

## Recidiva de vasculitis p-ANCA positiva con hemorragia pulmonar en paciente en hemodiálisis

J. L. Merino, C. Galeano, J. Martins, J. Pascual, J. L. Teruel y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

*Nefrología* 2008; 28 (4) 457-460

### RESUMEN

Las recaídas en el curso de las vasculitis p-ANCA en los pacientes en diálisis son poco frecuentes. Revisamos el caso de una paciente diagnosticada de vasculitis p-ANCA que desarrolló una recaída con síndrome reno-pulmonar un año después de iniciar tratamiento sustitutivo con hemodiálisis. El tratamiento con esteroides y ciclofosfamida controló el cuadro, pero ésta última hubo de suspenderse por leucopenia. Se discuten los cuadros de vasculitis con afectación renal y ulterior recaída en diálisis, la utilidad de los títulos de ANCA para predecir esas recaídas y las opciones terapéuticas.

*Palabras clave:* Vasculitis. Pauciinmune. Hemorragia pulmonar. p-ANCA. Semiluna. Diálisis.

### SUMMARY

Relapses of p-ANCA vasculitis during chronic dialysis treatment are infrequent. We report a patient with a pulmonary-renal syndrome and p-ANCA vasculitis who relapsed one year after starting hemodialysis treatment. Treatment with steroids and cyclophosphamide successfully controlled the relapse, though cyclophosphamide had to be discontinued because of leucopenia. Clinical features of renal vasculitis, relapse after dialysis, the usefulness of ANCA titres as possible predictors and therapeutic options are discussed.

*Key words:* Vasculitis. Pauciinmune. Pulmonary hemorrhage. p-ANCA. Crescentic. Dialysis.

### INTRODUCCIÓN

Los ANCA son marcadores serológicos dirigidos frente a varios componentes del citoplasma de los neutrófilos y son considerados factores de actividad en las vasculitis pauciinmunes necrotizantes, como la Granulomatosis de Wegener, la poliangeitis microscópica o el síndrome de Churg-Strauss<sup>1,2</sup>. Las vasculitis p-ANCA positivo pueden observarse con daño renal aislado o con afectación de otros órganos diana, especialmente el pulmón, denominadas en ese caso síndromes

reno-pulmonares<sup>3</sup>. Las recaídas no son muy frecuentes y además éstas se observan en menor número en diálisis<sup>4</sup>. La necesidad de tratamiento renal sustitutivo tampoco es frecuente<sup>5</sup>, a su vez los tratamientos inmunosupresores y la propia diálisis suponen un incremento del riesgo de complicaciones infecciosas<sup>6</sup>. Mostramos la recaída de una vasculitis p-ANCA con afectación reno-pulmonar durante el tratamiento crónico con hemodiálisis.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 73 años en el momento del ingreso actual. Cuatro años antes había sido internada por hemoptisis y hematuria, junto a deterioro de función renal (Cr: 7 mg/dl), hipertensión arterial y síndrome constitucional. Presentaba proteinuria con micro hematuria y cilindros hemáticos y en su estudio inmunológico se detectaron unos p-ANCA positivos (39 U), con el resto del estudio negativo (c-ANCA, anti-MBG, crioglobulinas, serología VHB, VHC, HIV, anticoagulante lúpico y antifosfolípido). La biopsia renal mostró semilunas oclusivas fibrosas en los glomérulos, con lesiones isquémicas del ovillo vascular, unos vasos arteriales sin afectación y una fibrosis intersticial intensa con infiltración linfoplasmocitaria. La inmunofluorescencia fue negativa. La paciente fue diagnosticada de vasculitis p-ANCA positiva, con afectación reno-pulmonar y glomerulonefritis proliferativa extracapilar tipo III (pauciinmune). En ese momento se inició tratamiento con bolos intravenosos de 6-metil-prednisolona, seguidos de prednisona (1 mg/kg/día) y ciclofosfamida oral, a dosis de 1,5 mg/kg/día. La ciclofosmida se suspendió al mes de tratamiento por leucopenia y se inició tratamiento con azatioprina que se mantuvo durante 2 años. El tratamiento esteroideo se realizó en pauta descendente durante el primer año, hasta su suspensión. Aunque la respuesta clínica fue favorable la función renal no se normalizó y requirió iniciar tratamiento renal sustitutivo 3 años después de su diagnóstico. En ese periodo no presentó complicaciones salvo la tendencia a leucopenia y los p-ANCA se mantuvieron negativos. Un año después de su entrada en programa de hemodiálisis comenzó con hemoptisis aislada, sin fiebre, ni otra clínica referida. A la exploración física presentaba TA: 120/70 mmHg, con crepitantes en base derecha a la auscultación, sin edemas, ni datos de sobrecarga de volumen, sin lesiones cutáneas, ni otras alteraciones destacables. En la analítica: Hb: 11,8 g/dl, hematocrito: 36%, leucocitos: 7.400 (N: 83%, L: 7%), plaquetas: 376.000, hemosta-

**Correspondencia:** José Luis Merino Rivas  
Hospital Ramón y Cajal  
Madrid  
jmerino.hrc@salud.madrid.org



Figura 1. Rx Tórax. Infiltrados alveolares bilaterales difusos al ingreso.

sia normal, albúmina: 3,9 g/dl, perfil hepático normal, ferritina: 120 ng/ml, PTH: 155 pg/ml y las serologías para VHC, VHB, HIV, negativas. El estudio inmunológico fue positivo para p-ANCA (33,3 U) y negativo para el resto, con un complemento normal. La radiografía de tórax puso de manifiesto la presencia de infiltrados alveolares bilaterales difusos (fig. 1) y la TAC torácica fue descrita como afectación difusa pulmonar de predominio basal y bilateral periférica, con opacidades heterogéneas. No se observaron cavitaciones ni calcificaciones (fig. 2). Ante los hallazgos descritos y la evidencia de recidiva de la enfermedad se inició tratamiento con bolos de esteroides (3 días, 250 mg iv) seguidos de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día oral en pauta descendente y ciclofosfamida oral (1,5 mg/kg/día). Al mes de tratamiento presentó un nuevo episodio de leucopenia por lo que hubo que suspender la ciclofosfamida. No obstante la evolución clínica fue favorable, con desaparición de la hemoptisis a los 40 días de tratamiento y normalización radiológica a las 3 semanas. Un año después se encuentra en tratamiento esteroideo en pauta descendente, sin nuevos episodios de hemoptisis. A los 2 meses el título de p-ANCA se negativizó.

## DISCUSIÓN

Las vasculitis de pequeño vaso con ANCA positivos pueden causar el denominado síndrome reno-pulmonar<sup>7,8</sup>. La causa más frecuente de estos procesos es el síndrome de Goodpasture seguido de la granulomatosis de Wegener<sup>5,9</sup> aunque hay series que refieren más de un 50% de casos asociados a glomerulonefritis pauciinmune ANCA positivo<sup>7</sup>. Nuestra paciente presentaba un síndrome reno-pulmonar, con p-ANCA positivos y glomerulonefritis pauciinmune al inicio de su diagnóstico, con recidiva posterior bajo tratamiento con hemodiálisis (HD).

La edad avanzada, la presencia de hipertensión arterial o la existencia de proteinuria o deterioro de función renal (Creatinina sérica > 4,5 mg/dl) al inicio de su diagnóstico son factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC) y necesidad de tratamiento sustitutivo. El trabajo de Kaplan-Pavlovic sobre 37 pacientes ancianos con glomerulonefritis rápidamente progresiva y ANCA positivos confirmaba estos factores de riesgo<sup>10</sup>. Posteriormente el Grupo Europeo de Estudio de Vasculitis (EUVAS) objetivó que el descenso del filtrado glomerular y las lesiones crónicas anatómicas en el momento del diagnóstico son potentes predictores de desarrollo de enfermedad renal terminal<sup>11</sup>. Aproximadamente el 20% de las vasculitis pauciinmunes presentan insuficiencia renal crónica terminal<sup>6</sup>.

A su vez la existencia de afectación del tracto respiratorio implica un peor pronóstico<sup>12</sup>. Gallagher y cols., en un estudio retrospectivo de 14 pacientes con síndrome reno-pulmonar, mostraban que fallecían el 36%, con una supervivencia del 85% y del 67% al primer y segundo año respectivamente<sup>3</sup>. En otro trabajo de 22 pacientes con síndrome reno-pulmonar y vasculitis de pequeño vaso la tasa de mortalidad alcanzó el 50% de los pacientes al finalizar el estudio<sup>13</sup>. En un amplio trabajo que realizaron Weidner y cols., retrospectivo de 80 pacientes de similares características, encontraron que fallecían el 26% de los pacientes, con una supervivencia al año y a los 5 años del 86 y 81% respectivamente. Su tasa de recaídas global fue del 33% similar a otros estudios<sup>14</sup>.

La recurrencia de la enfermedad después de iniciar HD o tras recibir un trasplante renal (TR) no está clara. Los mecanismos de alteración de la respuesta inmune, especialmente mediada por células, en este tipo de pacientes, son múltiples pero siguen sin estar claramente definidos en el momento actual<sup>15</sup>. En el trabajo de Gera y cols., sobre 35 pacientes con vasculitis y ANCA positivos con TR, solo se observaron 3 re-

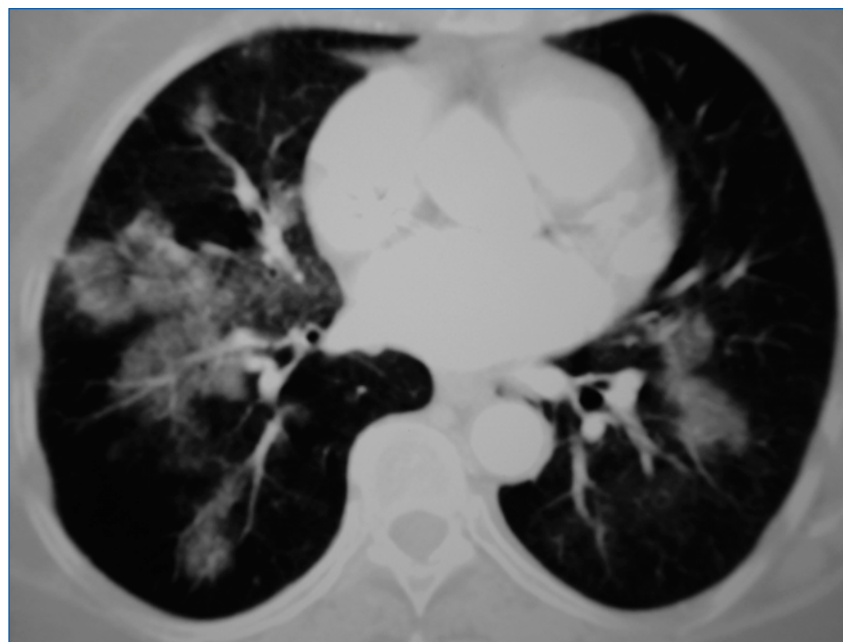


Figura 2. TAC. Opacidades heterogéneas con broncograma aéreo en localización alveolar.

caídas sin afectación renal y no pudieron evidenciar ningún factor de riesgo claro<sup>16</sup>. En un trabajo previo de Roasting, sobre 8 pacientes con similares características y TR, sólo se observó una recaída con afectación reno-pulmonar<sup>17</sup>. Otros trabajos han mostrado resultados favorables similares aunque reflejan que los tratamientos inmunosupresores no protegen totalmente de las recaídas<sup>18,19</sup>.

La recurrencia en HD está poco descrita. En el trabajo de Weidanz y cols., retrospectivo de series de casos, de 46 pacientes donde analizaban este hecho, se observó que las recaídas en tratamiento con HD eran menores que en los pacientes con patología semejante en situación de prediálisis (0,05 vs 0,13 recaídas/paciente/año), aunque el número de infecciones fue mayor en el grupo que estaba en HD<sup>4</sup>. La recurrencia en HD puede variar entre un 10-30% por paciente/año según los diversos trabajos existentes y es mayor que en pacientes con TR<sup>6,20</sup>.

El tratamiento de las recaídas ya sea en TR o en HD no difiere del habitual. Allen en su revisión retrospectiva de 59 pacientes con vasculitis y ANCA asociados, que estaban en HD o habían recibido un TR, observó que las recaídas respondían habitualmente a ciclofosfamida y esteroides<sup>20</sup>. Booth y sus cols., en un trabajo retrospectivo, multicéntrico, de cohortes, de 246 pacientes, mostraban que las recaídas acontecían en un 34% de sus pacientes y que aunque el pronóstico había mejorado con el tratamiento médico la mortalidad y la morbilidad seguían siendo altas, especialmente asociado a la leucopenia, que observaban hasta en un 41% de los casos<sup>21</sup>. El grupo europeo (EUVAS) diseñó un estudio aleatorizado, que incluyó a 155 pacientes con vasculitis y ANCA positivos, con el objetivo de minimizar las complicaciones y optimizar el tratamiento. Al finalizar pudieron concluir que la sustitución de la ciclofosfamida en fase de remisión por azatioprina no aumentaba el riesgo de recaídas<sup>22</sup>. Otras opciones terapéuticas

no tiene el suficiente respaldo en el momento actual. Ante la recaída de nuestra paciente se inició tratamiento convencional con esteroides y ciclofosfamida. La tendencia a leucopenia obligó a suspender la ciclofosfamida y no hacía aconsejable la inclusión de azatioprina. La recaída coincidió con un nuevo aumento de los títulos de autoanticuerpos, que se negativizaron tras tratamiento inmunosupresor.

La utilidad de los anticuerpos en el seguimiento de la actividad de la enfermedad es controvertida en pacientes en HD. En el trabajo de Weidemann y cols., un estudio transversal de 1.277 pacientes en HD, se observó un 5% de casos con títulos positivos para p-ANCA y c-ANCA sin evidencia de vasculitis<sup>23</sup>. La presencia de ANCA positivos sin enfermedad también fue observada en otro estudio de 335 pacientes, 176 en HD, y se relacionaba con el aumento de la formación de citocinas en pacientes en diálisis<sup>24</sup>. Otros trabajos como los de Gordon y Gaskin mostraron resultados contradictorios al respecto de la presencia de anticuerpos en las recaídas de la enfermedad<sup>25,26</sup>.

En resumen las vasculitis son poco frecuentes, pero presentan complicaciones importantes y con mala evolución en muchos casos. No obstante las recaídas no son habituales y acontecen en menor número en trasplante renal y en hemodiálisis. El tratamiento en estos casos es igual que en ausencia de terapia renal sustitutiva pero con mayor riesgo de complicaciones infecciosas por leucopenia. La utilidad de los títulos de ANCA como marcadores de actividad en hemodiálisis todavía está por definir.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtina M, Rozman B, Kaplan-Pavlovic S, Ferluga D. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 539-49.

2. Lesavre P. The diagnostic and prognostic significance of ANCA. *Ren Fail* 1996; 18: 803-12.
3. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 42-7.
4. Weidanz F, Day CJ, Hewins P, Savage CO, Harper L. Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 36-46.
5. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63: 1164-77.
6. Altieri P, Sau G, Cao R, Barracca A, Menneas A, Micchittu B, Cabiddu G, Esposito P, Pani A. Immunosuppressive treatment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Supl. 8): 2-9.
7. Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR y cols. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996; 156: 440-5.
8. Burton DR. Acute glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage. UpToDate. Oct. 2007.
9. Boyce NW, Holdsworth SR. Pulmonary manifestations of the clinical syndrome of acute glomerulonephritis and lung hemorrhage. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 31-6.
10. Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R, Lindic J, Vizjak A. Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Supl. 5): v5-7.
11. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC y cols. European Vasculitis Study Group (EUVAS) Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1732-42.
12. Cohen BA, Clark WF. Pauci-immune renal vasculitis: natural history, prognostic factors, and impact of therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 914-24.
13. Stangou M, Asimaki A, Bamichas G, Christidou F, Zoumbaridis N, Natse T, Galanis N, Christaki P, Patakas D, Sombolos K. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: a single-center experience. *J Nephrol* 2005; 18: 35-44.
14. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupprecht HA. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1403-11.
15. Descamps-Latscha B, Jungers P, Witko-Sarsat V. Blood Purif. Immune system dysregulation in uremia: role of oxidative stress. 2002; 20: 481-4.
16. Gera M, Griffin MD, Specks U, Leung N, Stegall MD, Fervenza FC. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int* 2007; 71: 1296-301.
17. Rostaing L, Modesto A, Oksman F, Cisterne JM, Le Mao G, Durand D. Outcome of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis following cadaveric kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 96-102.
18. Elmedhem A, Adu D, Savage CO. Relapse rate and outcome of ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1001-4.
19. Nachman PH, Segelmark M, Westman K, Hogan SL, Satterly KK, Jennette JC, Falk R. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: a pooled analysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1544-50.
20. Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1258-63.
21. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DR; Pan-Thames Renal Research Group. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776-84.
22. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K y cols. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
23. Weidemann S, Andrassy K, Ritz E. ANCA in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 839-45.
24. Andreini B, Panichi V, Cirami C, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Aloisi M, Antonelli A, Giusti R, Rindi P, Buon cristiani U, Giovannini L, Palla R. ANCA in dialysis patients: a role for bioincompatibility? *Int J Artif Organs* 2000; 23: 97-103.
25. Gordon M, Luqmani RA, Adu D, Greaves I, Richards N, Michael J, Emery P, Howie AJ, Bacon PA. Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med* 1993; 86: 779-789.
26. Gaskin G, Savage COS, Ryan JJ, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody and disease activity during long term follow-up of patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 689-94.