

## GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA EN ANCIANOS

ANA AGUIAR<sup>1</sup>, PAULINO ÁLVAREZ<sup>2</sup>, VANINA PAZ WASIUCHNIK<sup>1</sup>, ANABEL ABIB<sup>1</sup>, ESTEBAN CILIBERTI<sup>2</sup>, LUCAS MORETTI<sup>2</sup>, JAVIER GUETTA<sup>3</sup>, RICARDO VALENTINI<sup>4</sup>, ROBERTO IOTTI<sup>5</sup>, ANTONIO VILCHES<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección Nefrología, <sup>2</sup>Sección Clínica Médica, <sup>3</sup>Sección Cardiología, <sup>4</sup>Terapia Intensiva, <sup>5</sup>Departamento de Anatomía Patológica del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires

**Resumen** La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia de signos urinarios de enfermedad glomerular e insuficiencia renal de desarrollo en un lapso de días a pocos meses. La inmunofluorescencia permite clasificar a las GNRP en cuatro tipos según se identifiquen o no depósitos inmunes y, si están presentes, de acuerdo con su naturaleza. En la última década se ha demostrado un aumento constante en el promedio de edad de los pacientes con GNRP. Este fenómeno podría reflejar tanto una mayor incidencia de la enfermedad, como un incremento en la tasa de diagnóstico. Se presentan 3 casos de GNRP en adultos mayores de 65 años, diagnosticados en un periodo de 3 meses en nuestra institución.

**Palabras clave:** glomerulonefritis rápidamente progresiva, ancianos, insuficiencia renal aguda

**Abstract** *Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis in the elderly.* Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is a syndrome characterized by glomerular lesions giving rise to acute renal injury that develops within a brief period of time, usually days or a few months. It is classified according to the underlying mechanism of injury and the immunofluorescence findings into four main disorders. In the last decade, nephrologists have witnessed a steady rise in the mean age of the patients diagnosed with RPGN. This observation may reflect an increase in the incidence of this entity and also a more timely diagnosis. We present 3 cases of RPGN in elderly patients, diagnosed within a 3-month period at our institution which illustrates the spectrum of these conditions.

**Key words:** rapidly progressive glomerulonephritis, acute renal failure, elderly

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es un síndrome clínico-patológico que se define por la presencia de signos urinarios de enfermedad glomerular e insuficiencia renal progresiva en un corto lapso de días a pocos meses. Morfológicamente se caracteriza por la formación de semilunas, expresión de proliferación de las células parietales de la cápsula de Bowman junto con la invasión de células de estirpe macrófaga<sup>1</sup>.

La inmunofluorescencia (IF) permite clasificar a las GNRP en cuatro tipos. El tipo I presenta depósitos lineales relacionados con el depósito de anticuerpos circulantes anti membrana basal; el tipo II tiene como hallazgo distintivo depósitos granulares y este patrón está mediado por complejos inmunes; el tipo III es pauciinmune, y se caracteriza por una glomerulonefritis necrotizante, en general focal y segmentaria, sin evidencia de depósitos inmunes pero con semilunas en más del 50% de los glomérulos; finalmente, el tipo IV posee características

mixtas de tipo I y III, y suele denominarse GRNP doble positiva. La gravedad de la enfermedad está en parte relacionada con cuan extensa es la formación de semilunas: los pacientes con semilunas circunferenciales que afectan a más del 80% de los glomérulos, tienden a presentarse con insuficiencia renal avanzada y pueden no responder al tratamiento, en contraposición a aquellos con semilunas en menos del 50% de los glomérulos, que pueden tener un curso más indolente<sup>2</sup>. Variables clínicas como el nivel de la creatinina sérica en el momento del inicio del tratamiento y el volumen urinario en 24 horas son también de considerable valor pronóstico<sup>3</sup>.

En la última década se ha observado un aumento constante en el promedio de edad de presentación de los pacientes con GNRP<sup>4</sup>. Este cambio epidemiológico podría reflejar una mayor incidencia de la enfermedad, un incremento en la tasa de diagnóstico debido a su derivación más frecuente al nefrólogo, quien casi invariablemente indica la biopsia renal en forma inmediata, y también la disponibilidad de pruebas que determinan la presencia en suero de anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), o contra la membrana basal glomerular (MBG)<sup>5</sup>. A continuación se presentan 3 casos

Recibido: 7-VI-2012

Aceptado: 12-XII-2012

**Dirección postal:** Dr. Antonio Vilches, Hospital Universitario CEMIC, Av. Las Heras 2900, 1425 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 5299-0600 e-mail: arvilches@gmail.com

de GNRP en adultos mayores de 65 años, diagnosticados en un periodo de 3 meses en nuestra institución.

En todos los casos se efectuó una punción biopsia renal percutánea (PBR) y se determinaron los niveles de complemento sérico, Factores Antinucleares, anticuerpos anti DNA nativo, ANCA, y –en los pacientes que presentaron hemorragia alveolar– anticuerpos anti MBG.

### Caso clínico 1

Varón de 79 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia, que ingresa a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) por insuficiencia renal aguda (IRA) (urea de 309 mg/dl [valor normal: 0-71 mg/dl], creatinina (Cr) de 18.1 mg/dl [valor normal 0.7-1.2 mg/dl]) y suboclusión intestinal. El cuadro se inició 10 días antes de la internación con distensión abdominal, constipación e hiporexia, sumándose en las últimas 72 horas lesiones purpúricas palpables en miembros inferiores y exantema en tronco y oligoanuria. Al ingreso presentaba hipertensión arterial, hiperkalemia, acidosis metabólica y hematuria microscópica. Inicialmente se interpretó como IRA prerrenal con lesiones cutáneas secundarias a reacción alérgica a amoxicilina (recetada 4 días antes del ingreso). Luego de tratarlo mediante hemodiálisis se realizó una laparotomía objetivándose bridas en el colon transversal como probable causa de la suboclusión. Se reinterpretó el cuadro como síndrome nefrítico asociado a lesiones cutáneas compatibles con vasculitis (Fig. 1A) y se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona 1 gr/día durante tres días, continuando con metilprednisolona por vía oral. La PBR evidenció una glomerulonefritis necrotizante con presencia de semilunas celulares –expresión de daño agudo– y fibrocelulares –hallazgos sugestivos de cronicidad–, necrosis tubular aguda (NTA) del 30%, fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT) del 20% (Fig. 1B). Una biopsia de la piel afectada demostró vasculitis leucocitoclástica. Al 6<sup>o</sup> día de internación presentó insuficiencia respiratoria, con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM), secundaria a hemorragia alveolar. El informe de la inmunofluorescencia (IF) de la biopsia renal describió una imagen positiva lineal IgG e Ig total de intensidad +++/4 e Ig A similar a Ig G aunque de menor intensidad, +/4, estableciéndose el diagnóstico de enfermedad de Goodpasture. En concordancia con los hallazgos de la IF se detectaron anticuerpos circulantes anti MBG por

método de ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*). Se inició tratamiento con ciclofosfamida 150 mg/día por vía oral, y plasmaféresis durante 7 días consecutivos. Evolucionó de manera favorable desde el punto de vista respiratorio lográndose extubación luego de nueve días de ARM. Luego del pulso, la dosis de esteroides fue disminuida a 1 mg/kg durante 10 días, y a partir del día 11 se comenzó un descenso progresivo a lo largo de los dos meses siguientes. Finalizado dicho lapso no recibió más esteroides. La ciclofosfamida se mantuvo con igual dosis durante 4 semanas, disminuyéndose luego a 100 mg/día por 7 días, y continuando con 50 mg/día hasta completar 3 meses de tratamiento. Se otorgó el alta en plan de hemodiálisis crónica trisemanal.

### Caso clínico 2

Varón de 82 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y estenosis aórtica sintomática clase funcional (CF) II del *New York Heart Association* (NYHA). Ingresó a Unidad Coronaria por disnea progresiva a CF IV de 15 días de evolución e IRA con una urea de 96 mg/dl, Cr de 4.9 mg/dl. Se detectó anemia (Hto 26.6%), proteinuria en rango no nefrótico (2.07 g/24h) y hematuria macroscópica con aislados hematíes dimórficos en el sedimento de orina. Refirió haber presentado, previamente al inicio de su cuadro, erisipela en el tobillo derecho, tratada con penicilina y aminopenicilinas. El diagnóstico presuntivo inicial fue de síndrome nefrítico secundario a glomerulonefritis postinfecciosa.

Ante el deterioro funcional se decidió realizar pulsos de 1 gr de metilprednisolona por tres días, continuando con meprednisolona por vía oral a 0,8 mg/kg/día. Se realizó biopsia renal que informó glomerulonefritis proliferativa endo y extracapilar (Fig. 2A) con IF que mostró depósitos granulares que se disponían de manera aleatoria sin seguir un patrón mesangial o capilar (Fig. 2B), hallazgos compatibles con el diagnóstico de glomerulonefritis postinfecciosa. El paciente evolucionó con hiponatremia y progresión del deterioro funcional renal por lo que seis días después de su ingreso se inició hemodiálisis. Presentó episodios reiterados de angor vinculados con la estenosis aórtica grave, por lo que se decidió realizar un reemplazo valvular aórtico con válvula biológica. A los dos meses se suspendió el tratamiento dialítico por recuperación de la función renal, pero durante este periodo se realizó el descenso gradual de la dosis de meprednisolona hasta su suspensión, y no requirió otro tratamiento.

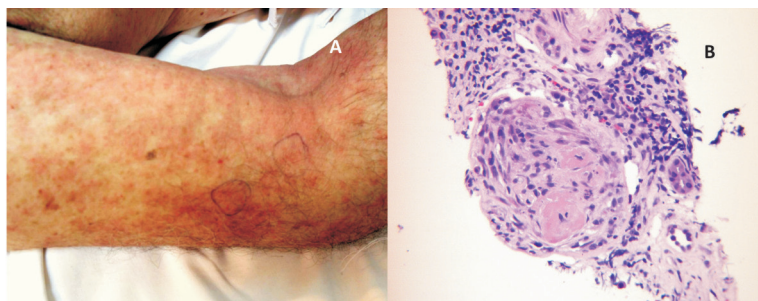


Fig. 1.– A: Lesiones cutáneas compatibles con púrpura palpable en miembros superiores e inferiores, la anatomía patológica dió diagnóstico de púrpura leucocitoclástica. B: hallazgos histológicos, (muestra teñida con hematoxilina y eosina, imagen a 40x) glomerulonefritis necrotizante con presencia de semilunas celulares y fibrocelulares, necrosis tubular aguda (NTA) del 30% y FIAT del 20%.

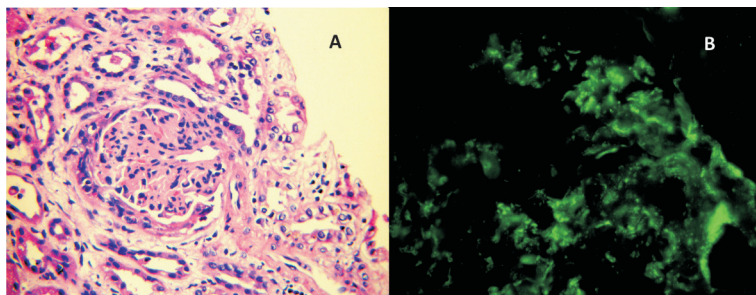


Fig. 2.– A: Hallazgos histológicos: biopsia renal teñida con hematoxilina y eosina que muestra glomerulonefritis proliferativa intracapilar difusa y extracapilar focal, con una semiluna (imagen con aumento a 40x). B: IF, positivo para C3 en forma granular distribuidos de manera aleatoria sin seguir un patrón capilar o mesangial, intensidad 4/4, IgG e Ig total 3/4, IgA 2/4 e IgM 1/4, todos los patrones fueron similares a C3.

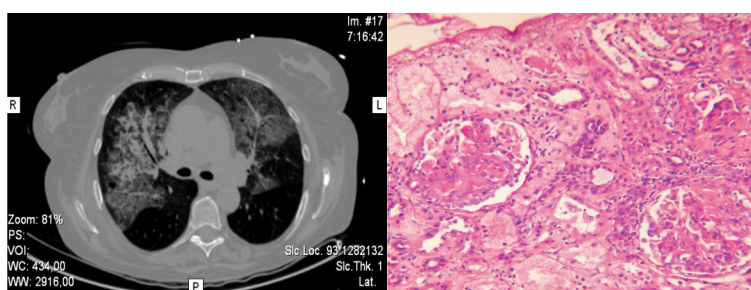


Fig.– 3. A: Tomografía computarizada que evidencia infiltrado bilateral con áreas en vidrio esmerilado y que, asociado al cuadro clínico de la paciente, se interpretó como hemorragia alveolar. B: hallazgos histopatológicos: biopsia renal teñida con hematoxilina y eosina que evidenció una glomerulonefritis focal necrotizante, con semilunas epiteliales y fibroepiteliales en el 80% de los glomerulos; la IF sólo mostró vestigios de IgG e Ig total, con resto de antisueros negativos (aumento 10x).

### Caso clínico 3

Mujer de 68 años, ex tabaquista, que ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva por IRA con requerimiento de hemodiálisis de urgencia por hiperkalemia. Presentaba antecedentes de astenia, adinamia, mialgias e hipoxemia de dos meses de evolución y disminución del ritmo diurético en la semana previa a su ingreso. En el sedimento urinario se observaron eritrocitos dismórficos en una proporción superior al 50%.

Evolucionó con *shock* hipovolémico secundario a hemoptisis masiva con requerimientos de ARM y la tomografía computarizada evidenció infiltrados pulmonares en vidrio esmerilado bilaterales, parcheados. (Fig. 3A).

Ante el diagnóstico de síndrome riñón-pulmón de etiología a determinar se iniciaron pulsos de metilprednisolona por vía endovenosa durante cinco días consecutivos, continuando con meprednisona 1 mg/kg/día por vía oral, plasmaféresis durante siete sesiones y pulsos de ciclofosfamida por vía endovenosa. Los estudios de laboratorio revelaron positividad para ANCA 1:40, que correspondió a la especificidad PR3 a alto título: 44 U/ml (positivo > 2.0 U/ml), asociada a hipocomplementemia C3: 74 mg/dl (valor normal: 88 a 206 mg/dl) y C4: 11mg/dl (valor normal: 13 a 75 mg/dl). Los anticuerpos anti MBG fueron negativos. Se realizó una PBR que evidenció glomerulonefritis focal necrotizante con semilunas en el 80% de los glomerulos (Fig. 3. B), y una IF que mostró vestigios de IgG e Ig total  $\pm$ ; el resto de los antisueros resultaron negativos. Se interpretó el cuadro como glomerulonefritis pauci-inmune

asociada a ANCA. La paciente fue extubada tras un mes de ARM. Cumplió tratamiento con ciclofosfamida seis pulsos durante el plazo de 4 meses, 500 mg cada dos semanas los primeros tres pulsos y los tres restantes cada tres semanas, continuando con azatioprina 100 mg/día y meprednisona por vía oral a dosis decrecientes. A los cuatro meses se suspendió el tratamiento sustitutivo renal por recuperación de la función renal.

### Discusión

En los pacientes ancianos con IRA que son estudiados mediante una PBR, el hallazgo más común es la glomerulonefritis pauci-inmune con semilunas (31 a 71%), seguido de la nefritis intersticial aguda (7-19%). La glomerulonefritis post infecciosa es menos frecuente, encontrándose en 3 a 6% de las biopsias<sup>5,8</sup>. En este grupo etario, en especial en los casos más graves con gran repercusión sistémica, la presencia de insuficiencia renal aguda (IRA), puede confundirse con cuadros de sepsis, *shock*, y síndromes de disfunción multiorgánicos.

En la Argentina la glomerulonefritis representa la quinta causa de insuficiencia renal crónica en pacientes mayores de 65 años. En la misma población, menos de 6% de los pacientes presentan confirmación de la etiopatogenia por biopsia renal<sup>9</sup>. En el registro español las GNRP tipo I y II

se encontraban presentes en 10.9% de las biopsias en pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA) mayores de 65 años constituyendo el segundo diagnóstico más frecuente en dicha población<sup>7</sup>.

En pacientes mayores 61 años, con formas de GNRP, el 79% presentó un ANCA positivo, 15% fueron mediados por anticuerpos anti MGB y sólo el 6% eran vinculables a inmunocomplejos<sup>2</sup>.

Las manifestaciones extrarrenales suelen acompañar a las GNRP. Se destaca el compromiso pulmonar que puede ser por antiMBG y en los cuadros ANCA positivos por capilaritis (poliangeitis microscópica), con granulomas necrotizantes en la granulomatosis con poliangeitis (antes denominada enfermedad de Wegener) o por infiltración eosinofílica en la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (síndrome de Churg Strauss). Sin embargo, debe destacarse que las causas más frecuentes de hemoptisis en las GNRP tipo II corresponden a uremia, infecciones y congestión pulmonar. La hemorragia pulmonar aparece súbitamente y es una emergencia médica.

Otras manifestaciones extrarrenales son las cutáneas (púrpura, nódulos o ulceraciones), la neuropatía periférica, la perforación intestinal, la sinusopatía, y la estenosis subglótica.

En años recientes se han logrado significativos avances en el conocimiento de la fisiopatogenia de estas entidades. La glomerulonefritis de tipo I se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes que no son solo marcadores de enfermedad sino que tienen un claro papel patogénico (predominantemente del isotipo IgG). Dichos autoanticuerpos están dirigidos contra neoautoantígenos de la MBG, ocultos en condiciones fisiológicas. En el síndrome de Goodpasture, un cambio conformacional en la estructura cuaternaria del colágeno tipo IV, causado por injurias tales como infecciones de vías aéreas superiores, exposición a hidrocarburos, etc., provocaría la exposición de epitopes ocultos, generando producción de autoanticuerpos y daño tisular<sup>10</sup>. La enfermedad por anti MBG es una enfermedad en un solo tiempo que se desarrolla, causa injuria tisular y espontáneamente se extingue. Las poliangeítis microscópicas, en cambio, tienden a evolucionar por brotes, y como consecuencia requieren de tratamientos más prolongados. Éstas, las glomerulonefritis de tipo III (pauci-inmunes), se caracterizan por la creciente evidencia (tanto *in vitro* como *in vivo*) a favor del rol patogénico de los ANCA. Estos autoanticuerpos están dirigidos contra componentes citosólicos y granulares de neutrófilos y monocitos (anti-proteinasa 3 y BPI) en caso de los ANCA C; MPO y elastasa en los ANCA P, y los de reciente caracterización, anti-LAMP-2. La prevalencia de autoanticuerpos anti LAMP-2 en los individuos con glomerulonefritis pauci-inmune difiere según los estudios<sup>11,12</sup>.

En concordancia con los avances en la comprensión de estas entidades, e integrando nuevos criterios de estadificación de las GNRP tipo III, numerosos estudios

clínicos han revisado el paradigma de inducción / consolidación con ciclofosfamida y esteroides, evaluando tratamientos que son tan o más efectivos y con menores efectos adversos<sup>13</sup>. Se destacan los del *European Vasculitis Study Group* (EUVAS), que junto con el *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomendaron el metotrexate como una alternativa a la inducción con ciclofosfamida cuando no hay amenaza de vida o de órgano, si bien con una tasa de recurrencia más alta, tal vez por la suspensión más precoz del tratamiento inmunosupresor<sup>14</sup>. Otro de los hallazgos más significativos fue la similar efectividad de la ciclofosfamida oral comparada con la vía endovenosa en la inducción de remisión, aunque con menor toxicidad acumulativa de la segunda forma de administración<sup>15</sup>; el rol emergente del rituximab en la inducción de remisión como alternativa a la ciclofosfamida en GNRP moderadas<sup>16</sup>, y la introducción de agentes alternativos, como la azatioprina, el micofenolato y el metotrexate (con menor perfil de toxicidad), en los esquemas de mantenimiento<sup>17</sup>.

En conclusión, un alto índice de sospecha, un cuidadoso examen físico especialmente orientado hacia la detección de signos extrarrenales, y la realización precoz de la biopsia renal, idealmente dentro de las 24 o 48 horas del ingreso del paciente al hospital son decisivos para el diagnóstico de GNRP en ancianos. El tratamiento inmunosupresor juicioso y ajustado a la edad, especialmente si se combinan pulsos de esteroides, plasmaféresis y ciclofosfamida, parecería ser bien tolerado en este rango etario.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 449-64.
2. Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, et al. The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 31: 790.
3. Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephro* 2009; 13: 633-50.
4. Higgins RM, Goldsmith DJ, Connolly J, et al. Vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis in the elderly. *Postgrad Med J* 1996; 72: 41-4.
5. 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: 433-47.
6. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, et al. Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1073-82.
7. Lopez-Gomez JM, Rivera F. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 674-81.

8. Nair R, Bell JM, Walker PD. Renal biopsy in patients aged 80 years and older. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 618-26.
9. Marinovich S LC, Celia E, Bisignano L, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2007. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires 2009. En: <http://www.san.org.ar/registros.php>; consultado el 20/10/2011.
10. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010; 22; 363: 343-54.
11. Roth AJ, Brown MC, Smith RN, et al. Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 545-55.
12. Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008; 14: 1088-96.
13. Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides-advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 653-64.
14. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-7.
15. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 670-80.
16. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-32.
17. Hamour S, Salama AD, Pusey CD. Management of ANCA-associated vasculitis: Current trends and future prospects. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 253-64.

-----

*To engage the public in what research is really about - the pursuit of knowledge - is a challenge, given science's growing complexity and rapid advance. Most advances have flowed not from a desire to improve society, but from natural human curiosity - although the benefits, sometimes not realized for many decades, have been considerable. The biologist J.B.S. Haldane believed that no one could have predicted that measuring the length of mercury columns could lead to an understanding of thunderstorms and fever, and the statistician Karl Pearson thought that Heinrich Hertz's discovery of electromagnetic forces had no useful application. Marconi proved him wrong....Discovery is the real pleasure of science. To give the last word to Medawar: "Pure science requires no justification outside itself, and its usefulness has no bearing on its valuation".*

Interesar al público en lo que es la investigación científica - la búsqueda del conocimiento - es un desafío, dada su complejidad y rápido avance. La mayoría de los adelantos surgieron no de un deseo de mejorar la sociedad, sino por simple curiosidad - a pesar de que los beneficios, a veces ocultos durante décadas, fueron considerables. El biólogo J.B.S. Haldane creía que nadie podría haber predicho que medir el largo de las columnas de mercurio pudiera llevar a la comprensión de las tormentas eléctricas y de la fiebre, y el estadista Karl Pearson creía que el descubrimiento de las fuerzas electromagnéticas por Heinrich Hertz no tenía aplicación alguna. Marconi demostró que estaba equivocado....El descubrimiento es el verdadero placer en ciencia. Para darle la última palabra a Medawar "La ciencia básica no requiere justificativo fuera de sí mismo, y su aplicación no debe tomarse en cuenta para su evaluación".

Nancy J. Rothwell

Show them how it's *really* done. The public's appetite for science will not be whetted by a diet of dry facts. *Nature* 2000; 405: 621