

C4 were on the normal range. Serology for human immunodeficiency virus types 1 and 2, hepatitis B, hepatitis C was also negative. Indirect immunofluorescence assay detected perinuclear ANCA (p-ANCA) (90 U/ml) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) revealed MPO specificity. Anti-GBM antibodies in serum (169 U/ml) were detected by direct ELISA. According to these, the diagnosis of CGN with double-positivity for anti-GBM antibodies and MPO-ANCA was established. She underwent intermittent hemodialysis, and immunosuppressive therapy with methylprednisolone (15 mg/kg/day, 3 days, IV) followed by oral prednisone (1 mg/kg/day), cyclophosphamide (750 mg/m², monthly, IV), and plasma exchange with daily exchange of one volume of plasma for 5% human albumin for 14 days was initiated. She also received red blood cell transfusions. Two weeks later, the patient was asymptomatic, recovered diuresis, and improved renal function. At hospital discharge (day 38), uremia and creatinemia were 148 mg/dl and 2.5 mg/dl, respectively, and hemoglobin was 10.9 g/dl. She had no clinical or laboratorial evidence of disease relapse, and she remains out of dialysis.

This case illustrates several interesting points. The patient presented with symptoms and signs in other organs suggesting systemic vasculitis. Serologic tests revealed coexistence of anti-GBM antibodies and MPO-ANCA, and histology showed CGN with linear deposition of IgG along the glomerular capillaries. Although the patient presented with renal failure requiring dialysis, there was renal function recovery after immunosuppression with plasma exchange, without evidence of disease relapse.

In a substantial proportion of patients with CGN double-positivity for anti-GBM antibodies and ANCAs (mostly MPO-ANCA) is detected¹⁻⁵. Double-positive patients may have a clinical course and response to treatment more typical of vasculitis than of anti-GBM disease, and have possibly developed

anti-GBM antibodies secondary to vasculitic glomerular damage. Some patients have symptoms and signs in other organs suggesting systemic vasculitis, and renal function recovery may be more likely if ANCAs are present¹. Recent observations³⁻⁵ however, have failed to detect the differences described earlier. Rutgers et al.⁴ reviewed 46 MPO-ANCA-positive, 10 double-positive and 13 anti-GBM-positive patients with CGN. Creatinemia was lower in ANCA-positive patients compared to double-positive or anti-GBM-positive patients (5.0, 10.3, 9.6 mg/dl, respectively; $P = 0.01$), and renal survival was different among the 3 groups (65%, 10%, and 15% of dialysis at 1 year, respectively; $P = 0.04$). Levy et al.³ analyzed 27 patients with CGN and double-positivity for anti-GBM antibodies and ANCAs (mostly MPO-ANCA), and described patient and renal survival rates of 52% and 26%, respectively, at one year. Sixty-eight percent of patients were dialysis-dependent at presentation, and none of these recovered renal function, despite immunosuppression with or without plasma exchange.

Although patients with CGN and double-positivity for anti-GBM antibodies and ANCAs may have a poor prognosis when presenting with severe disease, behaving more like anti-GBM disease than vasculitis, and recovery from severe renal failure may be rare, this case highlights that immunosuppressive therapy with plasma exchange can improve patient and renal outcome in such patients.

1. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996;50:1753-66.
2. Jannette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63:1164-77.
3. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004;66:1535-40.
4. Rutgers A, Slot M, Van Paassen P, Van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert

JW. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:253-62.

5. Yang G, Tang Z, Chen Y, Zeng C, Chen H, Liu Z, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Chinese patients with anti-GBM crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2005;63:423-8.

P. Fernandes¹, J.A. Lopes¹, L. Correia², S. Gonçalves¹, S. Jorge¹

¹Nephrology and Renal Transplantation Department. Hospital de Santa Maria. Lisboa (Portugal)

²Anatomical Pathology Department. Hospital de Santa Maria. Lisboa (Portugal)

Correspondence: J.A. Lopes
Nephrology and Renal Transplantation Department. Hospital de Santa Maria.
Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa. Portugal.
jalopes93@hotmail.com

Tratamiento con rituximab en un paciente con glomerulonefritis p-ANCA, hemorragia alveolar y múltiples recidivas en hemodiálisis

Nefrología 2010;30(6):710-12

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Aug.10535

Sr. Director:

El tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA sigue siendo tema de interés. Los corticoides y la ciclofosfamida son aún piedra fundamental en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA. Destacamos, además, el uso, ya estudiado en varias series de pacientes, de rituximab, un anticuerpo quimérico anti-CD20, que parece tener un efecto beneficioso en pacientes refractarios o intolerantes a la terapia de primera línea y que también ha sido ya utilizado en otros tipos de glomerulonefritis primarias.

Durante el curso de las vasculitis asociadas a ANCA pueden aparecer varios brotes. En estos pacientes, ya con enfermedad crónica establecida en diálisis o portadores de trasplante renal, la recidiva de la enfermedad de base suele ser poco probable, pero no imposible.

Presentamos el caso clínico de un paciente con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA con afectación pulmonar y renal en tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis, con múltiples brotes a pesar del tratamiento con ciclofosfamida, corticoides y micofenolato, que, al introducir tratamiento con rituximab, presenta remisión completa de la enfermedad y negativización de los niveles de ANCA.

Hombre de 65 años, ex-fumador, diabético, que ingresa en 2005 por clínica de hemoptisis menor, edemas en las extremidades inferiores, polineuropatía, deterioro de la función renal y creatinina de 6 mg/dl. Se objetivó anemia importante, junto con función renal alterada, proteinuria de 1,5 g/día, hematuria con hematíes dismórficos; los ANCA fueron positivos con patrón MPO a títulos de 68,34 U/ml. Se realizó biopsia renal que informó de glomerulonefritis extracapilar con necrosis fibrinoide y semilunas con inmunofluorescencia negativa. Dado el diagnóstico de glomerulonefritis extracapilar paucimune con afectación pulmonar, se inició tratamiento con 3 bolos de metilprednisolona a dosis de 1 g/día y ciclofosfamida en bolos mensuales. El paciente fue dado de alta con creatinina de 2,9 mg/dl, continuando con tratamiento con ciclofosfamida mensual en bolos y corticoides.

Un año después del diagnóstico, en 2006, aún en tratamiento con ciclofosfamida y corticoides, presenta un nuevo brote de vasculitis con empeoramiento de la función renal (Cr de 10,4 mg/dl), aumento de la proteinuria y de los niveles de p-ANCA (188 U/l), sin signos de hemorragia alveolar. Fue tratado con bolos de metilprednisolona. Dada la severidad del brote y la poca mejoría de la función renal, requirió inicio de tratamiento sustitutivo renal a través de hemodiálisis.

Durante el seguimiento del paciente, éste fue diagnosticado de bronquiectasias, con varios ingresos por sobreinfección respiratoria.

En 2007, un año después del inicio de la hemodiálisis y estando en remisión de la enfermedad, reingresa por nuevo brote de vasculitis con episodio de hemoptisis, mialgias, astenia y empeoramiento de la anemia. Los niveles de ANCA fueron de 100 U/l. Fue tratado con bolos de corticoides y ciclofosfamida i.v., con remisión del brote. A los 6 meses, estando en tratamiento con ciclofosfamida, presenta nuevo brote caracterizado por fiebre, astenia, hemoptisis y ANCA de 193 U/l. Se instauró tratamiento con corticoides y ciclofosfamida, y se añadió micofenolato como terapia de mantenimiento, que fue mal tolerado por clínica digestiva, por lo que se suspendió.

Ante los antecedentes de varios brotes de vasculitis a pesar del tratamiento estándar inmunosupresor con ciclofosfamida y estando en tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis, se decidió realizar tratamiento con 4 dosis (375 mg/m²) de rituximab.

El paciente posteriormente siguió tratamiento con 4 bolos de ciclofosfamida mensuales, permaneciendo en remisión de la enfermedad y con negativización de los ANCA, 21 meses después del inicio del tratamiento con rituximab, sin haber presentado complicación secundaria alguna hasta el momento.

La patogenia de las glomerulonefritis asociadas a ANCA no está del todo esclarecida. Los ANCA se han relacionado con la patogenia de las vasculitis, aunque sus niveles circulantes no siempre se correlacionan con el nivel de actividad de la enfermedad. La generación de los ANCA viene dada por la activación de linfocitos B autorreactivos mediante la estimulación crónica de linfocitos T, hecho que explica la naturaleza recidivante de la enfermedad. A su vez, los ANCA producen liberación de radicales libres y enzimas proteolíticas que inducen daño del endotelio vascular en el tejido adyacente¹.

El tratamiento inmunosupresor de los brotes en pacientes en diálisis no difiere del tratamiento estándar para pacientes con enfermedad generalizada. En cuanto al tratamiento de mantenimiento, se han ensayado varias opciones para disminuir la toxicidad asociada a la ciclofosfamida como azatioprina, micofenolato de mofetil y leflunomida².

En los casos refractarios, rituximab ha demostrado en varias series de pacientes ser efectivo en lograr remisión de la enfermedad. Rituximab es un anticuerpo quimérico anti-CD20, que produce depleción de los linfocitos B, por lo que se ha propuesto como terapia de rescate en enfermedad refractaria, ya que se sabe la importancia etiopatogénica de las células B en la generación de ANCA³.

Como hemos comentado anteriormente, la recidiva de las vasculitis es relativamente infrecuente en paciente en hemodiálisis, y más raro aún es encontrarlos con pacientes que hayan presentado múltiples recidivas como es el caso de nuestro paciente, a pesar del tratamiento inmunosupresor estándar y a la hemodiálisis *per se*.

No existe mucha experiencia con el uso de rituximab como terapia de rescate en pacientes en hemodiálisis, pero, revisando la bibliografía, se ha ensayado el tratamiento con rituximab en un paciente con el antecedente de enfermedad crónica terminal en hemodiálisis como terapia de linfoma de células B, demostrando que los niveles terapéuticos del fármaco se mantienen en la sangre a pesar de la hemodiálisis, por lo que no es necesario ajuste de la dosis del tratamiento⁴. Otro paciente con linfoma no hodgkiniano con requerimientos de hemodiálisis fue tratado con rituximab sin observar aumento de efectos adversos con el tratamiento⁵.

En nuestro caso, se inició tratamiento con cuatro dosis de rituximab acompañado de un bolo mensual de ciclofosfamida hasta un total de cuatro, con lo que se logró la remisión de los brotes de vasculitis, junto con la disminución

y la posterior negativización de los niveles de ANCA. Esto sugiere que rituximab puede ser un fármaco eficaz como terapia de rescate en pacientes en hemodiálisis crónica con recidiva de la vasculitis.

1. Csernok E, Ai M, Gross WL, et al. Wegener autoantigen induces maturation of dendritic cells and licenses them for Th1 priming via the protease-activated receptor-2 pathway. *Blood* 2006;107(11):4400-8.
2. Jayne DR, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349(1):36-44.
3. Wong C. Rituximab in refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: what is the current evidence?. *NDT* 2007;22:32-6.
4. Jillella AP, Dainer PM, Kallab AM, Ustun C. Treatment of a patient with end-stage renal disease with Rituximab: pharmacokinetic evaluation suggest Rituximab is not eliminated by hemodialysis. *Am J Hematol* 2002;71(3):219-22.
5. Feldman G, Nattermann J, Gerhart T, Nähle CP, Spengler U, Woitas R. Partial remission of a newly diagnosed diffuse large B-cell Non Hodgkin's lymphoma in a hemodialysis patient after administration of immunotherapy with Rituximab-CHOP. *Int J Lab Hematol* 2007;29(6):469-73.

M.A. Azancot, I. Agraz Pamplona, J. Fort Ros, A. Marín Valencia, I. Gil Carballeira, J. Camps Domenech

Sección de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia: I. Agraz Pamplona
Sección de Nefrología.
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.
iagraz@vhebron.net

Insuficiencia renal y diabetes. ¿Inercia diagnóstica?

Nefrología 2010;30(6):712-3

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10679

Sr. Director:

La diabetes mellitus (DM) es una causa frecuente de insuficiencia renal (IR),

pero no todos los pacientes diabéticos que presentan fracaso renal tienen como única etiología dicha patología.

Presentamos el caso de un hombre de 62 años con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), úlcera duodenal, infarto agudo de miocardio (IAM) y DM tipo 2 diagnosticada en 2007.

En febrero de 2008 es ingresado en medicina interna, por pielonefritis con IR aguda (MDRD 21 ml/min), interpretándose en el contexto de la propia infección, agravada por el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y persistiendo al ser dado de alta. En septiembre de 2008 es remitido a la consulta de nefrología presentando IR grado 4 (MDRD 13,83 ml/min), proteinuria de 5 g/24 h y microhematuria persistente (urocultivos negativos y citología negativa para malignidad). En el resto de la analítica destaca: ANA, ANCA, anti-MBG negativos. Inmunoglobulinas, cadenas ligeras, complemento y proteínograma normales. Serologías VHC, VHB, VIH negativas. Ecografía abdominal: riñones de tamaño normal con cortical moderadamente ecogénica y sin evidencia de dilatación de la vía excretora. Fondo de ojo normal.

Dada la rápida progresión de la IR, sin haber podido aclarar la etiología, se indica la realización de una biopsia renal en la que se objetivan 21 glomérulos, seis esclerosados y los restantes con expansión mesangial glomerular, apreciándose en uno de ellos una semiluna. Engrosamiento de la membrana basal tubular e infiltrado inflamatorio intersticial moderado, con predominio de células plasmáticas, polimorfonucleares neutrófilos y linfocitos. El estudio de inmunofluorescencia es negativo. Con microscopía electrónica se demuestra engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular, con la presencia de depósitos electrón-densos subepiteliales que configuran los típicos *humps* (figura 1).

Con estos hallazgos se llega al diagnóstico de glomerulonefritis de origen postinfecciosa (GNPI) complicando una nefropatía diabética (ND).

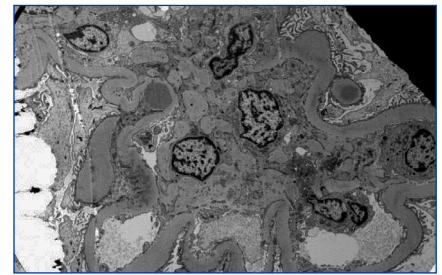


Figura 1. M.E: GN postinfecciosa. Presencia de depósitos electrón-densos subepiteliales (*humps*).

Reinterrogando al paciente refiere una clínica compatible con un proceso infeccioso de vías respiratorias altas, recurrente, y de meses de evolución. Se toman muestras para cultivo (frotis faríngeo, nasal, urocultivo) con resultado negativo. A pesar de ello, y por los resultados anatomopatológicos, se decide realizar tratamiento empírico con amoxicilina-ácido clavulánico, sin beneficio alguno en cuanto a la evolución de la función renal.

Dada la situación avanzada de la IR y la falta de respuesta al tratamiento, se decide inicio de diálisis.

Este caso clínico remarca el hecho de que en la práctica clínica hay una extendida inercia a diagnosticar la patología renal que se desarrolla en un paciente diabético como ND; en un alto porcentaje de diabéticos tipo 2, que en diversas series alcanza el 45%, existe otra enfermedad sobreañadida¹.

Las etiologías descritas son muy variadas, siendo la GN membranosa la más frecuente, y excepcionalmente el hallazgo conjunto de GNPI y lesiones de ND. En relación con lo anterior, en las Guías Americanas de Diabetes y Enfermedad Renal Crónica de 2007 se destaca la necesidad de realizar un estudio histológico en aquellas situaciones con presentación clínica atípica², en nuestro caso, deterioro rápido de la función renal, microhematuria e incremento brusco de la proteinuria.

La GNPI es una entidad cuya incidencia ha disminuido en las últimas tres