

**Casuística****Varón de 21 años con dolor abdominal e insuficiencia renal.**  
*21 year old male with abdominal and kidney failure.*

Luciano Leguizamón, María Luisa Hinojosa, Alicia Marini, Fernando Segovia

Programa de Residentes del Servicio de Nefrología del Hospital de Clínicas "José de San Martín".  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2012; 32 (4) Pag. 227-231

**Antecedentes personales:**

Sin antecedentes de jerarquía.

Domiciliado en medio semirural de Gran Buenos Aires.

**Enfermedad actual:** Comienza en mayo de 2011 con dolor abdominal y estado nauseoso, por lo cual es internado en nosocomio de su localidad. Se interpreta el cuadro como suboclusión intestinal, efectuándose laparotomía exploradora sin objetivar patología.

Evoluciona con deposiciones líquidas sanguinolentas 1 a 2 veces/día, rinorrea, odionafagia, úlceras orales, cefalea, tos seca con aparentes episodios de hemoptisis, fiebre, altralgias, mialgias generalizada, astenia, adinamia, negativismo a la ingesta, e inyección conjuntival. En junio consulta nuevamente interpretándose el cuadro como gastroenteritis y anemia (Hto:26%). Se indica ciprofloxacina 500 mg c/12 horas, vía oral (VO), transfusión de 1 Unidad de Glóbulos Rojos y sulfato ferroso oral.

Por persistencia de la sintomatología es derivado a nuestra institución, donde se interna.

**Al ingreso presentaba:** TA 140-90 mmHg, T: 38°C, FC: 123 l/min, FR: 20 rpm. Palidez cutáneo mucosa, facies abotagada, con edema bipalpebral, inyección conjuntival, úlceras orales, placas pultáceas en fauces, tos con expectoración hemoptoica, dolor abdominal y diuresis conservada.**Laboratorio inicial:** Anemia (Hb:6.3 g/dl) con Frotis de Sangre Periférica sin esquistocitos, leucocitosis (14.400 elementos/mm<sup>3</sup>) con eosinofilia de 13%, aumento de GOT/GPT (150/142

UI/l) y LDH (734 UI/l). Deterioro de la función renal (sin valores previos conocidos): Urea: 56 mg/dl, Creatinina: 2.17 mg/dl, con diuresis conservada; proteínas totales: 5.6 g/dl, albuminemia: 2.3 g/dl, hipokalemia: 3 mEq/l, Tiempo de Protrombina de 51 %.

**Otros estudios complementarios:**

El ECG muestra Taquicardia sinusal.

La Ecografía abdominal: Líquido perihepático, con aumento de la ecogenicidad del parénquima a nivel hepático, vesícula con barro biliar, fosa ilíaca derecha y flanco derecho con asas intestinales con signos de inflamación (aumento grosor parietal de asas).

El Riñón derecho medía 107 x 61 x 58 mm, con EP (espesor parenquimatoso) de 10 mm. El Riñón Izquierdo 117 x 63 x 48 mm, con EP de 10 mm. Hiperecogenicidad en ambos.

**Se interpreta al ingreso como:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre, taquicardia, leucocitosis) con probable foco abdominal (dolor abdominal, diarreas sanguinolentas). Dado el compromiso ocular, renal, hematológico, hepático e intestinal se consideraron algunos diagnósticos diferenciales:

Infecciosos: Leptospirosis, hantavirus, otras infecciones virales por virus hepatotropos (HIV, HCV, HBV, CMV, EBV), parasitosis invasivas (hipereosinofilia), endocarditis.

No infecciosos: Cuadro inmunológico sistémico (vasculitis), enfermedad oncohematológica.

**Se instaure inicialmente tratamiento con:**

Piperacilina-Tazobactam 2.25 g c/6 ho-

ras. Endovenoso (EV).

Metronidazol 500 mg c/8 hrs VO.

Metoclopramida 1 ampc/12hrs EV.

Omeprazol 20 mg /día.

Plan de Hidratación Parenteral con solución fisiológica alterno con dextrosa a 28 gotas por minuto con cloruro de potasio.

Nistatina 600 mg c/12 hrs VO.

Buches de clorhexidina c/8 hrs.

**Se envían estudios de imágenes y de laboratorio:**

-TAC de torax y abdomen con contraste oral: Engrosamiento parietal de ceco-ascendente con buen pasaje de contraste, aumento de la densidad de la grasa adyacente. Imágenes en tórax nodulares bilaterales bien definidas, una subpleural derecha de 12x22 mm en vidrio esmerilado, y otra en lóbulo superior izquierdo de 16 x 17 mm, cavitado. Múltiples imágenes de menor tamaño a nivel basal.

-Rectosigmoideoscopia: Sin evidencia de hallazgos patológicos. Se toman muestras de sigmoides y recto

-Serologías virales para HIV, HCV y HBV, CMV, EBV negativas. Ferremia: 14 ug/dl, TIBC: 102 ug/dl, Transferrina: 80 mg/dl, Ferritina: mayor a 1.500 ng/ml, Proteinuria: 1,06 gramos/24 hrs, PCR 14,6 mg/l, ESD 140 mm/h. Coproparasitológico negativo, cultivos negativos.

-Sedimento urinario: Densidad:1015, Ph:4.5, Proteínas: +++++, Leucocitos: 2-3/cpo, Hematíes: campo cubierto con más del 80% dismórficos; cristales de ácido úrico.

-Uroproteinograma: Proteinuria mixta glomerulo-tubular de mediana selectividad.

-Fondo de ojo: Papila de bordes netos escoriación 2-6, leve tortuosidad sin vasculitis, sin vitreítis. Presión Ocular: 10 mmHg. Lesiones compatibles con uveítis a predominio de Ojo Derecho. Epiescleritis nodular en ambos Ojos.

-TAC de orbita sin contraste: Imagen de densidad de partes blandas que ocupa etmoides anterior-posterior, seno maxilar izquierdo y parcialmente derecho.

Ante los hallazgos de los estudios de imágenes y el sedimento de orina se interpreta al cuadro como **vasculitis sistémica de pequeños vasos**. Se decide iniciar pulsos con metilprednisolona 1

gramo (3 en total en 3 días sucesivos) y posterior pulso de ciclofosfamida 1 g IV (mensual).

El paciente evoluciona los primeros días con mayor deterioro de la función renal, disminución del ritmo diurético, con cifras elevadas de urea (209 mg/dl) y creatinina (5,96 mg/dl), por lo que se decide iniciar terapia de sustitución renal (hemodiálisis). Ante la presencia de episodios de hemoptisis e insuficiencia renal de rápida progresión se agrega plasmaféresis al tratamiento. Se recibe resultado de ANCA C: positivo.

El 13 de junio 2011, a los 9 días de su internación se realiza punción biopsia renal ecoguiada, sin complicaciones.

**Informe anatomopatológico:**

MO: 14 glomérulos por corte. 11 (78%) poseen proliferación extracapilar, con formación de semilunas celulares, 7 circunferenciales y el resto segmentarias, que causan disrupción focal leve de la cápsula de Bowman y colapso de las asas capilares. En 5 glomérulos se identifica necrosis fibrinoide y ocasional trombosis de capilares. Dos glomérulos se encuentran relativamente conservados. Túbulos focalmente dilatados, con cilindros proteicos, eritrocíticos, leucocitarios y detritus celulares. Aislada atrofia tubular y tubulitis focal. Intersticio con leve fibrosis (< 10%), edema y acúmulos de células mononucleares y abundantes eosinófilos. Rama arterial con hipertrofia medial, arteriolas con hialinosis intimal y leve hipertrofia.

IF: Negativa para IgG, IgA, IgM y C1q. C3 (2+) en acúmulos dentro del ovillo. Fibrinógeno negativo.

**Diagnóstico Anatomopatológico:** GLOMERULOPATÍA PROLIFERATIVA EXTRACAPILAR DIFUSA PAUCIINMUNE

**Diagnóstico Clínico:** GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Realiza 10 sesiones de plasmaféresis y 13 sesiones de hemodiálisis, con mejoría de las cifras de urea y creatinina con recuperación de la diuresis. Se suspende tratamiento sustitutivo renal y se externa con creatinina 2,2 mg/dl. Continúa con ciclofosfamida 1 g/mes en forma ambulatoria, realizando un total de 6 g. La función renal continuó mejorando hasta presentar creatinina sérica de 0.79 mg/dl; la proteinuria se mantuvo en valores

mayores de 2,3 g/día.

Luego del 6to gramo de ciclofosfamida se realiza nuevo dosaje de ANCA C, siendo negativo.

Diez días después, en diciembre de 2011, consulta por cuadro clínico de 2 semanas de evolución, con dolor, acufenos e hipoacusia en Oído derecho. Recibió Amoxicilina+ Ac. Clavulánico. Por falta de respuesta y aparición de episodio de hemoptisis con fiebre (38.3°C) y escalofríos se reinterna.

Se realiza TAC de torax observándose 2 imágenes nodulares cavitadas, de paredes engrosadas y patrón en vidrio esmerilado difuso. Otras 5 imágenes nodulares de densidad de partes blandas ubicadas en ambos pulmones.

TAC de macizo facial: Estructuras óseas íntegras, engrosamiento mucoso en ambos senos maxilares, con nivel hidroaéreo en el maxilar izquierdo, ocupación del seno esfenoidal derecho y engrosamiento mucoso del seno esfenoidal izquierdo y de la mayor partes de las celdillas etmoidales. Senos frontales no desarrollados. Cavum y coanas libres.

Se intentó realizar fibrobroncoscopia con Lavado Bronco alveolar para descartar concomitancia infecciosa, no siendo tolerado por el paciente (episodio de disnea con crisis de pánico).

El Conducto auditivo externo se presentaba eritematoso, doloroso, con secreción purulenta. La membrana Timpánica estaba íntegra. Continua con tratamiento tópico (ciprofloxacina + hidrocortizida) con buena evolución local.

Descartada proceso infeccioso sistémico con hemocultivos y urocultivo negativos, ante la reactivación del compromiso pulmonar asociado a la persistencia de proteinuria y hematuria dismórfica, se decide iniciar Rituximab.

### Revisión:

La granulomatosis de Wegener (GW) es una enfermedad autoinmune que forma parte del grupo denominado "vasculitis ANCA positivas". Incidencia de 10 casos por 100.000 habitantes, con frecuencia modal entre los 65 a 74 años. Se caracteriza por presentar habitualmente inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior pudiendo manifestarse con epistaxis, rinorrea, deformaciones de la nariz, disfonía, disnea, tos seca, hemoptisis, hemorragia

alveolar difusa.

La participación oftálmica como síntoma inicial, como se observa en este paciente, ocurre en el 17% de los pacientes con GW, con mayor frecuencia se manifiesta como escleritis, episcleritis, conjuntivitis y dolor en los ojos. En el 4% de los casos se manifiestan como mononeuropatía múltiple o neuropatías craneales del nervio óptico, motor ocular externo o facial. Puede ocurrir pérdida de visión, sin lesiones de compresión en las imágenes, con buena respuestas a dosis altas de corticoides orales.

Los órganos que cuando están comprometidos suponen un cuadro de mayor gravedad son el pulmón y el riñón siendo la hemorragia alveolar difusa y la glomerulonefritis de rápida progresión las manifestaciones más representativas y temidas.

El compromiso renal se presenta en el 18% de los pacientes al inicio y en el 77% en algún momento de la evolución. Se caracteriza por ser una glomerulonefritis de tipo extracapilar tipo III (inmunofluorescencia negativa, paucimune) con la presencia de semilunas y en muchas oportunidades de necrosis fibrinoide, con compromiso variable de la función renal, presentandose con frecuencia como insuficiencia renal de rápida progresión con requerimiento de diálisis.

La GW se asocia en un 70 a 80% con ANCA C - PR3 (anti-proteinasa 3) y en un 10% con ANCA P - MPO (mieloperoxidasa)

Los criterios diagnósticos de GW propuestos por la American College of Rheumatology 1990 son:

- Inflamación oral o nasal. Ulceras orales o descarga nasal purulenta o hemática
- Hallazgos anormales en radiografía de torax
- Sedimento urinario con microhematuria
- Histología con inflamación granulomatosa

De los cuales 2 criterios deben estar presentes para el diagnóstico.

Una vez hecho el diagnóstico y determinado de la gravedad del cuadro se debe instaurar tratamiento. Para ello la EULAR Classification es de utilidad (EULAR: The European League Against Rheumatism).

CATEGORÍA	DEFINICIÓN
<b>LOCALIZADA</b>	Enfermedad de vías aéreas superiores o inferiores sin otro compromiso sistémico
<b>SISTÉMICA TEMPRANA</b>	Cualquier compromiso sin enfermedad que comprometa la vida
<b>GENERALIZADA</b>	Compromiso renal (creatinina $\leq$ 5.6) u otro órgano que comprometa la vida
<b>SEVERA</b>	Compromiso renal (creatinina $\geq$ 5.7 o diálisis) o insuficiencia de otro órgano que comprometa la vida
<b>REFRACTARIA</b>	Enfermedad progresiva que no ha respondido a corticoides ni ciclofosfamida

El caso presentado fue catalogado como GW severa. El tratamiento de la misma consiste en una etapa de inducción y una etapa de mantenimiento. La inducción se realiza con:

- Glucocorticoides intravenosos (EV): pulsos de metilprednisolona 7-15 mg/kg hasta un máximo de 1 g, días 1, 2, y 3, seguido de metilprednisona oral a 1 mg/kg/día.

- Ciclofosfamida 1.5-2 mg/kg/día vía oral o 0.5-1 g/m<sup>2</sup>/mes endovenoso hasta remisión estable (3-6 meses)

Esta combinación induce remisión en un 85%-90% en 2 a 6 meses (en el 75% de los casos la remisión es completa). La corticoterapia aislada no se considera una opción dado su baja tasa de remisión y alta tasa de recaída. La ciclofosfamida vía oral diaria versus EV mensual tienen tasas similares de remisión. La vía oral tiene menor tasa de recaídas y mayor tasa de leucopenia e infecciones (CYCLOPS trial).

El empleo de plasmaféresis fue evaluado en el MEPEX trial, demostrando que es útil para remover anticuerpos circulantes en aquellos pacientes con GW severa, reduciendo el porcentaje de pacientes que progresan a enfermedad renal crónica (evaluados al año). No demostró diferencias en la mortalidad a 1 año.

El RITUXVAS trial, que comparó Ciclofosfamida IV vs Rituximab para el tratamiento de inducción, no mostró diferencias significativas por lo

que ambos esquemas serían igualmente efectivos (se incluyeron pacientes con compromiso renal severo). El RAVE trial tampoco mostró diferencias entre Rituximab y ciclofosfamida / azatioprina VO en tratamiento de inducción (no se incluyeron pacientes con compromiso renal severo). El Etanercept no demostró eficacia en la inducción en el estudio WGET, y el micofenolato mofetil está siendo estudiado como una opción para la inducción en el MYCYC trial, aunque se excluirán pacientes con severo compromiso renal. El tratamiento de mantenimiento utilizado en el CYCAZAREM trial consiste en:

- Metilprednisona luego del descenso de la inducción, manteniendola unos meses entre 7,5 y 10 mg/ día.

- Ciclofosfamida 1.5-2 mg/kg/día vía oral o Azatioprina 2 mg/mg/día

En este estudio se demostró que ambas drogas son igual de efectivas (similares tasas de recaídas) en mantener la remisión, aunque incluyó a pacientes sin GW severa.

Sin embargo, la ciclofosfamida tiene mayor cantidad y severidad de efectos adversos, por lo que la azatioprina parece ser la mejor opción para el tratamiento de mantenimiento. Los corticoides no tendrían mayor beneficio durante el mismo.

El estudio WEGENT demostró que el metotrexate es menos efectivo que la azatioprina por lo que no sería una opción de primera línea.

El estudio IMPROVE demostró que con micofenolato mofetil como mantenimiento los pacientes tuvieron más recaídas que en el grupo que recibió Azatioprina.

Aún no se ha podido determinar con certeza la duración adecuada de tratamiento de mantenimiento por lo que está actualmente en curso el REMAIN trial. Se aconseja no obstante continuar el tratamiento de mantenimiento hasta 1 año desde la remisión.

#### **Criterios de respuesta al tratamiento:**

**Remisión:** Estabilización ó mejoría de la función renal, resolución de la hematuria, y de las manifestaciones extra renales de la vasculitis. La persistencia de proteinuria no es indicador de la actividad de la enfermedad

#### **Recaídas (luego de una remisión):**

A) Rápida caída de la función renal, acompañada de un sedimento urinario activo

B) PBR demostrando necrosis ó semilunares

C) Hemoptisis, hemorragia pulmonar, ó expansión de nódulos pulmonares, sin evidencia de infección

D) Vasculitis activa respiratoria ó gastrointestinal demostrada con endoscopia y biopsia

E) Iritis ó uveítis

F) Vasculitis necrotizante en cualquier órgano demostrada por biopsia

#### **Resistencia al tratamiento:**

A) Caída progresiva de la función renal, con sedimento urinario activo

B) Persistencia ó aparición de manifestaciones extra renales a pesar del tratamiento inmunosupresor.

Aproximadamente el 10 a 20% de los pacientes

con vasculitis asociada a ANCA son refractarias al tratamiento convencional. Se ha intentado el tratamiento en estos casos con infliximab e inmunoglobulinas Intravenosas con resultados poco alentadores. Otras opciones en este escenario son micofenolato mofetil, 15-Deoxispergualin, globulina antitimocítica y rituximab, siendo este último la mejor opción dado que se ha logrado hasta el 95% de remisión completa.

#### **Bibliografía**

Moubayed SP, Black DO. Optic neuritis as an initial presentation of Wegener's granulomatosis. *Can J Ophthalmol.* 2009; 44(6):e59.

Jeffs LS, Hurtado PR, Faull RJ, Peb CA Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal involvement: the evidence for treatment. *International Journal of Evidence-based Healthcare* 2010; 8(1):18-27.

Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, Hauser T, Neumann I, Tesar V, Wissing KM, Pagnoux C, Schmitt W, Jayne DR; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304(21):2381-8.

Ara, J. Tratamiento de las vasculitis ANCA positivas. *NefroPlus* 2010; 3(1): 28-38

Bosch X, Guilbert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. A systematic review. *JAMA.* 2007; 298:655-6

Keogh, KA. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open label pilot Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(2): 180-187.

Azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304(21):2381-8.

---

Recibido en su forma original: 18 de septiembre de 2012

En su forma corregida: 29 de septiembre de 2012

Aceptación final: 25 de octubre de 2012

Dr. Luciano Leguizamón

Ejercicio del programa de Residentes del Servicio de Nefrología

del Hospital de Clínicas "José de San Martín"

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Email dr.fernandosegovia@gmail.com