

ARTÍCULO ORIGINAL

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS DE LA GLOMERULO-NEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA EN PACIENTES ATENDIDOS EN UN HOSPITAL GENERAL

CLINICAL AND HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS IN PATIENTS TREATED AT A GENERAL HOSPITAL

Flor Sanchez Rivas ^{1,5}, Percy Herrera Añazco ^{2,5,6}, Aliciel Palacios Guillén ³, Carmen Asato Higa ⁴, Abdias Hurtado Aréstegui ¹

1. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima (Perú)
2. Hospital Nacional 2 de Mayo. Lima (Perú)
3. Hospital Daniel Alcides Carrión. Lima (Perú)
4. Clínica Las Americas. Lima (Perú)
5. Universidad Nacional de Piura
- 6.-Universidad Científica del Sur.
7. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2013; 33 (3) Pág. 140 - 146

RESUMEN

Objetivos:

Determinar las características clínicas e histológicas de los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) atendidos en un hospital general. **Métodos:** Se evaluaron las biopsias renales hechas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre 1998 y 2008.

Histológicamente se determinó GNRP cuando la biopsia tenía más del 50% de crecientes epiteliales. Se registró: edad, sexo, síndromenefrológico de presentación (insuficiencia renal, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, hipertensión arterial); parámetros inmunológicos (anti cuerpos antinucleares, anti DNA, ANCA, complemento 3, anti MBG, VSG) e histológicos (porcentaje de semilunas epiteliales, fibroepiteliales, infiltrado intersticial y atrofiatubular)

Para describir los resultados se utilizó medidas de tendencia central y desviación estándar.

Resultados: La GNRP representó el 2,72% de las biopsias renales. La edad promedio fue 33,7

± 11,7 años. La creatinina promedio al ingreso fue 4,5 ± 4,8 (0,5 – 26,0) mg/dl. El 59,3% tenía HTA, el 48.1% tenía síndrome nefrótico y el 48.1% síndrome nefrítico.

El 52,7% de los casos tuvieron ANCA positivo. El 60% tuvo C3 disminuido. El porcentaje de semilunas fue 71,2%. El infiltrado intersticial y la atrofia tubular fueron de grado leve en el 63 y 74% de los pacientes respectivamente. Las causas más frecuentes de GNRP fueron lupus eritematoso sistémico (44,4%) y vasculitis (37%). La estancia hospitalaria promedio fue de 30 días. El 51,8% requirió hemodiálisis y 33% continuó con hemodiálisis al alta. **Conclusiones:** La GNRP es una patología poco frecuente en nuestro hospital y la causa más frecuente fue LES.

Palabras Clave: Glomerulonefritis rápidamente progresiva, insuficiencia renal, lupus eritematoso sistémico, vasculitis.

ABSTRACT

Objectives: Assessing the clinical and histological characteristics of patients with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) treated at a general hospital. **Methods:** The kidney biopsies conducted at Hospital Nacional Arzobispo Loayza between 1998 and 2008 were evaluated. RPGN was histologically determined when the biopsy had more than 50% of epithelial crescents.

The following information was recorded: age, gender, kidney syndrome present (kidney failure, nephritic syndrome, nephrotic syndrome, arterial hypertension); immune parameters (antinuclear antibodies, anti DNA antibodies, ANCA, complement 3, anti GBM antibodies and ESR) and histological parameters (epithelial or fibroepithelial crescent percentage, interstitial infiltrates and tubular atrophy). In order to describe the results, measures of central tendency and standard deviation were used. **Results:** RPGN accounted for 2.72% of kidney biopsies. The average age was 33.77 ± 11.7 years. The average creatinine at entry was 4.5 ± 4.8 ($0.5 - 26.0$) mg/dl.

There was a 59.3% of patients with HTN; 48.1% had nephrotic syndrome and 48.1% had nephritic syndrome. There was a 52.7% of ANCA-positive cases, and 60% experienced C3 decrease. The crescent percentage was 71.2%. The interstitial infiltrate and the tubular atrophy were mild in 63 and 74% of the patients, respectively. The most frequent causes for RPGN were systemic lupus erythematosus (44.4%) and vasculitis (37%). Average length of stay in hospital was 30 days. A 51.8% of the patients required hemodialysis and 33% continued with hemodialysis upon discharge. **Conclusions:** RPGN is a rare disease at our hospital, and the most frequent cause for it was SLE.

Keywords: Rapidly progressive glomerulonephritis, kidney failure, systemic lupus erythematosus, vasculitis.

INTRODUCCIÓN.

La Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva (GNRP) se define como una pérdida de la función renal de más del 50% en el curso de 3 meses, sin una causa aparente y debe estar asociada al

hallazgo de más de 50% de semilunas epiteliales en la biopsia renal⁽¹⁻³⁾.

Los patrones de inmunofluorescencia dividen a la GNRP en 3 categorías: La de patrón pauciinmune (depósitos de inmunocomplejos escasos o ausentes), la de patrón granular (mediada por complejos inmunes) y la de patrón lineal (mediada por anticuerpos antimembrana basal glomerular)^(1, 2, 4). La GNRP tiene una incidencia de 4 a 7 casos por millón de habitantes por año^(2, 5-7) y es considerada una emergencia médica debido a que progresa a enfermedad renal crónica (ERC) en pocas semanas a meses, muchas veces a pesar de un adecuado tratamiento con inmunosupresores^(2, 4). Por lo tanto, un rápido y acertado diagnóstico de GNRP permitirá un adecuado manejo del paciente y disminuirá el riesgo de progresión a ERC.

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia y características clínicas e histológicas de los pacientes con GNRP atendidos en un hospital general de Lima – Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo tipo serie de casos de los pacientes con GNRP en la base de datos del archivo de historias clínicas del Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL).

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años, atendidos desde enero de 1998 a diciembre del 2008, excluyéndose a aquellos con información incompleta en su historia clínica.

Los datos fueron registrados en una ficha electrónica consignándose los siguientes datos clínicos y de filiación: edad, sexo, presión arterial y volumen urinario. Datos de laboratorio como: Creatinina, proteinuria, complemento 3, anticuerpos antinucleares (ANA), anti DNA, anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti membrana basal glomerular (anti MBG) y velocidad de sedimentación globular (VSG). Tamaño del riñón y parénquima según ecografía renal. Las muestras de biopsia renal fueron procesadas para microscopía óptica (MO) e inmunofluorescencia (IF). Para la MO las secciones histológicas fueron coloreadas con hematoxi-

lina-eosina (H-E), PAS, tricrómica de Masson y plata metaminada. Se determinó el número de glomérulos con semilunas, porcentaje con semilunas epiteliales, fibroepiteliales y fibrosas, infiltrado intersticial y atrofia tubular. Usando el método de inmunofluorescencia (IF), se evaluó: la presencia de complejos inmunes o anticuerpos, y la localización de los mismos en el glomérulo. La totalidad de los estudios anatomopatológicos fueron realizados por la misma patóloga

Se definió GNRP a la entidad clínico patológica caracterizada por la pérdida rápida de la función renal (usualmente disminución en 50% de la tasa de filtración glomerular) en el lapso de 3 meses, con el hallazgo histológico de crecientes epiteliales o fibrosas en más del 50% de glomérulos y evidencia clínica de injuria glomerular (1, 2,3). Se definió Síndrome Nefrótico a la presencia de proteinuria masiva y persistente mayor de 3,5g/24h/1,73m² SC y Síndrome Nefrítico si el paciente presentaba hematuria glomerular, hipertensión arterial (HTA) y edema.

Para la presentación de resultados en el caso de las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, en el caso de las variables numéricas se utilizó medidas de tendencia central

y desviación estándar, Se utilizó el software Statistical Package for Social Sciences (SPSS ®) v. 10.1 para Windows.

RESULTADOS

Entre 1998 y 2008, se realizaron 1 100 biopsias renales en el HNAL, 30 casos fueron identificados como GNRP (2,72%). Sin embargo, solo 27 contaban con la información requerida para el estudio.

La edad promedio al momento del diagnóstico fue $33,7 \pm 11,7$ años (15,0 – 58,0). El 88,9% fue del sexo femenino. La creatinina promedio fue de $4,5 \pm 4,8$ (0,5 – 26,0) mg/dl. La proteinuria promedio fue de $3,4 \pm 2,9$ (0,3 – 13,9) gr/24 horas. Todos los pacientes tuvieron ecografía renal normal, el diámetro mayor fue $107,8 \pm 9,9$ y $108,4 \pm 9,3$ mm para el riñón derecho e izquierdo respectivamente y el parénquima renal tuvo valores mayores de 15 mm

El 59,3% tuvo hipertensión arterial. El 33,3% debutó con oliguria; el 48,1% presentó síndrome nefrítico y el 48,1% presentó síndrome nefrótico.

Tabla 1.

Tabla 1:

Presentación clínica n= 27

Variable	%
Sexo femenino	88,9
Síndrome nefrótico	48,1
Síndrome nefrítico	43,1
Insuficiencia renal	96,3
Hipertensión arterial	59,3
Oliguria	33,3
Microhematuria	92,6
Artralgias	48,1
Hemorragia intraalveolar	22,2
Hemoglobina < 8 mg/dl	37,0

Se determinó ANCA en 17/27 pacientes, siendo positivo en nueve de los mismos. El complemento C3 se midió en 15/27 pacientes, encontrándose bajo en el 60%. Hubo valores de velocidad de sedimentación globular (VSG) en 21 pacientes, quienes en su totalidad tuvieron valores elevados (>10 mm/h) y se reportó un promedio de 73,2 ± 24,3 mm/h. Adicionalmente, se encontró Anti MBG en 2 de 3 pacientes a quienes se les solicitó.

El promedio de glomérulos con crecientes fue de 71,2% (50,0 – 100,0), predominando el de tipo epitelial en el 35% (0,0 – 100,0). El infiltrado intersticial y la atrofia tubular fueron generalmente de grado leve en el 63 y 74% de los casos respectivamente. El patrón de inmunofluorescencia más frecuente fue el granular en el 63%, seguido por el pauci-inmune en el 37% **Tabla 2.**

Tabla 2.

Características histológicas (N=27)

Variables	promedio ± DE (mín – máx) o %
Compromiso Glomerular	
% Glom. con semilunas	71,2 (50,0 – 100,0)
% Glom. con semilunas epiteliales	35,1(0,0 – 100,0)
% Glom. con semilunas fibroepiteliales	21,3 (0,0 – 75,0)
% Glom. con semilunas fibrosas	15,6 (0,0 – 99,0)
% Necrosis focal	7,4 (0,0 – 99,0)
Infiltrado intersticial	
Leve	63,0%
Moderado	29,6%
Severo	3,7%
Atrofia tubular	
Leve	74,1%
Moderada	7,4%
Severa	3,7%
Patrón de Inmunofluorescencia	
Paucinmune	37%
Granular	63%

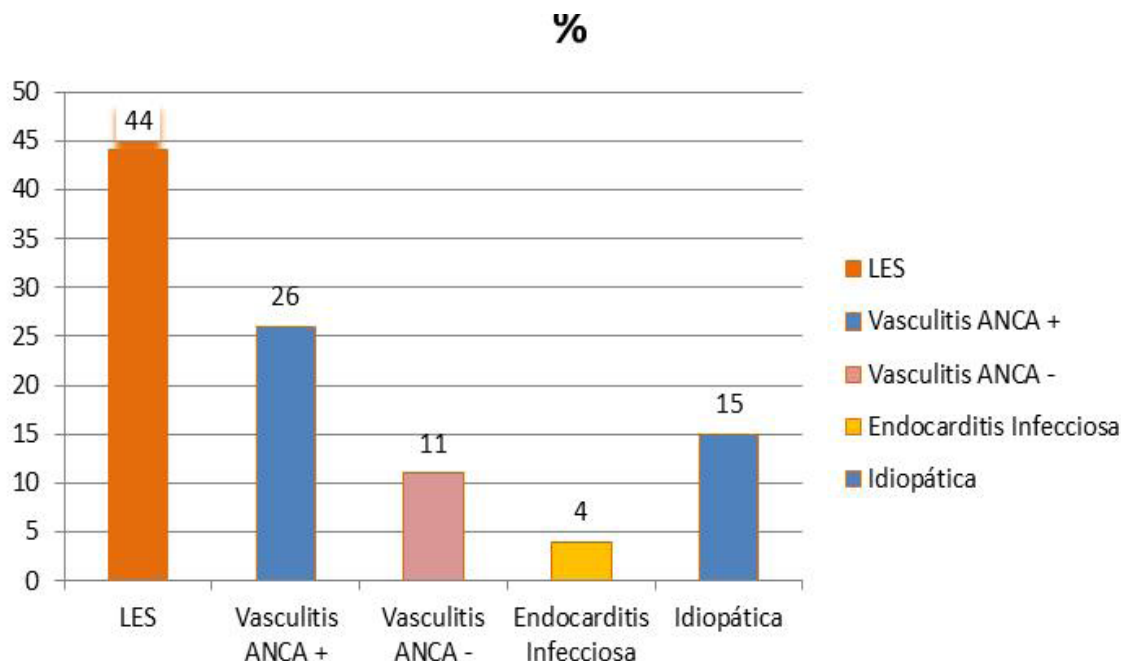
Las causas de GNRP en el grupo de pacientes evaluados se muestran en el **Gráfico 1.**

La estancia hospitalaria promedio fue 30 días, el

51,8% (14/27) tuvieron necesidad de hemodiálisis y 9/14 (33%) continuaron en programa de hemodiálisis al alta

Grafico 1

Etiología de la GNRP

**DISCUSION**

Los resultados de nuestro estudio muestran que la GNRP no es una patología frecuente en nuestro hospital y representa el 2,72% del total de biopsias renales realizadas en un periodo de 11 años. La prevalencia de la GNRP reportada fluctúa entre 1,72% y 35%⁽⁸⁻¹¹⁾ y varía de acuerdo a las características de la población estudiada, siendo más frecuentes en los ancianos con *Injuria Renal Aguda*⁽⁹⁾.

La edad promedio en nuestra población está muy por debajo de la edad reportada en la literatura, donde se reporta predominio de la población geriátrica^(1,7). Esta diferencia se debe a que la principal causa de GNRP en nuestro estudio fue la de patrón granular, con la nefritis lúpica como principal etiología; patología predominante en población femenina y joven⁽¹²⁾. Hay un creciente interés en la literatura médica por la nefritis lúpica crescéntica cuya prevalencia varía entre el 16 al 51%^(13,14), ya que algunos reportes muestran peor pronóstico en los pacientes que la padecen, con el papel del ANCA aun por dilucidar⁽¹³⁻¹⁶⁾.

La creatinina elevada fue el hallazgo clínico más saltante en el momento del diagnóstico en con-

cordancia con lo reportado en otros estudios^(2,5,6,7,17), seguido de HTA en casi la mitad de los pacientes como ha sido publicado previamente^(1,6,15). Así mismo, el síndrome nefrótico y Nefrítico estuvieron presentes, ambos casos en casi el 50% de nuestros pacientes, con reportes previos que fluctúan entre 25 y 50%⁽⁹⁻¹¹⁾. No obstante Hubner⁽¹⁷⁾, en nuestro medio, encontró 93% de pacientes con síndrome nefrótico y 64% con síndrome nefrítico.

En nuestros pacientes, la GNRP de patrón granular fue la más frecuente, a diferencia de la literatura internacional donde es la de patrón pauciinmune; como lo encontrado en el grupo de Carolina del Norte donde un 60% de sus casos correspondían al patrón pauciinmune, 24% al patrón granular y 15% al patrón lineal⁽⁸⁾.

Nuestro hallazgo es explicado porque nuestra población estuvo constituida mayoritariamente por pacientes con diagnóstico de LES, que produce una GNRP mediada por complejos inmunes. Tang⁽¹¹⁾, en su estudio donde al igual que en el nuestro había una población predominantemente femenina, encuentra un patrón de distribución

similar a nuestra serie: 68,6% de GNRP mediada por complejos inmunes, 22,7% con un patrón paucimune y 8,7% mediada por anticuerpos anti MBG. Otra causa de GNRP de patrón granular encontrada en nuestra estudio fue la Endocarditis Infecciosa. Esta asociación es rara y son muy pocos los casos reportados en la literatura⁽¹⁸⁻²⁰⁾, sin embargo, Hubner⁽¹⁷⁾ encontró a la causa infecciosa como la segunda causa de GNRP.

En nuestros pacientes con GNRP asociado a vasculitis quienes completaron los exámenes de ANCA, éste fue positivo en el 70% de los casos como ha sido reportado previamente⁽⁷⁾. Estos pacientes se presentan con síntomas generales como: artralgias, fiebre, hipertensión arterial, pérdida de peso y hemorragia intraalveolar, existiendo así mismo cerca de 30% de pacientes con GNRP paucimune ANCA negativo^(7, 21,23), porcentaje similar al encontrado por nosotros. Estos pacientes pueden representar una entidad independiente de la vasculitis ANCA positivo y son materia de actual controversia en la literatura médica^(7, 21,23).

En el grupo de pacientes estudiados, tuvimos 2 con anticuerpos séricos anti MBG positivos, pero no se confirmó un patrón linear en la biopsia renal. Uno de ellos tenía: ANCA positivo y Ac anti MBG positivo con patrón paucimune en la biopsia renal. Hasta ahora es incierto si la asociación entre ANCA y GNRP predispone al desarrollo de Enfermedad anti MBG o si el ANCA positivo ocurre en el curso de GN Crescentica anti MBG. Sin embargo algunos estudios sugieren que la doble positividad en estos pacientes tienen mejor pronóstico que en pacientes con GN anti MBG sola⁽²⁴⁻²⁶⁾. El otro paciente con ésta asociación tuvo endocarditis bacteriana no encontrándose reportes al respecto.

Durante la hospitalización el 51,8% tuvieron necesidad de hemodiálisis, estos datos son comparables con los de Hedger et al⁽⁷⁾ quien encuentra que 59% de sus pacientes la requirieron. El 33% de nuestros pacientes continuaron con terapia de reemplazo renal al alta. Desafortunadamente no se pudo completar el seguimiento de los pacientes estudiados. Sin embargo, se ha reportado hasta 92% de sobrevida renal al año y 73% a los 3 años con tratamiento adecuado^(2,22).

Nuestro estudio tiene una importante limitación que es el haber sido desarrollado en un solo hospital que atiende predominantemente a población

femenina, lo que puede explicar el hecho que sea el Lupus la principal causa de GNRP no permitiendo generalizar los hallazgos encontrados. En conclusión la GNRP es una patología poco frecuente en nuestra práctica clínica. Casi todos los pacientes acuden con creatinina elevada y HTA. La GNRP de patrón granular es la más frecuente y su principal causa es la nefritis lúpica.

Los autores declaran no tener conflictos de interés al presentar éste manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Markowitz GS, Radhakrishnan J, D'Agati VD. An overlapping etiology of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(2):388-93.
2. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003; 63(3):1164-77
3. Anders HJ. Diagnosis and management of crescentic glomerulonephritis: state of the art. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2000;11(3):353-61.
4. Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl.* 1999; 70: S 33-40.
5. Jeanette JC, Thomas DB. Crescentic Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 (S6) 80-82.
6. Brenner B, Levine S. *The Kidney.* 5ta Edición, Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p. 1405.
7. Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, Roderick P. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 (10):1593-9.
8. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis.* 1994;24 (1):130-41
9. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35 (3):433-47.
10. Nair R, Bell JM, Walker PD. Renal biopsy in patients aged 80 years and older. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44 (4):618-26.
11. Tang Z, Wu Y, Wang Q, Zeng C, Yao X et al. Clinical spectrum of diffuse crescentic glomerulonephritis in Chinese patients. *Chin Med J (Engl).* 2003; 116 (11): 1737-40.
12. Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: current update. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13 (5): 240.
13. Massani N, Imbriano L, Vivette D'Agati VD, Markowitz G. SLE and rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(5): 950- 55

14. Sumethkul V, Chalermpanyakorn P, Changsirikulchai S, Radinahamed P. Lupus nephritis: challenging cause of rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Lupus*. 2000; 9(6): 424-8.
15. YuF, Tan Y, Liu G, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009; 76 (3): 307-17.
16. Nasr SH, D'Agati VD, Park HR, et al Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J. Am Soc. Nephrol*. 2008; 3 (3): 68290.
17. Hubner J. Glomerulonefritis Crescéntica (rápidamente progresiva) en el Hospital Arzobispo Loayza: estudio clínico patológico de 14 casos. Tesis para optar el grado de Especialista en Nefrología. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1985. 24pp.
18. Sujatha K, Tej KM. Difuse crescentic glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Pediatr Nephrol* 2001; 16 (5): 423-8.
19. Osafune K, Hiroya T, Hiroshi K, et al. Crescentic glomerulonephritis associated with infective endocarditis: renal recovery after immediate surgical intervention. *Clin Exp Nephrol*. 2000; 4: 329-34.
20. Haseyama T, Imai H, Komatsuda A, et al. Proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) positive crescentic glomerulonephritis in a patient with Down syndrome and infectious endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13 (8): 2142-6.
21. Min Ch, Feng Y, Su X, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Negative Pauci-immune Crescentic Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (2): 599-605.
22. Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R, Lindic J, Vizjak A. Clinical prognostic factors of renal outcome in antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) - associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (S5): 5-7.
23. Eisenberger U, Fakhoury F, Vanhille P, et al. ANCA negative pauci-immune renal vasculitis: Histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (7): 1392-9.
24. Rutgers A, Margan D, Slot G, et al. Coexistence of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies and Myeloperoxidase ANCA in Crescentic Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46 (2): 253-62.
25. Jayne DR, Marshall PD, Jones JJ, et al. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1990; 37 (3): 965-70.
26. Levy JB, Hammand T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004 66(4): 1535-40.

Recibido en su forma original: 27 de Agosto de 2013
En su forma corregida: 25 de Septiembre de 2013
Aceptación final: 30 de Septiembre de 2013
Dra. Flor Sánchez Rivas
Hospital Nacional Arzobispo Loayza – Univ. Nac. De Piura
Lima Perú
e-mail: yasari10@yahoo.com - silamud@gmail.com