

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA EN EL NIÑO. ANÁLISIS DE LA CASUÍSTICA DE UN QUINQUENIO 2004-2009.

Gleida Velásquez, Valerio Coronel, Carolina Peralta, Elsa Lara, Luis Domínguez, Patricia Zibaoui,
Haydee Marcano, Nelson Orta.

RESUMEN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es una entidad poco frecuente; el diagnóstico precoz es importante con fines terapéuticos y pronósticos. El objetivo del presente trabajo es reportar la casuística de GNRP en el Servicio de Nefrología del Hospital de Niños "Jorge Lizarraga" entre enero 2004 y enero 2009.

Método: Estudio retrospectivo y descriptivo con la revisión de las historias clínicas de 8 pacientes, con edades entre 3-13 años.

Resultados: Seis pacientes correspondieron al sexo femenino. La edad promedio fue de 11 ± 3.5 años. La mayoría presentó un foco infeccioso previo con mayor frecuencia en piel (6 casos), y en faringe un caso. Las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio se caracterizaron por: edema, hipertensión, hematuria, retención azoada progresiva, proteinuria e hipocomplementemia. Se realizó biopsia renal en todos los casos, observándose glomerulonefritis proliferativa endo y extracapilar en 6 casos y glomerulonefritis membranoproliferativa en 2 casos. La terapéutica se basó en tratar la infección y el fallo renal agudo. Se aplicaron pulsos de metilprednisolona a todos los pacientes y 6 pacientes ameritaron diálisis peritoneal. Seis pacientes sobrevivieron (2 egresaron con función renal normal y 4 progresaron a enfermedad renal crónica) y 2 pacientes fallecieron.

Conclusiones: La GNRP es una condición que se presenta esporádicamente; su evolución depende de la severidad del compromiso renal, extensión de las lesiones histopatológicas y precocidad en la terapéutica farmacológica y dialítica. La mayoría de los pacientes sobrevive, un porcentaje importante progresa a enfermedad renal crónica, lo cual eventualmente amerita terapia substitutiva con diálisis y trasplante renal.

Palabras clave: Glomerulonefritis, Insuficiencia Renal, Biopsia renal.

SUMMARY

Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is a rare entity; early diagnosis is important for adequate and prompt treatment. The objective of this paper is to report the casuistic of RPGN in the Department of Nephrology of the Hospital de Niños "Jorge Lizarraga" between January 2004 and January 2009.

Method: Retrospective and descriptive study collecting data of the medical records of 8 patients, ages 3-13 years.

Results: Six patients were females and the average for age was 11 ± 3.5 years. The majority presented a previous infection (skin in 6 and pharynx in 1). Clinical manifestations and laboratory findings were: edema, hypertension, hematuria, progressive azotemic retention, proteinuria and hypocomplementemia. Renal biopsy was performed in all patients with the following results: endo and extracapillary proliferative glomerulonephritis in 6 cases and membranoproliferative glomerulonephritis in 2. Therapeutic measures were aimed to the treatment of infection acute renal failure. Methylprednisolone boluses were indicated in all patients, 6 patients were submitted to peritoneal dialysis. Six patients survived (2 with normal renal function and 4 with progression to chronic kidney disease), and 2 died.

Conclusions: RPGN is a condition that occurs sporadically; its evolution depends of the severity of renal involvement, the extension of histological lesions and the precocity with which pharmacological and dialytic treatment are installed. Most patients survive but a significant number progress to chronic kidney disease,

Key words: Glomerulonephritis, renal insufficiency, renal biopsy.

INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es una entidad poco frecuente en los niños, siendo escasas las casuísticas pediátricas publicadas. Se ha descrito un mayor número de casos de GNRP en la edad adulta entre la cuarta y quinta década de la vida asociadas a enfermedades sistémicas inmunológicas (1). Cursa con fallo renal agudo en 5 a 6 % de los casos en adultos y 12 a 15 % en los niños. Un 24% a 34% pueden presentarse con características clínicas atípicas como son: comienzo gradual, presencia de hipertensión arterial sostenida, hematuria, cilindruuria y/o proteinuria (2). La GNRP es

una condición que se caracteriza clínicamente por un deterioro progresivo y rápido de la función renal, de tal manera que, sin tratamiento, aproximadamente el 85% de los pacientes evolucionan a insuficiencia renal terminal en días, semanas o algunos meses. (3). Desde el punto de vista anatomopatológico se caracteriza por presentar una extensa acumulación de células dentro del espacio de Bowman rodeando el ovillo glomerular y proliferación extracapilar difusa (semilunas) en más del 75% de los glomérulos (1,3). Las semilunas o "crescents" fueron observadas y descritas por primera vez por Langhans en 1879. En 1914 Volhard y Fahr la identificaron como glomerulonefritis extracapilar. El término rápidamente progresiva fue introducido por Ellis en 1942 (1,4).

La lesión inicial que desencadena la formación de semilunas radica en el depósito de complejos inmunes y complemento que lesionan la pared capilar e inducen la ruptura de la membrana basal glomerular; en este proceso intervienen mo-

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital de Niños "Jorge Lizarraga". Insalud / Universidad de Carabobo. Valencia. Estado Carabobo

Correspondencia: Nelson Orta
E-mail: nelsonorta1@yahoo.com

lécular de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, CD44), citocinas (interleuquina 1, TNF), quimiocinas (MCP-1, MIP-1), factores procoagulantes, factores de crecimiento (TGF, PDGF). Todo ello conlleva la evolución hacia la esclerosis glomerular global y fibrosis progresiva. Su patogenia es desconocida y en la mayoría de los casos se produce un síndrome nefrítico agudo que forma parte de una enfermedad multisistémica en el 40% de los casos y en el 60% de los pacientes se presenta como una afección renal primaria. Puede presentarse a cualquier edad, predomina en el sexo masculino con una relación de 2:1 y es menos frecuente en la raza negra. (3,5).

Clínicamente se presenta con hematuria macroscópica de aparición brusca, oliguria y edema de instalación progresiva. Como hallazgos relevantes de laboratorio, desde el comienzo hay deterioro de la función renal, alteraciones en el sedimento con eritrocituria, leucocituria, cilindros hemáticos, y un grado variable de proteinuria, que en algunas ocasiones puede alcanzar rango nefrótico (1,6).

La biopsia renal constituye la herramienta fundamental para el diagnóstico y manejo de la GNRP. Puede observarse en un amplio grupo de entidades, la mayoría de ellas de etiología desconocida. Por ello, ante la imposibilidad de establecer una clasificación etiológica, parece muy conveniente clasificar las GNRP según los hallazgos inmunohistológicos de la biopsia renal, los cuales al menos, parecen estar relacionados con la patogenia (7). Según estos hallazgos, las GNRP pueden subdividirse en cuatro categorías: la tipo I se presenta en un 20% de los pacientes, la enfermedad es causada por Ac anti-MB, frecuentemente asociada a afectación pulmonar, denominándose síndrome de Goodpasture. El tipo II es el más frecuente y se presenta en 30% a 50% de los pacientes; el mecanismo patogénico es por inmunocomplejos circulantes, secundarios a otro cuadro (lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis post-infecciosa, glomerulonefritis de Schölein-Henoch). En el tipo III no hay depósitos inmunes o éstos son muy escasos. Puede acompañarse o no de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Tipo IV: anticuerpos anti-membrana y ANCA. La patogenia de la lesión glomerular es desconocida (2,5,8).

Existen pocos estudios que hayan permitido establecer un tratamiento específico para cada tipo de GNRP. Sí parece claro que la clasificación inmunológica es fundamental para la elección del tratamiento y para establecer su pronóstico. De manera general el tratamiento se divide en:

-Fase de inducción: pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/dosis por 3-5 días consecutivos), seguidos de prednisona oral (1 mg/kg/día) por varios meses. La plasmaféresis puede tener indicación en algunas situaciones como en la enfermedad de Goodpasture. Otros tratamientos en esta fase incluyen terapia anticoagulante y antitrombótica, ci-

clofosfamida e inmunoglobulina IV.

-Fase de mantenimiento en las GNRP con ANCA: inmunosupresores que incluyen esencialmente esteroides, porque la mitad de los pacientes sufren recaídas. Sin embargo, no está claro el fármaco idóneo (9).

Existen pocos estudios relacionados con la frecuencia o incidencia de GNRP en el niño.

El objetivo del presente estudio fue el de conocer la caustística de GNRP en los pacientes que acuden al Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital de Niños de Valencia durante el periodo enero 2004 a enero 2009, a fin de conocer el comportamiento clínico de esta entidad, su diagnóstico histopatológico, sobrevida y evolución final de la función renal en estos pacientes.

MÉTODOS

Se presenta un estudio retrospectivo y descriptivo, en el cual se incluyen 8 niños, admitidos en esta institución hospitalaria durante el periodo mencionado. El diagnóstico de GNRP se estableció en base al deterioro brusco de la función renal y un curso clínico agresivo con evolución tórpida (hematuria y/o proteinuria, edema progresivo, hipertensión arterial sostenida, disminución progresiva de la filtración glomerular y disminución del complemento sérico). La gravedad del proceso determinó la necesidad de iniciar medidas terapéuticas agresivas (pulsos de metilprednisolona + diálisis peritoneal aguda). Se recolectaron datos de las historias clínicas tomando en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, foco infeccioso previo al ingreso, presentación clínica (edema, hematuria macroscópica, oliguria, hipertensión arterial). Datos de laboratorio: hematuria microscópica, proteinuria, anemia, retención de productos azoados. Se estimó indirectamente la tasa de filtración glomerular (TFG) por la fórmula de Schwartz; perfil inmunológico (Complemento sérico, anticuerpos antinucleares, anti DNA). Se realizó biopsia renal percutánea en todos los casos; el tejido obtenido se procesó por microscopía óptica, (con tinciones de hematoxilina-eosina, Acido periódico Schiff (PAS), Tricrómico de Masson y Metenamina de Plata), inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Posterior al tratamiento indicado se reevaluó la función renal y la evolución clínica final de estos pacientes.

RESULTADOS

La serie estudiada comprende 8 pacientes con GNRP, con rango de edad de 3 a 13 años, con un promedio de 11 ± 3.5 años; 6 casos correspondieron al sexo femenino con una relación 2.1 con respecto al sexo masculino y un promedio de 1,6 /pacientes año. La distribución por grupos de edad se pre-

Cuadro 1. GNRP según Grupo Etario. Servicio de Nefrología Pediátrica. Valencia. Edo Carabobo. Enero 2004 -Enero 2009.

Edad	N
1-5 años	1
6-12 años	4
>12 años	3
Total	8

Cuadro 2. Resultados de laboratorio en pacientes con GNRP. Servicio de Nefrología Pediátrica. Valencia. Enero 2004 a Enero 2009.

Parámetro de laboratorio	N
Hematuria	8
Proteinuria	6
Anemia	8
Cr sérica 1-5 mg/dl al ingreso	3
Cr sérica 5-10 mg/dl al ingreso	4
Cr sérica >10 mg/dl al ingreso	1
Cr sérica aumentada al egreso	6
Cr sérica normal al egreso	2
C3 disminuido	6
ASTO positivo	6
ANA positivo	1
Anti DNA ANCA C y P neg	8

senta en el Cuadro 1. En 6 casos la infección estreptocócica fue de localización cutánea, correspondiendo habitualmente a impétigo, en un caso la infección fue de localización en tracto respiratorio alto y en otro caso no existía antecedente de infección previa. Entre los síntomas y signos al inicio de la enfermedad destacan: edema, oliguria e hipertensión arterial presente en todos los pacientes y hematuria macroscópica en 6. Los hallazgos de laboratorio se describen en el Cuadro 2. Los 8 pacientes recibieron tratamiento con inmunosupresión: pulsos de metilprednisolona endovenosa 600 mg/m² SC/ día durante 3 a 5 días, posteriormente prednisona por vía oral 1 mg/ Kg/ día por 6 semanas. En 6 pacientes se utilizó terapia dialítica peritoneal desde el inicio por la severidad del fallo renal agudo.

El diagnóstico histológico en nuestra casuística mostró predominio de la glomerulonefritis proliferativa endo y ex-

tracapilar en 6 de los casos y en el resto glomerulonefritis membranoproliferativa.

El número de pacientes que sobrevivió al proceso fue de 6 casos, 2 de ellos con restitución ad integrum del funcionamiento renal, 4 con afectación renal y ulterior progresión a enfermedad renal crónica, por lo cual ameritaron inclusión en el programa de diálisis y trasplante renal. Dos casos fallecieron en la fase aguda de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Las publicaciones sobre GNRP en la edad pediátrica son escasas. Una de las casuísticas pediátricas más grandes publicadas de GNRP está representada por el grupo de Almeraborja en Filipinas, que comprende un total de 43 niños con características clínicas de GNRP durante 5 años. Sin embargo, refieren que solo incluyeron 29 casos, por contar con datos adecuados sólo en este número de pacientes; el promedio es de 5,8 pacientes/año (10). En Latinoamérica, (México) Muñoz en su casuística incluye 56 casos en un período de 15 años, con un promedio de 3,7 pacientes/año. Justifican este número de casos por ser un hospital de referencia nacional (11). En la presente serie el promedio fue menor y estas diferencias posiblemente estén relacionadas con factores epidemiológicos y /o socio-económicos propios de cada país.

En el estudio epidemiológico de enfermedades renales en niños en Venezuela, se reporta que las glomerulonefritis agudas ocupan el tercer lugar, de un total de 343 casos, con un porcentaje de 9.5%. La mayoría de estos pacientes se presentaron con glomerulonefritis aguda post infecciosa y los casos de GNRP correspondieron a 3 pacientes del total. (12,13). La GNRP en la mayoría de las series consultadas es más frecuente en adolescentes, en este estudio se presentó en edades discretamente menores a lo reportado.

En las GNRP existe un predominio del sexo masculino con una relación 2:1, lo cual difiere con la casuística del presente estudio, en el cual predomina el sexo femenino. Muñoz y col. reportan hallazgos similares a la presente serie (11). El foco infeccioso previo al ingreso se asoció en la mayoría de los pacientes de este estudio con infecciones cutáneas producidas por estreptococos. Los niveles de antiestreptolisinas "O" (ASTO) se encontraron elevados en mayoría de los casos.

Srivastava describe que en la población infantil el mecanismo más frecuente que interviene en el desarrollo de GNRP es el que se asocia a depósitos de inmunocomplejos, tales como: lupus eritematoso sistémico, púrpura de Henoch Shoenlein, glomerulonefritis postestreptocócicas, nefropatía por IgA, glomerulonefritis membranoproliferativas. Por otro lado las entidades relacionadas con los ANCA son raras (10). En este estudio la glomerulonefritis

proliferativa aguda endo-extracapilar post infecciosa fue el diagnóstico histológico predominante. El foco infeccioso previo al ingreso se asoció en la mayoría de los pacientes de este estudio con infecciones cutáneas producidas por estreptococos, en los cuales los niveles de antiestreptolisinas A (ASTO) se encontraron elevados en la mayoría de los casos, similar a otras series.

Desde el punto de vista clínico la presentación de la GNRP es similar a la descrita en otras series (edema, oliguria, hematuria, hipertensión arterial sostenida de difícil manejo y proteinuria que en algunos casos alcanza el rango nefrótico). Durante la fase aguda de la enfermedad todos los pacientes presentaron hematuria microscópica, anemia, compromiso de filtración renal y en la mayoría de los casos, los niveles de complemento se encontraron disminuidos, sobre todo en aquellos pacientes que presentaron infecciones cutáneas. Así mismo, un número reducido de pacientes cursó con anticuerpos Anti DNA +. Resultados similares se han encontrado en la bibliografía consultada.

La biopsia renal, aparte de proporcionar el diagnóstico de la GNRP permite visualizar elementos que condicionan su pronóstico: compromiso de más del 80% de los glomérulos, atrofia tubular severa con fibrosis intersticial y fibrosis glomerular extensa. La presencia de estos hallazgos histológicos es de mal pronóstico para la función renal. Muñoz y col mostraron glomérulos con semilunas en más del 50% de los glomérulos en el 75% de sus pacientes y concluyen que aproximadamente el 50% de los niños con semilunas en más del 50% de los glomérulos progresa a ERC (1,2). En la presente investigación, predominó la glomerulonefritis proliferativa aguda endo-extracapilar postinfecciosa y la forma difusa en la mayoría de los casos, con afectación de glomérulos con semilunas en más del 50% de los glomérulos, lo cual es concordante con lo descrito en la literatura.

El tratamiento más utilizado es la metilprednisolona en pulsos, seguido de prednisona vía oral. La mayoría de los autores asocian inmunosupresores y anticoagulantes y muchos recomiendan la plasmaféresis repetida; sin embargo los resultados son contradictorios (6,9).

A pesar que la muestra de esta casuística es relativamente pequeña, constituye una evidencia de que esta patología se presenta en la población pediátrica en nuestro país y la escasez de información constituye un obstáculo para la adopción de medidas preventivas. Esto tiene importantes repercusiones para países con recursos limitados, ya que el diagnóstico tardío, puede representar la progresión al fallo renal crónico y la necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal, lo cual trae repercusiones adicionales tanto para el niño afectado como para su grupo familiar.

REFERENCIAS

- Hinojosa J, Gordillo G. Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva. En: Gordillo G, De la Cruz J y Exeni R. Nefrología Pediátrica. 2da Edición. Madrid: Elsevier; 2009.p. 313-323.
- Agüera Morales M, Navarro Cabello MD, Espinosa Hernández M. Glomerulonefritis con presentación preferencial como síndrome nefrítico. GN aguda postinfecciosa. GN mesangial. GN rápidamente progresiva. *Medicine* 2003; 8 (111):5925-5934.
- Rodríguez B. Medwave-XX Congreso conjunto Nefrología Hipertensión 2003 Mar Disponible en: www.medwave.cl/congres/nefrologia2003/2. Act-36 K. Consultado 10-04-2009
- Pineda Sonia, Glomerulonefritis *Rev. Paceaña Med Fam* 2007; 4(6): 136-143.
- Fogo Agnes & Kashgarian M" Atlas Diagnóstico de Patología Renal". 1ª Edición. Madrid: Elsevier. 2006.p.237
- Rivera F. Glomerulonefritis extracapilares. En: Hernando L.Ed. Nefrología Clínica. 2da Edición. Madrid: Editorial panamericana; 2004.p. 315-321.
- Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63:1164-1177.
- Molina A, Oliet A, Carreño A, Lozano L, Glomerulonefritis rápidamente progresiva multipatogénica. *Nefrología*. 2006.26 (3): 399-400.
- Macía M. Glomerulonefritis rápidamente progresiva. En: García Nieto V y Santos F. Editores. Nefrología Pediátrica. 2da Edición. Editorial Grupo Aula Médica; 2006. p.367-376.
- Almera-Borja A, Rosel MB, Antonio ZL, Tadoy SI, De León O, Marbella AG. et al. Clinico-pathologic profile and outcome of rapidly progressive glomerulonephritis in children: a 5 year experience, *Philippine Journal of Nephrology* 2005. 20 (1) 36-43.
- Muñoz R, Valverde S, Romero B, Medeiros M, García R, López R. et al. Evolución de 56 niños con glomerulonefritis rápidamente progresiva. *Bol Med Hosp Inf México* 2001; 58:522-531.
- Orta N, Moriyón JC, Ariza M, Dominguez L, Lopez M, Caviedes N y col. Epidemiología de Enfermedades Renales en Niños en Venezuela. *Arch Ven de Puer y Ped*. 2001; 64(2):76-86.
- Orta N, Lopez M, Moriyón JC, Chávez JB. Renal Diseases in Children in Venezuela. *South America. Pediatric Nephrol* 2002; 17 (7): 566-570.