y la HTA al comienzo de la enfermedad es rara. El FG es normal al inicio del cuadro.

El pronóstico de la NM es muy variable, siendo en adultos similar la proporción de pacientes que alcanzan la remisión completa de los que presentan proteinuria persistente o de los que desarrollan ERC. En niños la evolución parece

**Tabla 2.** Etiología de la nefropatía membranosa

NM primaria	NM secundaria
Asociada a anticuerpos antiReceptor de fosfolipasa A2	<b>Infecciones:</b> hepatitis B y C, sífilis congénita, malaria, VIH, TBC, virus de Epstein-Barr
Asociada a anticuerpos antialbúmina sérica bovina	<b>Enfermedades sistémicas:</b> LES, AR, síndrome de Sjögren, tiroiditis autoinmune
NM neonatal aloinmune por anticuerpos frente a la endopeptidasa neutra	<b>Fármacos:</b> penicilamina, sales de oro, AINE
	Otros: neoplasias, sarcoidosis, trasplante de progenitores hematopoyéticos, NM postrasplante renal, NM asociada a nefritis intersticial y anticuerpos antimembrana basal tubular...

**AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **AR:** artritis reumatoide; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **NM:** nefropatía membranosa; **TBC:** tuberculosis; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

ser mejor, con altas cifras de remisión completa (50-75%), y escasa evolución a la ERC.

Los factores de mal pronóstico identificados en adultos incluyen la HTA, la cuantía de la proteinuria o la alteración del FG al diagnóstico, datos que no han sido claramente corroborados en series pediátricas. La presencia de datos de cronicidad en la biopsia (esclerosis glomerular, daño tubulointerstial) sí parece conferir un mal pronóstico a cualquier edad.

### 4.3. Abordaje diagnóstico-terapéutico

No existe un consenso basado en la evidencia para el tratamiento de la NM debido a las escasas series pediátricas. Las pautas se basarán en las recomendaciones para adultos.

Dada la alta frecuencia de NM secundaria en Pediatría, se debe descartar y corregir una posible patología de base. El estudio diagnóstico se ha de hacer guiado por la clínica:

- Anamnesis (fármacos, infecciones, estudio tiroideo, antecedente de trasplante, síntomas de enfermedad sistémica) que guiará el estudio.
- Serología VHB, VHC, VEB. Mantoux. Otras pruebas como serología VIH, sífilis, malaria... en función de sospecha clínica.
- Estudio inmunológico básico: ANA, ANCA, complemento.

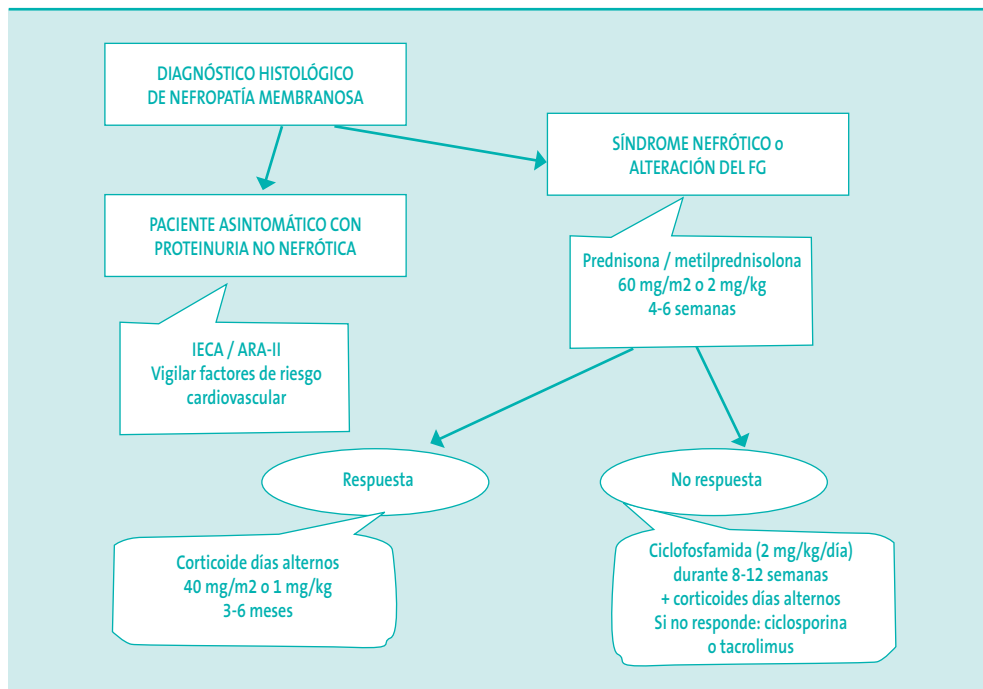
El tratamiento de las formas secundarias es el de la enfermedad de base. Una vez descartadas causas secundarias podemos esquematizar el tratamiento diferenciando dos grupos de pacientes (**Figura 1**):

- Los pacientes asintomáticos con proteinuria no nefrótica y FG normal, dado el alto porcentaje de remisiones espontáneas y la baja incidencia de ERC, se recomienda tratamiento conservador, con antiproteínuricos IECA o ARA-II.
- Los pacientes con síndrome nefrótico y/o alteración del FG, además de las medidas expuestas en el apartado anterior, se recomienda tratamiento con **corticoides e inmunosupresores**.

En los pacientes con síndrome nefrótico, dado que se inicia **corticoterapia** empírica antes de realizar una biopsia, en la práctica la gran mayoría de los niños con NM ya han recibido corticoides al diagnóstico. Algunas series pediátricas describen hasta 30-40% de remisiones con tratamiento con corticoides.

En pacientes corticorresistentes, el tratamiento de primera elección sería con los **agentes alquilantes: ciclofosfamida** (2 mg/kg/día durante 8-12 semanas) o **clorambucil** (0,15-0,2 mg/kg/día) asociado a prednisona en días alternos. No se debe exceder la dosis total acumulada de ciclofosfamida de 168 mg/kg para evitar la toxicidad gonadal. En una serie pediátrica se ha descrito hasta un 80% de remisión del síndrome nefrótico con tratamiento con ciclofosfamida.

Los **inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)** administrados en adultos presentan una eficacia similar a los alquilantes. Existe muy poca experiencia publicada en niños, donde se emplearían como alternativa en los casos refractarios. El uso de **micofenolato de mofetilo (MMF)** no se ha estudiado en niños, siendo ineficaz en adultos. El **rituximab**

**Figura 1.** Algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico en nefropatía membranosa


(anticuerpo monoclonal anti-CD20) se ha usado recientemente en casos adultos refractarios, con esperanzadores resultados.

## 5. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

El término glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) o mesangiocapilar define un patrón histológico de lesión glomerular caracterizado por proliferación mesangial con engrosamiento de la membrana basal glomerular. Esta lesión puede producirse por múltiples causas que comparten una patogenia común en la que juega un papel central la activación del sistema del complemento. En niños y jóve-

nes predominan las GNMP idiopáticas y en la edad adulta son más frecuentes las formas secundarias (Tabla 3).

Se trata de una glomerulopatía infrecuente en nuestro medio (4-7% de las biopsias renales).

### 5.1. Anatomía patológica

El patrón histológico de la GNMP con MO se caracteriza por la hiper celularidad y el aumento de la matriz mesangial, engrosamiento de la membrana basal y la presencia de depósitos electro densos. Es típica la imagen de la membrana basal glomerular desdoblada en “dobles contornos” con tinción de plata, debido a la interposición de material mesangial y células.

**Tabla 3.** Causas de glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria

<b>Infecciones crónicas</b>	Bacterianas: endocarditis infecciosa, shunt ventriculoatrial Víricas: hepatitis C, hepatitis B, VIH Parásitos: esquistosomiasis, malaria
<b>Enfermedades del sistema inmunitario</b>	Autoinmunidad: LES, síndrome de Sjögren, vasculitis, crioglobulinemia mixta Déficits congénitos o adquiridos de reguladores del complemento, SHU atípico
<b>Neoplasias</b>	Gammopatías monoclonales (enfermedad depósito cadenas ligeras), leucemias, linfomas
<b>Otras</b>	Hepatopatía crónica, lipodistrofia parcial, anemia falciforme, glomerulopatía postrasplante...

LES: lupus eritematoso sistémico; SHU: síndrome hemolítico-urémico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

La GNMP clásicamente se ha clasificado en función de la localización de los depósitos inmunológicos por ME en tipos I, II y III (**Tabla 4**).

La GNMP tipo II se denomina enfermedad por depósitos densos (EDD), por la presencia de depósitos electrodensos intramembranosos en la ME de numerosos componentes del complemento, pero no de inmunoglobulinas. Su etiopatogenia es diferente, por medio de la activación de la vía alternativa de la cascada del complemento. Se caracteriza por la presencia frecuente del factor nefrítico C3NeF (anticuerpo que estabiliza la convertasa C3bBb impidiendo su degradación y perpetuando la activación de la vía alternativa) o por déficits congénitos o adquiridos del factor H (regulador de dicha vía).

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación de las GNMP según la naturaleza de los depósitos inmunes (**Tabla 5**).

Los casos en los que hay depósitos exclusivos de C3 se caracterizan por la activación de la vía alternativa de la cascada del complemento y se denominan globalmente nefropatías C3, término que comprende, según la morfología de las lesiones la EDD y la glomerulonefritis C3 (GNC3). Esta clasificación, basada en la patogenia, parece más precisa desde el punto de vista clínico, ya que las GNMP “clásicas” resultarían de la interacción antígeno-anticuerpo mantenida (infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes...) y las nefropatías C3 se basarían en la activación inadecuada de la cascada del complemento (defectos congéni-

**Tabla 4.** Clasificación morfológica de la glomerulonefritis membranoproliferativa

Tipo	I	II	III
Patrón histológico	Proliferación mesangial. Dobles contornos	Variable, solo 25% tiene patrón típico	Parecido a tipo I, pero menos celularidad y depósitos subepiteliales
Localización depósitos	Mesangiales y subendoteliales	Intramembranosos y mesangiales	Mesangiales, subendoteliales, subepiteliales
Complemento sérico	C3: N/↓; C4: ↓	C3: ↓; C4: N	C3: ↓; C4: N; C5-9: ↓
Acs. circulantes	ICC 50%	C3NeF 80%	–
Inmunofluorescencia	C3 +/- IgG, C1, C4...	C3 aislado	C3 +/- IgG, C1...

Acs.: anticuerpos; ICC: inmunocomplejos circulantes.

**Tabla 5.** Clasificación inmunohistoquímica de la glomerulonefritis membranoproliferativa

Depósitos aislados de C3		Depósitos mixtos (C3, IgG, otras...)	
<b>Nefropatías C3</b>		<b>Glomerulonefritis membranoproliferativa</b>	
Activación vía alternativa del complemento		Activación complemento mediada por Igs (vía clásica)	
Depósitos intramembranosos	Patrón GNMP	Patrón GNMP típico	Patrón típico + depósitos subepiteliales
EDD	GNC3	GNMP tipo I	GNMP tipo III

EDD: enfermedad de depósitos densos; GNC3: glomerulonefritis C3; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa.

tos o adquiridos de los factores reguladores). Las nefropatías C3 (especialmente EDD) parecen tener una progresión más rápida a ERC y una mayor probabilidad de recidiva postrasplante renal.

## 5.2. Cuadro clínico

La GNMP es típica de niños y adultos jóvenes, y su presentación clínica es muy variable.

Entre un 40 y un 60% de los casos debutan con un síndrome nefrótico con hematuria, y puede asociarse insuficiencia renal. El 30% presentan únicamente proteinuria moderada y/o microhematuria. Es frecuente la HTA al diagnóstico y en la mitad de los casos deterioro del FG. Suele asociar una anemia desproporcionada para el grado de disfunción renal. Algunos síntomas extrarrenales se pueden asociar a la EDD idiopática, como degeneración macular retiniana o lipodistrofia parcial que incluso pueden preceder al cuadro renal en el tiempo.

En el 80-90% de los casos existe hipocomplementemia persistente (con disminución de C3 y/o C4 en función de la vía de activación del complemento afecta).

El curso evolutivo es progresivo hacia la ERC (50% a los diez años), influenciada por la presencia de insuficiencia renal al inicio del cua-

dro, la hipoalbuminemia o la HTA. La evolución a IRT parece ser más rápida en la GNMP tipo II (EDD). La probabilidad de recidiva postrasplante renal es alta, se estima en el 20-30% de las GNMP tipo I y hasta en el 80% en la tipo II.

## 5.3. Evaluación diagnóstica

Deberá incluir un despistaje de causas secundarias según la clínica (más frecuentes en adultos):

- Estudios microbiológicos y serológicos: VHB, VHC, VIH, esquistosomiasis, *Plasmodium*.
- Autoinmunidad: ANA, anti-DNA, antiSS-Ro, ANCA, crioglobulinas, inmunocomplejos circulantes.
- Estudio del complemento: C3, C4, C3NeF. En caso de nefropatía C3 incluir niveles de factor H, factor I, anticuerpos anti-FH y anti-FI, factor B, MCP. Se recomienda ampliar con estudio genético de los reguladores de la vía alternativa (CFH, CFI, MCP/CD46, CFHR1-5, CFB, C3).
- Otros estudios (proteinograma, HbS, biopsia médula ósea...). Examen oftalmológico en la EDD para descartar afectación retiniana.

## 5.4. Tratamiento

Existe muy poca evidencia disponible acerca del tratamiento de la GNMP primaria, aunque parece que el tratamiento inmunosupresor en los casos de síndrome nefrótico o insuficiencia renal progresiva retrasa la evolución de la enfermedad, mejorando el pronóstico a largo plazo.

Al igual que en otras glomerulopatías, en las formas leves con proteinuria moderada y FG estable se recomienda tratamiento hipotensor y antiproteinúrico con IECA o ARA-II.

En los pacientes con síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal se han publicado buenos resultados con tratamiento con **corticoides** días alternos durante periodos prolongados (prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> en días alternos durante 6-12 meses), pero los resultados no son concluyentes al carecer de ensayos clínicos. El tratamiento combinado con **ciclofosfamida** oral, **MMF** o **ciclosporina**, asociados a dosis bajas (0,15-0,2 mg/kg) de corticoides en días alternos, puede utilizarse como alternativa en estos pacientes.

En la GNMP, especialmente la tipo II o EDD y GNC3, se están estudiando nuevos protocolos terapéuticos que incluyen: **plamaféresis** (especialmente si hay déficit de factores reguladores del complemento o anticuerpos anti-FH/FI) o **eculizumab** (anticuerpo monoclonal frente al complejo de ataque a la membrana C5-C9).

**GNMP asociada a infección crónica por VHC:** la actitud dependerá del grado de afectación renal. En los casos más leves, la prioridad ha de ser tratar la infección. En los casos de afecta-

ción renal grave, se debe iniciar tratamiento inmunosupresor similar a lo descrito para las formas idiopáticas, y una vez estabilizado el cuadro renal tratar la infección.

## 6. GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

El término glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) hace referencia al síndrome clínico producido por una grave agresión glomerular, caracterizado por un deterioro agudo del FG que, sin tratamiento, evoluciona en pocas semanas o meses a la insuficiencia renal terminal. No es una entidad específica o aislada, sino que representa el estadio más agresivo de lesión glomerular, pudiendo corresponder a la forma más grave de evolución de cualquier glomerulopatía primaria o secundaria.

Se trata de una presentación rara en la edad pediátrica. Según datos del Registro Español de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología, se diagnosticó GNRP en el 3,6% de las 831 biopsias renales practicadas a menores de 15 años en el periodo 1994-2008. Hay una clasificación clásica en función de los posibles mecanismos inmunológicos implicados (**Tabla 6**).

### 6.1. Anatomía patológica

Dada la agresividad del cuadro, la biopsia renal resulta fundamental para el diagnóstico preciso y para guiar el tratamiento, por lo que se debe realizar precozmente. El hallazgo histológico principal es la presencia de fibrina y células rellenoando el espacio de Bowman, dando la característica imagen en “semilunas”

**Tabla 6.** Clasificación patogénica de la glomerulonefritis rápidamente progresiva

Tipo I	Tipo II	Tipo III
Depósitos lineales de Ac. anti-MBG	Depósitos granulares de IC	Pauciimmune
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin/con hemorragia pulmonar asociada (síndrome de Goodpasture)</li> <li>• Asociada a NM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociada a infecciones (postinfecciosa, endocarditis bacteriana)</li> <li>• Asociada a enfermedades sistémicas (LES, vasculitis, PSH, AR, HTA maligna, neoplasias...)</li> <li>• Asociada a GN primarias (GNMP, Nefropatía IgA)</li> <li>• Idiopáticas (excepcionales)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANCA+: poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener, vasculitis renal</li> <li>• Idiopáticas (ANCA-) &lt;5%</li> </ul>

Ac. anti-MBG: anticuerpos antimembrana basal glomerular; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; AR: artritis reumatoide; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; HTA: hipertensión arterial; IC: inmunocomplejos; LES: lupus eritematoso sistémico; NM: nefropatía membranosa; PSH: púrpura de Schönlein-Henoch.

(*crescents* en inglés). Para el diagnóstico se precisa la presencia de semilunas en al menos el 50% de los glomérulos observados. A mayor número de semilunas observadas y mayor tamaño (circunferenciales si engloban todo el glomérulo) peor pronóstico. También pueden verse datos de necrosis vascular.

El patrón en la inmunofluorescencia orientará hacia la etiología del proceso. Así, depósitos lineales de IgG en la membrana basal indican GN por anticuerpos anti-MBG; los depósitos granulares de varias inmunoglobulinas y/o fracciones del complemento orienta hacia una patogenia mediada por inmunocomplejos; y la escasez de depósitos inmunológicos significativos nos indica un patrón pauciimmune típico de las GNRP asociadas a ANCA.

## 6.2. Cuadro clínico

Puede presentarse como síndrome nefrítico agudo (instauración brusca de hematuria macroscópica, oliguria, HTA y edemas) o, más frecuentemente, con un curso más larvado y progresivo. La hematuria macro- o microscópica y la presencia de cilindros hemáticos en el sedi-

mento es un hallazgo casi constante. La gran mayoría de los pacientes presenta un claro deterioro del FG al diagnóstico. La proteinuria es frecuente, aunque es raro el síndrome nefrótico, posiblemente por la disminución concomitante del FG que limita la excreción de proteínas.

Es frecuente la aparición de síntomas sistémicos, expresión de la enfermedad de base (síndrome constitucional, exantema, síntomas respiratorios...). La coexistencia de GN y hemorragia pulmonar aguda se denomina síndrome pulmón-riñón y es muy rara en la edad pediátrica. Se asocia en general a la GN por anticuerpos anti-MBG (síndrome de Goodpasture) pero puede verse también en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Sin tratamiento, la evolución natural de la enfermedad progresa en pocas semanas-meses a la insuficiencia renal terminal. La velocidad de esta progresión podría estar relacionada con el número de glomérulos con semilunas o la gravedad de insuficiencia renal al diagnóstico.

### 6.3. Evaluación diagnóstica

Dada la gravedad del cuadro, es preciso obtener un diagnóstico preciso lo antes posible. La constatación de un curso clínico agresivo junto a los posibles síntomas extrarrenales detectados nos debe alertar de la probabilidad de estar ante una GNRP.

Las pruebas complementarias, guiadas por la clínica, nos permitirán clasificarla en uno de los tres grupos etiológicos e iniciar tratamiento de forma precoz. Conviene recordar que puede existir solapamiento entre los distintos cuadros (entre el 20 y el 30% de los adultos con enfermedad por anticuerpos anti-MBG presentan simultáneamente ANCA+).

- Estudio inmunológico: C3, C4, inmunoglobulinas totales. ANA, ANCA, anti-MBG.
- Inmunocomplejos circulantes. C3NeF.
- Estudios microbiológicos: hemocultivo. ASLO, cultivo faríngeo para *S. pyogenes*.

### 6.4. Tratamiento

Su mal pronóstico justifica la urgencia de tratar precoz y agresivamente, en cuanto el diagnóstico de sospecha se ha establecido, sin esperar al resultado histológico de la biopsia.

Tratamiento de soporte en la insuficiencia renal aguda (control de la PA, del balance hídrico y electrolítico, corrección de alteraciones metabólicas). Si se requiere tratamiento sustitutivo, la hemodiálisis/hemodiafiltración es la técnica de elección, a través de acceso venoso central para poder llevar a cabo recambios plasmáticos.

El tratamiento inmunosupresor está indicado, con la excepción de los pacientes con anticuerpos anti-MBG en diálisis, con 100% de glomérulos con semilunas concéntricas y sin síntomas extrarrenales, dada la prácticamente nula probabilidad de respuesta al tratamiento. Se divide en dos fases:

#### Fase de inducción

Se basa en el uso de **corticoides y ciclofosfamida**.

Los **corticoides** a dosis de 1 mg/kg/día durante 3-4 meses, con descenso lento posterior. En los casos de mayor actividad de enfermedad (necesidad de diálisis, anticuerpos anti-MBG, síntomas graves extrarrenales...) se puede iniciar la pauta con tres bolos de **metilprednisolona IV** (15 mg/kg) durante tres días consecutivos, y posteriormente continuar con la pauta oral.

La **ciclofosfamida** se asocia a los corticoides, en dosis de 2 mg/kg/día durante 12 semanas.

Si existiera toxicidad por ciclofosfamida o con mala respuesta al tratamiento inductor, se puede optar por un ciclo de **rituximab** (cuatro dosis semanales a 375 mg/m<sup>2</sup>/dosis).

Durante esta fase se puede utilizar **plasmaféresis con recambios plasmáticos** en tres situaciones: necesidad inmediata de hemodiálisis, anticuerpos anti-MBG o hemorragia pulmonar activa.

#### Fase de mantenimiento

Necesaria en las GNRP asociadas a ANCA y en la tipo II, por el riesgo de potenciales recidivas que empeoren el pronóstico renal. No se recomienda en las GN con anticuerpos anti-MBG por la



baja frecuencia de recidivas en esta entidad, así como en los pacientes dependientes de diálisis que no respondieron a la inducción y que no tienen manifestaciones extrarrenales. El tratamiento de mantenimiento se inicia una vez finalizadas las 12 semanas de ciclofosfamida, y se recomienda prolongarlo al menos 18 meses.

El fármaco con el que existe mayor experiencia es la azatioprina, otras alternativas son el tratamiento con micofenolato, ciclosporina y metrotrexato.

***Mención especial a la Dra. Julia Vara Martín, que ha realizado la revisión externa de este capítulo.***

*Los criterios y opiniones que aparecen en este capítulo son una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria, sin ser de obligado cumplimiento, y no sustituyen al juicio clínico del personal sanitario.*

---

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1409-18.
- Barbour T, Pickering M, Cook HT. Recent insights into C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;0:1-8.
- Chen A, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, Gauthier B, *et al.* Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy and long-term outcome. *BMC Nephrology.* 2007;8:11.
- García-de la Puente S, Orozco-Loza IL, Zaltzman-Girshevich S, de Leon Bojorge B. Prognostic factors in children with membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:929-35.
- Gbadegestain R, Lavin P, Foreman J, Winn Michelle. Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(7):1001-15.
- Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney International.* 2003;63:1164-77.
- Menon S, Valentini R. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1419-28.
- Anton M, Rodríguez LM; Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP). *Nefrología infantil. Manual Práctico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B. *Nefrología Pediátrica, 2.ª ed.* Madrid: Grupo Aula Médica; 2006.
- Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;82:840-56.
- Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:203-13.

- Segarra A. Avances en el conocimiento de la patogenia de la nefropatía IgA: ¿nuevas perspectivas para un futuro inmediato? Nefrología. 2010;30(5):501-7.
- Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, *et al.* C3 glomerulonephritis: clinico-pathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int.* 2012;82(4):465-73.
- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;368:2402.