

Beata Banaszak, Aurelia Morawiec-Knysak, Piotr Adamczyk, Maria Szczepańska

## Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek u młodzieży – etiologia i leczenie na podstawie opisu przypadków

### Rapidly progressive glomerulonephritis in adolescents – aetiology and treatment based on case reports

Katedra i Klinika Pediatrii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska. Kierownik: dr hab. n. med. Katarzyna Ziara  
Adres do korespondencji: Beata Banaszak, Katedra i Klinika Pediatrii, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze, tel./faks: +48 32 370 42 83, +48 32 370 42 92, e-mail: beata.banaszak@op.pl

Department of Paediatrics, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Zabrze, Poland. Head: Associate Professor Katarzyna Ziara, MD, PhD  
Correspondence: Beata Banaszak, Department of Paediatrics, 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze, Poland, tel./fax: +48 32 370 42 83, +48 32 370 42 92, e-mail: beata.banaszak@op.pl

#### Streszczenie

Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek jest chorobą charakteryzującą się nagłym spadkiem wartości filtracji kłębuszkowej w stosunkowo krótkim czasie, spowodowanym obecnością półksiężyców w ponad 50% kłębuszków nerkowych. Prezentowany opis dwóch przypadków przedstawia gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek u młodzieży jako chorobę o niejednorodnej etiologii, mogącą ujawnić się zarówno w przebiegu wtórnych do układowych zapaleń naczyń, jak i pierwotnych glomerulopatii. W pierwszym przypadku u 11-letniej dziewczynki objawom zespołu nefrytycznego przebiegającego z niewydolnością nerek towarzyszyła obecność w surowicy przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie, co w połączeniu z obrazem histopatologicznym nerki wskazującym na skąpoimmunologiczne, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek dało podstawę do rozpoznania zapalenia naczyń ograniczonego do nerek. W drugim przypadku u 16-letniego chłopca niekorzystny przebieg ostrego popaciorkowcowego kłębuszkowego zapalenia nerek z cechami ciężkiego i przetrwałego upośledzenia filtracji kłębuszkowej stanowił wskazanie do weryfikacji diagnozy w kierunku gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek w oparciu o badanie biopsyjne. Szybka diagnostyka i włączenie skojarzonego leczenia immunosupresyjnego dały pacjentom szansę na zachowanie funkcji nerek.

**Słowa kluczowe:** gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie naczyń ograniczone do nerek, ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, młodzież

#### Abstract

Rapidly progressive glomerulonephritis is a disease characterised by an abrupt drop in glomerular filtration rate in a short period of time, which is caused by crescent formation seen in at least 50% of glomeruli. Two cases presented below illustrate rapid progressive glomerulonephritis in adolescents as a disease of heterogeneous aetiology that can develop both in the course of primary glomerulopathies and glomerulopathies secondary to systemic vasculitis. In the first case of an 11-year-old girl, nephritic syndrome with renal failure was accompanied by the presence of anti-myeloperoxidase antibodies in the serum, which in combination with the histopathological picture of the kidneys indicating pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis was the basis for the diagnosis of renal limited vasculitis. In the second case of a 16-year-old boy, an adverse course of acute post-streptococcal glomerulonephritis with features of severe and persistent glomerular filtration impairment was an indication for the verification of the diagnosis and identification of rapidly progressive glomerulonephritis based on a biopsy examination. Prompt diagnosis and inclusion of combined immunosuppressive therapy provided the chance to preserve renal function.

**Keywords:** rapidly progressive glomerulonephritis, renal limited vasculitis, acute glomerulonephritis, adolescents

**G**wałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek jest glomerulopatią zapalną, klinicznie charakteryzującą się dynamicznym rozwojem niewydolności nerek, histopatologicznie obecnością zewnątrzłośniczkowego rozplemu prowadzącego do powstania półksiężyców w ponad 50% kłębuszków nerkowych. Szybka diagnoza i włączenie skojarzonego leczenia immunosupresyjnego dają pacjentowi szansę na zachowanie funkcji nerek. Poniższy opis dwóch przypadków obrazuje przebieg kliniczny tej rzadkiej postaci kłębuszkowego zapalenia nerek u pacjentów w wieku rozwojowym.

## PRZYPADEK I

Jedenastoletnia dziewczynka została przyjęta do szpitala w trybie pilnym z powodu wystąpienia ostrych dolegliwości pod postacią gorączki, bólu brzucha, nudności, wymiotów z towarzyszącą zmianą wyglądu oddawanego moczu, przypominającego barwę popłuczyn mięsnych. Dziewczynka, będąca drugim dzieckiem młodych, zdrowych rodziców, urodzona w 37. tygodniu ciąży, z masą ciała 3570 g, długością 57 cm, oceniona w skali Apgar na 10 pkt, rozwijała się dotychczas prawidłowo. W wywiadzie odnotowano w 1. roku życia incydent zapalenia płuc wymagający hospitalizacji, poza tym dziecko sporadycznie chorowało na zakażenia układu oddechowego, nie wymagało opieki specjalistycznej. Przy przyjęciu na oddział nefrologii pacjentka była w stanie ogólnym średnim; w badaniu fizykalnym obserwowano bladość powłok skórnych, obecność dyskretnych obrzęków na kończynach dolnych. Uśredniona wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 109/60 mm Hg (norma dla płci, wieku i wzrostu). W panelu wstępnych badań laboratoryjnych obserwowano niedokrwistość (Hb 9,2 g/dl), miernie podwyższone wykładniki stanu zapalnego (CRP 11,24 mg/l), prawidłowy obraz badań układu krzepnięcia oraz lipidogramu, prawidłowe stężenie elektrolitów, białka całkowitego oraz albumin w surowicy. Stężenie kreatyniny (119,7  $\mu\text{mol/l}$ ) przekraczało zakres referencyjny, stężenia mocznika (6,1 mmol/l) oraz kwasu moczowego (321  $\mu\text{mol/l}$ ) mieściły się w górnych granicach normy, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate*, GFR) według formuły Schwartza wynosił 43 ml/min. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono białkomocz oraz mikroskopową erytrocyturię (10–15 w polu widzenia). Dobowa utrata białka wynosiła 1,2 g (40 mg/kg m.c./24 h). W badaniu ultrasonograficznym (USG) obserwowano obecność hiperechogenicznych nerek z zatartym zróżnicowaniem koro-rdzeniowym, w badaniu dopplerowskim współczynniki oporowości (*resistive index*, RI: dla nerki prawej 0,67, dla nerki lewej 0,6) pozostawały prawidłowe. Zapis elektrokardiograficzny (EKG) mieścił się w granicach normy dla wieku, w badaniu ultrasonokardiograficznym (UKG) nie obserwowano nieprawidłowości budowy serca i dużych naczyń oraz zaburzeń kurczliwości, w badaniu rentgenowskim (RTG) klatki piersiowej nie stwierdzono patologii. Na podstawie konsultacji laryngologicznej wykluczono obecność

**R**apidly progressive glomerulonephritis is an infectious glomerulopathy characterised clinically by dynamic development of renal failure and histopathologically by extracapillary proliferation that leads to crescent formation seen in at least 50% of renal glomeruli. Prompt diagnosis and inclusion of combined immunosuppressive therapy provide the chance to preserve renal function. The two cases reported below illustrate the clinical course of this rare form of glomerulonephritis in adolescent patients.

## CASE 1

An 11-year-old girl was admitted to hospital as an emergency due to acute symptoms in the form of fever, abdominal pain, nausea, vomiting and altered appearance of urine with a colour resembling meat washings. The girl was the second child of young healthy parents, born in week 37 of gestation with the body weight of 3,570 g, body length of 57 cm and Apgar score of 10. Thus far, the child's development was normal. The interview revealed an incident of pneumonia requiring hospitalisation in the first year of life. Apart from this, the child rarely had respiratory tract infections and needed no specialist care. At admission to the nephrology ward, the patient was in the general fair state; on physical examination, pale skin and discrete oedema of the lower extremities were noted. Average blood pressure was 109/60 mm Hg (normal for the sex, age and height). Preliminary laboratory tests revealed anaemia (Hb 9.2 g/dL), fairly elevated inflammatory markers (CRP 11.24 mg/L), normal coagulation and lipid parameters, normal serum levels of electrolytes, total protein and albumin. The creatinine concentration (119.7  $\mu\text{mol/L}$ ) exceeded the norms, whereas the levels of urea (6.1 mmol/L) and uric acid (321  $\mu\text{mol/L}$ ) fell within the referential ranges. Glomerular filtration rate (GFR), calculated using the Schwartz formula, was 43 mL/min. General urinalysis revealed proteinuria and microscopic erythrocyturia (10–15 per high power field). Twenty-four hour protein loss was 1.2 g (40 mg/kg of the body weight/24 h). Ultrasound (US) showed the presence of hyperechoic kidneys with blurred cortical-medullary differentiation. Doppler US demonstrated normal resistive index values (RI for the right kidney 0.67, and for the left kidney 0.6). Electrocardiography (ECG) was within norms for the patient's age. Echocardiography (cardiac ECHO) did not show any abnormalities in the structure of the heart and large vessels or contractile disorders. Chest X-ray revealed no pathologies. Inflammatory foci in the upper respiratory tract were excluded in a laryngological consultation. The combination of symptoms in the form of proteinuria, active urine sediment and features of acute renal injury were indications to broaden the diagnostic process and to search for glomerulopathies. The antistreptolysin O (ASO) titre assay (ASO 203 IU/mL) as well as a test to determine complement component levels: C3 (1.17 g/L, norm: 0.9–1.8 g/L) and C4 (0.28 g/L, norm:

ognisk zapalnych w obrębie górnych dróg oddechowych. Konfiguracja objawów pod postacią białkomoczu, aktywnego osadu moczu, cech ostrej niewydolności nerek stanowiła wskazanie do rozszerzenia diagnostyki w kierunku chorób kłębuszków nerkowych. Wykonano oznaczenie miana odczynu antystreptolizynowego (ASO 203 IU/ml; ASO – *antistreptolysin O*), stężenia składowych dopełniacza: C3 (1,17 g/l, norma: 0,9–1,8 g/l) oraz C4 (0,28 g/l, norma: 0,1–0,4 g/l), uzyskując prawidłowe wyniki; nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwdrożdżycowych (ujemny profil ANA3; ANA – *antinuclear antibodies*), przeciwciał przeciw błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (ujemne anti-GBM; GBM – *glomerular basement membrane*), przeciwciał przeciw proteinazie 3 [ujemne c-ANCA; ANCA – *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów)], natomiast uzyskano silnie dodatni wynik dla przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie (p-ANCA, klasa: +++). W biopsji nerki obserwowano obecność półksiężyców komórkowych w 4 z 6 dostępnych w materiale kłębuszków nerkowych, nie stwierdzono obecności depozytów. Całość obrazu klinicznego przemawiała za rozpoznaniem skąpoimmunologicznego, gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek. Obecność dodatniego wyniku dla p-ANCA przy braku objawów pozanerkowych, charakterystycznych dla chorób układowych przebiegających z zajęciem małych naczyń, dała podstawę do postawienia diagnozy zapalenia naczyń ograniczonego do nerek, związanego z przeciwciałami ANCA. Komórkowy charakter półksiężyców opisanych w badaniu mikroskopowym świadczył o aktywności procesu zapalnego i jednocześnie potencjalnej odwracalności zmian, co stanowiło wskazanie do rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego. W terapii mającej na celu indukcję remisji zastosowano kortykosteroidy w schemacie opartym na podaży 3 pulsów metyloprednizolonu w dawce 10 mg/kg m.c., a następnie prednizonu w dawce początkowej 2 mg/kg m.c., stopniowo redukowanej, w skojarzeniu z comiesięcznymi pulsami cyklofosfamid w dawce 0,5 g/m<sup>2</sup> przez okres 6 miesięcy wraz z towarzyszącym leczeniem nefroprotekcijnym (ramipril). Skutki przewlekłej sterydoterapii minimalizowano poprzez podaż preparatów witaminy D<sub>3</sub>, wapnia oraz zastosowanie inhibitorów pompy protonowej. Po 6 miesiącach leczenia pacjentka pozostawała w stanie ogólnym dobrym; w badaniu fizykalnym poza nadmiernie rozwiniętą tkanką podskórną nie stwierdzono nieprawidłowości. W badaniach laboratoryjnych obserwowano obniżenie stężenia kreatyniny do 68 μmol/l (GFR według formuły Schwartza wynosił 77 ml/min) i normalizację osadu moczu, białkomocz dobowy oscylował w granicach 0,7–0,9 g, dla przeciwciał przeciw mieloperoksydazie uzyskano wynik słabo dodatni (klasa +), w badaniu USG opisano prawidłowe zróżnicowanie korowo-rdzeniowe w obu nerkach. W leczeniu podtrzymującym prowadzonym w ramach poradni nefrologicznej stosowano małe dawki prednizonu (10 mg dziennie), azatioprynę w dawce 2 mg/kg m.c., kontynuowano leczenie nefroprotekcyjne.

0.1–0.4 g/L), were performed and normal results returned. There were no antinuclear antibodies (negative ANA3 profile), anti-glomerular basement membrane antibodies (negative anti-GBM) or anti-proteinase 3 antibodies (negative c-ANCA; ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibodies). However, the anti-myeloperoxidase antibody test was strongly positive (p-ANCA, class: +++). A renal biopsy revealed the presence of cellular crescents in 4 of 6 glomeruli available in the biopsy material; no signs of deposits were found. The entire clinical picture was indicative of pauci-immune, rapidly progressive glomerulonephritis. Positive p-ANCA with no extrarenal symptoms typical of systemic diseases with involvement of small vessels led to the identification of ANCA-related renal limited vasculitis. The cellular nature of crescents described in the microscopic analysis suggested an active inflammatory process and possibly reversible nature of changes, which was an indication for immunosuppressive treatment.

The therapy aiming to induce remission involved corticosteroids in a regimen based on 3 pulses of methylprednisolone at a dose of 10 mg/kg of the body weight followed by prednisone at a starting dose of 2 mg/kg of the body weight, which was gradually reduced, combined with monthly pulses of cyclophosphamide at a dose of 0.5 mg/m<sup>2</sup> for 6 months with concurrent renoprotection (ramipril). The effects of chronic steroid therapy were minimised by administration of vitamin D<sub>3</sub>, calcium and proton pump inhibitors. After 6 months of treatment, the patient was in a good state. The physical examination showed no abnormalities apart from excessive subcutaneous tissue. Laboratory tests revealed a lower creatinine level – 68 μmol/L (GFR calculated using the Schwartz equation was 77 mL/min) and normalised urine sediment. Twenty-four hour proteinuria oscillated from 0.7 to 0.9 g, the result of anti-myeloperoxidase antibodies was weakly positive (class +) and US showed normal cortical-medullary differentiation in both kidneys. The maintenance treatment conducted in a nephrology clinic included low doses of prednisone (10 mg daily), azathioprine at a dose of 2 mg/kg of the body weight and renoprotection.

## CASE 2

A 16-year-old patient was admitted to the nephrology ward as an emergency due to alarming symptoms persisting for a week, such as fever, abdominal pain and brown urine. The boy was the second child of the mother who had gout during pregnancy. He was born at term with the body weight of 3,500 g and body length of 50 cm in an overall good state. The postnatal period was complicated by intrauterine infection and rhesus incompatibility. The child's further development was normal and the boy did not require specialist care. At admission, his state was assessed as severe. Peripheral oedema prevailed in the physical examination. Average blood pressure exceeded the 95<sup>th</sup> percentile for the sex, age and height, and ranged from

## PRZYPADEK II

Szesnastoletni pacjent został przyjęty w trybie pilnym na oddział nefrologii z powodu utrzymujących się od około tygodnia niepokojących objawów pod postacią gorączki, bólu brzucha, brunatnego zabarwienia moczu. Chłopiec pochodził z drugiej ciąży, obciążonej rozpoznaniem u matki dny moczanowej, urodzony został o czasie, z masą ciała 3500 g, długością 50 cm, w stanie ogólnym dobrym. Okres okołoporodowy był powikłany rozpoznaniem zakażenia wewnątrzmacicznego oraz konfliktu serologicznego. Dalszy rozwój dziecka przebiegał prawidłowo, chłopiec nie wymagał specjalistycznej opieki. Przy przyjęciu do szpitala stan pacjenta oceniono jako średnio ciężki; w badaniu fizykalnym dominowała obecność obrzęków obwodowych. Uśrednione wartości ciśnienia tętniczego w odniesieniu do płci, wieku i wzrostu przekraczały wartość 95. centyla, oscylując w przedziale od 150/90 do 148/78 mm Hg, co spełniało kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego. W badaniach laboratoryjnych wykazano: niedokrwistość (Hb 9,9 g%), nadpłytkowość (431 tys.), znacznie podwyższone stężenie CRP (143 mg/l), zaburzenia koagulologiczne (APTT 41,7 s, norma: 28–40 s), wskaźnik protrombinowy 63% (norma: 70–120%), D-dimery 5,6 µg/ml (norma: 0–0,5 µg/ml), fibrynogen 748 mg/dl (norma: 200–400 mg/dl). W badaniach biochemicznych wśród nieprawidłowości zwracały uwagę wysokie stężenia wykładników funkcji nerek: kreatynina 737 µmol/l (GFR według formuły Schwartza wynosił 9,2 ml/min), mocznik 23,5 mmol/l, w jonogramie występowały zaburzenia pod postacią hiperkaliemii (5,62 mmol/l), w gazometrii obecne były cechy kwasicy metabolicznej. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono obecność białkomoczu, leukocyturii (10–15 w polu widzenia), erytrocyturii (pole widzenia usiane erytrocytami). Dobowa utrata białka wynosiła 8,1 g. W badaniach bakteriologicznych krwi i moczu nie uzyskano wzrostu bakterii. W USG jamy brzusznej obserwowano obecność dużych, hiperechogenicznych nerek o zatartym zróżnicowaniu korowo-rdzeniowym oraz znaczną ilość wolnego płynu w miednicy małej. W UKG nie wykazano nieprawidłowości w morfologii serca i dużych naczyń, frakcja skurczowa (*ejection fraction*, EF) wynosiła 61%. W EKG poza wysokimi, szpiczastymi załamaniami T (efekt hiperkaliemii) nie opisano zaburzeń, obraz RTG pól płucnych i cienia środkowego był prawidłowy. Zespół objawów spełniających definicję zespołu nefrytycznego z białkomoczem nerczycowym, w którego przebiegu obserwowano ostrą niewydolność nerek, stanowił wskazanie do poszerzenia diagnostyki w kierunku chorób kłębuszków nerkowych. Wysokie miano odczynu antystreptolizynowego (ASO 1148 IU/ml) wraz z obniżeniem stężenia składowej C3 dopełniacza (0,54 g/l, norma: 0,9–1,8 g/l) przy prawidłowym stężeniu składowej C4 dopełniacza (0,2 g/l, norma: 0,1–0,4 g/l) oraz przy braku obecności przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwko mieloperoksydazie, przeciwko proteinazie 3 oraz przeciwko błonie podstawnej

150/90 to 148/78 mm Hg, which met the diagnostic criteria for arterial hypertension. Laboratory tests showed: anaemia (Hb 9.9 g%), thrombocytosis (431 thousand), a significantly elevated CRP level (143 mg/L), coagulation disorders (APTT 41.7 s, norm: 28–40 s), prothrombin index 63% (norm: 70–120%), D-dimers 5.6 µg/mL (norm: 0–0.5 µg/mL) and fibrinogen 748 mg/dL (norm: 200–400 mg/dL). Among irregularities in biochemical parameters, attention should be drawn to high renal function markers: creatinine 737 µmol/L (GFR calculated using the Schwartz formula was 9.2 mL/min) and urea 23.5 mmol/L as well as electrolyte disorders in the form of hyperkalaemia (5.62 mmol/L). Blood gases showed features of metabolic acidosis. General urinalysis revealed proteinuria, leukocyturia (10–15 per high power field) and erythrocyturia (high power field filled with erythrocytes). Twenty-four hour protein loss was 8.1 g. No bacterial growths were seen in bacteriological examinations of blood and urine. Abdominal US showed large hyperechoic kidneys with blurred cortical-medullary differentiation and a considerable amount of free fluid in the pelvis minor. Cardiac ECHO showed no morphological abnormalities of the heart and large vessels; ejection fraction (EF) was 61%. Apart from high peaked T wave (an effect of hyperkalaemia), there were no abnormalities in ECG. X-ray of the lung fields and medial shadow were normal. The symptoms indicating nephritic syndrome with nephrotic proteinuria and acute renal failure constituted indications for broader diagnosis to search for glomerulopathies. A high antistreptolysin O titre (ASO 1,148 IU/mL) and a decrease in the level of complement component C3 (0.54 g/L, norm: 0.9–1.8 g/L) with normal complement component C4 concentration (0.2 g/L, norm: 0.1–0.4 g/L) as well as the absence of antinuclear antibodies, anti-myeloperoxidase antibodies, anti-proteinase 3 antibodies and anti-glomerular basement membrane antibodies (negative ANA profile, negative p-ANCA, c-ANCA and anti-GBM) suggested acute post-infectious glomerulonephritis with severe glomerular filtration impairment. Based on the patient's clinical state and additional examinations, a decision was made to implement renal replacement therapy using haemodiafiltration. Medical therapy involved broad-spectrum antibiotics (meropenem) and administration of a loop diuretic (furosemide) and hypotensive agents (amlodipine, bisoprolol). At the end of the second week of treatment, after 8 haemofiltration procedures, the creatinine level decreased to 368 µmol/L (GFR, estimated with the Schwartz formula, was 18.2 mL/min), urea dropped to 9.2 mmol/L and a tendency for inflammatory markers to normalise was observed. Complement component C3 remained at a constant low level (0.55 g/L, norm: 0.9–1.8 g/L) in both the second and in fourth weeks of treatment. A range of coexisting factors, such as no latency period between streptococcal infection and acute renal syndrome, the lack of evident return of renal function in the second week of treatment and persisting tendency to arterial hypertension, led to a decision about a renal biopsy which

kłębuszków nerkowych (ujemny profil ANA, ujemny p-ANCA, c-ANCA, anty-GBM) przemawiało za rozpoznaniem ostrego poinfekcyjnego kłębuszkowego zapalenia nerek przebiegającego z ciężkim upośledzeniem filtracji kłębuszkowej. Na podstawie oceny stanu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych podjęto decyzję o włączeniu u dziecka leczenia nerkozastępczego przy użyciu techniki hemodiafiltracji. Farmakoterapia obejmowała antybiotykoterapię szerokospektralną (meropenem) oraz podaż diuretyku pętlowego (furosemid) i leków obniżających ciśnienie tętnicze (amlodypina, bisoprolol). Pod koniec 2. tygodnia leczenia, po przeprowadzeniu 8 zabiegów hemodiafiltracji, stężenie kreatyniny obniżyło się do 368  $\mu\text{mol/l}$  (GFR według formuły Schwartza wynosił 18,2 ml/min), mocznika do 9,2 mmol/l, obserwowano tendencję do normalizacji wykładników stanu zapalnego. Stężenie składowej C3 dopełniacza pozostawało na niezmiennie niskim poziomie (0,55 g/l, norma: 0,9–1,8 g/l) zarówno w 2., jak i w 4. tygodniu choroby. Szereg współwystępujących czynników, takich jak brak okresu latencji pomiędzy zachorowaniem na infekcję paciorkowcową a wystąpieniem ostrego zespołu nerkowego, brak ewidentnego powrotu funkcji nerek w 2. tygodniu leczenia, utrzymująca się tendencja do nadciśnienia tętniczego, stanowił podstawę dla podjęcia decyzji o wykonaniu biopsji nerki, w której ujawniono obecność półksiężyców komórkowych w 4 z 6 objętych badaniem kłębuszków z towarzyszącym współwystępowaniem depozytów w badaniu immunofluorescencyjnym. Wobec rozpoznania gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek stosowaną dotychczas terapię objawową poszerzono o skojarzone leczenie immunosupresyjne. Schemat leczenia oparty był na podaży 3 pulsów metyloprednizolonu w dawce 0,5 g, a następnie prednizonu w dawce początkowej 2 mg/kg m.c. (maks. 80 mg), stopniowo redukowanej, w połączeniu z 6 pulsami cyklofosfamidu w dawce 0,5 g/m<sup>2</sup>, podawanymi w odstępach comiesięcznych. Po 2 miesiącach terapii stężenie kreatyniny obniżyło się do wartości 167  $\mu\text{mol/l}$  (GFR według formuły Schwartza wynosił 40,6 ml/min), stężenie składowej C3 dopełniacza osiągnęło zakres wartości referencyjnych (0,99 g/l, norma: 0,9–1,8 g/l), nadal stwierdzano obecność białkomoczu oraz erytrocyturii. Pod koniec 6-miesięcznego okresu leczenia indukcyjnego stan pacjenta oceniono jako zadowalający; obserwowano tendencję do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego, stężenie kreatyniny ustabilizowało się na poziomie 125  $\mu\text{mol/l}$  (GFR według formuły Schwartza wynosił 55 ml/min), w badaniu moczu obecny był białkomocz. W leczeniu podtrzymującym stosowano małe dawki prednizonu oraz ramipril jako lek nefroprotektynyjny.

## OMÓWIENIE

Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek jest chorobą charakteryzującą się nagłym spadkiem wartości filtracji kłębuszkowej (o minimum 50%) w stosunkowo krótkim czasie (w ciągu kilku dni do 3 miesięcy), spowodowaną

revealed the presence of crescents in 4 of 6 examined glomeruli with concomitant deposits in an immunofluorescence assay. Due to the diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis, the justified thus far symptomatic treatment was broadened to include combined immunosuppressive therapy. The treatment regimen was based on administration of 3 pulses of methylprednisolone at a dose of 0.5 g followed by prednisone at a starting dose of 2 mg/kg of the body weight (max. 80 mg), which was gradually reduced, combined with 6 pulses of cyclophosphamide at a dose of 0.5 mg/m<sup>2</sup> in monthly intervals. After 2 months of treatment, the creatinine level decreased to 167  $\mu\text{mol/L}$  (GFR, according to the Schwartz formula, was 40.6 mL/min) and the concentration of complement component C3 was within the referential range (0.99 g/L, norm: 0.9–1.8 g/L). Proteinuria and erythrocyturia still persisted.

At the end of the sixth month of induction treatment, the patient's state was assessed as satisfactory. Blood pressure presented a tendency to normalise and creatinine levels stabilised to the level of 125  $\mu\text{mol/L}$  (GFR according to the Schwartz formula was 55 mL/min). Proteinuria persisted. Maintenance therapy involved low doses of prednisone and ramipril for renoprotection.

## DISCUSSION

Rapidly progressive glomerulonephritis is a disease characterised by an abrupt drop in glomerular filtration rate (by at least 50%) in a relatively short period of time (within several days to 3 months), which is caused by crescent formation seen in at least 50% of glomeruli. The disease is linked with an extremely adverse course of post-streptococcal glomerulonephritis with the presence of anti-glomerular basement membrane antibodies (anti-GBM), which either leads to isolated extracapillary glomerulonephritis or, together with pulmonary symptoms, to Goodpasture syndrome, or it is associated with pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in the course of vasculitis, both generalised and limited to the kidneys, related to the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA+)<sup>(1-4)</sup>. Based on the foregoing, rapidly progressive glomerulonephritis can be divided into three categories according to its pathophysiological features: 1) the rarest anti-GBM disease; 2) diseases associated with the presence of immune complexes, i.e. post-infectious glomerulonephritis, lupus nephritis, IgA nephropathy, Henoch–Schönlein nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis or cryoglobulinaemia; 3) pauci-immune glomerulonephritis in the course of Wegener granulomatosis, microscopic vasculitis, Churg–Strauss syndrome or renal-limited necrotising rapidly progressive glomerulonephritis<sup>(1-4)</sup>. The presence of crescents in most glomeruli in a microscopic examination of the kidney is a morphological criterion to diagnose rapidly progressive glomerulonephritis. Crescent formation is a non-specific response to severe damage to glomerular vessel wall that paves the way for plasma proteins

obecnością półksiężyców w ponad 50% kłębuszków nerkowych chorego. Schorzenie kojarzone jest ze skrajnie niekorzystnym przebiegiem popaciorkowcowego kłębuszkowego zapalenia nerek, z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszka nerkowego (anty-GBM) – prowadzącą bądź do izolowanego zewnątrzłóeczkowego kłębuszkowego zapalenia, bądź, wraz z objawami płucnymi, do rozwoju choroby Goodpasture’a – lub z rozpoznaniem *pauci-immune* (ubogoiimmunologicznego), gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek w przebiegu zapaleń naczyń o charakterze uogólnionym bądź ograniczonym wyłącznie do nerek, związanego z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA+)<sup>(1–4)</sup>. Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek można więc pod względem patofizjologicznym podzielić na trzy kategorie: 1) najrzadziej występującą chorobę anty-GBM, 2) choroby związane z obecnością kompleksów immunologicznych, tj. poinfekcyjne kłębuszkowe zapalenie nerek, tocznionowa choroba nerek, nefropatia IgA, nefropatia w przebiegu choroby Schönleina–Henocha, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek, krioglobulinemia, 3) *pauci-immune* kłębuszkowe zapalenia nerek w przebiegu ziarniniaka Wegenera, mikroskopowego zapalenia naczyń, choroby Churga–Strauss lub nekrotyzującego, gwałtownie postępującego zapalenia kłębuszków nerkowych ograniczonego wyłącznie do nerek<sup>(1–4)</sup>. Kryterium morfologicznym rozpoznania gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek jest obecność półksiężyców w większości kłębuszków w badaniu mikroskopowym nerki. Formowanie się półksiężyców stanowi niespecyficzną odpowiedź na ciężkie uszkodzenie ściany naczyń kłębuszka nerkowego, torujące drogę do przestrzeni Bowmana dla białek osocza oraz komórek immunokompetentnych. Na skutek dalszego rozwoju reakcji zapalnej dochodzi do aktywacji fibroblastów i następczego włóknienia. Obecność półksiężyców komórkowych świadczy o stosunkowo wczesnej i potencjalnie odwracalnej fazie choroby, podczas gdy w jej zaawansowanym stadium przewagę stanowią półksiężycy włókniste<sup>(1,2,5)</sup>.

W wieku młodzieńczym do rozwoju gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek dochodzi najczęściej w niekorzystnym wariantcie przebiegu ostrego poinfekcyjnego zapalenia kłębuszków nerkowych. Wśród objawów klinicznych dominują u chorego cechy zespołu nefrytycznego (białkomocz, aktywny osad moczu, nadciśnienie tętnicze), przebiegającego z oliguryczną postacią ostrej niewydolności nerek, niejednokrotnie będącej wskazaniem do wdrożenia leczenia nerkozastępczego od początku trwania choroby. Gwałtowne pogorszenie funkcji nerek lub brak poprawy w zakresie wydolności nerek oraz brak tendencji do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego w 2. tygodniu leczenia ostrego popaciorkowcowego kłębuszkowego zapalenia nerek sugerują konieczność wykonania biopsji nerki, pozwalającej na postawienie diagnozy gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek i wdrożenie leczenia dającego szansę na zatrzymanie postępu choroby<sup>(1,5)</sup>. Typ ubogoiimmunologiczny (*pauci-immune*)

and immunocompetent cells to the Bowman’s space. As a result of further development of an inflammatory response, fibroblasts are activated and subsequent fibrosis occurs. The presence of cellular crescents attests to a relatively early and potentially reversible phase of the disease, while the prevalence of fibrous crescents indicates an advanced stage<sup>(1,2,5)</sup>.

In adolescence, rapidly progressive glomerulonephritis usually develops as a result of an adverse course of acute post-infectious glomerulonephritis. Clinical symptoms include nephritic syndrome (proteinuria, active urine sediment, arterial hypertension) with an oliguric form of acute renal injury, which is frequently an indication for renal replacement therapy from the very onset of the disease. Abrupt deterioration of renal function or no improvement in renal efficiency and no tendency for blood pressure to normalise in the second week of treatment of acute post-streptococcal glomerulonephritis necessitate the performance of a renal biopsy which enables correct diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis and implementation of treatment that gives a chance to stop the disease progression<sup>(1,5)</sup>. The pauci-immune type of rapidly progressive glomerulonephritis associated with the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) may concern even 40% of children with extracapillary glomerulonephritis. In the case of positive ANCA, neutrophil degranulation induced by the presence of antibodies initiates the process of vascular injury of either generalised (systemic vasculitis) or limited (renal-limited vasculitis) nature. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies may react with proteinase 3 (c-ANCA) or myeloperoxidase (p-ANCA). The prevalence of c-ANCA is typical of Wegener’s granulomatosis, while prevailing p-ANCA is seen in Churg–Strauss syndrome, microscopic vasculitis and renal-limited vasculitis. Diseases linked with generalised vasculitis are characterised by plurality of symptoms: pulmonary (pulmonary haemorrhages), neurological (neuritis), muscular and articular (myalgia, arthralgia), abdominal (gastrointestinal bleeding), skin and mucosal (subcutaneous nodules, mucosal ulceration), ocular (iritis, conjunctivitis, choroiditis) and renal (proteinuria, haematuria with no concomitant arterial hypertension). Renal-limited vasculitis is associated with the development of necrotising glomerulonephritis with the tendency to crescent formation and p-ANCA presence without signs of involvement of other organs and systems<sup>(1–3)</sup>.

The treatment of rapidly progressive glomerulonephritis involves combined pharmacotherapy based on corticosteroids and cytotoxic agents (cyclophosphamide) for remission induction (3–6 months) as well as azathioprine or mycophenolate mofetil in combination with low doses of corticosteroids for maintenance treatment (up to 24 months)<sup>(4–8)</sup>. Early diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis and implementation of intensive immunosuppressive treatment give a chance for complete or partial remission, which is defined as stabilisation or improvement of renal function and regression of changes in urinalysis in most patients<sup>(5)</sup>. Remote prognosis is, however, uncertain and burdened with a risk of recurrence, which is particularly high in forms associated with vasculitis<sup>(9,10)</sup>.

gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek związany z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA) może dotyczyć nawet 40% dzieci z zewnątrzwołniczkowym kłębuszkowym zapaleniem nerek. W przypadku ANCA+ indukowana obecnością przeciwciał degranulacja neutrofilii inicjuje proces uszkodzenia naczyń o charakterze uogólnionym (układowe zapalenie naczyń) lub ograniczonym wyłącznie do nerek. Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii mogą reagować z proteinazą 3 (c-ANCA) lub mieloperoksydazą (p-ANCA). Przewaga c-ANCA jest typowa dla ziarniniaka Wegenera, podczas gdy dominacja p-ANCA dotyczy choroby Churga–Straussa, mikroskopowego zapalenia naczyń oraz zapalenia naczyń ograniczonego do nerek. Choroby związane z uogólnionym zapaleniem małych naczyń charakteryzuje mnogość objawów: płucne (krwotoki płucne), neurologiczne (zapalenie nerwów), mięśniowo-stawowe (ból mięśni, artralgie), brzuszne (krwawienia z przewodu pokarmowego), skórno-śluzówkowe (obecność guzków podskórnych, owrzodzeń śluzówek), oczne (zapalenia tęczówki, spojówki i naczyniówki) oraz nerkowe (białkomocz, krwinkomocz bez współwystępowania nadciśnienia tętniczego). Zapalenie naczyń ograniczone do nerek związane jest z rozwojem zmartwiającego kłębuszkowego zapalenia nerek z tendencją do tworzenia półksiężyców z obecnością p-ANCA, bez oznak zajęcia innych narządów i układów<sup>(1-3)</sup>. W leczeniu gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek stosuje się skojarzoną farmakoterapię opartą na kortykosteroidach i lekach cytotoksycznych (cyklofosfamid) w celu indukcji remisji (okres 3–6 miesięcy) oraz azatioprynie lub mykofenolanie mofetylu w połączeniu z małymi dawkami kortykosteroidów w fazie leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy)<sup>(4-8)</sup>. Wczesna diagnoza gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek i rozpoczęcie intensywnego leczenia immunosupresyjnego dają szansę na uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji, definiowanej jako stabilizacja lub poprawa funkcji nerek, a także wycofanie się zmian w badaniu moczu u znacznej części chorych<sup>(5)</sup>. Odległe rokowanie jest jednak niepewne oraz obarczone ryzykiem nawrotu glomerulopatii, szczególnie wysokim w postaciach związanych z zapaleniem naczyń<sup>(9,10)</sup>.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Conflict of interest

Authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have had influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.

### Piśmiennictwo / References

1. Couser WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 449–464.
2. Andrassy K, Küster S, Waldherr R *et al.*: Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 1991; 59: 206–212.
3. Savage J, Davies D, Falk RJ *et al.*: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000; 57: 846–862.
4. Raff A, Hebert T, Pullman J *et al.*: Crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with nephrotic syndrome in the adult: is aggressive therapy warranted? *Clin Nephrol* 2005; 63: 375–380.
5. Moroni G, Ponticelli C: Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: early treatment is a must. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 723–729.
6. Dhaygude A, Griffith M, Cairns T *et al.*: Prolonged treatment with low-dose intravenous pulse cyclophosphamide may reduce rate of relapse in ANCA-associated vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2004; 97: 154–159.
7. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA *et al.*: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2461–2469.
8. Hu W, Liu C, Xie H *et al.*: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1307–1312.
9. Booth AD, Almond MK, Burns A *et al.*: Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776–784.
10. Kawai H, Banno S, Kikuchi S *et al.*: Retrospective analysis of factors predicting end-stage renal failure or death in patients with microscopic polyangiitis with mainly renal involvement. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 795–802.