

# Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Dres. José Ventura, Claudio Orazietti, Nelson Acosta

Es una glomerulonefritis proliferativa extracapilar con declinación rápida del filtrado glomerular, que puede observarse como entidad idiopática (relacionada con anticuerpos antimembrana basal, o con inmunocomplejos, o sin ellos), o instalarse en otra glomerulopatía (primaria o de una enfermedad sistémica). Su presentación clínico-humoral incluye habitualmente oliguria o anuria, hematuria y proteinuria, y anemia; el síndrome nefrítico es infrecuente.

La gravedad de la falla renal se relaciona con el porcentaje y extensión de las semilunas glomerulares. Un número de casos recupera espontáneamente el filtrado glomerular, parcial o totalmente, definitiva o transitoriamente, hecho relacionable con el tipo de semiluna (celulares o fibrosas), el daño túbulo intersticial asociado y otros factores.

El diagnóstico temprano de esta nefritis, por biopsia renal, permite un tratamiento con corticosteroides y fármacos citotóxicos, eficaz en alto porcentaje de casos.

## Palabras clave:

Glomerulonefritis proliferativas extracapilares.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Dr. José Ventura

Profesor Agregado del Centro de Nefrología

Dr. Claudio Orazietti

Dr. Nelson Acosta

Médicos colaboradores del Centro de Nefrología. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas.

## Definición

Es una glomerulopatía que se caracteriza por la disminución rápida de la función renal y la formación de semilunas (celulares, fibrosas o mixtas) en el espacio de Bowman de la mayoría de los glomérulos.

Las semilunas o crecientes fueron observadas y descritas por primera vez por Langhans en 1879 (1); en 1914 Volhard y Fahr (2) las identificaron como glomerulonefritis extracapilar. El término rápidamente progresiva es de Ellis en 1942 (3) y destaca la característica de la evolución de esta nefritis. El filtrado glomerular disminuye en forma progresiva y en pocas semanas o meses puede llegar al fallo renal extremo. Segundo Bolton (4) entran en esta categoría las glomerulonefritis cuyo filtrado desciende 50% o más en 1 a 3 meses; según Stilmant (5) se requiere la duplicación o más de la creatinina plasmática en igual lapso. La tendencia a la recuperación funcional espontánea, total o parcial, es baja, observable en menos de 30% de los casos. La afectación glomerular de esta nefropatía se expresa a menudo por signos nefríticos iniciales: he-

maturia, proteinuria, oligoanuria (la hipertensión arterial es infrecuente y leve), que contribuyen a distinguir la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) de la insuficiencia renal aguda; ésta es más brusca, habitualmente reversible y producida sobre todo por patologías túbulo-intersticiales.

La biopsia renal demuestra agregados de células proliferadas de aspecto epitelial, asociadas con fibrina, dispuestas como una semiluna o un anillo alrededor del folículo capilar, que ocupan más de 25% del espacio y se observan en un alto porcentaje de glomérulos. La proporción mínima exigible de glomérulos afectados se estima en forma desigual: más de 20% (Stilmant) (5) más de 50% (Whitworth) (6) más de 60% (Neild). (7)

Reuniendo estos hechos anatomoclínicos, la OMS define la GNRP como una glomerulonefritis proliferativa extracapilar expresada por un síndrome nefrítico rápidamente progresivo de comienzo abrupto o insidioso, con hematuria, proteinuria, anemia y marcha rápida a la falla renal. En el Centro de Nefrología se han rotulado como GNRP los casos en que la creatinina plasmática aumentó a 3 mg/dl o más en menos de 3 meses, con riñones de tamaño normal y con biopsias que mostraron 50% o más de semilunas. Los dos elementos —humoral e histológico— son imprescindibles para el diagnóstico: el patólogo que encuentra semilunas no puede establecer el diagnóstico de rápidamente progresiva ni el clínico puede diag-

## Correspondencia:

Dr. José Ventura, Centro de Nefrología.  
Hospital de Clínicas.  
Avda. Italia s/n.  
Montevideo, Uruguay.

**CUADRO I**

Enfermedades asociadas con semilunas (SL) e insuficiencia renal rápidamente progresiva

**1. Glomerulopatías Primarias****1.1. GNRP con SL Idiopática**

- Tipo I
- Tipo II
- Tipo III

**1.2. GNRP con SL en otra glomerulopatía Primaria**

- Glomerulonefritis proliferativa posinfecciosa (\*)
- Glomerulopatía membranosa
- Glomerulonefritis membrano proliferativa tipo II
- Nefropatía por depósitos de IgA
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

**2. Glomerulopatías Secundarias****2.1 GNRP con SL en enfermedades Sistémicas**

- Lupus eritematoso diseminado
- Angeitis
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Síndrome de Goodpasture
- Cáncer

**2.2 GNRP con SL en infecciones Sistémicas**

- Endocarditis infecciosa
- Sepsis bacteriana visceral
- Otras

(\*) También incluible entre las glomerulopatías secundarias.  
(Modificado de Glasscock (8) y de Atkins y Thompson (9).)

nosticar glomerulonefritis extracapilar por la evolución rápida a la insuficiencia renal.

La frecuencia del hallazgo de semilunas es baja: 1 a 2% en las biopsias renales de distintas series. En el Centro de Nefrología son 10% de las glomerulopatías estudiadas por microscopía de luz o inmunofluorescencia.

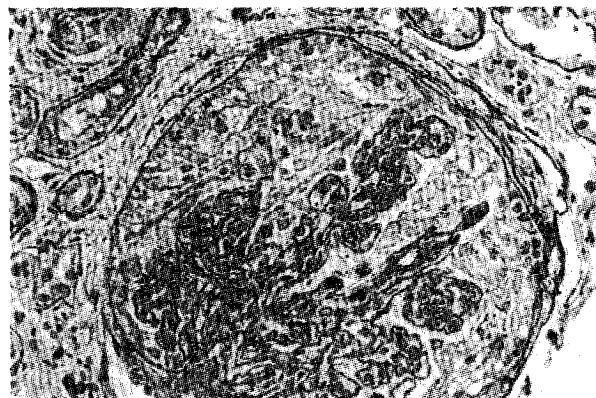


Figura 1.

**Clasificación**

El síndrome de GNRP es la forma con que pueden presentarse distintas entidades patológicas (Cuadro I) (8,9).

La GNRP idiopática es una glomerulonefritis primaria con semilunas que se distingue por la ausencia de otro tipo de patología glomerular o de enfermedad sistémica (mesenquimopatía, vasculitis, infección). Becani en 1968 (10) la llamó GNRP no estreptocócrica, ya había sido caracterizada como maligna (Hamburger, 1956) (11), o aguda anúrica (Berlyne, 1964) (12). Se reconocen 3 tipos: con anticuerpos anti membrana basal glomerular (Ac anti MB) o tipo I; con depósitos de inmunocomplejos (IC) o tipo II; y sin depósitos reconocibles por estudio histológico con inmunofluorescencia o tipo III. Esta división supone distintos mecanismos patogénicos en cada tipo.

Entre las otras glomerulopatías primarias, la más propensa a presentar semilunas e insuficiencia renal rápida es la glomerulonefritis membrano proliferativa (o mesangio capilar), particularmente su variedad con depósitos densos (tipo II). La glomerulopatía subyacente a la GNRP se reconoce en la biopsia por la proliferación intracapilar o las alteraciones de la membrana basal o los depósitos mesangiales de IgA.

Las GNRP con semilunas pueden reordenarse, según los hallazgos histológicos con inmunofluorescencia, en nefritis: 1) con depósitos de anticuerpos anti membrana basal (distribución lineal), 2) con depósitos de inmunocomplejos (depósitos granulares), 3) sin inmunodepósitos reconocibles (Cuadro II).

**Histopatología**

La GNRP tiene como sustrato histopatológico característico la proliferación de células en el espacio urinario, conformando las llamadas semilunas (Figura 1). Estas se definen por el agregado de células en —por lo menos— dos capas de profundidad, pudiendo ocupar el espacio de Bowman parcialmente (semilunas segmentarias) o totalmente (semilunas circunferenciales).

Las semilunas evolucionan hacia la organización y sustituyen el componente celular por fibras; se pueden distinguir 3 fases evolutivas: semilunas puramente celulares en

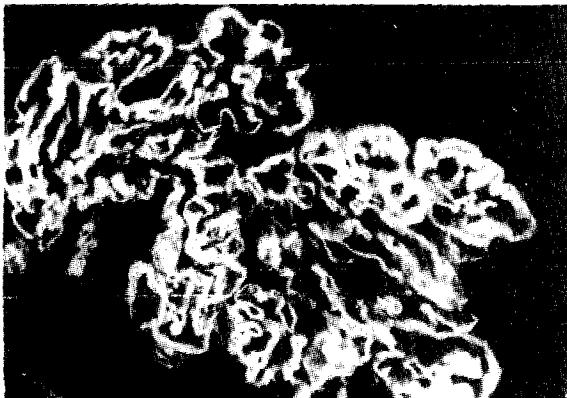


Figura 2.



Figura 3.

su estadio inicial, fibrocelulares cuando están ambos componentes y puramente fibrosas en la evolución posterior. Estos tres tipos de semilunas pueden coexistir en una misma muestra renal, con un proceso evolutivo habitualmente rápido, que culmina con la fibroesclerosis del glomérulo en semanas o pocos meses. Observadas con microscopio de luz, las células que componen una semiluna son grandes, elongadas, pálidamente teñidas, con ocasionales figuras mitóticas.

Recientes estudios han comprobado que se trata mayoritariamente de macrófagos y las células epiteliales son una minoría. Otras células sanguíneas pueden también formar parte de las semilunas tales como eritrocitos y polimorfonucleares. La fibrina está presente siempre, entremezclada con las células. En la evolución aparecen fibroblastos y colágeno. El ovillo glomerular puede verse comprimido por la semiluna, en especial si ésta es circumferencial, con las luces capilares colapsadas. Algunas asas capilares pueden presentar necrosis fibrinóide. La proliferación endocapilar es característica de los cuadros postinfecciosos o de las enfermedades sistémicas pero no en la forma idiopática de la enfermedad.

Las técnicas argénticas revelan frecuentes roturas de la membrana basal capilar y de la membrana basal de la cápsula de Bowman. Estas soluciones de continuidad explican los hallazgos de elementos sanguíneos y propios del intersticio a nivel del espacio urinario.

Las técnicas con tricrómico pueden mostrar depósitos proteináceos a nivel mesangial o en la vertiente epitelial de la membrana basal capilar. Esto concuerda con los depósitos densos encontrados en microscopía electrónica. Habitualmente estos depósitos son escasos, su elevado número hace sospechar una enfermedad sistémica.

El intersticio exhibe temprano edema e infiltrados con predominio mononuclear. Los túbulos se afectan con similar intensidad: hay necrosis y descamación epitelial, cilindros granulosos y a veces eritrocitarios. Esta nefritis túbulο-intersticial es más prominente en las formas que presentan anticuerpos antimembrana basal, como veremos más adelante. En la evolución, la atrofia tubular y la fibrosis intersticial son testimonios del proceso inflamatorio agudo.

Los vasos no suelen participar del proceso inflamatorio,

#### CUADRO II

Clasificación inmunopatológica de las GNRP con semilunas

	C/anticuerpos	C/inmunocomplejos	S/inmunodepósitos
GNRP idiopática	Tipo I	Tipo II	Tipo III
GNRP con otras glomerulopatías		Pos infecciosa Glomerulopatía membranosa GN membranoproliferativa Nefritis con IgA	
GNRP en enfermedades sistémicas	Síndrome de Goodpasture	Lupus Eritematoso Diseminado Púrpura de Schönlein-Henoch Crioglobulinemia	Angeitis: Poliarteritis Nodosa microscópica Enfermedad de Wegener

hay vasculitis en las GNRP que acompañan a enfermedades sistémicas.

La inmunofluorescencia pone de manifiesto la fibrina de las semilunas en todos los casos pero la incubación con otros antisueros revela mecanismos inmunes diferentes en cuadros histológicos similares. Estos hallazgos han llevado a una clasificación en subtipos de acuerdo a los depósitos encontrados a nivel de los capilares glomerulares. Ello ha sido jerarquizado por diferentes autores dado la implicancia terapéutica que conlleva y se han definido tres tipos inmunopatológicos:

- Tipo I o por anticuerpos antimembrana basal capilar. En este caso se observa un depósito lineal continuo de IgG, a veces también de C<sub>3</sub> a lo largo de la membrana basal capilar (Figura 2). Con similar patrón pueden encontrarse estos depósitos a nivel de los basales tubulares.
- Tipo II o por depósitos de inmunocomplejos. Se manifiesta en la inmunofluorescencia por depósitos granulares, a nivel pericapilar y mesangial, de IgG y/o IgM y con cierta frecuencia también de C<sub>3</sub>. (Figura 3). La visualización de IgA u otros componentes del complemento deben hacer sospechar un lupus eritematoso.
- Tipo III o formas NIL. Se distinguen de las otras dos formas por la ausencia total (o casi) de depósitos, a veces hay algunas inmunoglobulinas de escasa relevancia, según algunos autores.

## Patogenia

El patrón histológico y el curso clínico de las GNRP dependen de tres probables mecanismos inmunopatológicos.

I) Depósitos de anticuerpos (Ac) anti membrana basal glomerular (MBG). Son depósitos de inmunoglobulinas (Ig), con predominio de IgG, visibles como depósitos lineales con la inmunofluorescencia; hay Ac anti MBG circulantes que, en algunos pacientes, reaccionan con la MB capilar pulmonar (síndrome de Goodpasture); en ocasiones reaccionan con la MB tubular renal.

Experimentalmente se ha reproducido esta entidad: se obtiene suero con Ac anti MBG por inyecciones repetidas, a cabras, de partículas de MBG de conejo; el suero se inyecta a otros conejos, hay fijación del Ac a la MBG y aparece proteinuria. En una segunda fase los conejos inyectados generan Ac contra los Ac anti MBG y en esta etapa se desarrolla la glomérulo nefritis (GN) con semilunas y con rápida progresión.

II) Depósitos de inmunocomplejos (IC), observables en la tercera parte de las GNRP idiopáticas, con patrón granular en la microscopía con inmunofluorescencia (depósitos de Ig y C); no es común el hallazgo de IC circulantes.

En animales se reprodujo esta entidad mediante inyecciones diarias de albúmina bovina (AB) a conejos, lo que determina la generación del IC (AB-Ac anti AB) y su fijación en el mesangio y capilares glomerulares.

III) Sin depósitos inmunológicos observables. Aquí estaría implicada la inmunidad celular; lo sugieren estudios Rock-

lin, 1970 (13) que encuentran que los linfocitos de pacientes con GNRP tienen, in vitro, un aumento de la respuesta retardada enfrentados a MBG. También, el hallazgo de gran número de macrófagos en glomérulos e intersticio en la GNRP puede relacionarse con reacciones exageradas de hipersensibilidad.

Debe recordarse que Spargo (1980) (14) planteó la posible formación de semilunas sin la participación de factores inmunológicos, en pacientes con necrosis de capilares glomerulares por hipertensión maligna.

*Mecanismo de formación de la semiluna (SL).* Desde Langhans se cree que la SL está formada por células epiteliales proliferadas, lo que se ha confirmado con estudios con microscopía de luz y electrónica. En 1974 se reconoció en las SL células con capacidad fagocítica y caracteres morfológicos similares al macrófago. Cultivos de células de glomérulos, obtenidos en biopsias, mostraron macrófagos en número creciente, confirmados por estudios histoenzimáticos. En 1983 Clarke y col. (15) estudiando nefritis en ratas y conejos, encontraron que las células de las SL proceden mayoritariamente de los macrófagos circulantes.

En el mismo año se obtuvieron anticuerpos monoclonales contra macrófagos y células epiteliales que le permitió estudiar la composición de la semiluna: en las celulares 35% eran macrófagos, 12% eran polimorfonucleares y aproximadamente 10% de las células epiteliales; en las SL fibrosas 5% eran macrófagos, mientras los polimorfonucleares y células epiteliales estaban en igual proporción; el resto de las células fue inclasificable y se supuso formado por fibroblastos. Se planteó que la celularidad de la SL dependería de la integridad o no de la cápsula de Bowman (Boucher 1987) (16): si está entera proliferan las células epiteliales parietales, si hay roturas extensas predominan los fagocitos mononucleares. En conclusión, los estudios experimentales y en humanos coinciden en que los macrófagos son las células predominantes en los primeros estadios de la SL y que a medida que ésta se hace fibrosa van desapareciendo.

Distintos mecanismos desembocan en la formación de SL. En 1964 se postuló que la presencia de fibrina en el espacio de Bowman sería el estímulo inicial de esa producción. En 1974 Min (17) propuso que la producción de brechas en la MB capilar permitiría el pasaje de fibrina al espacio urinario y provocaría la proliferación celular. Se basaba en que el depósito de fibrina era el hecho inicial, seguido de un flujo de células fagocíticas mononucleares. La transformación posterior de esa célula originaria las células epiteloides y las gigantes.

Según otros autores lo primero sería la denudación de la MBG (separación de las células endoteliales) con atracción de macrófagos; se encontraron brechas en la MBG y despliegamientos del epitelio que permiten el pasaje de elementos celulares al espacio urinario. Estudios en glomérulos con SL, a los que se les retiraron las células, revelaron que la injuria de la MBG sería secundaria a crisis del mesangio. También se encontraron brechas de la lámina basal que comunican el espacio urinario con el intersticio: los macrófagos estimularían el pasaje de fibroblastos intersticiales que determinarían la transformación de las SL celulares en SL fibrosas.

La fibrina presente en el espacio urinario no se acompaña de factor VIII (como si hubiera un mecanismo independiente de la trombina); estudios recientes encuentran factor VIII en las etapas tempranas.

Dos tipos de colágeno se hallaron en la matriz de la SL (Striker) (18): tipo III, proveniente del intersticio y tipo IV (del mesangio y cápsula de Bowman). En GNRP con anticuerpos anti MBG predomina el colágeno tipo IV, mientras en las GNRP asociadas a vasculitis predomina el tipo III, explicable por la rotura precoz de la MB de la cápsula de Bowman.

### Presentación clínica

La edad de aparición de las GNRP se ubica, promedialmente, entre los 40 y 60 años; en los jóvenes se asocia con frecuencia a GN pos infecciosa (proliferativa intracapilar) mientras que en los viejos predomina la vinculación con angeitis, sobre todo la forma microscópica de la panarteritis. La prevalencia masculina alcanza a duplicar el número femenino en algunas series. En la casuística del Centro de Nefrología el sexo masculino predomina (12 de 22 casos) (5 a 3 en las GNRP idiopáticas).

La forma de presentación observada en nuestros 22 casos se muestra en el cuadro III. En esta serie no se incluyen las GNRP de causa lúpica.

Los antecedentes infecciosos próximos que se describen son: infección de las vías aéreas superiores, síndrome pseudogripal, fiebre sin foco ostensible.

Encontramos en nuestra casuística 14 casos con infección, 5 casos con sinusitis o faringitis, 4 con bronquitis, 4

con infecciones extrarrespiratorias, fiebre aislada en un caso. Pocas veces se ha observado el antecedente de inhalación de solventes volátiles, hecho que fue descrito por Goodpasture en 1919 asociado a hemoptisis y que puede encontrarse como antecedente en el tipo I de la GNRP idiopática.

El cáncer o infarto agudo de miocardio fue vinculado excepcionalmente con la GNRP. En nuestra serie 2 tumores malignos, de mama y de próstata, curados, existieron más de 5 años antes de la glomerulonefritis.

Estos distintos prodromos suelen seguirse sin intervalo libre con los síntomas propios de la enfermedad renal. Los síntomas son insidiosos (no orientadores a nefropatía) o se confunden con los primeros signos de la uremia: astenia, somnolencia, anorexia, náuseas, pérdida de peso, febrícula, malestar y adinamia.

Dieciocho de nuestros pacientes (80%) los acusaron en las semanas que precedieron a la consulta. Los síntomas encontrados en la presentación (Cuadro III) se integraron en un lapso menor de 3 meses, con valores de creatinina plasmática mayores de 3 mg/dl. La biopsia renal demostrativa de las semilunas se obtuvo en igual tiempo en 20 pacientes, en los otros 2 antes del año.

La oligoanuria es un síntoma frecuente, de los 7 casos que mantuvieron la diuresis, 6 ya tenían insuficiencia renal moderada en su presentación. Hubo hematuria macroscópica en más de la mitad de los pacientes, su asociación con oliguria e hipertensión arterial configura un síndrome nefrítico. El llamado síndrome nefrítico rápidamente progresivo (con falla renal extrema en días o pocas semanas) no fue observado en ningún caso en nuestra serie.

**CUADRO III**  
Síntomas

n= 22; Edad  $\bar{x}=41.5$  años, Extremos 10–70; Sexo, hombres 12

Antecedentes	(n)	(Fracción)
alejados: cáncer	2	
próximo: infeccioso	14	0.6
Síntomas «constitucionales» (astenia, adelgazamiento, somnolencia)	18	0.8
Fiebre	5	
Oliguria (100–500 ml/día)	10	0.7
Anuria (menos de 100 ml/día)	5	
Hematuria macroscópica	14	0.6
Edemas	11	0.5
Hipertensión arterial (> 140/90)	13	0.6
Síntomas articulares	2	

**CUADRO IV**  
Signos humorales

	n	Fracción
<b>Insuficiencia renal (disminución del filtrado glomerular)</b>	22	1
<b>Creatinina plasmática:</b>		
entre 3 y 6 mg/dl	13	0.6
mayor de 6 mg/dl	9	0.4
<b>Hematuria microscópica</b>	22	1
<b>Proteinuria:</b>		
mayor de 0.5 g/día	22	1
nefrótica (> de 3.5 g/d)	12	0.55
<b>Albúmina plasmática menor de 3 g/d</b>	7 (en 8 prot. nefróticas)	
<b>Hematocrito:</b>		
36 a 33%	5/20	0.25
menor de 33%	15/20	0.75
<b>VES acelerada</b>	13/13	
mayor de 100 mm	8/13	
<b>CH50 menor de 50</b>	8/12	
<b>ECOGRAFIA RENAL</b>		
<b>Tamaño renal normal</b>	17 en 17	

La hipertensión arterial no es un signo habitual de esta nefritis, se halla entre 10 y 20% de los casos y cuando aparece es leve o moderado. Nuestra experiencia nos demostró hipertensión (más de 140/90 mmHg) en más de la mitad de los casos: presión diastólica entre 90–110 (8 casos) y mayor de 110 (5 casos); debe destacarse empero que en 10 pacientes la hipertensión se encontró cuando ya tenían una insuficiencia renal severa (creatininemia superior a 6 mg/dl) u oligoanuria. En estas condiciones la retención de sal y agua introduce un factor de elevación de la presión arterial. Los edemas fueron leves o moderados en la mitad de los casos. Su origen es atribuible al balance hidrosalino positivo o a la magnitud nefrótica de la proteinuria en algunos pacientes.

Los signos humorales de la presentación clínica se muestran en el Cuadro IV.

Se destaca que en el momento de la consulta 9 pacientes tenían una disminución severa del filtrado glomerular, con valores de creatinina plasmática superiores a 6 mg/dl. En los primeros tres meses del curso de la nefritis 18 pacientes ya estaban en uremia (82%) y debieron ser tratados con diálisis. Esto coincide con lo descrito en las GNRP idiopáticas, de las que más de 85% necesitan diálisis en los primeros 6 meses (Glasscock)(8).

De nuestras 8 GNRP idiopáticas 7 se encontraron en esta situación.

Hematuria microscópica y proteinuria se hallan siempre en el examen de orina, así como cilindros hialinos, granulosos y a menudo hemáticos (los que certifican la procedencia glomerular de la hematuria). La confirmación de esto puede obtenerse con la observación de dismorfismo eritrocítico mediante la microscopía con contraste de fase. La proteinuria de magnitud nefrótica, mayor de 3.5 g/día, se halla entre 10 y 30% de los pacientes en distintas series, nosotros la encontramos en algo más de la mitad de los casos, lo que podría explicarse por la prevalencia de otras glomerulonefritis proliferativas (8 intracapilares, 2 membrano proliferativas). La pérdida urinaria de proteínas ocasionó hipoalbuminemia en 7 de los 8 pacientes nefróticos, en los que se obtuvo este dato. La anemia normocítica y normocrónica fue constante (20 hallazgos en 20 casos) con hematocritos inferiores a 33% en las 3/4 partes de los pacientes. Esta frecuencia, que no se ve en otras glomerulopatías salvo el síndrome urémico hemolítico, justifica la integración de la anemia al síndrome que define las GNRP (OMS). Sus causas más importantes son la uremización del medio interno y la falla renal endocrína (eritropoyetina). Cuando el descenso del he-

**CUADRO V**  
**Patologías con falla renal rápidamente progresiva**

- Hipertensión arterial maligna
- Esclerosis sistémica
- Síndrome urémico hemolítico
- Insuficiencia renal pos parto
- Nefritis intersticial inmunoalérgica

matocrito es desproporcionadamente mayor que la disminución del filtrado glomerular suele encontrarse una enfermedad sistémica causante de la nefritis. El aumento de la velocidad de eritrosedimentación también es constante, causada en parte por la anemia. Los 8 casos con valores mayores de 100 mm se vincularon con enfermedades sistémicas o con síndrome nefrótico; en los 8 pacientes con síndrome nefrótico en los que se tuvo el dato de VES ésta excedió 90 mm. La disminución del complemento se observó en las glomerulonefritis membrano proliferativas y en glomerulonefritis proliferativas intracapilares pos infecciosas.

### Relaciones clínico-histopatológicas

El síndrome de GNRP puede ser simulado por algunas nefropatías vasculares o intersticiales que comienzan con anemia, a menudo hematuria, y con deterioro rápido de la función renal (Cuadro V).

La diferencia con las GNRP se basa en sus particularidades clínicas: carácter de la hipertensión, hemólisis, signos sistémicos, antecedentes y, si se hace la biopsia renal, por la inexistencia de proliferación extracapilar con el hallazgo en cambio de las patologías vasculares o intersticiales propias.

Las semilunas, su extensión y caracteres, y el tipo de glomerulonefritis se diagnostican exclusivamente por medio de la biopsia de riñón. Pero algunas formas clínicas de la presentación pueden anunciar entidades y tipos histopatológicos.

Las modificaciones de la diuresis se relacionan con el número de semilunas. La anuria o la oliguria son casi constantes cuando las semilunas toman 100% de los glomérulos. La oliguria es más frecuente en los casos con más de 70% de semilunas. Se ha observado que la oliguria que inicia la enfermedad anuncia una GN proliferativa intracapilar con más probabilidad que si la oliguria es tardía, consecuente a la uremia instalada. Esto no se observa en nuestra serie, donde de las 10 GNRP asociadas a otra GN (intracapilar, membrano proliferativa) 6 no tuvieron oliguria al comienzo; la oligoanuria estuvo, en cambio, al inicio de las 8 GNRP idiopáticas (Cuadro VI).

El síndrome nefrótico con hipertensión arterial hace presumir una GN primaria o una GNRP idiopática tipo II, que son producidas por inmunocomplejos, y aleja las posibilidades de angeitis o de GNRP idiopática tipo III (sin

inmunodepósitos) o tipo I (con anticuerpos antimembrana basal).

Según Neild (7) un comienzo con síndrome nefrótico agudo, hipertensión leve y proteinuria nefrótica puede corresponder a una GNRP proliferativa intra y extracapilar en más de 50% de los casos; en cambio la instalación insidiosa de síntomas «constitucionales» y urémicos progresivos acompaña a GNRP proliferativas, con necrosis del glóbulo y a menudo con angeitis.

El antecedente infeccioso suele asociarse con la proliferación intracapilar y la hematuria macroscópica recurrente con la nefropatía por depósitos de IgA o la GN membrano proliferativa.

Algunos signos extrarrenales tienen gran fuerza diagnóstica: las hemoptisis, cuando no se deben a una neumonía aguda coincidente ni a embolia, sugieren un síndrome de Goodpasture o una GNRP idiopática tipo III (sin depósitos), también pueden encontrarse en la vasculitis de Wegener y el lupus eritematoso sistémico. La patología destructiva del tracto respiratorio alto es típica de la granulomatosis de Wegener. Los signos cutáneos articulares y severos orientan al lupus.

### Evolución

Al fin del primer año 12 de los 22 pacientes (55%) tenían una función renal suficiente y se mantenían sin diálisis, a los 24 meses 4 de 17 pacientes (24%) persistían en esa situación (Figura 4). Esto coincide con los porcentajes de sobrevida de la función renal observados al año (51%) y al cabo del segundo (25%), en 187 pacientes de un conjunto de 5 series (Sonsino 1972) (9), Whithworth 1976 (6), Beine 1977 (20), Morrin 1978 (21), Neild 1983 (7). De nuestros 22 pacientes 16 han perdido totalmente la función renal, 1 aparece curado a los 30 meses de su curso y los otros 5 conservan filtrados glomerulares variables y suficientes, pero con lapsos de evolución menores: entre 12 y 21 meses (Figura 4).

Las formas que toma la progresión de la nefritis son distintas a partir de la disminución funcional del comienzo. De los 18 pacientes que empezaron con diálisis (82% de formas graves de entrada) 10 quedaron en plan de diálisis crónica mientras los otros 8 recuperaron la función renal en grado desigual; de ellos 5 sostienen esa mejoría en el curso del segundo año y los 3 restantes han recaído en insuficiencia extrema y diálisis en lapsos mayores: 24, 30 y 45 meses. El comienzo con uremia puede deberse al alto porcentaje de glomérulos obstruidos por semilunas, o una alta proporción de semilunas circunferenciales (con igual efecto); también puede haber necrosis tubular aguda secundaria a la isquemia nefronal.

La recuperación del filtrado se vincularía a una baja presencia de semilunas fibrosas (irreversibles) o a la mejoría del daño túbulo intersticial. De los 10 pacientes que no salieron espontáneamente de la uremia, 7 tenían más de 90% de los glomérulos con semilunas entre fibrosas y fibrocelulares, mientras que en los 8 recuperados, 5 tenían menos de 75% de semilunas, algunas celulares puras.

La marcha ulterior a la insuficiencia renal total se relaciona

**CUADRO VI**  
Inicio y evolución clínica de la glomerulonefritis rápidamente progresiva  
(n=22)

Sexo		Edad	Anuria	SL%	Tipo (x)	Inicio	Evolución
IDIOPATICA							
E.V.	F	66	+	90	FC	IR grave	HDC desde inicio
E.E.	M	63	+	100	F	IR grave	HDC desde inicio
P.H.	F	66	+	100	FC	IR grave	HDC desde inicio
P.G.	M	69	+	85		IR grave	HDC desde inicio
R.C.	M	21	+	75	FC	IR grave	Salida HD–Regreso HDC
M.M	F	30	+	65	FC	IR grave	Salida HD–Regreso HDC
W.R.	M	14	+	100	FC	IR grave	Salida HD–Regreso HDC
E.A.	M	16	+	70	C–FC	IR moderada	No HD–mejoría
CON PROLIFERACION INTRACAPILAR							
R.S.	F	60	+	65	F–FC	IR grave	HDC desde inicio
X.X.	M	15	+	65		IR grave	HDC desde inicio
J.G.	M	33	NO	100	F–FC	IR grave	HDC desde inicio
J.G.	M	70	+	100	FC	IR grave	HDC desde inicio
N.R.	M	10	+	65	C	IR grave	Salida HD–Regreso HDC
C.A.	F	53	NO	100	FC	IR grave	Salida HD–Regreso HDC
J.F.	M	41	NO	65	C–FC	IR grave	Salida HD–Regreso HDC
S.P.	F	55	NO	70	FC	IR moderada	Lento a HDC
G.N. MEMBRANO PROLIFERATIVA							
M.O.	M	27	NO	100	F	IR moderada	Lento a HDC
A.C.	F	18	NO	100	FC	IR moderada	Lento a HDC
CON ANGEITIS							
V.L.	F	52	+	100	FC	IR grave	HDC desde inicio
J.A.	M	43	NO	100	FC–C	IR grave	HDC desde inicio
C.	M	38	+	100	FC	IR grave	Salida de HD
SINDROME DE GOODPASTURE							
R.P.	M	44	+	50	F	IR grave	Salida de HD

FC = SL fibrocelular; H.D = hemodiálisis; HDC = hemodiálisis crónica; F = fibrosa; C = celular.

con la progresión a la esclerosis glomerular e intersticial (la fibrosis intersticial que ocupa más de 30% del espacio conduce a la falla renal irreversible), cuando hay hipertensión arterial persistente se acentúa la esclerosis en las nefronas remanentes y esto contribuye a la progresión.

La evolución en los 8 casos con GNRP idiopática no difiere de la de los 8 asociados a GN proliferativa intracapilar:

en ambos grupos hay 7 urémicos desde el inicio, de los que 3 se recuperan (algunos recaen a posteriori). Pero en series más grandes se encuentran diferencias; la GNRP con proliferación intracapilar, habitualmente posinfecciosa, puede mejorar su filtrado hasta en 50% de los casos, en contraste con 20% de mejoría en las formas idiopáticas.

CUADRO VII

PRESENTACION	EVOLUCION	
	PEOR	MEJOR
Diuresis	Oliguria-Anuria	Diuresis conservada
Función Renal	I.R. severa inicial	
Extensión de las SL	>80%	50-80%
Patología capilar glomerular	Necrosis del ovillo GN membrano proliferativa GN IgA	Proliferación intracapilar
Depósitos	con Anticuerpos	sin Depósitos
Patología túbulo intersticial	Fibrosis intersticial Atrofia tubular	

De los otros tipos histológicos, los dos casos de GNRP asociada a membrano proliferativa tuvieron una evolución más lenta y llegaron a la diálisis en el segundo año; forman, con un tercer caso (intracapilar) un subgrupo que evoca el curso prolongado descrito por Baldwin (22), en ciertos casos de GNRP con semilunas. Allí se describe un comienzo progresivo con hematuria, hipertensión arterial y síndrome nefrótico, diuresis mantenida y llegada a la uremia en meses o años. Finalmente nuestros 3 casos con angeitis debutaron con uremia y 2 quedaron en falla renal extrema.

### Pronóstico

Algunos hechos de la presentación de estas nefritis parecen tener relación e influir en la evolución. La edad del paciente, el comienzo con oligoanuria o no, la rapidez de llegada a la insuficiencia renal extrema, la extensión de las semilunas, son algunos factores que pesan en las probabilidades de conservar la función renal o necesitar de diálisis en períodos de 1 a 2 años. En el Cuadro VII se resumen hechos clínicos y anatomo patológicos relativos al pronóstico.

La presentación con oligoanuria anuncia una evolución

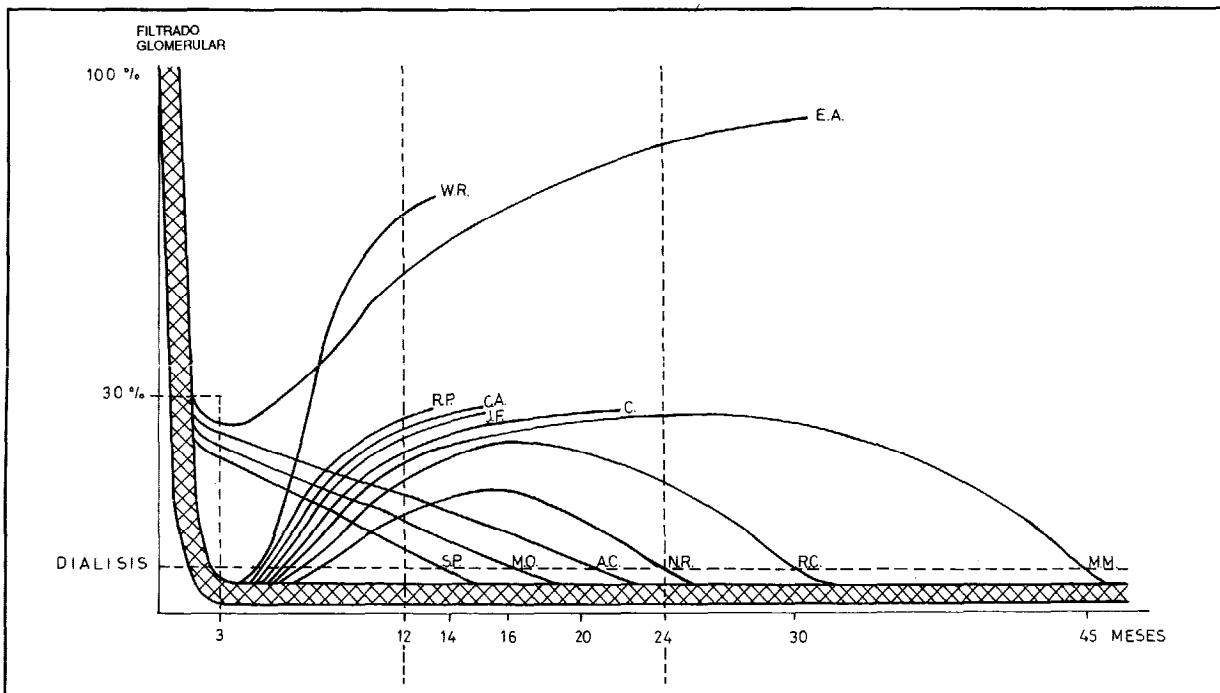


Figura 4. Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Evolución de los 22 casos.

significativamente peor. De los pacientes oligoanúricos al comienzo, más de 70% han perdido la función renal al cabo del primer año. En nuestra serie, de los 15 casos con esa presentación, 8 (53%) estaban en diálisis crónica a los 12 meses. A la recíproca, la conservación de la diuresis señala mejor pronóstico: 78% conservan la función renal al año, en nuestra casuística son 5 de 7 pacientes (71%).

El mecanismo de la oliguria importa en el pronóstico; cuando su causa es el alto porcentaje de semilunas, si éstas son celulares o se asocian con proliferación intracapilar (condiciones mejorables) existen posibilidades de recuperación. En cambio, las necrosis extensas del ovillo capilar, aun con bajo porcentaje de semilunas, ocasionan oliguria o anuria con pocas probabilidades de mejoría. La oliguria que se desarrolla acompañando la progresión de la insuficiencia renal y que depende de la pérdida progresiva de nefronas determina la irreversibilidad de la nefritis.

La histología aporta datos decisivos al pronóstico. Cuando todos los glomérulos visibles en la muestra biopsica están ocupados por semilunas las chances de mejoría funcional son muy pocas: 15% en un grupo de 66 pacientes con 100% de semilunas (Figura 5). Otros grupos de pacientes con menores porcentajes de semilunas tienen más casos mejorados, hasta de 56% cuando las semilunas no afectan más de 60% de los glomérulos.

Otras patologías: de los vasos, glomérulos o túbulos intersticiales modifican este pronóstico. Como se dijo, la asociación con una proliferación intracapilar puede anunciar la recuperación en casi 50% de los casos, contra 30% cuando sólo hay semilunas. Esto se ha explicado porque

estas nefritis serían a menudo pos infecciosas y la proliferación intracapilar (mejorable) favorecería formaciones menos compactas de semilunas. La necrosis del ovillo glomerular, en el otro extremo, es de mal pronóstico: puede observarse en GNRP idiopáticas o asociadas a las angitis, sobre todo la forma microscópica de la panarteritis. La presencia de anticuerpos antimembrana basal coincide con muy bajas probabilidades de recuperación; la causa puede ser la persistencia de los anticuerpos circulantes que prolongan la agresión inmunológica. En los casos sin depósitos y posiblemente en los que tienen inmunocomplejos, hay mejores chances de recuperación.

La gravedad de la insuficiencia renal desde el comienzo influye negativamente en la mejoría. El tratamiento iniciado cuando la creatinina plasmática es menor de 6.5 mg/dl consigue mejores resultados que con valores más altos; esto se observó particularmente en los casos producidos por anticuerpos (GNRP idiopática tipo I, síndrome de Goodpasture) tratados con plasmaféresis.

En nuestra casuística encontramos que la edad de los pacientes (menos de 45 años) y el comienzo sin uremia, se asociaron significativamente con una mejor expectativa de conservación de la función renal al año ( $p<0.05$ ). Los porcentajes bajos de semilunas (entre 50 y 80%), vinculados a buen pronóstico, estuvieron en el límite de la significación estadística, lo que es atribuible a la limitación de casos.

En 1983 Heaf (23) encontró que con un porcentaje de semilunas superior a 80% o con el comienzo con oligoanuria, se duplicaban las chances de quedar en falla renal extrema y que la asociación de ambos signos multiplicaba

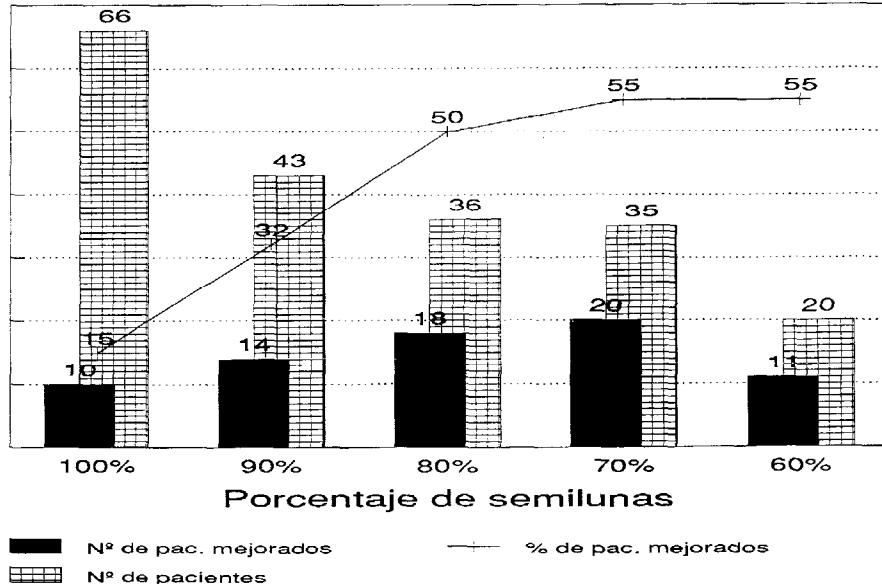


Figura 5. Mejoría de la función renal en relación al porcentaje de semilunas.

por 4 ese riesgo. Cuando ello se producía en GNRP idiopática o en el síndrome de Goodpasture (que llamó «etiologías malignas») la probabilidad de uremia definitiva se multiplicaba por 9.

## Tratamiento

Algunos hechos de la patogenia de las GNRP han dado bases teóricas para la terapéutica con diversos esquemas de tratamiento. Los glucocorticoides, los medicamentos citotóxicos o su asociación suprimen las reacciones de hiperinmunidad, la inmunosupresión lograda predominantemente en los linfocitos T tendería al reequilibrio de este sistema y suprimiría el mecanismo de estas nefritis. La modulación inmunológica es útil para el tratamiento del lupus eritematoso y el síndrome de Wegener, algo menos exitoso en las GNRP idiopáticas.

Las acciones de la fibrina, fibrinógeno y antígenos relacionados promotores de la proliferación extracapilar justifican el uso de anticoagulantes y derivados cumarínicos. Mediante plasmaféresis se logra extraer anticuerpos antimembrana basal circulantes; el uso simultáneo de inmunsupresores impediría su neoformación. Accesorialmente la remoción de inmunocomplejos estimularía la actividad disminuida de los linfocitos B y T.

Desde 1965 existen referencias aisladas de mejoría de la GNRP con glucocorticoides por vía oral, con mostazas nitrogenadas, suero antilinfocítico, anticoagulantes; más recientemente con las perfusiones de macrodosis de corticosteroides o la plasmaféresis.

Diferentes grupos, entre ellos Couer (24), reconocieron la inutilidad del uso aislado de glucocorticoides o de agentes citotóxicos en la GNRP idiopática. En cambio la asociación prednisona con ciclofosfamida o azathioprina obtiene mejores resultados, aunque variables. Priscilla Kincaid-Smith (25) informó mejoría con el uso del «cocktail» de corticosteroides, citotóxicos, heparina y dipyridamol. Con igual asociación Cameron (26), obtuvo 73% de recuperación de la función renal a los 6 meses, contra 38% en los casos no tratados o tratados sólo con corticosteroides.

Este plan tiene el riesgo de accidentes hemorrágicos o sepsis. La plasmaféresis obtiene la recuperación funcional y la estabilización del filtrado glomerular en 50% de los pacientes con síndrome de Goodpasture o con GNRP idiopática por anticuerpos antimembrana basal, mientras que la historia natural de estas afecciones enseña una recuperación espontánea sólo en 10 a 15% de los casos. La plasmaféresis también puede ser útil en nefritis mediadas por inmunocomplejos, pero es ineficaz en los casos sin inmunodepósito. La técnica requiere una controlada reposición hidroelectrolítica, sus riesgos son la infección por gérmenes oportunistas y la hemorragia, que son favorecidas por la expoliación de componentes del complemento y de factores de la coagulación.

Desde 1976 se utilizan con éxito las perfusiones de macrodosis de glucocorticoides o «pulsos» de metilprednisolona. En GNRP con altos porcentajes de semilunas se logran recuperaciones del filtrado aún en pacientes oligoanuricos o ya en diálisis. Estos resultados se han observado en GNRP idiopáticas o asociadas a otras

glomerulopatías o angeitis. Se usan dosis de 30 mg/kg de peso corporal, hasta un máximo de 3 g, en infusión intravenosa en 20 minutos; se repiten cada 48 horas, 3 veces. En nuestro medio hemos empleado metilprednisolona 1 g por igual vía cada día durante 5 o 7 días. Los efectos de esta dosis de ataque deben sostenerse con prednisona (1 mg/kg de peso, por día, vía oral) mantenida durante 2 a 4 semanas y luego disminuida progresivamente hasta cumplir 3 a 6 meses de tratamiento. La respuesta se considera favorable cuando desciende la creatinina plasmática en las 4 o 6 primeras semanas. La duración del tratamiento se justifica por el carácter auto-limitado de los factores inmunopatogénicos, particularmente en las GNRP idiopáticas por inmunocomplejos. La acción terapéutica se ejerce en el brazo celular de la reacción inmune, con descenso del número de mononucleares y regresión de las semilunas celulares; esto produce disminución de la proteinuria y aumento del filtrado glomerular.

Las mejorías obtenidas con plasmaféresis o con pulsos de metilprednisolona se consolidan prosiguiendo el tratamiento con glucocorticoides o, probablemente mejor, con la asociación de corticosteroides y citotóxicos (prednisona 30 mg y azathioprina 1 mg/kg. de peso con o sin ciclofosfamida 3 mg/kg de peso). El comienzo temprano del tratamiento y la presión arterial normal tienen gran importancia para un resultado favorable, así como la inexistencia o bajo número de semilunas fibrosas y de daño crónico túbulos intersticial.

Estos tratamientos han mejorado el pronóstico en comparación con los resultados de 20 años atrás. De un conjunto de 350 pacientes (30 series), los casos de GNRP no producidas por anticuerpos y tratadas con pulsos de metilprednisolona, lograron la mejoría en 71%, a veces con función renal estable por años. Esto superó lo obtenido con plasmaféresis (63%) o anticoagulantes (34%).

En nuestras series la evolución de los pacientes tratados se muestra en la figura 4. Siete recibieron prednisona y fármacos citotóxicos, en tres casos a continuación de pulsos de metilprednisolona. Estos tres (dos sin uremia inicial) conservaban la función renal al año. Uno aparece curado a los 30 meses y los otros dos han regresado a diálisis a los 16 y 30 meses.

## Résumé

C'est une glomérulonéphrite proliférative extracapillaire à déclinaison rapide du filtrage glomérulaire, qu'on peut observer comme entité idiopathique (avec des anticorps anti-membrane basale, ou avec (ou sans) immunocomplexes, ou bien qui peut s'installer à une autre glomérulopathie ( primaire ou maladie systémique). Le syndrome néphritique n'est pas fréquent. Sa présentation clinique inclut d'habitude oligurie ou anurie, hématurie et protéinurie, et anémie.

La gravité est en rapport avec le pourcentage et extension des semi-lunes glomérulaires. Quelques-uns récupèrent spontanément le filtre glomérulaire (partiellement ou totalement, définitivement ou de façon transitoire), ce qui dépend du type de semi-lune (cellulaire ou fibreuse) du

*dommage du tubule interstitiel associé et d'autres facteurs.*

*Le diagnostic précoce de cette néphrite, par biopsie rénale, fait possible un traitement à corticoïdes et médicaments cytotoxiques, efficace à un grand pourcentage des cas.*

## Summary

*We are dealing with an extracapillary proliferative glomerulonephritis with rapid decline of the glomerular filtrate which is observable as an idiopathic entity (related to basal antimembrane antibodies either with or without immunocomplexes) or to be set in within another glomerulopathy (primary or of a systemic disease). Its clinico-humoral presentation usually includes oliguria or anuria, hematuria and proteinuria, and anemia; the nephritic syndrome is infrequent.*

*The severity of the renal failure is related with the rate and extension of the glomerular semimoons. A number of cases recovers the glomerular filtrate, spontaneously, partially or totally, definitively or temporarily, a factor which may be related with the type of semimoon (cellular or fibrous), the associated tubulo-interstitial damage and other factors.*

*The early diagnosis of this nephritis, by renal biopsy, enables treatment with corticosteroids and cytotoxic drugs, which proves effective in a high percentage of cases.*

## Bibliografia

1. Langhans T. Über die veränderungen der glomeruli bei der nephritis nebst einigen bemerkungen über die entscheidung der fibrinzyylinder. Arch Pathol Klin Med 1879; 76:85.
2. Volhard F, Fahr T. Die Brighsche nierenkrankheit. Berlin: Springer, 1914.
3. Ellis A. Natural history of Bright's disease: Clinical, histological and experimental observations. Lancet 1942; 1:1.
4. Bolton WK, Couser WG. Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. Am J Med 1979; 66:495.
5. Stillman MM, Bolton WK, Sturgell BC, Schmitt GW, Couser WG. Crescentic Glomerulonephritis without immune deposits: clinicopathologic features. Kidney Int 1979; 15:184-95.
6. Whitworth JA, Morel-Maroger L, Mignon F et al. The significance of extracapillary proliferation: Clinicopathological review of 60 patients. Nephron 1976; 16:1.
7. Neild GH, Cameron JS, Ogg CS et al. Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive glomerular crescent formation. Q J Med 1983; 207:395-416.
8. Glasscock RJ, Adler SS, Ward HJ, Cohen AH. Rapidly progressive glomerulonephritis. In: The Kidney 3<sup>rd</sup> ed Philadelphia: WB Saunders, 1986: 939-45.
9. Atkins RC, Thompson NM. Rapidly progressive glomerulonephritis. In: Schrier RW, Gottschalk CW. Diseases of the Kidney 4<sup>th</sup> ed. Boston: Little Brown, 1988: 1903-21
10. Bacani RA, Velasquez F, Kanter A et al. Rapidly progressive (nonstreptococcal) glomerulonephritis. Ann Intern Med 1968; 69:463.
11. Hamburger J. Les Glomerulo-néphrites Malignes. In: Entretiens de Bichat, Paris; Expansion, 1956; (Vol I).
12. Berlyne GM, Baker SB de C. Acute anuric glomerulonephritis. Q J Med 1964; 33:105.
13. Rocklin R, Lewis E, David J. In vitro evidence for cellular hypersensitivity to glomerular basement membrane antigens in human glomerulonephritis. N Engl J Med 1970; 283:497.
14. Spargo BH, Seymour AE, Ordonez NG. Renal Biopsy Pathology with Diagnostic and Therapeutic Implications. New York: Wiley, 1980: 177.
15. Clarke BE, Ham KN, Tange JD et al. Macrophages and glomerular crescent formation. Studies with rat nephrotoxic nephritis. Pathology 1983; 15:75.
16. Boucher A, Droz D, Adafer E, Noel LH. Relationship between the integrity of Bowman's capsule and the composition of cellular crescents in human crescentic glomerulonephritis. Lab Invest 1987; 56:526.
17. Min KW, Gyorkey F, Gyorkey P et al. The morphogenesis of glomerular crescents in rapidly progressive glomerulonephritis. Kidney Int 1974; 5:47.
18. Striker GE, Atkins RC. Monoclonal Antibodies as probes of Normal and Abnormal Renal Structure. In: RR Robinson. Proceedings of the Xth International Society of Nephrology. New York: Springer-Verlag, 1984:575.
19. Sonsino E, Nabarra B, Kazatchkine M et al. Extracapillary Proliferative Glomerulonephritis, So-Called Malignant Glomerulonephritis. In J Hamburger J Crosnier and MH Maxwell (eds.). Advances in Nephrology. Chicago: Year Book; 1972:121.
20. Beirne GJ, Wagnild JP, Zimmerman SW et al. Idiopathic crescentic glomerulonephritis. Medicine (Baltimore) 1977; 56:349.
21. Morrin PAF, Hinglais N, Nabarra B et al. Rapidly progressive glomerulonephritis: A clinical and pathologic study. Am J Med 1978; 65:446.
22. Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, Gluck M, Spinowitz B. The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 1987; 31:790-4.
23. Heaf JG, Jorgensen F, Nielsen LP. Treatment and prognosis of extracapillary glomerulonephritis. Nephron 1983; 35:217-24.
24. Couser WG. Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. Am J Nephrol 1982; 2:57-9.
25. Kincaid-Smith P, Saker B, Fairley K. Anticoagulants in «irreversible» acute renal failure. Lancet 1968; 2:1360.
26. Cameron J, Gill D, Turner D et al. Combined immunosuppression and anticoagulation in rapidly progressive glomerulonephritis. Lancet 1975; 2:923.