

NEFROPATIA MEMBRANOSA

*Dr. Rodolfo J. Martini**

El término **Nefropatía membranosa** se aplica a una enfermedad glomerular cuyo rasgo fundamental es el engrosamiento de la membrana basal, que se produce como consecuencia del depósito de inmunocomplejos en su vertiente epitelial sin proliferación mesangial ni capilar y en la que puede o no existir compromiso tubulointersticial asociado.

La enfermedad es considerada como poco frecuente en la infancia pero la sutileza de los cambios patológicos iniciales y las limitaciones en el uso de la microscopia electrónica hacen pensar en que la enfermedad pueda ser subdiagnosticada. Por otra parte, la reciente aparición de un número importante de comunicaciones referidas especialmente a casos secundarios, nos indujeron a efectuar una puesta al día sobre el tema, con la intención de ofrecer al nefropediatra un mejor conocimiento de la misma, estimular su búsqueda dirigida y propiciar la elaboración de pautas para su correcto tratamiento.

Antecedentes

En 1938 Bell efectúa la primera descripción de la patología en base a los hallazgos de microscopia óptica y en 1959 Heyman logró provocar en las ratas una enfermedad cuyas características se asemejan llamativamente a las de la nefropatía membranosa observada en humanos.^(1,2)

Los progresos en las técnicas histológicas, la incorporación de la microscopia electrónica al estudio de las enfermedades renales y los aportes efectuados por un grupo de destacados investigadores permiten en la actualidad un conocimiento más acabado sobre su origen,

patogenia, aspectos clínicos e historia natural que revisaremos a continuación.

Genética

En las formas idiopáticas los portadores de HLA DRW 3 serían los más expuestos. También se ha referido que la frecuencia de HLA A1, B8 y B18 es significativamente mayor en pacientes con nefropatía membranosa que en los grupos de control y que el DR podría estar relacionado con la tendencia a la progresión de la enfermedad.⁽³⁾ En 1997 Guella y Ronco describieron la enfermedad en gemelos idénticos, mientras que Grcevska refiere dos casos en gemelos con HLA b18 en ambos.^(4,5)

Patogenia

Distintas combinaciones de antígeno-anticuerpo pueden causar glomerulopatía membranosa y el antígeno puede ser endógeno o exógeno.⁽³⁾

Sobre la base de datos obtenidos en modelos experimentales, por lo menos se podrían proponer tres mecanismos mediante los cuales los inmunodepositos son encontrados en el glomérulo:⁽⁶⁾

a. Localización subepitelial in situ de complejos formados con anticuerpos reactivos contra antígenos estructurales (tipo nefritis de Heymann). Posiblemente este mecanismo estaría presente en la glomerulopatía membranosa asociada a enfermedades autoinmunes o a la relacionada con drogas.

Es muy posible que en la forma idiopática vista en humanos los depósitos se formen in situ siguiendo a la combinación de un autoanticuerpo a un antígeno glomerular. En este sentido han sido reportados recientemente varios casos que reafirman esta hipótesis, incluyendo un paciente de edad pediátrica referido por Makker.⁽⁷⁾

* Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Nefrología Pediátrica. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

- b. Localización subepitelial de depósitos inmunes formados in situ por anticuerpos reactivos contra antígenos exógenos implantados en el espacio subepitelial. Este ocurriría en la forma secundaria a hepatitis B y en la lues.
- c. Localización subepitelial de complejos inmunes primariamente formados en la circulación. Este último mecanismo podría ocurrir en otras formas secundarias.

En cualquier caso y a partir del modelo de Heymann de la glomerulopatía membranosa en ratas, se ha llegado a la conclusión de que los blancos antigénicos de la respuesta anticórpica están localizados en la membrana luminal del podocito y han sido identificados como una glucoproteína 515 kD llamada megalina y al menos dos proteínas accesorias: una proteína 44 kD asociada conocida como proteína receptor asociada (PARA) y un gp70 identificado como plasminógeno.^(6,8)

Las células T tienen un rol primario. La respuesta humoral dependiente de la célula T A CD 4+ T da por resultado un depósito de inmunoglobulina glomerular y la activación del complemento.

La ayuda de CD4+ para la respuesta anticórpica es una función de la célula Th 2 que produce interleukina 4,5,6,10 y 13.

Precozmente se encuentran tanto las células T glomerulares como intersticiales, así como infiltrados de macrófagos.

Por su parte, la activación del complemento es importante para producir injuria glomerular. El hallazgo de complejos de ataque de membrana C5b-9 (CAM) dentro de los depósitos inmunes confirman el rol del complemento en la patogénesis.

El podocito recupera el CAM de los depósitos inmunes mediante endocitosis, los transporta a través de la célula y los descarga por exocitosis en el espacio urinario, lo que podría explicar su aparición en la orina de pacientes con nefropatía membranosa. A su vez, el CAM puede activar la formación de especies reactivas de oxígeno e inducir la producción de proteínas específicas tales como gelatinasas y metaloproteinasas-9. Estas proteinasas podrían conducir a la degradación del colágeno de la mem-

brana basal y subsiguientemente aumentar la permeabilidad a las proteínas.

La respuesta celular al ataque del complemento, más que una reacción proliferativa da por resultado la hipertrofia del podocito, la formación de matriz en exceso y la glomeruloesclerosis.⁽⁸⁻¹¹⁾

Oliveira sostiene que pueden encontrarse complejos inmunes circulantes conteniendo IgG 4 y que además de las drogas, otros estados con activación de Th2 conducirían a una alta incidencia de nefropatía membranosa, como por ejemplo la helmintiasis crónica.⁽¹²⁾

Por su parte, Cybulsky y col. han provisto nuevos aportes en la regulación de la fosfolipasa A2 (PL A2) en los podocitos en respuesta a la injuria por C5b-9 y estudios previos demostraron que C5b-9 activan la liberación de oxidantes en la nefritis de Heyman. El mismo autor demuestra que la PLA 2 citoplasmática fue activada por C5b-9 en podocitos cultivados y en los glomérulos de ratas con nefropatía membranosa experimental.

El aumento de fosfolipasa A2 plasmática por la acción de C5b-9 da lugar a la liberación de precursores del ácido araquidónico que son importantes en la síntesis de eicosanoides tales como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrieno, todas sustancias que han sido implicadas en la injuria de la membrana basal.^(13,14)

La producción de C3 a nivel tubular sería inducida por la excreción urinaria de C5b-9 y puede tener un rol patogénico en el daño intersticial.⁽¹⁵⁾

Patología

El rasgo característico es la presencia de depósitos electrodensos ubicados en la vertiente epitelial de la membrana basal, los cuales se observan con más precisión con la microscopia electrónica como así también compromiso tubulointersticial de grado variable, razón por la cual para algunos autores esta no es una enfermedad exclusivamente glomerular.⁽¹⁶⁾

En **microscopia de luz** la pared capilar muestra grados variables de engrosamiento que son mejor observados con metenammina plata, en la cual la membrana basal se tiñe de negro y los depósitos subendoteliales no se tiñen. Estos depósitos subepiteliales están rodeados por

nueva membrana basal sintetizada que aparece como pequeños "spikes" negros que la proyectan en el espacio urinario.⁽¹⁷⁾

En la **inmunofluorescencia** se aprecian depósitos finos y brillantes o granulares de IgG a lo largo de la membrana basal con predominio de IgG 4.

Los depósitos de Ig A e Ig M son inconstantes y no intensos y el depósito de C3 es de carácter similar al de IgG; C1 q y C4 también pueden verse pero con menor intensidad y recientemente se ha demostrado C5b-9 en localización similar a IgG. El hallazgo de Ig G en mesangio debe hacer sospechar en Lupus lo mismo que la presencia de C1 q.^(3,6,17)

Las células tubulares participan también de la injuria y el daño tubulointerstitial puede progresar independientemente de los depósitos glomerulares en relación con la proteinuria masiva.⁽¹⁶⁾

En la **microscopia electrónica** el rasgo fundamental es la presencia de depósitos electrodensos ubicados en el espacio subcapsular a lo largo de la pared capilar y que corresponde a los depósitos vistos en la inmunofluorescencia. No se observan depósitos mesangiales y en caso de aparecer son sospechosos de Lupus.^(3,6,17)

En base a estos hallazgos se han descrito cinco estadios evolutivos:⁽⁶⁾

Estadio I: prácticamente no se ven cambios en la microscopia óptica, los depósitos electrodensos son pequeños a moderados, planos y se ubican en el sitio del diafragma fenestrado, pudiendo ser vistos con tricrómico de Masson o mejor con técnicas de microscopia electrónica.

Estadio II: esta etapa corresponde a la formación de los "spikes". Los depósitos son numerosos y confluentes.

Estadio III: los depósitos son grandes y están rodeados por membrana basal, la cual aparece irregularmente engrosada con aspecto "apolillado".

Estadio IV: los depósitos han sido incorporados en la membrana basal, son "electro lucentes" y resulta difícil distinguirlos del resto de la membrana basal, la cual está severamente alterada e irregularmente engrosada.

Estadio V: este es un estadio de reparación en el

cual la membrana retoma sus características normales, persistiendo sólo algunas áreas "lucentes" dentro de la misma.

Como la nefropatía membranosa es una enfermedad crónica, probablemente ocurra una continua generación de depósitos y diferentes estados de lesión pueden ser vistos en un mismo paciente tal como ha sido reportado por Habib.⁽¹⁸⁾

Incidencia

Mientras la enfermedad es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los adultos, resulta poco común en la infancia. Revert, en una recopilación de 1.753 biopsias renales en niños, refiere una incidencia de nefropatía membranosa del 17,2% en adultos en cinco series de autores, con una suma total de 2.154 biopsias mientras que la incidencia solo fue del 3,5% en 1.753 biopsias recopiladas de varias series pediátricas.⁽¹⁹⁾

En 1973, Habib refiere 50 niños con nefropatía extramembranosa y otros 10 con nefropatía membranosa.⁽¹⁸⁾

Más tarde, en el Estudio Colaborativo Internacional sobre síndrome nefrótico en niños se menciona una incidencia del 1,5% sobre un total de 521 biopsias⁽²⁰⁾ y Gordillo Paniagua la encuentra en el 0,5% de 213 biopsias en sus pacientes con síndrome nefrótico.⁽²¹⁾

Por su parte, Makker en una amplia revisión de la bibliografía, contabiliza un total de 163 casos pediátricos publicados hasta 1999.⁽³⁾

Las formas secundarias han sido referidas más frecuentemente en algunos países como Sudáfrica donde la nefropatía membranosa fue encontrada en 40% de niños negros con síndrome nefrótico y de ellos el 86,2% padecían de hepatitis B.⁽²²⁾

Más recientemente, Pena y col. describen 12 niños con nefropatía membranosa asociada a Hepatitis B.⁽²³⁾ Casos similares han sido descritos en África y Japón.^(24,25)

Clínica

La sintomatología clínica puede aparecer muy precozmente en la vida. Una publicación reciente da cuenta de un neonato que comienza con proteinuria en los primeros días de la vida y en quien se diagnostica una nefropatía

membranosa secundaria a anticuerpos anti endopeptidasa.⁽²⁶⁾ Makker, Habib y Gordillo Paniagua refieren casos de presentación antes del año.^(3,18,21) Las formas idiopáticas son más frecuente en varones y las manifestaciones pueden ir desde una proteinuria aislada (10 a 25%) a un síndrome nefrótico florido. La presencia de microhematuria se ha descrito en el 20 a 55% de los casos mientras que la hematuria macroscópica es menos común. La hipertensión arterial puede estar presente en alrededor del 20% de los casos y en un 2% presentarse con fallo renal de comienzo. Los hallazgos de laboratorio son los típicos del síndrome nefrótico, aunque por lo general la proteinuria no es selectiva. Los niveles de complemento habitualmente son normales.^(3,6) En las formas secundarias las manifestaciones renales pueden aparecer conjuntamente o seguir a las manifestaciones sistémicas.

A continuación se exponen las formas secundarias asociadas a otras nefropatías que hemos recopilado de la literatura.^(3,6,25-31)

Formas asociadas a otras entidades clínicas

- Formas familiares
- Antenatal secundaria a anticuerpos antiendopeptidasa
- Lues congénita
- Hepatitis B-C
- Yersinia enterocolitica
- Filariasis
- Otras infecciones
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Good Pasture
- Síndrome antifosfolípidos
- Leucemia linfocítica
- Sarcoidosis
- Arteritis necrotizante con enfermedad pulmonar intersticial
- Tumores (tumor de ovario, Willms)
- Drogas (penicilamina)
- Fibrosis retroperitoneal
- Dermatomiositis
- Policitemia secundaria
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Miastenia gravis
- Púrpura trombocitopénica crónica
- Pancreatitis crónica
- Anemia microangiopática-trombocitopenia
- Psoriasis vulgar
- Vasculitis urticarial hipocomplementémica
- Cirrosis criptogénica
- Desórdenes tiroideos
- Cirrosis biliar primar
- Granuloma cutáneo plasmocelular.

Formas asociadas con otras nefropatías

- Con nefropatía por IgA
- Con nefritis por anticuerpos antitubulares
- Con hialinosis segmentaria
- Con membrana basal delgada.

En la **lues congénita**, la enfermedad se presenta habitualmente como un síndrome nefrótico de los primeros meses de vida y más rara vez como un síndrome nefrítico o como formas mixtas. Estos niños tienen además estigmas luéticos asociados. Sus niveles de C3 y C4 están bajos en el comienzo.^(21,32)

En la **hepatitis B** la enfermedad ocurre entre los 2 y 16 años. Los test de laboratorio son positivos para HBs Ag en todos los casos y para Hbe Ag en más del 90%, mientras que el anticuerpo HBs resulta negativo. Los niveles de C3 y C4 están habitualmente descendidos al comienzo y retornan a lo normal en algún momento de la enfermedad. En más del 50% de los niños afectados se produce una remisión espontánea en los primeros seis meses de la enfermedad, aunque hay casos descriptos que evolucionaron a la insuficiencia renal crónica.^(3,23,33)

En el **Lupus eritematoso sistémico** la glomerulopatía membranosa ha sido descrita en alrededor del 10% de los casos. A su vez, en pacientes con nefropatía membranosa la asociación con Lupus ha sido observada en 6 de 64 pacientes en USA y sólo en 2 de 65 niños en Francia. La presentación clínica es variable, pudiendo o no asociarse otras manifestaciones sistémicas y algunos pacientes no presentan alteraciones inmunológicas positivas para lupus hasta varios años después. Esto representa una dificultad para el diagnóstico y en ocasiones sólo es posible sospechar el lupus por la aparición de depósitos mesangiales de Ig G y C1 q en la inmunofluorescencia.^(3,6,34) Una interesante asociación es la de **nefropatía membranosa con nefritis tubulointersticial**, descrita en

1978 por Levy⁽³⁵⁾ y que se presenta casi exclusivamente en varones. Estos niños cursan con síndrome nefrótico, síndrome de Fanconi, hipertensión arterial y habitualmente progresan a la insuficiencia renal crónica terminal. Recientemente se ha propuesto una vinculación con un defecto del cromosoma X.⁽³⁶⁻³⁸⁾ La nefropatía membranosa debe ser sospechada en niños con síndrome nefrótico refractario o que presentan proteinuria o síndrome nefrótico con el antecedente de alguna de las patologías mencionadas, pero en definitiva su diagnóstico de la nefropatía membranosa se basa en los resultados de la biopsia renal y fundamentalmente en la microscopia electrónica.

Historia natural

Existen en la bibliografía numerosos reportes sobre la historia natural de la nefropatía membranosa, aunque sin duda la mayoría de ellos se refieren a individuos adultos.⁽³⁹⁾ Marx y Marx estudiaron 120 pacientes con glomerulopatía membranosa idiopática por un período de 1-24 años (media de 5 años). El 19% desarrolló fallo renal terminal o deterioro de la función renal, una proteinuria masiva persistió en 34% y los restantes 47% estaba en remisión parcial o completa. La sobrevida renal fue de $91 \pm 3\%$ a los 5 años y de $75 \pm 6\%$ a los 10 años.⁽⁴⁰⁾ Cattran menciona una revisión de 11 reportes acerca de la historia natural de la glomerulopatía membranosa, demostrando que la sobrevida a los 10 años se ubica entre un 70 a 90% y el mismo autor hace referencia a un pool de estudios (32 comunicaciones) estimando la sobrevida entre 65 y 70% a los 10 años y de 60% a los 15 años y propone la regla de los tercios: un tercio de regresión, un tercio de persistencia de proteinuria y un tercio de progresión.^(41,42) La única referencia de la evolución de la enfermedad en niños pertenece a Makker, quien efectúa una revisión de la literatura de la cual se concluye que los niños con glomerulopatía membranosa pueden desarrollar fallo renal crónico en un 18% de casos con un seguimiento de hasta 15.8 años. La presencia de síndrome nefrótico de comienzo así como de hipertensión arterial serían marcadores de mal pronóstico.⁽³⁾ La remisión completa puede darse espontáneamente después de varios años y probablemente en

relación con el cese de nuevos depósitos en la membrana basal.

Pronóstico

El pronóstico depende de la progresión de la enfermedad y de la aparición de complicaciones agudas sobreagregadas. El estado histológico III-IV y la presencia del síndrome nefrótico se consideran como predictores primarios de mala evolución. Por su parte, el estado histológico III-IV, la presencia de síndrome nefrótico y la comorbilidad fueron propuestos como predictores secundarios de enfermedad renal terminal o muerte.⁽⁴⁰⁾

Las complicaciones que pueden presentarse incluyen nefritis tubulointerstitial aguda por hipersensibilidad secundaria a diuréticos, la depleción aguda de volumen, la sobreimpresión de una glomerulonefritis crescentica, la trombosis venosa, las derivadas de la hiperlipidemia y de los efectos terapéuticos.^(6,8) La incidencia de trombosis puede ser tan alta como del 50% en pacientes con formas muy severas y la tasa de mortalidad en pacientes con tromboembolismo alcanza el 14% en el total de pacientes y el 42% en el grupo de mayor riesgo. La mayor frecuencia de tromboembolismo ocurre en aquellos pacientes cuya albúmina sérica es inferior a 2,5 g/l.⁽⁸⁾ No hay datos precisos en la población pediátrica, aunque su frecuencia sería menor que en el adulto.⁽³⁾

Tratamiento

La terapéutica de la nefropatía membranosa idiopática continúa siendo motivo de controversia, tal como lo expresa Cattran en una publicación reciente.⁽⁴²⁾ Uno de los motivos principales es la falta de estudios controlados.

En los niños, Makker refiere haber logrado remisiones prolongadas en 6 de 8 casos tratados con prednisona a 60 mg/m² en días alternos por períodos de tiempo variables entre 6 meses y 5 años⁽³⁾ pero lo más racional pareciera ser la adaptación de los esquemas propuestos para los adultos a la edad pediátrica, teniendo en cuenta todos los aspectos inherentes al paciente en su etapa de crecimiento.

1. Inmunosupresores

En base a la historia natural de la enferme-

dad se han propuesto tres categorías de riesgo:

- a) *Pacientes de bajo riesgo*: aquellos que tienen una proteinuria de rango nefrótico con nivel de creatinina normal: Estos pacientes no serían pasibles de tratamiento inmunosupresor y sólo requieren del control de su hipertensión arterial y estrategias de reducción de proteinuria, lo cual puede lograrse mediante el empleo de los IECA. Deben ser controlados periódicamente.⁽⁴³⁾
- b) *Pacientes de mediano riesgo*: aquellos con proteinuria de rango nefrótico y con valores de creatinina límites. En este grupo estaría indicado el empleo del esquema de Ponticelli comenzando con metilprednisolona a razón de 1g/día durante 3 días (1-3-5) seguido de 27 días de metilprednisolona oral a razón de 0,5 mg/kg/día, alternando en los meses 2-4 y 6 con clorambucil a la dosis de 0,2 mg/kg/día, pudiendo reemplazarse el clorambucil por la ciclofosfamida.⁽⁴⁴⁾ Cattran y col. llevaron a cabo un estudio comparativo empleando ciclosporina a un promedio de 3,7 mg/kg vs. placebo en 51 pacientes de esta segunda categoría obteniéndose una remisión del 75%.⁽⁴⁵⁾
- c) *Pacientes de alto riesgo*: aquellos cuya proteinuria es masiva y muy elevada y tienen valores de creatinina altos con caída del filtrado glomerular.

Cattran efectuó un ensayo con ciclofosfamida a 3,8 mg/kg durante 1 año, obteniendo un significativo descenso de la proteinuria y un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad en más del 50% de los pacientes por un período tan largo como los 2 años. El mismo Cattran empleó ciclosporina en 41 pacientes a una dosis media de 3,3 mg/kg/día, obteniendo una remisión completa en 34% de los casos en un tiempo promedio de 225 días.^(44,45)

Otros fármacos como mofetilmicofenolato también han sido usados en el tratamiento de la nefropatía membranosa, pero en ninguno de estos casos los resultados pueden tomarse en forma concluyente por el reducido grupo de pacientes.

Respecto del uso de inmunosupresores y basándose en medicina de evidencia, la Sociedad Internacional de Nefrología efectuó en

1999⁽⁴⁷⁾ las siguientes recomendaciones:

- El empleo de corticoides como único tratamiento no demostró ningún beneficio ni en la remisión del síndrome nefrótico ni en la progresión de la enfermedad (grado A).
- La azatioprina no debe ser empleada como parte de la terapia de la glomerulopatía membranosa (grado C).
- El tratamiento con agentes alquilantes induce remisión prolongada de la nefropatía membranosa, pero dado sus riesgos debe reservarse sólo para el grupo de pacientes de riesgo (grado A).
- La terapia con ciclosporina sería un recurso útil para evitar la progresión al fallo renal de pacientes con nefropatía membranosa de alto riesgo usada a dosis de 4 a 6 mg/día durante 12 meses (grado B).

2. Tratamiento inespecífico

En esta categoría se incluyen medidas dietéticas, el uso de inhibidores de la enzima convertidora o de los inhibidores de la angiotensina II y agentes antioxidantes.^(43,46)

3. Tratamiento de los efectos secundarios de la enfermedad

Dos de los problemas asociados a glomerulopatía extramembranosa que pueden causar morbilidad y mortalidad son la hiperlipidemia y la tendencia a la trombosis. Desde que se ha demostrado el papel de la hiperlipidemia en la génesis de complicaciones como en la progresión de la enfermedad renal se ha propuesto el empleo de terapia de reducción de los lípidos en estos pacientes.⁽⁴⁷⁾

Uno de los agentes antioxidante de los lípidos que demostró ser efectivo en animales de experimentación es el probucol, pero la experiencia sobre su uso en la edad pediátrica es muy limitada.⁽⁴⁸⁾

Por su parte el uso de anticoagulación profiláctica en grupos de riesgo aun no está estandarizada.^(43,45)

4. Medidas profilácticas

Los cuidados son semejantes al de todos los niños con síndrome nefrótico, especialmente en lo que se refiere a su nutrición, su correcta vacunación y a la prevención de los efectos

secundarios de la corticoterapia.

No hay precisiones sobre el empleo profiláctico del etindronato en los niños que reciben corticoterapia prolongada.

En aquellos pacientes que deban recibir inmunosupresión prolongada se recomienda la administración profiláctica de TMT Sulfa.

5. Medidas específicas

Se refieren al tratamiento de la enfermedad asociada como LES, Hepatitis B, Lues y otras.

Transplante renal

Sobre un total de 4.913 trasplantes renales efectuados en 6 diferentes centros de los Estados Unidos se encontraron 167 (3,4%) de casos de recurrencia y entre ellos 16 casos de glomerulopatía membranosa. El riesgo aumenta con el tiempo de transplante alcanzando al 5,3% a los 8 años. En la mayor parte de los casos se trata de "nefropatía membranosa de novo". El HLA DR 4 es un factor de riesgo.⁽⁴⁹⁾

En el informe del estudio colaborativo del NAPRTCS del año 1999 se refieren sólo 17 casos de nefropatía membranosa transplantados entre un total de 5.516 niños (0,5%). La nefropatía membranosa puede recurrir o aparecer de novo y en pediatría el riesgo de desarrollar la enfermedad de novo sería del 9%.⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾

BIBLIOGRAFIA

- Bell ET. A clinical and pathological study of subacute and chronic Glomerulonephritis including lipid nephrosis. *Am J Pathol* 1938; 14:691-736.
- Heyman W, Haekel DB, Hardword S, Wilson SGF, Hunter LP. Production of nephritic syndrome in rats by Freud's adjutants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959; 100: 660-664.
- Makker S. Membranous glomerulonephritis. En: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins 1999: 722.
- Ghella A, Akhtar M, Ronco P. Idiopathic membranous nephropathy in identical twins. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (1):115-118.
- Greevska L, Polenakovic M. Idiopathic membranous nephropathy in two HLA identical brothers. Different outcome of the disease. *Clin Nephrol* 1999; 52 (3): 194-196.
- Zucchelli P, Pasquali S. Membranous nephropathy. En: Davidson AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kev D, Ritz E, Winearls C. *Clinical Nephrology*. 2nd Ed. Oxford: Oxford Medical Publications 1998:571.
- Makker SP, Kanalas JJ. Autoantibodies to human gp 330 in sera of patients with idiopathic membranous glomerulonephropathy. *Kidney Int* 1989; (35):211.
- Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59:1983-1994.
- Shankland SJ, Pippin J, Pichler RH. Differential expression of transforming grow factor-b isoforms and receptors in experimental membranous nephropaty. *Kidney Int* 1996; 50:116-124.
- Horl WH. Membranous glomerulonephritis. *J Nephrol* 2000; 13:291-316.
- Kerjaschki D. Pathogenetic concepts of membranous glomerulopathy. XXXI Course on advances in Nephrology and Dialysis. *J Nephrol* 2000; 13 (supp/3):S6-S100.
- Oliveira DB. Membranous nephropathy: an Ig G4-mediated disease. *Lancet* 1998; 351 (9103): 670-671.
- Cybulsky AV, Takano T, Papillon J, Mc Tavish AJ. Complement induced phospholipase A2 activation in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57:1052-1062.
- Cybulsky AV, Papillon J, Mc Tavish AJ. Complements activates phospholipases and protein kinases in glomerular epithelial cells. *Kidney Int* 1998; 54:360-372.
- Montinaro V, López A, Monno R, Caponelo V, Mauno C, Gesualdo L, Schena FP. Renal C3 syntesis in idiopathic Membranous nephropathy: correlation to urinary C5b-9 excretion. *Kidney Inter* 2000; 57(1):137-146.
- Alexopoulos E, Papagianni A, Papadimitrou M. Is membranous nephropathy only a glomerular disease? *Renal failure* 1998; 20(1): 1-6.
- Striker G, Striker IJ, D'Agati V. Membranous glomerulonephritis in the renal biopsy. Major problems in pathology. 3rd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 60-70.
- Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC. Extramembranous glomerulonephritis in children: report of 50 cases. *J Pediatr* 1973; 82:754.
- Revert Torrellas L, Mirapeix Vincens E. Glomerulonefritis membranosa. En: Martínez Maldonado M, Rodicio VL, Acosta JH. *Tratado de Nefrología*. 2^a Ed. Madrid: Ediciones Norma, 1993:710.
- Nephrotic Syndrome in Children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the international study of kidney disease in children. *Kidney Int* 1978; 13:159-165.
- Gordillo Paniagua G. Glomerulonefritis epimembranosa. En: Gordillo Paniagua G. *Nefrología Pediátrica*. Madrid: Mosby/Doyma Libros, 1996: 201.
- Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M. Hepatitis B virus associated nephropathy in black South African children. *Pediatr Nephrol* 1998; 12 (6): 479-484.
- Pena A, Debora MJ, Melgosa M, Luz Picaszo M, Navarro M. Membranous nephropaty associated with hepatitis B in spanish children. *Clin Nephrol* 2001; 55(1): 25-30.

24. Tomonaga K, Litaka K, Nakamura S, Moriya S, Kuwao S. Membranous nephropathy in Japanese children. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996; 38 (12): 603-609.
25. Oner A, Tinaztepe K, Demircin G. Hepatitis B associated glomerulonephritis in children. *Turk J Pediatr* 1997; 39 (2): 239-246.
26. Debrec H, Guignonis V, Mounenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschens G, Ronco PM. Antenatal membranous glomerulonephritis due to antineuronal endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002; 346(26):2053-2060.
27. Cameron JS. Membranous glomerulonephritis in childhood and its treatment. *Pediatr Nephrol* 1990; (4):193-198.
28. Soylu Kavukcu S, Turkmen M, Saroglu S. Dermatomyositis with membranous nephropathy. *Turk J Pediatr* 2001; 43(2):143-5.
29. Dimitriades C, Shetty AK, Vehaskari M, Craver RD, Gedalia A. Membranous nephropathy associated with childhood sarcoidosis. *Pediatr Nephrol* 1999; 13 (5): 444-447.
30. Grcevska L, Polenakovic M, Petrusevska G. Membranous nephropathy associated with thyroid disorders. *Nephron* 2000; 86 (4): 534-535.
31. Lande MB, Thomas GA, Houghton DC. Membranous nephropathy associated with chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(5): E 40.
32. Sánchez Bailey M, Ecoja JL, Estepa R. Incidence of glomerulonephritis in congenital syphilis. *Clin Nephrol* 1983; 20:27-31.
33. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Hepatitis B surface antigenemia in north american children with membranous glomerulopathy. *J Pediatr* 1985; 106:571-578.
34. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Comparison of idiopathic and systemic lupus erythematosus associated membranous glomerulonephritis in children. *Am J Kidney Dis* 1986; (7):115-121.
35. Griswold WR, Krous HF, Reznik V, Lemire J, Wilson NW, Bastian J, Spiegelberg H. The syndrome of autoimmune interstitial nephritis and membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1997; 11 (6): 699-702.
36. Levy Gagnadoux MF, Bezián A, Habib R. Membranous glomerulonephritis associated with antitubular anti basement membrane antibodies. *Clin Nephrol* 1978; 10:158-165.
37. Ivanyi B, Haszon I, Endreffy E, Szenohradszky P, Petri IB, Kalmar T, Butkowski RJ, Charonis AS, Turi S. Childhood membranous nephropathy, circulating antibodies to the 58-KD TI antigen and anti-tubular basement membrane nephritis: an 11 year follow up. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (6):1068-1074.
38. Tay AH, Ren EC, Murugasu B, Sin SK, Tan PH, Cohen AH, Yap HK. Membrane anti-tubular basement membrane antibody linked. *Pediatric Nephrology* 2000, 14 (8-9): 747-753.
39. Wu & Jinde K, Nishina M, Tanabe R, Endoh M, Olcada Y, Sakaitt Kurokawa K. Analysis prognostic predictors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (2): 380-381.
40. Marx BE, Marx MJ. Prognosis of idiopathic membranous nephropathy: a metodologic meta-analysis. *Kidney Int* 1997; (51):873-879.
41. Cattran D. Treatment of membranous nephropathy. Lecture from World Congress of Nephrology (ASN/ISN), San Francisco, USA, Oct. 2001.
42. Cattran DC. Membranous Nephropathy. *Quo vadis?* *Kidney Int* 2001; 61:349-350
43. Geddes CC, Cattran DC. The treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Seminars in Nephrology* 2000; 20(3):299-308.
44. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F. A randomized study comparing methylprednisolone plus clorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:444-450.
45. Management of idiopathic membranous nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; Suppl 70: S-555.
46. Braun N, Frank J, Bresalski HK, Risler T. Antioxidative treatment retards progression of idiopathic membranous nephropathy. *Nephron*, 2000, 86: 208-209.
47. Haas M, Kerjaschki D, Mayer G. Lipid-lowering therapy in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; Suppl 71:S-110-S-112.
48. Querfeld U, Kohl B, Fiehn W, Minor T, Michalk D, Scharer K, Miller-Wiefel DE. Probucof for treatment of hyperlipidemia in persistent childhood nephritic syndrome. Report of a prospective uncontrolled multicenter study. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:7-12.
49. Hariharau S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, Ouseph R, Peddi VP, Pelz CJ, Roza AM, Vicenti F, George V. Recurrent and the novo glomerular disease after renal transplantation: A report from renal allograft disease registry (RADR). *Transplantation* 1999; 68: 635-641.
50. Fine RN, Bajaj G. Renal transplantation in children. En: Morris PJ. *Kidney transplantation, principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2001:605.