

# Le glomerulonefriti rapidamente progressive

## Conferenza clinico-patologica

P. Stratta<sup>1</sup>, C. Canavese<sup>1</sup>, G. Mazzucco<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimenti di Medicina Interna, Cattedra di Nefrologia

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università di Torino

<sup>3</sup> Sezione di Anatomia Patologica, Università di Torino, Torino

### Riassunto

**Definizione.** La definizione di glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) identifica una entità clinico-patologica caratterizzata, dal punto di vista clinico, da una rapida perdita della funzione renale in un arco di tempo da poche settimane ad alcuni mesi e, dal punto di vista istologico, da una importante proliferazione extracapillare nello spazio di Bowman con formazione di *semilune*, simbolo morfologico della malattia. La GNRP può conseguire a meccanismi patogenetici diversi, responsabili di tre tipi principali:

Tipo I: associata con anticorpi rivolti contro la membrana basale glomerulare

Tipo II: associata con complessi immuni

Tipo III: associata con vasculiti immuno-mediate

**Istopatologia.** Dal punto di vista della microscopia ottica, tutti i tre tipi di GNRP condividono la presenza delle *semilune*, che tipicamente coinvolgono più del 50% dei glomeruli, mentre i granulomi sono talora presenti nelle GNRP di tipo III. L'immunofluorescenza, invece, consente la differenziazione tra i tre tipi di GNRP in base alle caratteristiche dei depositi: lineari lungo la parete capillare (depositi a fumo di sigaretta) nel tipo I; granulari diffusi nella tipo II; depositi praticamente assenti o aspecifici nel tipo III (forme pauciimmuni).

**Epidemiologia.** È stata riportata un'incidenza di circa 1 nuovo caso/anno/100.000 abitanti e nelle differenti casistiche biotiche di GN varia dal 2 al 10%. La distribuzione delle differenti GNRP può essere valutata intorno al 10% per il tipo I, 40 % per il tipo II e 50 % per il tipo III.

**Quadro clinico e prognosi.** L'elemento caratterizzante è la rapida compromissione della funzione renale e la modalità più comune di presentazione è una sindrome nefritica acuta con proteinuria usualmente non in range nefrosico; non è tuttavia infrequente la possibilità che solo anomalie urinarie isolate siano rilevabili al momento della presentazione clinica della malattia. Le principali caratteristiche cliniche differenziali dei tre tipi di GNRP sono:

*Tipo I:* può essere isolata o associata ad emorragie polmonari (Sindrome di Goodpasture). Patognomonico è il riscontro di anticorpi contro antigeni comuni della membrana basale del glomerulo e dell'endotelio polmonare. La prognosi molto severa in passato (15 settimane di sopravvivenza media senza terapia), quando l'emorragia polmonare si configurava come causa di morte in più di un terzo dei casi, è molto migliorata: in casistiche recenti la mortalità è passata dal 96 % all'11-21% a 5 anni.

*Tipo II:* il quadro clinico e la prognosi sono estremamente variabili perché questo tipo di GNRP può presentarsi nell'ambito di contesti differenti, dalla sovrapposizione a G. N. primitive (membranosa, IgA) o secondarie (lupus eritematoso sistemico o crioglobulinemia, sindrome di Schonlein Henoch), ad infezioni (endocardite, GN post infettiva) o a patologie neoplastiche.

*Tipo III:* denominatore comune di questo tipo di GNRP è la presenza di anticorpi rivolti contro costituenti del citoplasma dei neutrofili (ANCA). Anche in questo gruppo, la sintomatologia e la prognosi sono variabili in rapporto al contesto clinico. I sintomi extrarenali possono essere: a) assenti nel sottogruppo di vasculiti confinate al glomerulo; b) presenti e variabilmente correlati al sistema nervoso, all'apparato gastroenterico, artromuscolare e cutaneo nella micropoliarterite sistemica; c) presenti e con coinvolgimento delle basse ed alte vie respiratorie o al letto capillare polmonare nel Wegener, in cui anche i caratteristici granulomi si possono trovare nell'apparato respiratorio oltre che nel rene.

**Terapia.** Protocolli terapeutici precoci ed aggressivi trovano indicazione non solo per l'elevato rischio di progressione

---

del danno renale, ma anche per la severa compromissione di altri organi soprattutto nelle GNRP di tipo I e III. Gli schemi più consolidati includono boli di metilprednisolone, seguiti da prednisone orale e ciclofosfamide, per l'induzione della remissione, e plasmaferesi soprattutto nelle GNRP tipo I con l'obiettivo di rimozione degli anti-GBM. Per il mantenimento della remissione è suggerito il trattamento a lungo termine con steroidi ed immunodepressori, come l'azatioprina, nella ricerca di una ratio ottimale rischio/beneficio.

*PAROLE CHIAVE: Glomerulonefrite rapidamente progressiva, Semiluna, Vasculite, ANCA*

## **Rapidly progressive glomerulonephritis**

### **Clinic pathological Conference**

**Definition.** *Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is a clinic-pathological entity which is characterised, from a clinical point of view, by rapid loss of renal function in a period ranging from few weeks to some months and, from a pathological point of view, by the picture of extensive extracapillary proliferation into the Bowman space eventually leading to the formation of crescents, the morphological hallmark of the disease. Different immunopathogenetic mechanisms are responsible for three main forms:*

*Type I: associated with anti-glomerular basement membrane antibodies*

*Type II: associated with immune complexes*

*Type III: associated with immune-mediated vasculitis*

*However, many evidences suggest that each type may share at least some steps of components involved in the mechanisms of glomerular damage, including humoral and cellular immunity and cell adhesion process, while the pathogenic role of ANCA remains to be clarified.*

**Pathology.** *All the three types share the presence of crescents, which typically involve more than 50% of glomeruli. A peculiarity of some forms of type III may be the presence of granulomas. However, the main differences between the three types are in the immunofluorescence pattern, which shows linear deposits along the basal membrane of the capillary wall in type I, granular deposits in Type II and virtually absence of deposits in Type III.*

**Epidemiology.** *An incidence of 1 new case year/100.000 people has been reported. The frequency among different biopsy registries ranges from 2 to 10%. The frequency of the three types may be: 10% for Type I, 40 % for Type II, 50 % for Type III.*

**Clinical presentation and prognosis.** *From a nephrologic point of view, the most common manifestation of the three types of RPGN is a nephritic syndrome with proteinuria usually not in a nephrotic range. However, frequently isolated urinary abnormalities only herald the onset of the disease. The main clinical characteristics of the different types are the followings: Type I: it may be isolated or associated with pulmonary haemorrhage (Goodpasture syndrome). Detection of circulating anti-basal membrane antibodies is necessary to make the diagnosis. The prognosis was severe in the past (median value of survival = 15 weeks without treatment) and pulmonary haemorrhage was responsible for death in 30% of the cases. Recent studies reveal a noticeable improvement in prognosis in the last decades (from 96 to 11-21% of deaths at 5 years).*

*Type II: clinical pattern and prognosis may be different as this type of RPGN may occur in the context of completely different diseases (infectious, such as endocarditis, or autoimmune such as lupus nephritis, cryoglobulinemia or superimposed on primary GN such as IgA and membranous GN) and perhaps also following malignancies.*

*Type III: the common feature is the association with antibodies against different constituents of neutrophil cytoplasm (ANCA). Also in this case the clinical pattern may be completely different, depending on the type of vasculitis. Extrarenal symptoms may be: a) absent in the subclass of vasculitis confined to the glomerulus; b) severe, including nervous system, gastrointestinal, arthromuscular apparatus and skin in systemic microscopic polyangiitis; c) mainly involving upper respiratory tract and pneumonia in the Wegener syndrome, which is also characterised by respiratory tract and renal granulomas.*

**Therapy.** *Early aggressive therapies are requested not only for the high risk of end-stage renal disease but also for life-threatening extrarenal complications. They include methylprednisolone pulse followed by oral steroid and cyclophosphamide for induction of remission, and plasma exchange mainly in GNRP type I with the goal of achieving persistent disappearance of anti-GBM antibodies from serum. To obtain maintenance of remission, long-term treatment with oral steroids and immunosuppressants, with the best efficacy/toxicity ratio such as azathioprine, are indicated. (Giorn It Nefrol 2000; 17: 391-418)*

**KEY WORDS:** *Rapidly progressive glomerulonephritis, Crescent, Vasculitis, ANCA*

---