

Tratamiento de las glomerulonefritis extracapilares con bolos de esteroides

J. García-Valdecasas V., J. G. Hervás, M. Manjón, M. Del Río, J. García de Diego, S. Cerezo *

Resumen

Se estudia la evolución al tratamiento con bolos de esteroides, aplicado a 2 enfermos con glomerulonefritis extracapilar e insuficiencia renal importante. Los resultados son dispares, pero creemos que esta terapéutica, junto con otras como la plasmaféresis, puede ser un arma útil en el pronóstico desesperante de este tipo de pacientes.

Treatment of the extra-capillar glomerulonephritis with bolus of steroids

A study is made of the evolution to treatment with bolus of steroids, applied to 2 patients with extra-capillar glomerulonephritis and a serious renal insufficiency. The results are unequal, but we believe that this therapy, together with others such as plasmapheresis, can be a useful weapon in the desperate prognosis of this type of patient.

Los pacientes que presentan lesiones glomerulares importantes y semilunas epiteliales, especialmente si la presencia de estas semilunas es difusa, suelen evolucionar con deterioro de la función renal generalmente irreversible (11). Estos enfermos ofrecen un dilema terapéutico difícil, y durante la última década se han ensayado diversos tratamientos, con el fin de modificar el pronóstico tan desfavorable, no habiéndose llegado todavía a un tratamiento aplicable a todos los casos.

El empleo de corticoides solos o asociados a inmunodepresores, no ha sido en general beneficioso, excepto en algún caso esporádico (2, 3, 6, 12, 15, 16, 18). El empleo aislado de anticoagulantes ha sido escaso, aunque Cade (5) ha comunicado efectos beneficiosos en tratamientos prolongados con heparina. Kinkaid-Smith (13, 14) ha presentado resultados espectaculares asociando anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios y ciclofosfamida, resultados que no

han sido confirmados (1). Cameron (7) ha conseguido resultados favorables al asociar corticoides a la anterior terapéutica.

El éxito observado sobre la función renal, al administrar altas dosis de metilprednisolona i.v. durante los episodios de rechazo agudo tras trasplante renal, llevó a Cole y cols. (8) a usar un régimen terapéutico similar en 8 de sus pacientes, de los que 5 presentaban glomerulonefritis proliferativa severa acompañada de necrosis focales y semilunas epiteliales, y 3 con glomerulonefritis membranoproliferativa, observando un excelente resultado, mejorando en todos ellos la función renal.

Animados por estos resultados, hemos aplicado dicho tratamiento a 2 de nuestros pacientes que presentaban deterioro grave y progresivo de su función renal, con imágenes histológicas de semilunas epiteliales difusas.

Casos clínicos

Paciente n.º 1: Varón de 26 años de edad, que ingresa por primera vez en nuestro hospital el 20-9-82, presentando desde hace 3 semanas un cuadro de afectación generalizada de articulaciones distales (manos, rodillas y pies) en forma de hinchazón y dolor intermitente, pero sin enrojecimiento, y febrícula termometrada de carácter vespertino. En la exploración de ingreso, mostraba palidez, edemas palpebrales y máculas eritematosas puntiformes, que se descamaban fácilmente. Orinas de color obscuro. Auscultación respiratoria normal, auscultación cardíaca con soplo sistólico grado II/VI, T.A. de 180/90. No organomegalias. No edemas en extremidades.

En la analítica practicada al ingreso, se observa: (sangre) Hematíes = 2.840.000, Hb = 7,9

* Servicio de Nefrología. Hospital Clínico. Granada.

g %, Ht° = 23,4 %, leucocitos = 5.400 (S = 60, C = 1, E = 4, L = 30, M = 5), VCF = 82, CHM = 27,9, CHCM = 33,9, velocidad de sedimentación = 113-130, plaquetas = 209.000, actividad de protrombina = 100 %, fibrinógeno = 390 mg %, test del etanol = negativo, electrolitos (Na = 141, K = 5,6, Cl = 102 mEq/l), glucosa = 85, urea = 83, creatinina = 3,3, aclaramiento de creatinina = 26,5 ml/min., Ac. úrico = 5,6, calcio = 8,2, fósforo = 6,3 mg %, fosfatasas alcalinas = 100 U., transaminasas, bilirrubina y pruebas de floculación hepáticas normales. Hierro = 86 gammas %, proteínas totales = 5,3 gr % (albúmina = 44,9 %, alfa 1 = 5,6 %, alfa 2 = 10,2 %, beta = 14,6 %, gamma = 24,7 %), ASLO = 125 U.T., PCR = una cruz, Latex = negativo, Waaler-Rose = 1/20, seromucoide = 175, fenómeno LE = negativo (3 veces consecutivas), anticuerpos antinucleares = negativos (3 veces consecutivas), anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso = negativos. Complemento sérico (repetido): C₃ = 116, C₄ = 23,2, PFB = 45,6 mg %. Marcadores de la hepatitis B: HBsAg negativo, HBeAg negativo, anti-HBs positivo, anti-HBc positivo, anti-HBc tipo IgM negativo, anti-HBe negativo.

(Orina): pH = 5, densidad = 1014, proteinuria = 18,2, demás elementos negativos. Sedimento = hematuria intensa, cultivo = negativo. Electrolitos (Na = 65, K = 37, Cl = 58 mEq/l). Urea 8,8 g/l, creatinina = 69,2 mg %.

(Otras exploraciones): ECG normal, fondo de ojo normal, Rx tórax normal, urografías i.v. con perfusión: mala contrastación de ambos riñones, que son de tamaño normal. Vías excretoras sin alteraciones.

Se practica biopsia renal (figs. 1, 2 y 3), cuyo estudio histológico revela un parénquima renal con 28 glomérulos, 15 % de ellos esclerosados. Los restantes presentan en su mayoría intensa

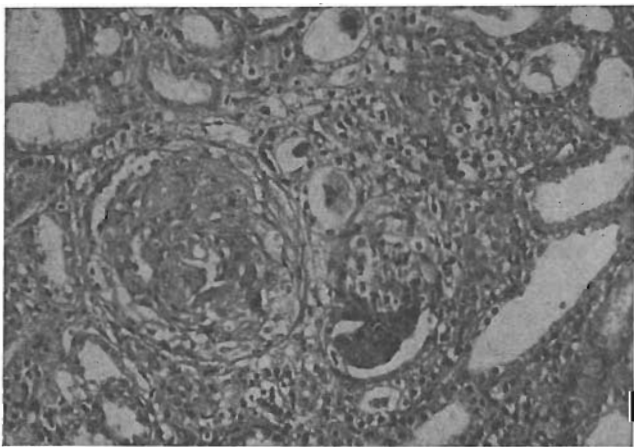


Fig. 1. Paciente n.º 1. Proliferación extracapilar que comprime el ovillo glomerular.

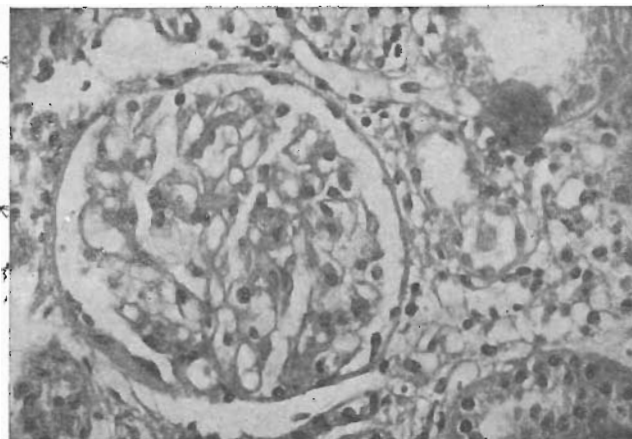


Fig. 2. Paciente n.º 1. Uno de los glomérulos, que mostraba muy pocas alteraciones morfológicas.

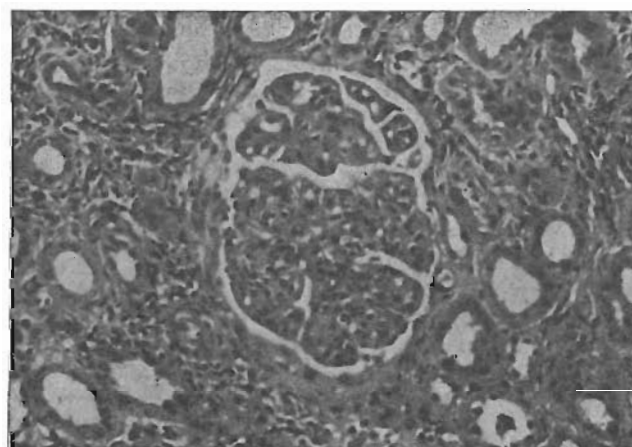


Fig. 3. Paciente n.º 1. Ovillo lobulado con proliferación mesangial y desplazamiento periférico de los capilares.

proliferación extracapilar en forma de semilunas, que comprimen y atrofian el flóculo. En un 10 % de éstos, no aparece proliferación epitelial; en ellos, se distingue tendencia a la lobulación y moderada proliferación de células mesangiales, así como engrosamiento de membranas basales. Al microscopio electrónico, se observan depósitos electrondensos subendoteliales y mesangiales (figs. 4 y 5). En inmunofluorescencia, fibrinógeno (++) , C₃ (++) , Ig M (+) , Ig G (—) , Ig A (—). Diagnóstico: glomerulonefritis mesangiocapilar tipo I con semilunas epiteliales en el 75 % de los glomérulos.

A los 7 días del ingreso, el hematocrito había descendido al 20,1 %, el aclaramiento de creatinina a 9,7 ml/min. y la urea había ascendido a 139 mg % y la creatinina sérica a 4,4 mg %, continuando el síndrome nefrótico y la macrohematuria. Ante la rápida evolución que se observaba, se instaura tratamiento con metilprednisolona i.v. (30 mg/kg/día), durante 3 días consecutivos, seguidos de 3 días alternos. En la figu-

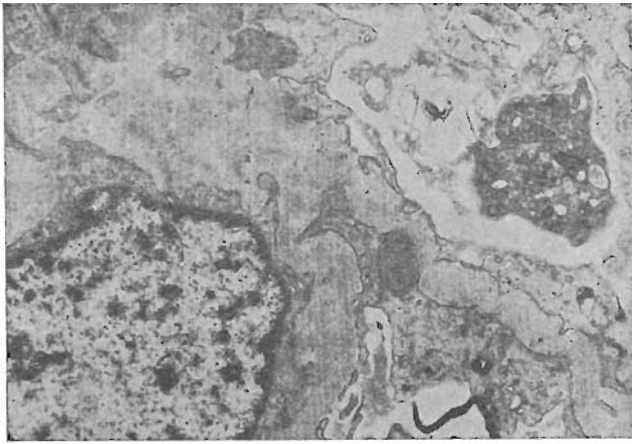


Fig. 4. Paciente n.º 1. Asa capilar con depósito osmiófilo a nivel subendotelial.

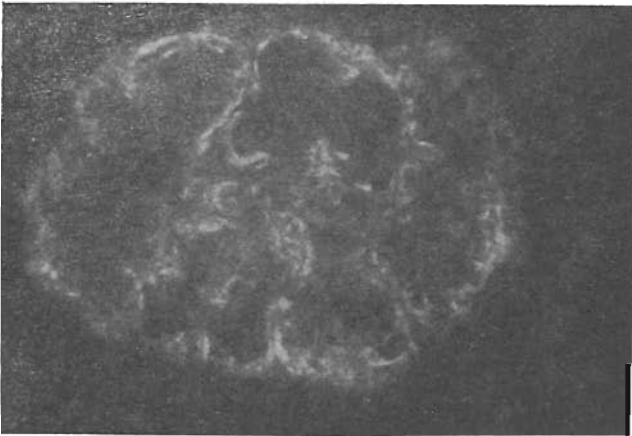


Fig. 5. Paciente n.º 1. Depósito granular de IgM.

ra 6 apreciamos la evolución de la urea y creatinina séricas tras el tratamiento.

Paciente n.º 2: Hembra de 10 años de edad. Ingresa por primera vez en nuestro hospital el 6-2-83, presentando desde 15 días antes, a raíz de un síndrome febril sin intervalo de tiempo, orinas hemáticas, edemas palpebrales y oliguria. No hipertensión ni cefaleas. En sus antecedentes, destaca que hace 2 años, tras un brote de amigdalitis, tuvo hematuria y edemas palpebrales que evolucionaron bien tras tratamiento con penicilina. Al ingreso, presenta orinas de coloración normal, T.A. = 125/80, auscultación cardiorrespiratoria normal, y discretos edemas palpebrales, no maleolares.

En la analítica del ingreso, encontramos: (sangre) Hematíes = 3.250.000, Hb = 9,6 g %, Ht° = 28 %, leucocitos = 8.400 (S = 62, C = 2, E = 4, L = 30, M = 2), velocidad de sedimentación = 122-140, actividad de protrombina = 96 por 100, glucosa = 67, urea = 115, creatinina = 6,6, aclaramiento de creatinina = 6,1 ml/minuto, ácido úrico = 7,7, calcio = 9,6, fósforo = 4,1 mg %, fosfatasas alcalinas = 110 U., transaminasas, bilirrubina y pruebas de floculación hepáticas normales, proteínas totales = 5,8 gramos % (albúmina = 48 %, alfa 1 = 3,5 %, alfa 2 = 14,5 %, beta = 12,3 %, gamma = 21,7 por 100). Inmunoglobulinas: Ig G = 887, Ig A = 98,5, Ig M = 147 mg %. ASLO = 125 U.T., PCR negativo, látex negativo, fenómeno LE negativo (3 veces repetido), anticuerpos antinu-

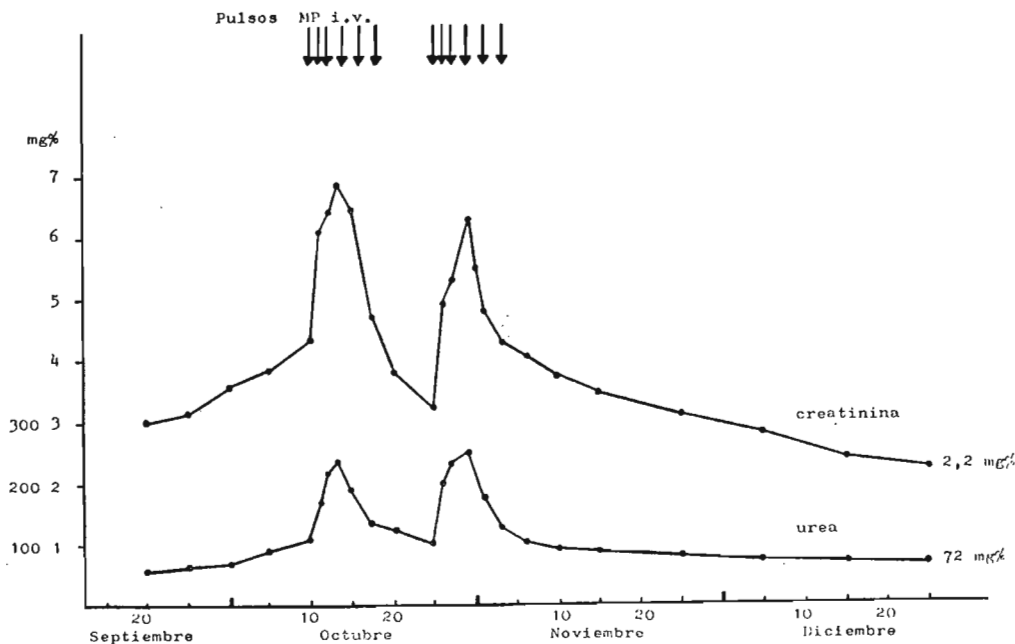


Fig. 6. Evolución de la creatinina y urea séricas en el paciente n.º 1 tras el tratamiento.

cleares negativos (3 veces repetido), anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso negativos. Complemento: $C_3 = 78 \text{ mg } \%$, $C_4 = 36,5 \text{ mg } \%$ y PFB = $48 \text{ mg } \%$. Fibrinógeno = $320 \text{ mg } \%$, test del etanol negativo.

(Orina): pH = 6, densidad = 1010, proteinuria = $3,1 \text{ g/l}$, demás elementos negativos. Sedimento: algunos cilindros hialinos y granuloso, hematíes de 30-40 por campo, leucocitos de 3-7 por campo. Cultivo negativo. Electrolitos ($\text{Na} = 53$, $\text{K} = 49$, $\text{Cl} = 58 \text{ mEq/l}$), urea = 5 g/l , creatinina = $42 \text{ mg } \%$.

(Otras exploraciones): ECG normal, fondo de ojo normal, Rx de tórax normal, urografías i.v.: riñones de tamaño algo disminuidos de tamaño, que concentran muy pobremente el contraste.

Se practica biopsia renal (figs. 7 y 8), que revela un parénquima renal con 10 glomérulos,

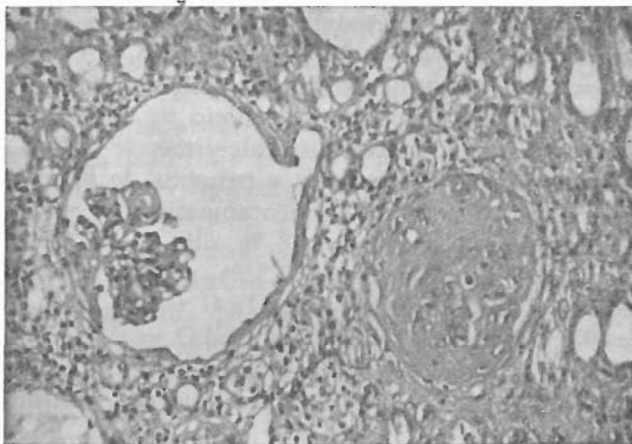


Fig. 7. Paciente n. 2. Proliferación extracapilar encinturativa con esclerosis del ovillo.

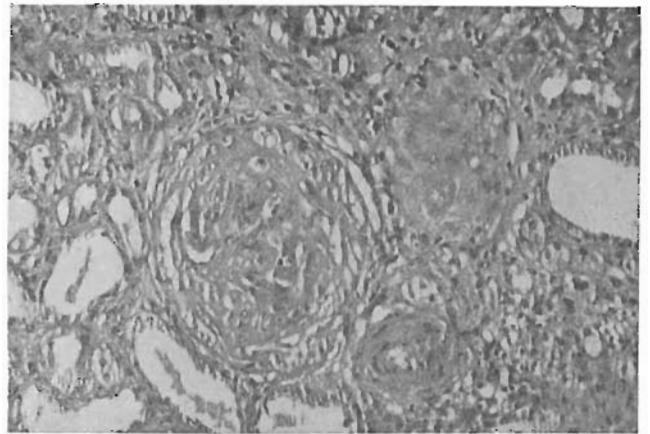


Fig. 8. Paciente n. 2. Proliferación extracapilar con esclerosis casi completa del ovillo.

4 de ellos totalmente esclerosados. De los restantes, 1 no presenta alteraciones patológicas y los otros 5 se encuentran en vías de esclerosis, mostrando semilunas epiteliales no excesivamente fibróticas. No se distinguen fenómenos de proliferación endotelial ni mesangial. A nivel tubulointerstitial, discreta atrofia tubular con focos de infiltración inflamatoria crónica. La inmunofluorescencia no aportó datos, al elegirse un cilindro que correspondió exclusivamente a medular. La enferma se negó a otra biopsia. Diagnóstico: glomerulonefritis proliferativa extracapilar con esclerosis renal avanzada.

A los 15 días del ingreso, se instauró tratamiento con metilprednisolona i.v. (30 mg/kg/día), durante 3 días consecutivos, seguidos de 3 días alternos. En la figura 9 se aprecia la evolución de la urea y creatinina séricas tras el tratamiento.

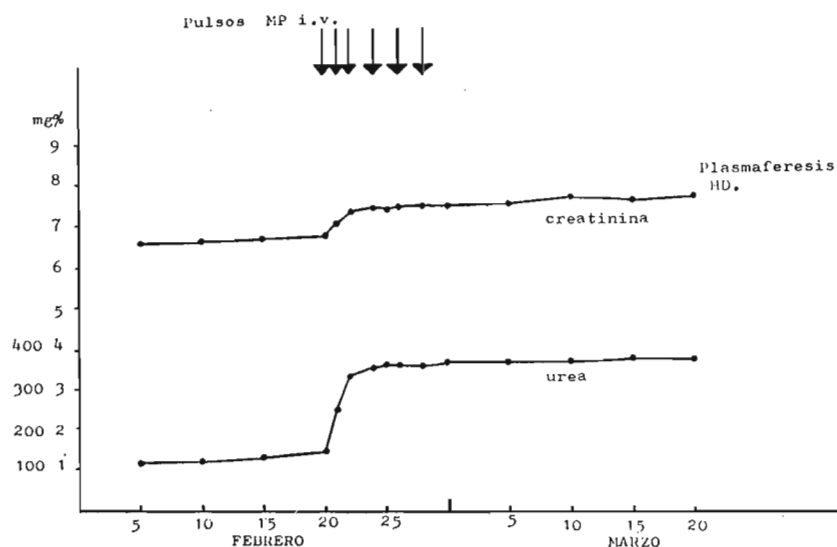


Fig. 9. Evolución de la creatinina y urea séricas en el paciente n. 2 tras el tratamiento.

Discusión

Los 2 pacientes estudiados presentan, como característica común, proliferación extracapilar importante, síndrome nefrótico y deterioro severo y progresivo de la función renal, hallazgos que consideramos de pronóstico grave en nuestros pacientes (10, 11, 20).

Al no observar CID en estos enfermos, ni signos glomerulares de necrosis, no se practicó el protocolo de Kinkaid-Smith y fueron tratados con metilprednisolona i.v. en forma de pulsos, según protocolo de Cole y cols. (8), encontrando una evolución favorable en el primer enfermo, y ninguna respuesta e incluso empeoramiento en el segundo caso. En ambos, llama la atención el deterioro brusco y rápido de la función renal los primeros días tras la administración del tratamiento, para mejorar en el primer paciente a los 10 días de haberse iniciado, fenómeno que no hemos visto descrito. A pesar de que el pronóstico de los enfermos con glomerulonefritis membranoproliferativa es peor, especialmente cuando se asocia con semilunas o síndrome nefrótico (23), y sobre todo si esto ocurre tarde en el curso de la enfermedad (7, 10), es nuestro paciente n.º 1 que presenta dicha lesión histológica el que responde mejor al tratamiento aplicado.

El mecanismo por el cual la metilprednisolona i.v. actúa queda aún por decidir. La mejoría del filtrado glomerular observado en pacientes que reciben metilprednisolona i.v. como tratamiento del rechazo de un trasplante renal, tanto en normales voluntarios (22) como en animales (9), hace pensar que ello es debido principalmente a un aumento en el flujo plasmático renal. Para otros autores (19), el principal mecanismo responsable del incremento observado en el filtrado glomerular sería la disminución de las resistencias periféricas y el aumento del gasto cardíaco, ambos motivados por la metilprednisolona. Es igualmente posible que la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides (21) o la acción directa sobre la membrana basal glomerular (17) puedan contribuir al aumento del filtrado glomerular.

A la vista de los resultados obtenidos en nuestros pacientes, consideramos que el uso de metilprednisolona i.v. en forma de bolos abre nuevas esperanzas en el tratamiento de las glomerulonefritis proliferativas con semilunas epiteliales difusas, aunque todavía queda por aclarar cuáles de esos enfermos se verán beneficiados, ya que parece probado que no es un tratamiento aplicable a todos los casos.

Bibliografía

1. Australian trials on glomerulonephritis. Proc. VII Int. Congr. Nephrol., Montreal, 429, 1978.
2. Balslow, J. T.; Brune, C.; Birger Jensen, K.; Jorgensen, F.; Jorgensen, H. E.; Larsen, M.; Lorenzen, I.; Thomson, A.: Cytostatic treatment of glomerular disease. I. Effects of azathioprine on serum creatinine and proteinuria. Report from a Copenhagen Study Group of Renal Disease. Acta Med. Scand., 193, 483, 1973.
3. Black, D. A. K.; Rose, G.; Brewer, D. B.: Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. Br. Med. J., 3, 421, 1970.
4. Brenner, B. M.; Troy, J. L.; Daugharty, T. M.; Deen, W. M.; Robertson, C. R.: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. II. Plasma-flow dependence of GFR. Am. J. Physiol., 223, 1184, 1972.
5. Cade, J. R.; De Quesada, A. M.; Shires, D. C.; Levin, D. M.; Hackett, M. J.; Schlein, E. M.; Pickering, M. I.; Holcomb, A.: The effect of long-term high dose heparin treatment on the course of chronic proliferative glomerulonephritis. Nephron, 8, 67, 1971.
6. Cameron, J. S.: Treatment of glomerulonephritis by drugs. Br. Med. J., 1, 1457, 1977.
7. Cameron, J. S.: The treatment of severe glomerulonephritis with combined immunosuppression and anticoagulation. Proc. VII Int. Congr. Nephrol. Montreal, 419, 1978.
8. Cole, B. R.; Trevor Brockleband, J.; Kienstra, B. A.; Kissane, J. M.; Robson, A. M.: Pulse methylprednisolone therapy in the treatment of severe glomerulonephritis. J. Pediatr., 88, 307, 1976.
9. De Bermudez, L.: Effect of methylprednisolone on renal function and the zonal distribution of blood flow in the rat. Circ. Res., 31, 44, 1972.
10. Habib, R.; Kleinknecht, C.; Gubler, M. C.: Histologic classification and clinico-histologic correlations of glomerular lesions. Pediatric Nephrology, Royer, P.; Habib, R.; Mathieu, H.; Broyer, M. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 215-245, 1974.
11. Heptinstall, R. H.: Pathology of the kidney. Little Brown and Company, Boston, 371-391, 1974.
12. Kallen, R. J.; Lewis, E. J.: Immunosuppressive treatment of chronic glomerulonephritis. J. Pediatr., 82, 335, 1973.
13. Kinkaid-Smith, P.: The treatment of chronic mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis with impaired renal function. Med. J. Aust., 2, 587, 1972.
14. Kinkaid-Smith, P.: The natural history and treatment of mesangiocapillary. Glomerulonephritis. Kinkaid-Smith, P.; Mathew, T. H.; Lovell Becker, E. John Wiley and Sons, New York, 591-609, 1973.
15. McIntosh, R. M.; Kaufman, D. B.; Griswold, W.; Smith, F. G.; Vernier, R. C.: Azathioprine in glomerulonephritis. A long-term study. Lancet, 1, 1085, 1972.
16. Michael, A. F.; Vernier, R. L.; Drummond, K. N.; Levitt, J. I.; Herdman, R. C.; Fish, A. J.; Good, R. A.: Immunosuppressive therapy of chronic renal disease. N. Engl. J. Med., 276, 871, 1967.
17. Misra, R. P.; Berman, L. B.: Studies on glomerular basement membrane. III. Effects of steroid on membrane chemistry and its protein permeability. Lab. Invest., 26, 666, 1972.
18. Report by Medical Research Council Working Party: Controlled trial of azathioprine and prednisone in chronic renal disease. Br. Med. J., 2, 239, 1971.
19. Sambhi, M. P.; Weil, M. H.; Udhoji, V. N.: Acute

- pharmacodynamic effects of glucocorticoids. *Circulation*, 31, 523, 1965.
20. Sonsino, E.; Nabarra, B.; Kazatchkine, M.; Hinglais, N.; Kreis, H.: Extracapillary proliferative glomerulonephritis, so called malignant glomerulonephritis. *Advances in Nephrology*, vol. 2, Hamburger, J.; Crossnier, J.; Maxwell, M. H. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 121-163, 1972.
 21. Travis, R. H.; Sayers, G.: Adrenocorticotrophic hormone, adrenocorticosteroids and their synthetic analogs. *The pharmacological basis of therapeutics*, 3 ed. Goodman, L. S.; Gilman, A. The Macmillan Company, New York, 1628-1629, 1965.
 22. Webel, M. L.; Donadio, J. V.; Woods, J. E.; Maher, F. T.: Effects of a large doses of methylprednisolone on renal function. *J. Lab. Clin. Med.*, 80, 765, 1972.
 23. West, C. D.: Membranoproliferative hypocomplementemic glomerulonephritis. *Nephron*, 11, 134, 1973.