



Glomerulonefritis rápidamente progresiva en varón de 68 años

E. Rubio y M. Acevedo

Servicio de Nefrología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

RESUMEN

Varón de 68 años sin antecedentes de interés, que acude a urgencias por cuadro de hematuria macroscópica de diez días de evolución. El cuadro se acompañaba de malestar general y febrícula. La exploración física fue anodina y en las pruebas complementarias destacaba una elevación de la velocidad de sedimentación, hematuria y proteinuria en rango no nefrótico; creatinina de 4 mg/dl (creatinina de diez días antes de 1,5 mg/dl). Se realizó estudio inmunológico donde destacó: c-ANCA positivo con especificidad antiproteinasa-3. Tras la realización de las exploraciones oportunas se descartó afectación extrarrenal.

Se realizó biopsia renal en la que se objetivó proliferación extracapilar con semilunas en el 80% de los glomérulos. Inmunofluorescencia negativa.

La función renal fue empeorando hasta alcanzar una creatinina de 7 mg/dL, requiriendo una sesión de hemodiálisis, y con el diagnóstico de glomerulonefritis extracapilar pauci-inmune idiopática también llamada «vasculitis renal» se comenzó tratamiento con bolos de metilprednisolona, ciclofosfamida oral y plasmaféresis.

La función renal mejoró rápidamente siendo la creatinina a los veinte días de comienzo del tratamiento de 2 mg/dL.

Al año y medio de tratamiento la creatinina es de 1,4 mg/dL, el sedimento de orina es normal y los ANCA's negativos.

Palabras clave: **Vasculitis renal. Insuficiencia renal rápidamente progresiva. Plasmaféresis. ANCA.**

PAUCI-INMUNE GLOMERULONEPHRITIS IN A 68 YEARS OLD MAN

SUMMARY

A 68 years old male with macroscopic hematuria and constitutional symptoms as fever and weight loss. Without anything interesting in the anamnesis neither in the physical exploration. In the laboratory test had an elevation of creatinine of 4 mg/dL and ten days before it was of 1,4 mg/dL. In the urine analysis: proteinuria of 1,5 G/24 h, and hematuria. At the second day we made a renal biopsy where we could see segmental glomerular necrosis and crescent formation in 80% of the glomeruli. In the immune study c-ANCA anti-PR3 was positive.

In the complementary studies we didn't find others organs affected.

With the diagnosis of pauci-immune glomerulonephritis limited to the kidney we began treatment with corticosteroids and cyclophosphamide. As the renal function was severely affected the patient needed one dialysis session. We began with 1 g intravenous methylprednisolone daily for 3 days followed by oral prednisone 60 mg daily tapering to 10 mg daily by 3 months. This was combined with 150 mg oral cyclophosphamide daily. Seven plasma exchanges were performed.

At the beginning of treatment creatinine was 7 mg/dL, it was decreasing rapidly and three weeks after creatinine was 3 mg/dL and he was asymptomatic.

One year after treatment, creatinine is 1,4 mg/dL and the urine analysis is normal, C-ANCA are negative.

Key words: **Renal vasculitis. Pauci-immune glomerulonephritis. Plasmapheresis.**

INTRODUCCIÓN

El concepto de insuficiencia renal rápidamente progresiva es un concepto clínico que puede corresponderse a varias enfermedades. Es importante el diagnóstico precoz ya que de ello depende la eficacia del tratamiento.

EXPOSICIÓN DEL CASO

El paciente como única sintomatología refería hematuria macroscópica de diez días de duración con síndrome constitucional acompañante. Fue visto en urgencias al comienzo del cuadro objetivándose una creatinina plasmática de 1,5 mg/dl y remitido a urólogo de zona. Vuelve a urgencias a los diez días por continuar con el cuadro y en la analítica realizada se observa empeoramiento de la función renal con cifras de creatinina de 4. En la exploración física no había nada reseñable. En la analítica destacaba velocidad de sedimentación de 101 m, incontables hematíes en el sedimento de orina, y proteinuria de 1,5 g/día. Radiografía de tórax, coagulación y eco renal normales. Serología virus B, virus C y HIV negativa.

Estudio inmunológico: c-ANCA: positivo con especificidad anti-PR3. El TAC toraco-abdominal y la exploración ORL fueron estrictamente normales.

Al segundo día de ingreso la creatinina se elevó a 5,5 mg/dl y se realizó biopsia renal, que fue informada como proliferación extracapilar en el 80% de los glomérulos con inmunofluorescencia negativa.

Al cuarto día de ingreso la cifra de creatinina era de 7 mg/dl y se realizó una sesión de hemodiálisis y se comenzó tratamiento con metilprednisolona (bolos de 1 g/día durante tres días consecutivos, continuando con 1 mg/kg/día vía oral); ciclofosfamida

150 mg al día y plasmaféresis recibiendo un total de ocho sesiones.

La evolución fue favorable con descenso progresivo de las cifras de creatinina, mejoría de los síntomas constitucionales y desaparición de la hematuria macroscópica.

El paciente continuó tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día, dosis que se fue descendiendo paulatinamente hasta quedar con 10 mg al día a los tres meses del diagnóstico y ciclofosfamida oral hasta un año después de la desaparición de la hematuria (fig. 1).

DISCUSIÓN

El término de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es utilizado por la mayoría de los autores para referirse a un síndrome clínico carac-

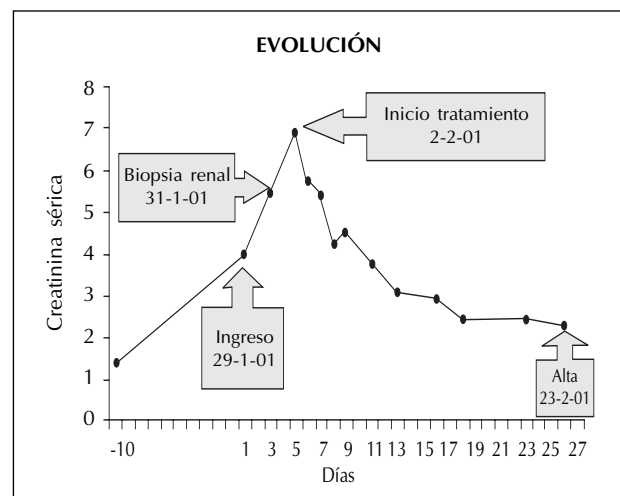


Fig. 1.—Evolución del paciente descrito en el caso.

terizado por hematuria glomerular, proteinuria, generalmente en rango no nefrótico y empeoramiento progresivo de la función renal que, sin tratamiento, evoluciona en la mayoría de los casos a la insuficiencia renal terminal en cuestión de semanas o meses¹.

Este cuadro clínico suele ser la manifestación de una afectación renal que histopatológicamente consiste en una GN necrotizante focal y segmentaria con proliferación extracapilar.

El síndrome puede observarse en un amplio grupo de entidades, incluyendo GN primitivas y diferentes enfermedades sistémicas², la mayoría de ellas de etiología desconocida. Por ello, ante la imposibilidad de establecer una clasificación etiológica, parece muy conveniente clasificar las GNRP según los hallazgos inmunohistológicos de la biopsia renal, que al menos parecen estar relacionados con la patogenia. Según estos hallazgos, las GNRP pueden subdividirse en tres categorías: 1^º) GNRP con depósitos lineales de IgG y C3 a lo largo de la pared capilar glomerular (enfermedad de Goodpasture); 2^º) GNRP con depósitos mesangiales y parietales de inmunoglobulinas y complemento (diversas GN primitivas, LES, Púrpura de Schölein Henoch, ciertas enfermedades infecciosas con o sin presencia de crioglobulinemia, etc.), y 3^º) GNRP con depósitos inmunes ausentes o muy escasos, por lo que se habla de GNRP pauci-inmunes. Es el grupo más frecuente en la edad adulta e incluye las vasculitis necrotizantes de vaso pequeño pauci-inmunes (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y poliangeitis microscópica) y la denominada GNRP pauci-inmunes idiopática en la que, a diferencia de las tres anteriores, no existe evidencia de afectación extrarrenal por lo que también ha sido denominada poliangeitis microscópica limitada al riñón o «vasculitis renal»³.

Las manifestaciones clínicas extrarrenales de las vasculitis necrotizantes de vaso pequeño pauci-inmunes son muy variadas, dependiendo de la localización o localizaciones de la afectación y del grado de actividad o cronicidad de la misma. Los síntomas constitucionales (fatigabilidad, febrícula, pérdida de peso) son muy frecuentes incluso en los casos en los que no existe evidencia de afectación extrarrenal, como ocurre en el paciente que presentamos.

En cuanto al diagnóstico, es muy útil la detección de ANCA siempre y cuando se demuestre su especificidad anti-PR3 o anti-MPO^{4,6}. La sensibilidad de la prueba es muy alta, ya que es positiva en la mayoría de los casos (70-90%) aunque la especificidad es menor. De todas formas es necesaria la confirmación anatomopatológica. Cuando existe afecta-

Tabla I. Porcentaje de ANCA en las diferentes vasculitis pauci-inmunes

	Detección de ANCA (porcentajes)		
	C-ANCA anti-PR3	P-ANCA anti-MPO	Negativo
Wegener	70	25	5
PAM	40	50	10
Churg-Stauss	10	60	30
Vasculitis renal	20	70	10

ción extrarrenal, y en este sentido la exploración ORL y del tracto respiratorio superior es obligada, es posible obtener material necesario para el estudio anatomopatológico de manera más sencilla e incluso más fiable para el diagnóstico que la biopsia renal, ésta puede ser interesante para decidir sobre el tratamiento y desde luego es necesaria cuando el riñón es el único órgano aparentemente afectado. De todas formas, hay que insistir en la necesidad de que el diagnóstico sea precoz y que el pronóstico a largo plazo de la nefropatía está directamente relacionado con las cifras de creatinina plasmática al comienzo del tratamiento.

El tratamiento de las GNRP pauci-inmunes se desarrolla en tres partes: fase de inducción, mantenimiento de la remisión y tratamiento de las recaídas⁷. El tratamiento de la inducción incluye prednisona 1 mg/kg/día vía oral y ciclofosfamida 2-3 mg/kg/día vía oral, con lo que se obtiene la remisión completa en el 75% de los casos y una mejoría significativa en la mayoría de los restantes. En los casos especialmente graves, cuando la función renal se deteriora muy rápidamente, se utilizan pulsos de metilprednisolona 10 mg/kg/día en tres días consecutivos. El papel de las plasmaféresis es muy controvertido, no parece ser superior a los pulsos de metilprednisolona excepto quizá para pacientes con hemorragia pulmonar o cuando la afectación es tan grave que precisa diálisis.

En el mantenimiento de la remisión se mantiene la prednisona, disminuyendo la dosis gradualmente hasta llegar a suspender a los seis meses, ciclofosfamida que se debe mantener hasta un año tras la remisión (revisando cifras de leucocitos). Entre otras terapias de mantenimiento que se han usado para evitar los efectos adversos de la ciclofosfamida oral se han usado: pulsos mensuales de ciclofosfamida (estudio Cyclops), azatriopina (estudio Cycazarem), micofenolato, ciclosporina, leflunomida, trimetoprim-sulfametoxazol⁸, inmunoglobulina intravenosa y anticuerpos monoclonales.

Las recaídas son frecuentes especialmente en aquellos casos con positividad de ANCA antiproteína-3 y con la pauta de tratamiento utilizada en la remisión (menos recaídas con la pauta de prednisona y ciclofosfamida oral clásica). No hay pautas recomendadas para el tratamiento de las recaídas, lo más aceptado es utilizar el mismo régimen que se usó en la fase de inducción tendiéndose a reducir la dosis más rápidamente.

El pronóstico de la enfermedad está relacionada fundamentalmente con aparición de complicaciones (mayor mortalidad en casos con hemorragia pulmonar asociada), mayor número de recaídas y el título de ANCAs no se ha relacionado con el pronóstico, aunque sí debe vigilarse estrechamente en caso de elevación de los mismos, por sí sólo, la elevación del título no debe suponer un cambio en el tratamiento.

Atención al tratamiento inmunosupresor; mantoux, profilaxis de osteoporosis, profilaxis de pneumocistis carinii, profilaxis de la toxicidad vesical de la ciclofosfamida y vigilar posible aparición de neoplasias a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glasscock R, Cohen A, Adler S: Primary glomerular diseases. *The Kidney* Vol II, 1392-1497.
2. Charles Jennette J MD, Ronald J Falk MD: Small-vessel vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, nov, vol. 337, núm. 21, 1997
3. Petterson EE, Sundelin B, Heigl Z: Incidence and outcome of pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 43: 141-149, 1995.
4. David J, Radford, Thin Luu, Peter Hewins, Gerard B Nash, Caroline OS Savage: Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial cells. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 44. No 12. p. 2851-2861, Dec 2001.
5. Jennette JC, Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: discovery, specificity, disease associations and pathological potencial. *Adv Pathol Lab Med* 8: 363-367, 1995.
6. Falk RJ, Jennette X: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 318: 1651-1657, 1988.
7. Jennette J, Falk R: Renal and systemic vasculitis. *Comprehensive clinical nephrology*. 28.1.
8. Coen A Stegeman, Jan Willem Cohen Tervaert, Paul E de Jong: Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 335: 16-20, 1996.