

Glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa. Caso pediátrico

Postinfectious rapidly progressive glomerulonephritis in a pediatric patient

Dra. Itziar Serrano Viñuales^a, Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza^b, Dra. Yolanda Romero Salas^b, Dra. Alicia Montaner Ramón^a y Dra. M. Luisa Justa Roldán^b

RESUMEN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa es rara en la infancia, con una prevalencia estimada del 1-3 %. La mayoría debuta como insuficiencia renal aguda y su tratamiento se basa en el uso de corticoides y ciclofosfamida. Si se realiza diagnóstico precoz, el 70% presenta una recuperación temprana de la función renal. En los últimos años, se han descrito "glomerulopatías por C3", que presentan características que se superponen. Son útiles, en el diagnóstico diferencial, la inmunofluorescencia y la determinación del factor nefrítico. Se presenta un varón de 4 años que acude por fiebre y cuadro respiratorio. Se observa microhematuria, proteinuria, descenso de filtrado glomerular y descenso de C3, y se sospecha glomerulonefritis aguda. Se realiza una biopsia, cuya microscopía óptica muestra la presencia de semilunas epiteliales, y la electrónica, depósitos subepiteliales en forma de joroba, por lo que se diagnostica glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa.

Palabras clave: glomerulonefritis rápidamente progresiva, posinfecciosa, corticoides, inmunosupresores, pediatría.

ABSTRACT

Postinfectious glomerulonephritis is rarely presented as rapidly progressive glomerulonephritis in children; the prevalence is approximately 1-3 %. Most children have acute onset of renal failure; initial treatment involves corticosteroids and immunosuppressive therapy. Early diagnosis improves prognosis. In recent years, an entity known as "C3 glomerulopathies" has been described, presenting characteristics that overlap. In the differential diagnosis, the immunofluorescence and the determination of the nephritic factor are useful. We report a 4-year-old boy with fever, respiratory symptoms and hyporexia. Microhematuria, proteinuria, decline in glomerular filtration and depressed C3 were found. Acute glomerulonephritis was suspected.

Renal biopsy showed crescent formation, immunofluorescence staining for C3 and subepithelial humps. Therefore, postinfectious glomerulonephritis with crescent formations was diagnosed.

Key words: rapidly progressive glomerulonephritis, postinfectious, corticoids, immunosuppressive agents, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e363>

Cómo citar: Serrano Viñuales I, Ruiz del Olmo Izuzquiza I, Romero Salas Y, Montaner Ramón A, Justa Roldán ML. Glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa. Caso pediátrico. Arch Argent Pediatr 2019;117(4):e363-e367.

INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es un síndrome clínico secundario a una grave agresión glomerular, caracterizado por un deterioro agudo del filtrado glomerular (FG) con la presencia de nefritis aguda y, con frecuencia, proteinuria. Constituye la forma más grave de evolución de cualquier glomerulopatía. Es infrecuente en la edad pediátrica, y varía su prevalencia en función de las series (el 1-3 %).¹ Su diagnóstico se realiza por biopsia; es patognomónico el hallazgo histopatológico de semilunas (proliferación extracapilar secundaria a la ruptura de la membrana basal glomerular –MBG– con paso de fibrina y monocitos al espacio de Bowman). Se clasifica en tres tipos, en función de la inmunofluorescencia:²

- *Tipo I:* Depósitos lineales de anticuerpos anti-MBG.
- *Tipo II:* Depósitos de inmunocomplejos. Presentan varias etiologías: infecciones, enfermedades sistémicas, asociada a glomerulonefritis primarias e idiopática.
- *Tipo III o pauciinmune:* No existe depósito. Se presenta en casos con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies; ANCA*, por sus siglas en inglés) o idiopática (infrecuente, < 5 %).

La tipo II es la más habitual. La etiología posinfecciosa es la causa más frecuente de GNRP en la edad pediátrica; constituye el 1-3 % de las

a. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza). España.

b. Unidad de Nefrología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza). España.

Correspondencia:

Dra. Itziar Serrano Viñuales: iserranov@salud.aragon.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-1-2018

Aceptado: 14-1-2019

GNRP. En cuanto a las pruebas complementarias, se realizará el estudio inmunológico (C3, C4, inmunoglobulinas totales, ANA, ANCA, anti-MBG), el estudio de inmunocomplejos circulantes (C3NeF) y estudios microbiológicos (hemocultivo, antiestreptolisina O –ASLO–, cultivo faríngeo para *S. pyogenes*).

El tratamiento se basa en el soporte de la insuficiencia renal aguda y en el tratamiento con corticoides e inmunosupresores. Se divide en dos fases:^{3,4}

- Fase de inducción: corticoides + ciclofosfamida.
- Fase de mantenimiento: indicada en GNRP asociadas a ANCA y tipo II.

Duración: Al menos, 18 meses. Fármacos más usados: azatioprina, micofenolato, ciclosporina y metotrexato.

Su pronóstico se basa en el número y el tamaño de las semilunas observadas y la gravedad de la insuficiencia renal al momento del diagnóstico.

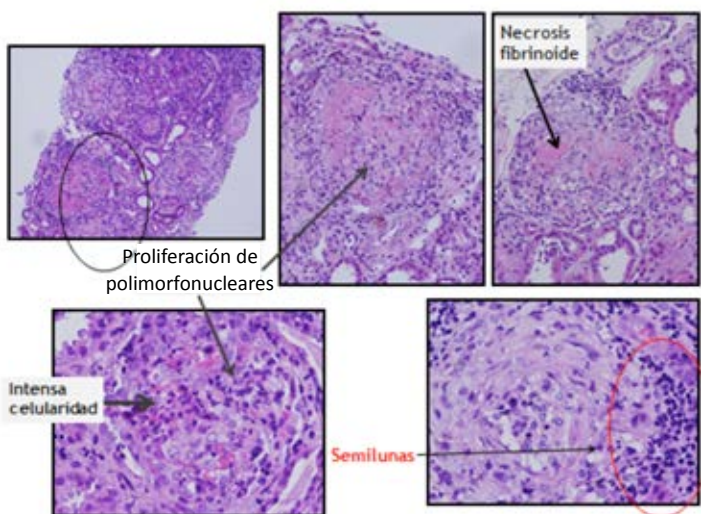
El retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento implica una mala evolución con falla renal avanzada y mala respuesta al tratamiento.⁴

CASO CLÍNICO

Varón de 4 años sin antecedentes de interés que había presentado fiebre en la última semana, en el contexto de un cuadro respiratorio y decaimiento. Al momento de la exploración física, se destacaba la presencia de mucosas secas y subcrepitanes en la base derecha del pulmón ante la auscultación con radiografía de tórax sugestiva de neumonía basal derecha,

presión arterial normal, sin edemas ni otras alteraciones. Ante la sospecha de neumonía y deshidratación, se decidió la hospitalización para fluidoterapia y antibioterapia intravenosa. Al ingresar, se destacaba la elevación de creatinina de 1,56 mg/dl (0,3-0,7 mg/dl) y urea de 128 mg/dl (5-18 mg/dl). En el sedimento de orina, presentaba microhematuria y proteinuria (cociente albúmina/creatinina: 5; normalidad: < 0,2); en el conteo de Addis, se observaban cilindros (granulosos, eritrocitarios y algunos céreos), así como unos hematíes totales (2560/mm³), de los que un 40 % eran anormales. A las 24 horas, mantenía el filtrado glomerular estimado (FGE) de 28,9 ml/min/1,73 m² (media ± desvío estándar –DE–: 114,1 ± 18,6 ml/min/1,73 m²). Se constató el descenso de C3 (16 mg/dl; 79-152 mg/dl) con C4 normal (19 mg/dl; 16-38 mg/dl). Con estos datos, se sospechó glomerulonefritis aguda y se realizó el manejo conservador con restricción hidrosalina. Posteriormente, presentó empeoramiento clínico con elevación de tensión arterial (TA > p90), oliguria y edemas, a la vez que, en la analítica, se destacaron creatinina de 3,22 mg/dl, fósforo de 9,2 mg/dl y potasio de 6 mEq/l, por lo que, a la espera del estudio de autoinmunidad y C3 nefrítico (C3Nef), se decidió iniciar el tratamiento con pulsos endovenosos de metilprednisolona y se realizó una biopsia renal. Se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales: glomerulonefritis pauciinmune, glomerulopatía C3, nefropatía lúpica y glomerulonefritis posinfecciosa.

FIGURA 1. Imagen de microscopía óptica que muestra semilunas con presencia de intensa celularidad y necrosis fibrinoide



La microscopía óptica mostró gran afectación glomerular con proliferación endocapilar con neutrófilos y necrosis fibrinoide, y proliferación extracapilar con semilunas epiteliales, compatible con GNRP (*Figura 1*). La inmunofluorescencia se informó, inicialmente, como negativa, lo cual haría pensar en GNRP tipo III. Ante la afectación clínica y la escasa respuesta a los pulsos, se inició ciclofosfamida intravenosa. Dada la no correlación clínico-analítica con la anatomía patológica, se decidió revisar de nuevo la inmunofluorescencia que, en esta ocasión, mostró positividad a C3 y fibrina, dudoso C1q e inmunoglobulina A (IgA). La autoinmunidad y C3Nef fueron negativos. En este momento, se recibió el resultado de la microscopía electrónica y se observaron depósitos electrón-densos subepiteliales en forma de joroba (*Figura 2*), lo que apoyó el diagnóstico de glomerulonefritis aguda posinfecciosa. Tras el inicio del tratamiento, el paciente presentó una mejoría clínico-analítica progresiva, y se dio de alta 36 días después con prednisona oral, ciclos de ciclofosfamida endovenosa y enalapril. A los dos meses, presentó TA normal, filtrado estimado de 80 ml/min/1,73 m², creatinina de 0,53 mg/dl y un cociente albúmina/creatinina en orina de 3,5. El C3 se normalizó a las dos semanas y la microhematuria desapareció a los 24 meses del inicio del cuadro. Tras finalizar la ciclofosfamida, recibió un tratamiento de mantenimiento con micofenolato, concluido a los 24 meses del inicio del cuadro. En la actualidad, permanece estable

clínicamente; en la analítica, mantiene cifras normales de complemento y persiste mínima proteinuria (cociente proteínas/creatinina en orina de 0,1) y microalbuminuria (cociente microalbúmina/creatinina de 76,47 mg/g de Cr), y continúa recibiendo el tratamiento con enalapril (véase la *Tabla 1* con evolución analítica).

DISCUSIÓN

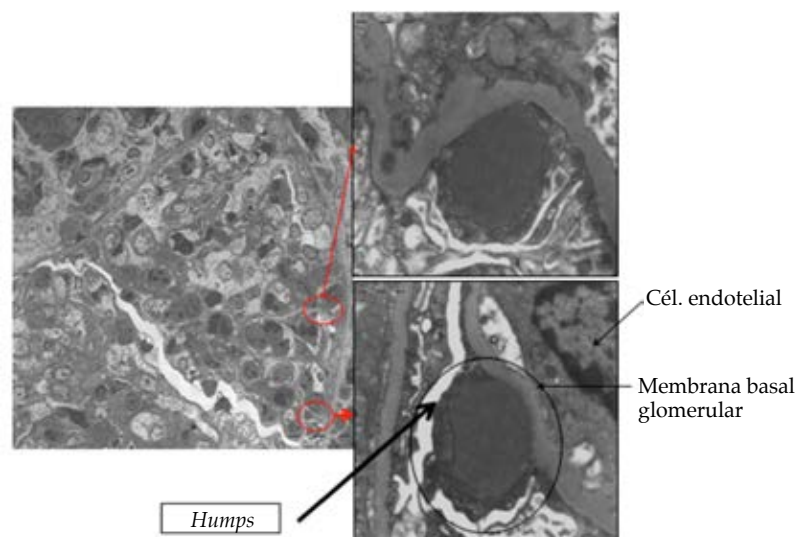
La GNRP se presenta con una desestructuración glomerular. En nuestro paciente, se observó la formación de semilunas.

Suele debutar como un síndrome nefrítico agudo con deterioro del FG. Nuestro caso presentaba una insuficiencia renal aguda con repercusión metabólica, tal como describió Vijayakumar.²

Las pruebas complementarias deben orientarse en función de la clínica. En nuestro caso, se observó un descenso aislado de C3. Esto implicaba una activación de la vía alterna del complemento. El descenso acompañante de C4 obligaba a descartar otras patologías, como nefropatía lúpica o glomerulonefritis membranoproliferativa. Nangaku reflejó la vía de activación.¹⁰

En nuestro caso, tras el primer resultado de la inmunofluorescencia, se orientó hacia una GNRP tipo III. La no correlación clínico-analítica con el resultado hizo replantearse el diagnóstico entre las glomerulopatías con descenso de C3 y revisar de nuevo la inmunofluorescencia.

FIGURA 2. Imagen de microscopía electrónica que muestra la presencia de depósitos subepiteliales en forma de joroba ("humps") característicos de las glomerulonefritis posinfecciosas



La revisión de la inmunofluorescencia muestra depósitos de C3. Coincidiendo con este resultado, se informó de los hallazgos obtenidos en la microscopía electrónica, en la que se observaron depósitos subepiteliales en forma de joroba, dato a favor del diagnóstico de glomerulonefritis posinfecciosa. Este diagnóstico final coincidió con el planteamiento diagnóstico inicial, pues, en primer lugar, era la etiología más frecuente en la edad pediátrica y nuestro paciente, tanto clínica como analíticamente, presentaba hallazgos compatibles.

Es importante diferenciarla de la recién revisada entidad "glomerulopatías por C3",⁷ ya que ciertas características se superponen, se produce una activación de la vía alterna del complemento y, anatomopatológicamente, se define por una inmunofluorescencia con depósito exclusivo de C3. En el tratamiento, se beneficiarían del uso de plasmáferesis o eculizumab. Nuestro caso no cumplió las características exclusivas de la inmunofluorescencia ni las alteraciones analíticas ni la evolución características, que incluían la negatividad del C3NeF. Al-Ghaithi reflejó las principales diferencias en las glomerulopatías posinfecciosas; su diferenciación, en ocasiones, es dificultosa.⁸

En cuanto a la glomerulonefritis aguda posinfecciosa, suele darse en pacientes de 4-14 años con una proporción varón-mujer de 2:1. Existen formas estreptocócicas y no estreptocócicas. En las primeras, suele haber un período de latencia, mientras que, en las segundas, la nefropatía es simultánea a la infección. En nuestro caso, no hubo período de latencia, pues los síntomas respiratorios coincidieron con la alteración renal.

En cuanto a la patogenia, se produce una respuesta inmunológica con activación de la inmunidad humoral y celular con formación de inmunocomplejos *in situ* y activación posterior del complemento, que genera inflamación y daño glomerular.⁹

Aunque el debut más frecuente es el síndrome nefrítico agudo, en ocasiones, aparece como una forma rápidamente progresiva (el 0,5 %).

En cuanto al tratamiento, el uso de corticoides e inmunosupresores quedará restringido a las formas rápidamente progresivas, el síndrome nefrítico, la hipocomplementemia e insuficiencia renal persistente.⁶ Antes, se realizará la biopsia renal. Nuestro paciente presentaba rápido deterioro de la función renal, por lo que se realizó la biopsia y se inició la pauta corticoidea, y recibió el diagnóstico de GNRP en los siguientes días.

Es rara su recurrencia y su pronóstico es excelente, a excepción de los casos con proteinuria que persiste tras la fase aguda y las formas rápidamente progresivas. Jellouli³ ha realizado una revisión en la que muestra que, si el diagnóstico es precoz, el 70 % presenta recuperación temprana de la función renal. Nuestro paciente presentaba gran desestructuración glomerular; sin embargo, tras el tratamiento, tuvo una mejoría clínico-analítica con una evolución favorable. Al momento del alta, estaba clínicamente asintomático, había mejorado su función renal, con normalización de C3, y persistía la microhematuria y proteinuria con disminución progresiva.

Para concluir, cabe destacar que las glomerulonefritis agudas posinfecciosas, rara vez, debutan como formas rápidamente progresivas, por lo que es vital su diagnóstico precoz. Dada la gravedad del cuadro, es preciso diagnosticarlas lo

TABLA 1. Evolución analítica del paciente

	Ingreso	6 días de ingreso	12 días de ingreso	22 días de ingreso	Alta 36 días después	Actualidad 30 meses después
Creatinina (mg/dl)	1,56	3,22	5,03	1,66	0,79	0,39
Fósforo (mg/dl)	6,9	9,2	6,5	5,7	5	4,7
Potasio (mEq/l)	6	5,8	5,6	5	4,5	4,3
FGE (ml/min/1,73 m ²)	28,9	13,2	8,5	28,11	53,84	120
Hemoglobina (g/dl)	11,1	7,6 no cél. atípica	6,8	8,3	9,4	12,2
C3/C4 (mg/dl)	16/19		22/19	41,6/19	100/21,7	12,1/20
Hematuria	microhematuria	microhematuria	microhematuria	microhematuria	microhematuria	no
Proteínas en orina/ creatinina en orina	5	4,5	8	10	3,5	0,1

FGE: Filtrado glomerular estimado.

C3/C4: Complemento 3/ Complemento 4.

antes posible. Se debe realizar la biopsia renal en casos de evolución tórpida. Asimismo, hay que destacar que es importante considerar la clínica en la interpretación anatomopatológica. ■

Agradecimientos

Colaboración del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Miguel Servet, Dr. Jorge Alfaro Torres, en el estudio de la biopsia renal.

REFERENCIAS

1. Yin XL, Zou MS, Zhang Y, Wang J, et al. Twenty-three-year review of disease patterns from renal biopsies: an experience from a pediatric renal center. *J Nephrol*. 2013; 26(4):699-707.
2. Vijayakumar M. Acute and crescentic glomerulonephritis. *Indian J Pediatr*. 2002; 69(12):1071-5.
3. Jellouli M, Maghraoui S, Abidi K, Hammi Y, et al. Profil évolutif de la glomérulonéphrite rapidement progressive post-infectieuse de l'infant. *Nephrol Ther*. 2015; 11(6):487-91.
4. Kanai H, Sawanobori E, Koizumi K, Ohashi R, et al. Pediatric case of crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Clin Nephrol*. 2015; 83(4):243-8.
5. Uchida T, Oda T, Watanabe A, Izumi T, et al. Clinical and histologic resolution of poststreptococcal glomerulonephritis with large subendothelial deposits and kidney failure. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58(1):113-7.
6. Stratta P, Musetti C, Barreca A, Mazzucco G. New trends of an old disease: the acute post infectious glomerulonephritis at the beginning of the new millennium. *J Nephrol*. 2014; 27(3):229-39.
7. Riedl M, Thorner P, Licht C. C3 Glomerulopathy. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32(1):43-57.
8. Al-Ghaithi B, Chanchlani R, Riedl M, Thorner P, et al. C3 Glomerulopathy and post-infectious glomerulonephritis define a disease spectrum. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31(11):2079-86.
9. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(2):165-80.
10. Nangaku M. Complement regulatory proteins in glomerular diseases. *Kidney Int*. 1998; 54(5):1419-28.