



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS
DE LA GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE
PROGRESIVA.
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL
FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. GLADIS MARGOTH IZA PAREDES

DIRECTOR DE TESIS:

DR. LUIS FERNANDO VELÁSQUEZ JONES



Ciudad de México, Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



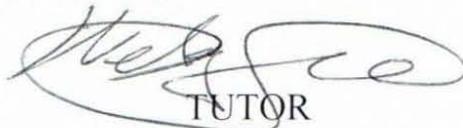
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



TUTOR

DR. LUIS VELASQUEZ JONES.
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



CO-TUTOR
DRA. ANA CATALINA ALVAREZ ELÍAS.
ADSCRITA AL SERVICIO DE NEFROLOGIA Y LABORATORIO DE
NEFROLOGIA Y METABOLISMO MINERAL ÓSEO

DEDICATORIA

A mis maestros por su gran apoyo y motivación para la culminación de mis estudios, gracias por el tiempo compartido, por impulsar mi formación profesional y sobre todo por los conocimientos compartidos.

A mis padres por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles y por ayudarme con los recursos necesarios para estudiar. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia para conseguir mis objetivos.

A mis queridos hermanos por estar junto a mi , acompañándome para poderme realizar.

A mis amigos por estar siempre a mi lado.

ÍNDICE.

Presentación

1. Resumen.....	5
2. Antecedentes.....	5
3. Introducción.....	11
4. Planteamiento de problema.....	12
5. Justificación.....	12
6. Objetivos.....	12
7. Hipótesis.....	13
8. Metodología.....	13
9. Operacionalización de Variables.....	14
10.Resultados.....	18
11. Discusión.....	25
12.Conclusiones.....	26
Limitaciones del estudio.....	27
Referencias bibliográfica.....	27

1.RESUMEN.

Introducción La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro rápido de la función renal con un curso agresivo que aparece secundario a diversas enfermedades.

La glomerulonefritis se acompaña de lesión glomerular con desarrollo de proliferación del epitelio de la cápsula de Bowman formando medias lunas o en inglés “crescent”. Siendo también conocida como glomerulonefritis endo y extracapilar. (GNEE)

La etiopatogénica de la GNRP incluye tres categorías 1. Glomerulonefritis endo y extracapilar (GNEE) mediada por complejos inmunes; 2. GNEE Pauciinmune y 3. GNEE por anticuerpos antimembrana basal.

Las manifestaciones clínicas son alteración persistente de la función renal con elevación de creatinina, acompañada del desarrollo de edema, hipertensión arterial, hematuria y proteinuria.

La severidad de la enfermedad está relacionada en parte con el grado de formación de medias lunas. El pronóstico depende del porcentaje de medias lunas y de la categoría inmunopatológica. Mientras más tarde se instaure el tratamiento el pronóstico es más negativo. El servicio de nefrología estableció un protocolo de tratamiento para aquellos pacientes con diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Actualmente no contamos con datos epidemiológicos que nos describan la situación actual de esta entidad,

Objetivos. Realizar una descripción clínica y evolutiva de la glomerulonefritis rápidamente progresiva en los últimos 5 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Metodología. Estudio de una cohorte, descriptivo, comparativo, longitudinal, retrolectivo

Resultados. Se estudiaron 40 biopias de pacientes con GNRP con proliferación endo y extracapilar con formación de medias lunas >50%. Edad promedio de los pacientes fue de 11 años (rango 6-15 años) las mujeres fueron las más frecuentes; la GNRP mediada por inmunocomplejos fue la más frecuente 38/40 y el 33% presentó enfermedad renal crónica requiriendo terapia sustitutiva renal. Los pacientes que recuperaron función renal presentaron proteinuria significativa al completar tratamiento.

Conclusiones. La glomerulonefritis rápidamente progresiva es una emergencia renal que requiere diagnóstico y tratamiento agresivo oportuno.

Palabras clave: Glomerulonefritis, medias lunas, enfermedad renal crónica

2. ANTECEDENTES.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) se refiere a un síndrome clínico caracterizado por el deterioro rápido de la función renal y un curso clínico agresivo que puede aparecer en diversas enfermedades y cuyas manifestaciones clínicas forman parte del contexto de la insuficiencia renal y de la enfermedad primaria que la originó.

Los cuadros de glomerulonefritis graves que condicionan el desarrollo de una GNRP habitualmente se acompaña de lesión glomerular con desarrollo de proliferación del epitelio de la cápsula de Bowman; este tipo de proliferación también se ha denominado “semilunas”

o en inglés "crescent", por esta razón en inglés se ha utilizado también el término histopatológico de crescentic glomerulonephritis y en español el término menos utilizado de glomerulonefritis crescética. Con más frecuencia se utiliza el término de glomerulonefritis endo y extracapilar (GNEE), en este caso el término extracapilar se refiere a la presencia de semilunas epiteliales.

La definición más utilizada es la que refiere a las GNRP como un grupo de enfermedades glomerulares caracterizadas por la presencia de semilunas en más del 50% de los glomérulos y un curso clínico donde destaca el deterioro progresivo y rápido de la función renal, que en ausencia de tratamiento evoluciona hacia insuficiencia renal crónica irreversible en semanas o meses.

PATOGENIA

La lesión histológica renal de la GNEE puede evidenciarse por microscopia de luz y microscopia electrónica y es el resultado de la ruptura focal de la pared capilar glomerular que permite la salida al espacio de Bowman de mediadores inflamatorios y de la maduración macrofágica con la subsiguiente formación de las semilunas epiteliales, en primera instancia celulares.⁶

Mecanismo de formación de semilunas.

Las semilunas representan la presencia de dos o más capas de células en el espacio de Bowman, que se depositan como consecuencia de una agresión inflamatoria del glomérulo, la severidad de la agresión se correlaciona con el porcentaje total de glomérulos involucrados. Aunque las semilunas son características de la GNRP, pueden aparecer en otras entidades en donde se presentan células inflamatorias: GN posinfecciosa, GN IgA, nefropatía lúpica y GN membrano proliferativa.

La formación de medias lunas es un proceso en donde intervienen diversos tipos celulares (macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, células epiteliales parietales). Sin embargo para que se inicien los mecanismos es necesario que se produzca rotura de la membrana basal de la cápsula de Bowman, lo cual permite el paso de células sanguíneas y proteínas mediadoras de inflamación. Posteriormente con depósito de fibrina, lo que favorece la entrada de macrófagos. Las sustancias que intervienen en el depósito de fibrina son: Factor tisular, macrófagos, sistema activador de plasminógeno/plasmina, linfocitos T, fibroblastos, células epiteliales parietales. La evolución a semilunas depende de la perpetuación o desaparición de los mecanismos que iniciaron su desarrollo.

Las medias lunas pueden ser completamente celulares o mostrar variables entre cicatrices y fibrosis. Las medias lunas celulares se caracterizan por proliferación de macrófagos, células epiteliales y neutrófilos.

Las medias lunas fibrocelulares muestran una mezcla de proteínas de la membrana basal entre las células. Las medias lunas fibrosas están completamente remplazados por colágeno. Los cambios intersticiales van desde infiltrado inflamatorio agudo a cicatrices intersticiales crónicas y atrofia tubular. Las lesiones tempranas tienen necrosis fibrinoide segmentario con o sin medias lunas adyacentes.

Por otro lado en la mayoría de los pacientes con GNRP se observa que la proporción de semilunas en el estudio del tejido obtenido por biopsia renal, afecta a más del 50% de los glomérulos observados. Por esta razón también recibe la denominación de GNEE difusa, en cambio cuando la proporción de glomérulos afectados es menor de 50% se denomina GNEE focal.

La clasificación etiopatogénica de la GNRP incluye tres categorías 1. Glomerulonefritis endo y extracapilar (GNEE) mediada por complejos inmunes; 2. GNEE Pauciinmune y GNEE por anticuerpos antimembrana basal

En la categoría de GNEE mediada por inmunocomplejos se incluyen prácticamente todas las categorías de lesión glomerular. Así dentro de las glomerulopatías primarias se encuentran las glomerulonefritis aguda pos infecciosa, la nefropatía IgA, la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I y II, la glomerulonefritis membranosa y la glomerulopatía C3 Dentro de las Glomerulopatías secundarias se encuentran la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein y la nefritis lúpica.

Por otro lado en la categoría de la GNEE pauciinmune, se caracteriza por la ausencia de depósitos inmunes en el glomérulo y es ahora considerado que es una vasculitis renal de pequeños vasos. Un reciente consenso propuso tres tipos de vasculitis asociada a ANCA (AAV) se incluyen la poliangeitis microscópica (MPO) que es una vasculitis sin compromiso respiratorio y sin granulomas, la granulomatosis con poliangiitis (GPA), granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (EGPA) y la glomerulonefritis con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA positivos) sin vasculitis sistémica.

Finalmente en la categoría de GNEE por anticuerpo antimembrana basal glomerular se distinguen el síndrome de Goodpasture que se acompaña de hemorragia pulmonar y la glomerulonefritis con anticuerpos antimembrana basal sin hemorragia pulmonar.

Según la microscopía óptica (MO) los datos aportados son similares en los tres tipos de GNRP. Aunque existe un número específico de glomérulos para establecer el diagnóstico, la

mayoría de autores considera que debe estar afectados >50% de glomérulos con formación de medias lunas. Dado las implicaciones pronósticas, el patólogo debe evaluar una muestra que contenga por lo menos 20 glomérulos.

Inmunofluorescencia (IF). Los hallazgos de la IF constituyen los mas determinantes en el estudio de las GNRP en la nefropatía IgA y púrpura de Henoch-Schönlein; en la Glomerulonefritis pos infecciosa se observan depósitos con patrón granular IgG, en el subendotelio y C3 , mientras que en la Glomerulonefritis membranoproliferativa depósitos en el mesangio y subendoteliales de IgG y C3. En lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por “Full House” en paredes de los capilares glomerulares y depósitos mesangiales en patrón granular de IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q

Pauci inmune con o sin ANCA positivo tiene poco o ningún deposito inmune. En la Anti MBG la IgG y C3 son visibles en inmunofluorescencia.

Microscopia Electrónica. Se observan depósitos de inmunocomplejos en nefropatía lúpica incluyendo depósitos mesangiales además se puede observar la ruptura de cápsula de Bowman.

Se ha reconocido tres diferentes categorías inmunopatológicas de la GNEE, cuya frecuencia relativa varia de acuerdo al grupo de edad.

Manifestaciones clínicas.

Desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas de los paciente con GNRP, se ha mencionado la presencia constante de alteración persistente de la función renal con elevación progresiva de los niveles de creatinina , acompañada del desarrollo de edema parpebral o generalizado, hipertensión arterial, en ocasiones episodios de hematuria macroscópica en pacientes con evidencia clínica de compromiso del estado general.

La manifestación clínica mas importante es el síndrome nefrítico con una frecuencia de hematuria (60-90%), oliguria (60-100%), hipertensión arterial (60-80%), edema (60-90%)². El síndrome nefrítico es muy raro y es visto en pacientes con insuficiencia renal menos severa. Las alteraciones del sedimento son hematuria y cilindros de predominio hemático junto con proteinuria en grado variable que puede llegar a síndrome nefrítico.

La afectación respiratoria (tos, sinusitis), piel (vasculitis y rash), alteraciones del sensorio y convulsiones, músculo esquelético (dolor articular y edema) son quejas sistémicas de la patología glomerular pauciinmune con ANCA positivos. El síndrome de Goodpasture y la granulomatosis de Wegener tiene manifestaciones pulmonares.⁶

Lupus eritematoso, púrpura de Henoch-Schönlein pueden manifestarse con edema pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de una GNRP a mas de la clínica con deterioro rápido de la función renal la cual está presente en todos los pacientes, proteinuria en grado variable, cilindros leucocitarios, granulados y células epiteliales la biopsia renal constituye la herramienta fundamental para el diagnóstico y manejo de las GNRP.

Serologías se caracteriza por C3 bajo en glomerulonefritis posinfecciosa (GNPI), LES y GNMP, mientras que en LES los ANA, DsDNA son positivos. En las vasculitis tenemos ANCA positivo los mismos que deben ser confirmados con MPO y PR3

La insuficiencia renal esta presente en todos los pacientes, el grado de falla renal es usualmente mas que el estimado de la creatinina.

TRATAMIENTO

Se recomienda un tratamiento en dos fases: primera es la inducción a la remisión y mantenimiento.

La primera fase se basa en la administración de corticoide y ciclofosfamida por vía endovenosa de acuerdo al siguiente esquema:

1. Metilprednisolona 15 a 20mg /kg/día (máximo 1g/día) por vía intravenosa por 3 días
2. Prednisona
 - a. 1.5 a 2 mg/kg/día por 4 semanas
 - b. Disminuir a 0.5mg/kg/día por 3 meses
 - c. Dosis a días alternos 0.5 a1 mg/kg/día por 6 a 12 meses
3. Ciclofosfamida 500 a 750mg /m² por vía intravenosa cada 4 semana por 6 pulsos
4. Plasmaferesis indicada particularmente en pacientes con GNRP y cuadros de glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular y GNEE pauciimmune.

Se ha demostrado que el desarrollo de semilunas glomerulares en un paciente con un cuadro primario de una glomerulonefritis empeora el pronóstico de la lesión renal, es decir se acompaña de deterioro en ocasiones irreversible de la función renal. Lo anterior se ha demostrado en pacientes con glomerulonefritis aguda pos infecciosa, nefropatía IgA, la glomerulonefritis membranoproliferativa tipos I y II, glomerulomefritis membranosa y la glomerulopatía C3. Dentro de las glomerulopatías secundarias se ha observado una situación semejante en los pacientes con nefritis de la purpura de Henoch-Schönlein y la nefritis lúpica. Así mismo diversos estudios llevados a cabo en pacientes con GNEE difusa y diversas categorías de vasculitis han demostrado que el desarrollo de semilunas en forma difusa influye importantemente en el pronóstico de la función renal en estos paciente

Debido a que el tratamiento de la GNRP en sus fases iniciales se limita a la inmunosupresión con corticoides y ciclofosfamida, existe poca evidencia con respecto a los resultados de este tratamiento y además porque existen otros factores que modulan la respuesta al tratamiento como es la presencia de semilunas celulares y semilunas fibróticas. El esquema terapéutico usado en nuestro hospital se aplica a todo paciente con diagnóstico de GNRP independientemente de la etiología.

Plasmaféresis. Ha sido usado en GNRP con éxito variable. El mecanismo de acción no está claro pero se cree que remueve autoanticuerpos, factores de coagulación y citoquinas. Se ha utilizado en pacientes adultos con enfermedad antiMBG evidenciando disminución de la creatinina mejorando el paciente y la sobrevida renal. Los beneficios han sido limitados para adultos con severa azoemia, dependientes de diálisis o tuvieron >80% de medias lunas en las biopsias. Hay reportes anecdóticos de plasmaféresis en pacientes con GNRP y LES.

Los resultados en algunas enfermedades son contradictorios. No se ha demostrado beneficio adicional al uso de corticoesteroides+azatioprina (AZA)+ciclofosfamida en GNRP no asociadas con Ac antiMBG cuando su falla renal es moderada a severa y no requieren diálisis. En otros estudios ha demostrado beneficio en aquellos pacientes dependientes de diálisis (así no tengan Ac MBG).

Con lo anterior se concluye que la plasmaféresis ha demostrado mejoría en la enfermedad por Ac contra MBG, GN extra capilar dependiente de diálisis (incluye ANCA +).

Por lo general se formula un tratamiento al día por 5 a 7 días (60 ml/kg en cada ocasión, siendo intercambiado con albúmina al 5%) luego continúa interdiario, en total son entre 10 y 14 procedimientos de plasmaféresis, para obtener la remoción de los anticuerpos circulantes. En púrpura de Henoch-Schönlein y GN membranoproliferativo severa y hemorragia pulmonar que amenaza la vida. El rol de la combinación de plasmaféresis, metilprednisolona y ciclofosfamida requieren ser examinados.⁶

El requerimiento de la terapia de mantenimiento depende de la enfermedad subyacente, muchos pacientes con enfermedad asociada a ANCA positivo necesitan terapia de inmunosupresión prolongada.

El tratamiento extendido con ciclofosfamida ha sido usada en adultos pero no ha sido probada en niños. Mientras la azatioprina no es recomendado en la fase de inducción, es útil en la terapia de mantenimiento. El cambio de ciclofosfamida o azatioprina de 3 a 12 meses no tuvo diferencias significativas. Y la duración de la terapia en los pauciinmunes es para dos años o más y se extiende si persiste con PR3 positivo.

La terapia de soporte por la inmunosupresión agresiva va dirigida a la profilaxis para *Pneumocistis jirovecii*, *cándidas spp*, la ciclofosfamida tiene posibilidad de infertilidad y MESNA (sodio 2-mercaptoetanosulfonato) quimioprotector recomendado para reducir la toxicidad urotelial.

Recientemente nuevos agentes terapéuticos han emergido, como los anticuerpos monoclonales contra células T, células B y citoquinas (anticuerpos anti-CD20, inhibidor TNF α) los cuales pueden proveer alternativas satisfactorias. Sin embargo muchos de estos tratamientos se describen como reportes de casos; la seguridad y eficacia de estos agentes aún no se han probado en ensayos clínicos controlados.

3. INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es una entidad rara en niños, mientras que la incidencia exacta es desconocida. Esta enfermedad ocurre en alrededor de 5% de los reportes de biopsias renales descritos en diferentes estudios. Es una glomerulopatía que se puede presentar en forma primaria o secundaria a una entidad sistémica. Clínicamente tiene una progresión rápida que deteriora la función renal considerándose una emergencia el diagnóstico e inicio del tratamiento.

La severidad de la enfermedad está relacionada en parte con el grado de formación de medias lunas, pacientes con medias lunas mas del 80% tienden a presentar falla renal que puede no responder al tratamiento. Mientras que los pacientes que presentan median lunas menos del 50% pueden seguir un curso menos severo de la enfermedad. El pronóstico depende del porcentaje de medias lunas y de la categoría inmunopatológica.

El mejor predictor de los resultados del tratamiento de la GNRP es el tiempo de inicio del tratamiento. Mientras mas tarde se instaure el tratamiento el pronóstico es mas negativo.

El Servicio de Nefrología estableció un protocolo de tratamiento para aquellos pacientes con diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Actualmente no contamos con datos epidemiológicos que describan la situación actual de esta entidad, su presentación clínica y la evolución clínica así como el pronóstico de los pacientes que acuden con esta glomerulopatía.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Servicio de Nefrología no tenemos un estudio actual que describa las características epidemiológicas de los pacientes que presentaron diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva en los últimos cinco años.

5. JUSTIFICACIÓN.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es una emergencia que requiere diagnóstico y tratamiento oportuno para que los resultados sean favorables para el paciente y que evitemos la enfermedad renal crónica. Por lo que tener la descripción epidemiológica y evolutiva de la glomerulonefritis rápidamente progresiva será de utilidad para tener una visión de la epidemiología, tratamiento oportuno a todos los pacientes que acudan con alta sospecha de un cuadro de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

6. OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

- a) Realizar una descripción clínica y evolutiva de la glomerulonefritis rápidamente progresiva en los últimos 5 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- b) Describir la evolución clínica de los pacientes que recibieron tratamiento para la glomerulonefritis rápidamente progresiva de acuerdo al protocolo de tratamiento utilizado en el Servicio de Nefrología de la Institución.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Conocer la incidencia de la glomerulonefritis rápidamente progresiva
- b) Describir la principal etiología de la Glomerulonefritis rápidamente progresiva (si es que se encontró el diagnóstico)
- c) Describir las principales manifestaciones clínicas de los pacientes que acuden con GNRP
- d) Conocer las características histopatológicas de las GNRP
- e) Describir la evolución clínica de los pacientes que recibieron tratamiento para GNRP en un periodo de 12 meses posterior al tratamiento.
- f) Conocer la frecuencia de pacientes que presentaron remisión completa, parcial y enfermedad renal crónica

- g) Conocer la frecuencia de pacientes que requirieron tratamiento sustitutivo renal
- h) Describir la frecuencia de pacientes que recibieron trasplante renal como tratamiento sustitutivo.

7. HIPÓTESIS.

El tratamiento actual de la glomerulonefritis rápidamente progresiva es un esquema aplicado en la mayoría de centros nefrológicos y que ha tenido resultados favorables en pacientes con diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

8. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO: De una Cohorte, descriptivo, comparativo, longitudinal, retrolectivo.

MUESTRA Todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de glomerulonefritis rápidamente progresiva (glomerulonefritis proliferativa endo y extracapilar con formación de medias lunas en más del 50% de glomérulos) desde enero del 2010 hasta junio del 2015 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN	ELIMINACIÓN.
Pacientes pediátricos menores de 18 años que acudieron tuvieron diagnóstico corroborado por biopsia de Glomerulonefritis endo y extracapilar con semilunas + 50%. De 2010 hasta 2015.	Aquellos que presentaron elevación de creatinina o síndrome nefrítico, pero no se realizó biopsia renal.	Pacientes que no cumplieron su seguimiento en este Hospital.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se analizará la distribución de las variables para probar normalidad con test de Kolmogorov-Smirnov.

Las diferencias encontradas en variables cuantitativas se analizarán con prueba de t-student o U Mann-Witney según sea el caso. Las diferencias entre más de dos grupos se analizarán con ANOVA de una vía o Kruskal-Wallis. Las variables cualitativas se analizarán con Chi-cuadrada.

La base de datos se hará en Excel versión y se analizará con SPSS Versión 21.

9. DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Glomerulonefritis rápidamente progresiva o glomerulonefritis crescéntica (medias lunas o semilunas). Se define como síndrome nefrítico con rápida pérdida de la función renal en días o semanas. Típicamente asociado a los hallazgos patológicos de extensa formación de semilunas (>50%) en la biopsia renal.

Glomerulonefritis endo extracapilar difusa (GNEE) Definición histopatológica de glomérulos con semilunas en más del >50% de glomérulos

CUADRO 1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Definición metodológica
Edad	Edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Cuantitativa continua	Años	Interacción.
Sexo	Diferencia de género	Cualitativa ordinal	1.Masculino 2.Femenino	Interacción
Síndrome nefrótico	Síndrome caracterizado por hipoalbuminemia (albúmina sérica <2.5g/dl) y proteinuria >40mg/m ² /hora y edema.	Cualitativa dicotómica	Si No	Dependiente
Síndrome nefrítico	Síndrome clínico de reciente inicio caracterizado por hematuria glomerular, proteinuria y falla renal / reducción de la tasa de filtración glomerular y retención hidrosalina causando hipertensión arterial	Cualitativa dicotómica	Si No	Dependiente.
Oliguria	Diuresis <500ml/día o menos de 1ml/kg/h	Cualitativa ordinal	Si No	Dependiente
Edema	Pérdida de liquido tercer espacio por aumento de presión hidrostática disminución de presión oncótica	Cualitativa dicotómica	Si No	Interacción
Hematuria	Hematuria glomerular: definida como hematuria sin coágulos	Cualitativa dicotómica	Si No	Interacción

	Macroscópica : evidencia de sangre en orina Microscópica: 5 eritrocitos en microscópica de alta resolución				
Hipertensión arterial	Hipertensión arterial registro de la tensión arterial > percentil 95 para la edad y sexo	Cualitativa dicotómica	Si No		Interacción
Púrpura	Es la extravasación de sangre en piel o mucosas que da origen a lesiones que no desaparecen a la digito-presión	Cualitativa dicotómica	Si No		Interacción
Artralgias	Dolor en una o más articulaciones. Puede ser causada por muchos tipos de lesiones o condiciones	Cualitativa dicotómica	Si No		Interacción
Síntomas respiratorios	Síntomas respiratorios como tos, dolor faríngeo, rumorea	Cualitativa dicotómica	Si No		Interacción
Hemoglobina	Valor de hemoglobina en sangre	Cuantitativa discreta			Interacción
Albúmina	Albúmina sérica	Cuantitativa continua			interacción
Cilindros en sedimento urinario	Presencia de cilindros en sedimento urinario	Cualitativa	0. Ausentes 1. Hemáticos 2. Granulosos 3. Leucocitarios		Interacción
Albuminuria	Pérdida de proteínas por orina detectada con el uso de ácido sulfo-salicílico para precipitar las proteínas según el principio de insolubilidad de las proteínas a pH ácido	Cualitativa dicotómica	Si No		Independiente
Proteinuria 12 horas	Determinación cuantitativa del contenido proteico en orina de 12 horas	Cuantitativa	0. Normal 1. Rango significativo 2. Rango nefrótico		Interacción
Urea/BUN	Proviene del metabolismo proteico y su concentración refleja el balance entre su	Cuantitativa	Numérico		Dependiente

	producción y eliminación renal. Es filtrada por los glomérulos y reabsorbida por el túbulo proximal Para obtener BUN se divide el valor de urea por 2.14				
Creatinina	Es el producto de la degradación enzimática de la creatina (que se encuentra en el músculo), solo el 2% se convierte en creatinina diariamente y se excreta por orina, la excreción es relativamente constante en cada individuo	Cuantitativa continua	Numérico	Dependiente	
Tasa de Filtración glomerular (TFG)	Tasa de filtración calculado según método de Schwartz Bedside K x talla/ creatinina sérica K=0.43	Cuantitativa continua	Estadio1 >90ml/min/1.73m2 Estadio 2 89-60 ml/min/1.73 m2 Estadio 3 59-30ml/min/1.73m2 Estadio4 29-15ml/min/1.73m2 Estadio 5 <15ml/min/1.73m2	Interacción	
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Los anticuerpos antinucleares son inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autologos (nucleares y citoplasmáticos).	Cuantitativo	Negativo Positivo	Interacción	
Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA)	Los ANCA son anticuerpos predominantemente IgG dirigidos contra los constituyentes principales de los gránulos de neutrófilos y lisosomas de monocitos	Cuantitativo	Negativo Positivo	Interacción	

ANTI dsDNA	Los anti-dsDNA van dirigidos específicamente contra el material genético (ADN) del núcleo celular, La presencia de anti-dsDNA en sangre se asocia significativamente con la enfermedad autoinmune (LES)	Cualitativo	Negativo Positivo	Interacción
Complemento	El componente C3 es la proteína más importante y abundante del sistema del complemento.	Cuantitativo	0. Normal 1. Bajo	Interacción
Clasificación según etiología de GNRP	Glomerulonefritis endo y extracapilar mediada por inmunocomplejos inmunes, pauciinmune y antimembrana basal	Cualitativa	1. Inmunocompl ejos 2. Pauciinmune 3. Anti-Membrana basal glomerular	Interacción
Tratamiento para GNRP	Completar esquema de tratamiento de GNRP según el protocolo establecido en el servicio de nefrología Metilprednisolona 3 bolos 30 mg/kg/dosis máximo 1 gramo Ciclofosfamida 4-6 dosis Mantenimiento con prednisona por 6-12 meses	Cualitativa dicotómica	Si No	Interacción
Creatinina a los 12 meses	Creatinina sérica en mg/dl	cuantitativa	mg/dl	Interacción
Proteinuria a las 12 meses	Proteinuria en orina de 12 horas mg/m2/hora	Cuantitativa	mg/m2/hora	Interacción
Resultado final del tratamiento	Condición del paciente al final del tratamiento 12 meses Remisión completa Función renal y EGO normal Remisión parcial. Función renal normal con	Cualitativa	0. No remisión 1. Parcial 2. Completa	Dependiente

	persistencia de hematuria microscópica o proteinuria sin rangos nefroticos Sin Remisión persiste con elevación de creatinina hematuria proteinuria			
ERC	Enfermedad renal crónica es definida como anomalía estructural o funcional de los riñones, presencia de mas de 3 meses con implicaciones de la salud Según la TFG < 60ml/min/1.73m2	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Si	Dependiente
Terapia de sustitución renal	Tratamiento sustitutivo en pacientes con falla renal más de 3 meses con TFG <60ml/min/1.73m2	Cualitativa nominal	1.Sin tratamiento 2.Medicamentos 3.Hemodiálisis 4.Diálisis peritoneal	Interacción

10. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se evaluaron biopsias renales de 41 pacientes con sospecha de Glomerulonefritis rápidamente progresiva, el diagnóstico definitivo fue basado en los hallazgos histopatológicos: glomérulos con proliferación endo y extracapilar con lesión de >50% de glomérulos que presentaron proliferación celular o fibrocelular. Se analizaron los expedientes de cada paciente para evaluar las características epidemiológicas y la evolución clínica durante 12 meses posterior al inicio del tratamiento establecido en el Servicio de Nefrología.

De los 41 pacientes una se perdió el seguimiento posterior al diagnóstico y un paciente falleció durante el tratamiento.

La edad promedio de los pacientes fue de 11 años (rango: 6 -15 años) siendo el género femenino n=28 (70%) y masculino n=12 (30%). La glomerulonefritis por inmunocomplejos fue la mas común en pacientes con nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) n=16 pacientes, lupus eritematoso sistémico (LES) en n=12 pacientes, síndrome Nefrótico Idiopático en n=5 pacientes, la glomerulonefritis posinfecciosa se presentó en n=4 pacientes y n=1 paciente presentó GNRP pauci-inmune. Tabla 1

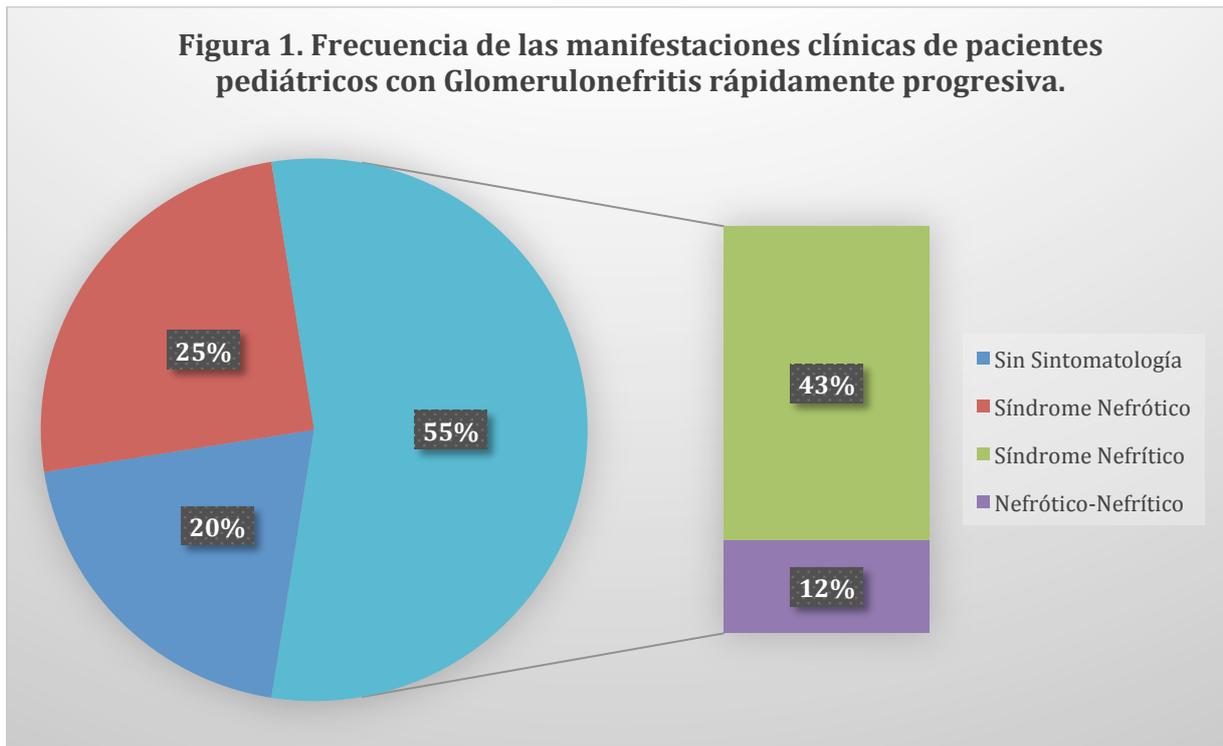
Tabla 1. Características Demográficas de pacientes pediátricos con glomerulonefritis rápidamente progresiva.

n=40	
Características	Datos
Edad (años) [mdn, RIQ 25-75]	11 (6.75-15.00)
Sexo: [n, %]	
• Femenino	28 (70)
• Masculino	12 (30)
<hr/>	
Diagnóstico específico: [n, %]	
• Indeterminado	1 (2,5)
• PHS	16 (40)
• LES	12 (30)
• SNI	5 (12.5)
• GNPI	4 (10)
• Otro	2 (5)
<hr/>	
Clasificación diagnóstica acorde a etiología de GNRP: [n, %]	
• Complejos Inmunes	38 (95)
• Pauciinmune	1 (2.5)
• Indeterminado	1 (2.5)
<hr/>	
Año de Diagnóstico: [n, %]	
• 2010	7 (17.5)
• 2011	6 (15.0)
• 2012	8 (20.0)
• 2013	9 (22.5)
• 2014	2 (5.0)
• 2015	8 (20.0)

PHS: Púrpura de Henoch-Shönlein, LES: Lupus Eritematoso Sistémico, SNI: Síndrome Nefrótico Idiopático, GNPI: Glomerulonefritis Postinfecciosa, GNRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

En cuanto a las manifestaciones clínicas el 43% de los pacientes, debutaron como síndrome nefrítico, el 12% como síndrome nefrítico-nefrótico, el 25 % únicamente como síndrome nefrótico y el 20% no presentó ninguna manifestación sindrómica. Fig1

Figura 1. Frecuencia de las manifestaciones clínicas de pacientes pediátricos con Glomerulonefritis rápidamente progresiva.



La mayoría de los pacientes presentaron hematuria, proteinuria, hipertensión arterial, oliguria y edema (figura. 1)

Los exámenes de laboratorio al ingreso mostraron hematuria macroscópica, microscópica, proteinuria en grado variable. Fig.2

Adicionalmente pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a nefritis lúpica presentaron ANA y Anti DNA positivos. Y un paciente presentó vasculitis con ANCA positivo.

Figura 2. Frecuencia de las manifestaciones específicas del cuadro clínico en presencia de Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

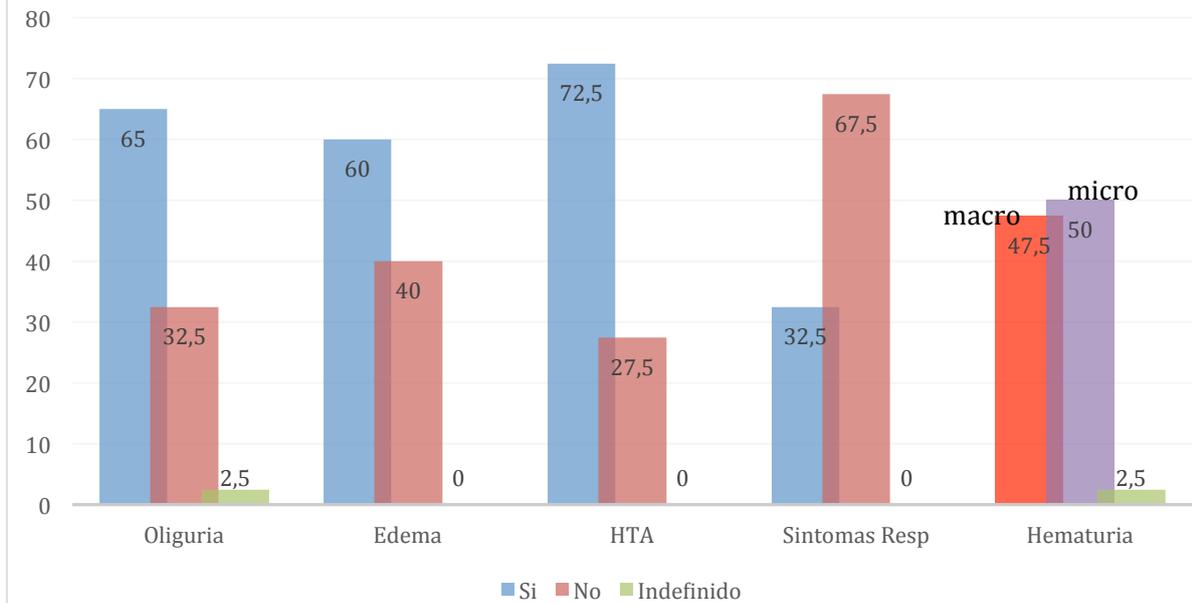
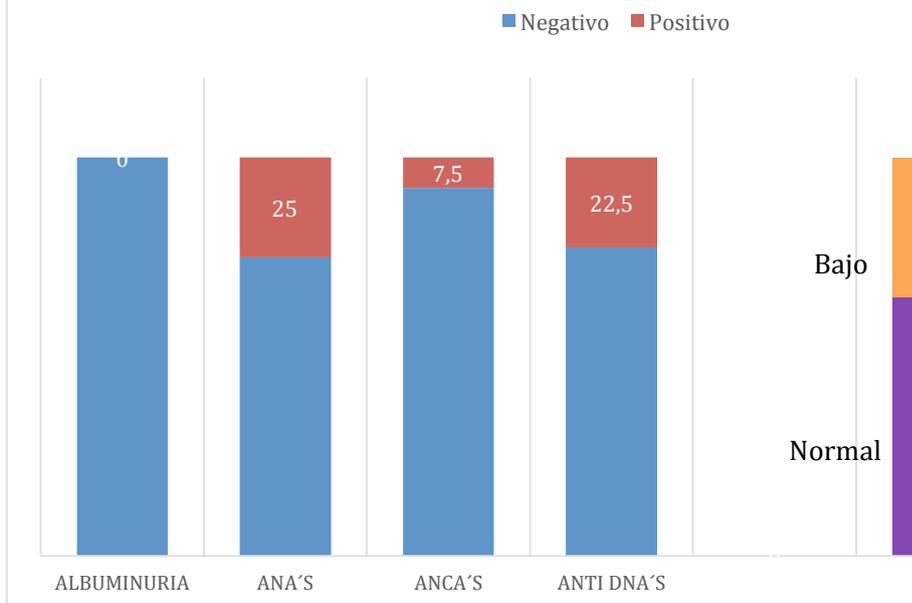
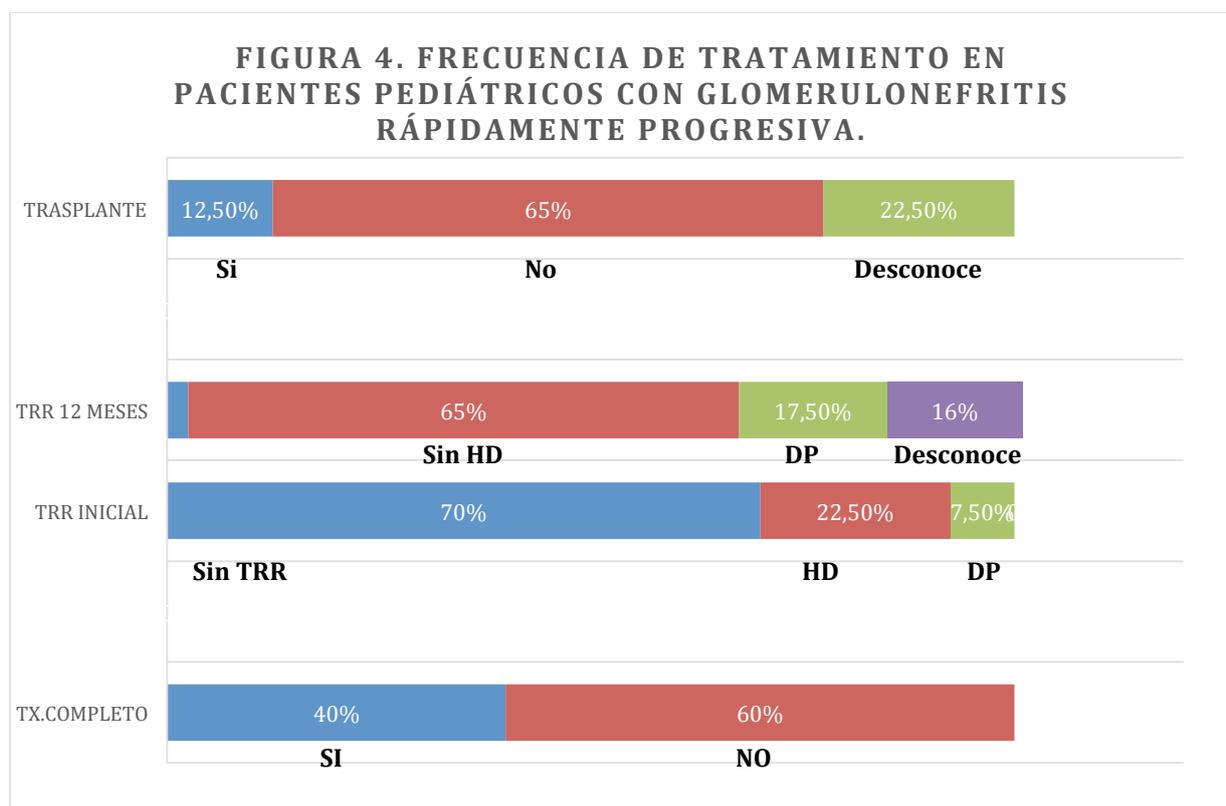


FIGURA 3. PARA ASOCIADOS A GLOMERULON RÁPIDAMENTE PROGRESIVA.



Todos los pacientes recibieron pulsos intravenosos de metilprednisolona (30mg/kg /día) máximo de 1 gramo por tres días consecutivos seguido de prednisona oral en dosis de reducción, ciclofosfamida (500-750mg/m2/por dosis, mensualmente por 6 dosis como terapia de inducción. No se realizó plasmaféresis en ningún paciente. El 40% de los pacientes recibieron tratamiento completo mientras que el 60% no completó el tratamiento.



El 22,5% de los pacientes con GNRP requirieron terapia sustitutiva renal con hemodiálisis y 7.5% con diálisis peritoneal y el 70% no tuvo criterios para terapia dialítica urgente a su ingreso. Cuando se completó el tratamiento sólo del 17.5% requirió tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal mientras que de los 40 pacientes evaluados el 12.5% fue trasplantado, cabe recalcar que no fue necesariamente durante

los doce meses posteriores al inicio del tratamiento de la glomerulonefritis rápidamente progresiva.

En la Tabla 2. se describe la función renal al finalizar el tratamiento siendo el grupo que completó el esquema de tratamiento con una mejor tasa de filtración glomerular (TFG 89ml/min/.173m2) sin un valor estadísticamente significativo; sin embargo la proteinuria de 12 horas a los 12 meses se redujo en forma importante con diferencia en rango significativo con un valor de $p < 0.05$

Tabla 2. Diferencias cuantitativas de Tensión arterial, hemoglobina, creatinina sérica, BUN, TFG ml/min/1.73 entre los pacientes que recibieron esquema médico terapéutico completo y aquellos que no lo completaron. Datos de función renal al año.

n=40	Sin Tx. Completo (n=24)	Con Tx. Completo (n=16)	p
Edad [años] (mdn, RIQ)	10.87 (6.31-15.0)	11.0 (7.0-15.7)	0.881
Tensión Arterial Sistólica [mm/Hg] (mdn, RIQ)	115.0 (100.0-129.5)	120.0 (100.5-133.0)	0.692
Tensión Arterial Diastólica [mm/Hg] (mdn, RIQ)	72.5 (60.0-90.0)	77.5 (60.0-83.0)	0.713
Hb sérica [g/L] (mdn, RIQ)	11.50 (10.90-13.57)	10.60 (9.10-13.32)	0.374
Cr. sérica Inicial [mg/dL] (mdn, RIQ)	1.65 (1.02-2.07)	1.60 (0.81-3.72)	0.902
TFG Inicial [ml/min/1.73] (mdn, RIQ)	37.74 (26.23-50.29)	40.62 (14.05-79.64)	0.795
Alb. Sérica [mg/dL] (mdn, RIQ)	2.45 (1.50-3.00)	2.80 (2.12-3.10)	0.113
BUN [mg/dL] (mdn, RIQ)	39.50 (24.07-60.00)	45.50 (15.75-67.25)	0.967
Cr. Sérica 12 meses [mg/dL] (mdn, RIQ)	1.40 (0.52-2.82)	0.80 (0.52-1.55)	0.539
TFG 12 meses [ml/min/1.73] (mdn, RIQ)	45.00 (16.50-85.25)	89.00 (38.00-107.25)	0.202
Proteinuria 12 hrs. 12 meses [mg/m ² SC/hr] (mdn, RIQ)	27.50 (5.75-52.75)	10.05 (0.00-23.55)	0.034*

U de Mann-Whitney. *Para una p estadísticamente significativa < 0.05

Tx: Tratamiento, Hb: Hemoglobina, Cr: Creatinina, TFG: Tasa de filtrado glomerular, BUN: Nitrógeno ureico,

Tabla 3. Diferencias cualitativas de grado de proteinuria y estadio de la enfermedad renal, entre los pacientes que recibieron esquema médico terapéutico completo y aquellos que no lo completaron. Datos iniciales y evolución a un año.

n=40	Sin Tx. Completo (n=24)	Con Tx. Completo (n=16)	p
Proteinuria Inicial [mg/m²SC/hr] (n, %)			
• < 4	0	0	0.441
• 4-40	4 (16.7)	5 (31.3)	
• >40	20 (83.3)	11 (68.8)	
KDOQI Inicial (n, %)			
• Estadio 1	3 (12.5)	1 (6.3)	0.229
• Estadio 2	2 (8.3)	5 (31.3)	
• Estadio 3	11 (45.8)	3 (18.8)	
• Estadio 4	4 (16.7)	3 (18.8)	
• Estadio 5	4 (16.7)	4 (25)	
TFG Inicial [mg/mL/1.73] (n, %)			
• <15	3 (12.5)	4 (25.0)	0.112
• 15-60	17 (70.8)	6 (37.5)	
• >60	4 (16.7)	6 (37.5)	
Proteinuria 12 meses [mg/m²SC/hr] (n, %)			
• < 4	5 (20.8)	6 (37.5)	0.192
• 4-40	10 (41.7)	8 (50)	
• >40	9 (37.5)	2 (12.5)	
KDOQI 12 meses (n, %)			
• Estadio 1	5 (20.8)	8 (50)	0.278
• Estadio 2	6 (25.0)	2 (12.5)	
• Estadio 3	3 (12.5)	3 (18.8)	
• Estadio 4	4 (16.7)	1 (6.3)	
• Estadio 5	6 (25.0)	2 (12.5)	
TFG 12 meses [mg/mL/1.73] (n, %)			
• <15	5 (20.8)	2 (12.5)	0.574
• 15-60	8 (33.3)	4 (25.0)	
• >60	11 (45.8)	10 (62.5)	

Tx: Tratamiento, KDOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative

La proteinuria de 12 horas y la tasa de filtración glomerular en los pacientes que completaron tratamiento si bien la proteinuria se mantiene en rango significativo y la tasa de filtración >15 no tiene un valor estadísticamente significativo, vale la pena mencionar que sólo 4 pacientes requirieron terapia de sustitución renal a pesar de haber recibido inmunosupresión y terapia de soporte. El desarrollo de enfermedad renal crónica se presentó en seis pacientes y tratamiento de remplazo renal en dos pacientes.

11. DISCUSIÓN

La Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es una entidad poco común en niños, constituye el 5.1% de los reportes de biopsias renales. Nosotros encontramos 40 pacientes durante un intervalo de 5 años, cuyo diagnóstico fue basado en los hallazgos histopatológicos, proliferación endo y extracapilar con formación de medias-lunas (semilunas) en más del 50% de los glomérulos.^{4,16,18,19,20,21}

Al inicio, la GNRP se presenta como una glomerulopatía primaria o secundaria que se manifiesta con rápido deterioro de la función renal acompañado por características de un síndrome nefrítico, similar a las manifestaciones encontradas en nuestro estudio (43%). Con hipertensión, proteinuria, hematuria glomerular y a menudo oliguria. Los principales síntomas que presentaron nuestros pacientes fueron proteinuria 100%, hematuria 97.5%, e hipertensión arterial 72,5%; estos hallazgos coinciden con estudios en series de niños con glomerulonefritis rápidamente progresiva.¹⁶

En este estudio 12 pacientes presentaron ANA, anti-dsDNA y ANCA positivos con inmunofluorescencia positivo para LES.

En base a los hallazgos histopatológicos las glomerulonefritis crescéntica puede ser clasificada en tres categorías: glomerulonefritis por inmunocomplejos, anticuerpos antimembrana basal y glomerulonefritis pauciinmune. La etiología en nuestro estudio coincide con otros autores, donde la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos es la causa más frecuente siendo la púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) 40% y el lupus eritematoso sistémico 30% las causa más comunes.^{20,21}

La glomerulonefritis posinfecciosa representa el 10% en nuestra serie estudiada, Dewan et al¹⁸ también reportan como una de las causas mas frecuentes en los países desarrollados, generalmente evolucionan favorablemente al igual que la que se presenta en PHS.^{4,18,20,21}

La pauci inmune es menos común al igual que glomerulonefritis antimembrana basal es extremadamente rara en niños. Williamson et al¹⁶ demostró que solo 4 de 2000 biopsias en 25 años fueron por glomerulonefritis antimembrana basal. En nuestro estudio se determinó un paciente con GNRP idiopática y no encontramos ningún pacientes con GN antimembrana basal.

Un fuerte predictor de los resultados de todos los tipos de glomerulonefritis rápidamente progresiva es la severidad de la insuficiencia renal al inicio del tratamiento. Andrassy et al reportó deterioro de la función renal a pesar de la terapia inmunosupresora agresiva cuando la creatinina inicial es mayor de 6mg/dl a la admisión. Dewan et al¹⁸ demostró que la

insuficiencia renal avanzada requiere tratamiento sustitutivo con diálisis correlacionando con alta frecuencia de cronicidad en biopsia renal como la evidencia de medias lunas fibrosas.

Nosotros observamos que el 70% de los pacientes con GNRP no requirieron terapia dialítica al inicio de tratamiento. Y el 30% fue tratado con terapia sustitutiva sea esta con hemodiálisis o diálisis peritoneal. Siendo del 33.5% de pacientes que desarrollaron enfermedad renal crónica al final del tratamiento lo que coincide con estudios previos en donde la severidad del deterioro de la función renal desde el inicio es un predictor de enfermedad renal crónica a pesar del tratamiento agresivo.^{16,18}

A través de los años a habido un amplio consenso en el uso de un protocolo de tratamiento; nuestro estudio utilizó el esquema de pulsos de metilprednisolona + prednisona oral y ciclofosfamida por 4-6 dosis.

En nuestro estudio n=16 (40%) pacientes completaron el tratamiento y de ellos el 62.5% recuperaron función renal con TFG >60ml/min/1.73m² con persistencia de proteinuria en rango significativo (10mg/m²/hora) durante su evolución (p 0.034), dato similar descrito en estudios previos.^{16,18.}

Las medias lunas (fibrosas >50% de glomérulos), necrosis fibrinoide, atrofia tubular y fibrosis intersticial fueron reportados como factores de pronóstico renal. Nosotros encontramos que 7/40 pacientes presentaron fibrosis del 75% glomérulos, quienes desarrollaron enfermedad renal crónica. Estudios previos de series de 22 niños con GNRP y medias lunas difusas en 80% a 100% de glomérulos con pobre pronóstico.²¹

No se pudo realizar inmunofluorescencia en todas las biopsias ya sea por falta de material o muestra insuficiente.

12. CONCLUSIONES

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es una entidad poco común en los niños; se caracteriza por un deterioro súbito de la función renal, caracterizado por medias lunas que afectan a >50% de glomérulos por lo que se considera una emergencia renal; el pronóstico depende del diagnóstico oportuno y tratamiento, del grado de falla renal al inicio del tratamiento y de la enfermedad de base. Se debe reconocer y tratar oportunamente para aplicar el tratamiento agresivo; es por ello que se debe disponer de los medios para realizar estudio histopatológico completo. La recuperación puede ser pobre a pesar de la terapia inmunosupresora. Una mayor conciencia de esta enfermedad para ser tratada y facilitar el diagnóstico y tratamiento.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Estudio retrospectivo
2. Falta de inmunofluorescencia en todas la bipsias
3. Falta de seguimiento a largo plazo
4. Pequeño número de pacientes de nuestro estudio

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nachman Ph, Jennette C, Falk RJ. Primary glomerular disease, En Taal MW, Chertow GM, Mrsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, editores, Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed Philadelphia: Elsevier Saunders;2012.p. 1100-1191.
2. Garcia Nieto V, Santos F, Rodriguez B, Nefrología pediátrica, Aula Médica ,S.L. Madrid 2006; p: 367-375
3. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63:1164-1177.
4. Muñoz AR, Valverde RS, Romero NB, Medeiros DM, Garcia BR, López AR, Velasquez JL, Ramón GG. Evolución de 56 niños con glomerulonefritis rápidamente progresiva. *Bol Med Hospital Infantil México*; 2001 ;58:522-531
5. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Reagan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:46-53
6. Bagga A. Crescentic glomerulonephritis. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editores. *Pediatric Nephrology*. Sixth ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009.p. 815-820.
7. Carter CE, Benador NM, Therapeutic plasma Exchange for the treatment of pediatric renal disease in 2013. *Pediatric Nephrol*.2014; 29: 35-40
8. Kanai H, Sawanobopri E, Koizumi K, Ohashi R, Higashida K, Pediatric case of crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Clin Nephrol*. 2015; 83: 243-248
9. Lee MJ, Kim SJ, Oh HJ, Ko KI, Koo HM, Kim >CH, et al. Clinical implication of crescentic lesions in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Trasplant* 2014;29: 356-364
10. Lv J, Yang Y, Zhang H, Chen W, Pan X, Gou Z, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *J Am Soc Nephrol*.2013; 24: 2118-2125.
11. Rodriguez EF, Nasr SH, Larsen CP, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD. Membranous Nephropathy with crescents : a series of 19 cases. *Am J Kidney Dis*. 2014 64: 66-73
12. Chen S, Tang Z, Zhang Y, Liu Z, Zhang H, Hu W, et al. Significance of histological crescent formation in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol*. 2013; 38: 445-452
13. Li X, Liang S, Zheng C, Zeng H, Hu W, Liu Z. Clinicopathological characteristics and outcomes of pediatric patients with systemic small blood vessel vasculitis. *Pediatric Nephrol*; 2014; 29: 2365-2371
14. Khalighi MA, Wang S, Henriksen KJ, Bock M, Keswani M, Chang A, et al. Pauci-immune glomerulonephritis in children; A clinicopathological study of 21 patients. *Pediatric Nephrol* 2015; 30: 953-959

15. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin N Am.* 2987: 34: 571-590.
16. Tauhidul AC, Rana GS, Usha, Shivendra S, et al, Clinicopathologic Spectrum of crescentic glomerulonephritis: A hospital – bases Study. *Saudi Journal of Kidney Diseases anf Transplantation*, 2014;25 (3):689-696
17. Sare GO, Aysun C, Ozlem A, Mehmet B, Gülay D, et al. Crecentic glomerulonephritis in children: a single centre experience. *World J Pediatr* 2016;12(2): 225-230.
18. Dewan D, Sanjeev Gulati. Raj K. Sharman, et al. Clinical spectrum and outcome of crescentic glomerulonephritis in children in developing countries. *Pediatri Nephrology* (2008) 23: 389-394
19. Greenhall George H.B. and Salama Alan D, What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? UCL centre for Nephrology, *Clin Kidney J* (2015) 8: 143-150.
20. Henique C, Papista C, Guyonnet L; Update on crescentic glomerunephritis, *Semin Immunopathol* (2014) 36:479-490.
21. Tauhidul A C, Rana G S, Usha^{3,4}, Shivendra S, et a. Clinicopathologic Spectrum of Crescentic Glomerulonephritis: A Hospital-based Study. Department of Nephrology, Dialysis and Transplant Unid, *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(3):689-696