

CASOS CLINICOS

Enfermedad de Wegener con inicio exclusivamente renal

A. Mazuecos, A. Andrés, R. Sánchez, A. Araque, M. V. Villena*, I. de Prada**, G. Usera** y M. Praga
Servicios de Nefrología, Neumología* y Anatomía Patológica**. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

RESUMEN

Los casos de inicio exclusivamente renal en la granulomatosis de Wegener son raros. Presentamos una paciente que debutó con fracaso renal agudo y proliferación extracapilar masiva, sin ninguna manifestación extrarrenal. Tras nueve años de permanencia asintomática en hemodiálisis, desarrolló clínica otorrinolaringológica y, finalmente, nódulos pulmonares. La biopsia pulmonar mostró vasculitis granulomatosa típica de granulomatosis de Wegener. La enfermedad de Wegener puede recidivar tras períodos muy prolongados de latencia. En estas formas que debutan con enfermedad renal aislada, el diagnóstico suele retardarse hasta la aparición de lesión pulmonar.

Palabras clave: **Granulomatosis de Wegener. Fracaso renal agudo. Hemodiálisis. Granulomatosis periglomerular. ANCA.**

WEGENER GRANULOMATOSIS WITH EXCLUSIVE RENAL INVOLVEMENT

SUMMARY

Cases of Wegener's granulomatosis with exclusive renal involvement are very unusual. Here we report a patient who presented which acute renal failure with massive extracapillary proliferation on renal biopsy, without extrarenal manifestations. After 9 years on chronic hemodialysis she developed several otorhinological abnormalities and finally pulmonary nodes. Lung biopsy showed a granulomatous vasculitis characteristic of Wegener's granulomatosis. Wegener's disease can recur after prolonged asymptomatic periods. In those cases with exclusive renal involvement, diagnosis can be delayed until the appearance of respiratory manifestations.

Key Words: **Wegener's granulomatosis. Acute renal failure. Hemodialysis. Periglomerular granulomatosis. ANCA.**

Recibido: 30-VI-93.
En versión definitiva: 2-XII-93.
Aceptado: 9-XII-93.

Correspondencia: Dr. Manuel Praga.
Servicio de Nefrología.
Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,450.
Madrid.

Introducción

La granulomatosis de Wegener (GW), en su definición clásica, se caracteriza por vasculitis granulomatosa que afecta de modo constante el tracto respiratorio superior o inferior, acompañado en un alto porcentaje de casos por lesión renal. Junto a ello, puede existir vasculitis diseminada en una gran variedad de órganos¹⁻³. El mal pronóstico de esta entidad, sobre todo en los casos con severo daño renal, ha cambiado radicalmente tras la introducción del tratamiento con esteroides y ciclofosfamida, por lo que un diagnóstico precoz es de especial importancia²⁻⁴.

La afectación respiratoria suele ser la forma de presentación en la gran mayoría de pacientes; sin embargo, existen también casos de inicio exclusivamente renal⁵⁻⁸. En estas situaciones, el diagnóstico y tratamiento suelen retardarse, siendo el daño renal ya irreversible en casi todos los enfermos. Generalmente el diagnóstico definitivo se establece cuando se desarrollan lesiones pulmonares. Esta clínica respiratoria puede aparecer incluso tras períodos muy duraderos sin síntoma alguno⁶⁻⁸. La existencia de inflamación granulomatosa periglomerular y los autoanticuerpos frente a componentes citoplasmáticos de neutrófilos y monocitos (ANCA) pueden ayudar a identificar la enfermedad cuando debuta con lesión renal aislada⁹⁻¹³.

El caso que presentamos es de interés por su peculiar evolución. Nuestra paciente desarrolló como primera manifestación fracaso renal agudo, con proliferación extracapilar en el 95 % de los glomérulos sin ninguna clínica extrarrenal. Tras un período asintomático en diálisis de 9 años presentó afectación pulmonar y otorrinolaringológica, características de GW, que se controlaron con tratamiento inmunosupresor. El tiempo transcurrido hasta la aparición de enfermedad sistémica es, en nuestro conocimiento, el más prolongado que se recoge en la literatura.

CASO

Mujer de 31 años que ingresa en abril de 1979 por un cuadro de 15 días de evolución con cefalea, malestar generalizado, orinas oscuras y disminución progresiva de la diuresis hasta la oligoanuria. No presentaba otra sintomatología y negaba ingesta de fármacos. La exploración física era anodina, manteniéndose en todo momento normotensa. Los niveles de hemoglobina eran de 8,6 g/dl, con un número de leucocitos y plaquetas normales. La velocidad de sedimentación globular era de 140 mm/h. Presentaba creatinina plasmática de 10,4 mg/dl con urea de 20 g/l. El sedimento urinario mostraba proteinuria +++ y hematuria macroscópica. La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-DNA, crioglobu-

linas, antígeno de superficie de la hepatitis B y test de Coombs fueron negativos. En la radiografía de tórax no se observaban alteraciones. Los riñones en la ecografía abdominal aparecían aumentados de tamaño, sin otras anomalías.

Se inició hemodiálisis y en el séptimo día de su ingreso se practicó biopsia renal. En el 95 % de los glomérulos se observaba una marcada proliferación extracapilar, dando lugar a grandes semilunas celulares con frecuentes depósitos de fibrina. En muchos de ellos era difícil establecer el límite entre el ovillo glomerular y la proliferación extracapilar. En los túbulos y vasos no se objetivaban alteraciones. El estudio con inmunofluorescencia mostró depósitos aislados de fibrina en las semilunas y de IgG en algunos glomérulos de forma irregular.

La enferma fue tratada con esteroides (1 mg/kg/d), antiagregantes y plasmaféresis durante un mes. Ante la falta de respuesta y la aparición de fiebre, se retiró progresivamente la terapéutica, continuando programa de hemodiálisis periódica.

Recibió un trasplante renal de cadáver en octubre de 1980, con muy mala tolerancia inmunológica, sufriendo rechazo agudo no controlado con tratamiento inmunosupresor. A los 40 días se practicó nefrectomía del injerto.

La paciente se mantuvo en buena situación clínica hasta 1988. Durante este año sufrió un progresivo hundimiento del cartílago nasal, resultando en una deformidad en silla de montar de la nariz (fig. 1), de etiología desconocida. En 1989 presentó varios episodios de otitis media bilateral, con hipoacusia residual moderada; diversas radiografías de senos nasales realizadas durante este período, fueron normales. En mayo de 1990, como consecuencia de una disminución de la agudeza visual derecha, fue diagnosticada de papilitis idiopática en el ojo derecho, recibiendo tratamiento con prednisona (0,5 mg/kg/d) durante un mes, con buena respuesta.

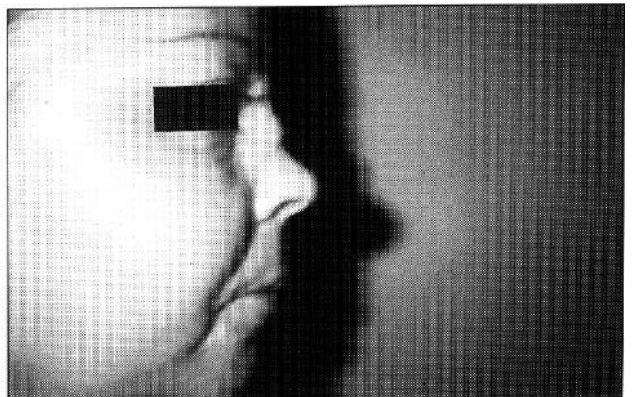


Fig. 1.—Perfil de la paciente, en el que se observa la deformidad en silla de montar de su nariz por hundimiento del tabique nasal.



Fig. 2.—Múltiples nódulos pulmonares bilaterales, algunos de ellos cavitados.

Dos meses después (agosto de 1990) es ingresada por referir fiebre, astenia, tos y rinorrea en los 7 a 10 días previos, con algún esputo discretamente hemoptoico. En la radiografía de tórax se apreciaron múltiples nódulos pulmonares bilaterales, de 2-3 cm de diámetro, algunos de ellos cavitados (fig. 2). Los cultivos de esputo y hemocultivos fueron negativos. Un ecocardiograma descartaba la existencia de verrugas u otros signos de endocarditis, y la ecografía abdominal era normal salvo por la existencia de riñones atróficos. Se instauró antibioterapia parenteral de amplio espectro, persistiendo la clínica y alteraciones radiológicas. Ante esta situación y los antecedentes clínicos de la enferma (glomerulonefritis extracapilar, hundimiento del tabique nasal...) se sospechó la posibilidad de CW, realizándose biopsia pulmonar abierta por minitoracotomía. En la muestra obtenida se observó la existencia de una vasculitis granulomatosa necrotizante característica de GW (fig. 3). Paralelamente se revisó la biopsia renal de 1979. Un análisis minucioso de los glomerulos mostraba, además de la masiva proliferación extracapilar, una mala delimitación de la cápsula de Bowman, con zonas de rotura en la misma; existía un infiltrado inflamatorio periglomerular con histiocitos, células gigantes multinucleadas y polinucleares de características granulomatosas (fig. 4).

Las determinaciones de complemento, inmunoglobulinas, ANA, anti-DNA y ENA resultaron negativas o normales. Los ANCA fueron positivos, con patrón

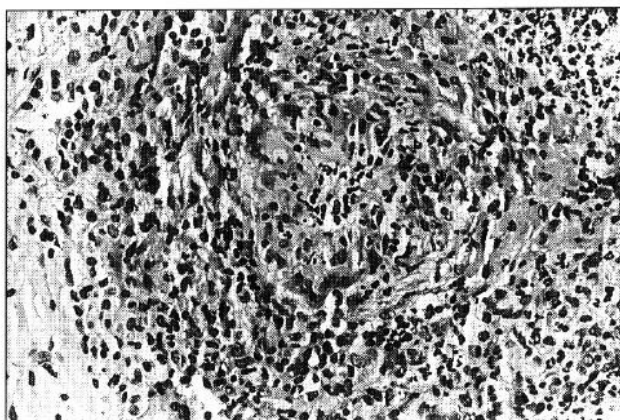


Fig. 3.—Tejido pulmonar con granuloma perivascular con células gigantes e infiltrado de polimorfonucleares en la pared vascular. (H-E \times 400).

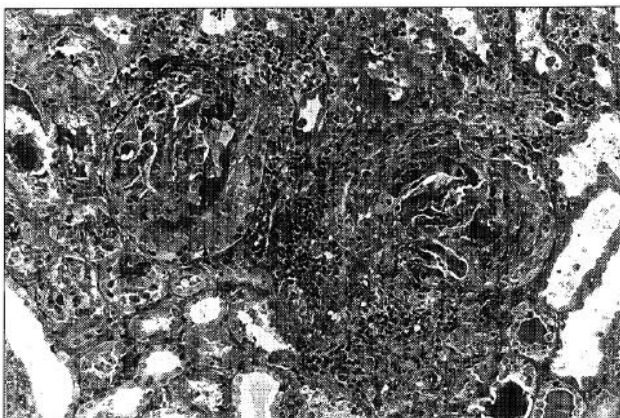


Fig. 4.—Glomerulos con material fibrinoide en el ovillo glomerular. En el glomerulo de la derecha se observa un infiltrado inflamatorio con disposición granulomatosa periglomerular que rompe la cápsula de Bowman. (Masson \times 400).

perinuclear en la inmunofluorescencia. Mediante ELISA se detectaron anticuerpos antimieloperoxidasa con niveles de 153 UE (normal $<$ 30 UE).

Se inició tratamiento con prednisona (0,5 mg/kg/d, v.o.) y ciclofosfamida (2 mg/kg/d, v.o.), con una rápida mejoría de la sintomatología. Tras 2 meses de tratamiento, las lesiones pulmonares habían desaparecido y la paciente continuaba asintomática.

Comentarios

Para el diagnóstico de GW se ha exigido la constatación histológica de vasculitis granulomatosa afectando al tracto respiratorio superior o inferior junto con glomerulonefritis (GN)¹⁻³. Tales requerimientos implican un retraso importante en el diagnóstico de

un número considerable de pacientes ⁶. Esto adquiere especial importancia por la constatación, ya ampliamente documentada, de la efectividad del tratamiento con esteroides y ciclofosfamida en esta enfermedad ¹⁻⁴. El pronóstico ha cambiado radicalmente tras la introducción de la ciclofosfamida, con índices de remisión que alcanzan al 90 % de los enfermos ⁴. En cuanto a la supervivencia renal, la terapéutica instaurada de modo precoz resulta igualmente efectiva incluso en formas muy severas con extensa proliferación extracapilar ^{2-5,7,8,14}.

La diversidad clínica de la GW y la buena respuesta al tratamiento han hecho que en los últimos años se haya ampliado su definición. Desde la temprana comunicación de Carrington y Liebow, se admite la existencia de una forma limitada con afectación exclusivamente respiratoria ¹⁵. Asimismo, actualmente los criterios de inclusión para GW generalizada tienden a hacerse extensivos a cualquier forma de vasculitis necrotizante pulmonar en asociación con GN y/o vasculitis sistémica ^{4,13}. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que debuta con enfermedad renal sin otras manifestaciones clínicas evidentes de vasculitis diseminada. En estos casos, el diagnóstico se retrasa hasta la aparición de afectación respiratoria en períodos que oscilan entre los 4 y 78 meses en los casos recogidos hasta ahora en la literatura ⁵⁻⁸. La gran mayoría de estos enfermos se encuentran ya en programa de diálisis o presentan insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada cuando se alcanza el diagnóstico definitivo ⁵⁻⁸. Nuestra paciente representa un ejemplo extremo de lo que Woodworth y cols. denominaron formas retardadas de la GW ⁷. Tras un período de latencia de 9 años, comienza a presentar manifestaciones clínicas en relación muy probablemente con vasculitis sistémica (hundimiento del tabique nasal, otitis, papilitis), no siendo definitivamente diagnosticada, como ocurre en casi todos estos enfermos, hasta que aparece lesión pulmonar.

Sería preciso ahondar en las características de estos pacientes para sospechar desde el inicio la enfermedad. La lesión renal más frecuentemente observada en la GW es la CN necrotizante y focal ¹⁻⁵. En los casos con afectación importante de la función renal, la existencia de proliferación extracapilar en un porcentaje considerable de glomérulos es constante ¹⁻⁸. Lógicamente estas lesiones no son específicas de GW. Por el contrario, la presencia de granulomas periglomerulares es considerada por muchos como muy sugerente de esta entidad ^{5,7-10}. Consiste en un infiltrado granulomatoso constituido fundamentalmente por monocitos, histiocitos y células gigantes rodeando el glomérulo, que ha recibido la denominación de granulomatosis periglomerular, CN granulomatosa o infiltración granulomatosa-like. La reac-

ción granulomatosa típicamente se dispone en zonas donde la cápsula de Bowman aparece destruida, pudiendo llegar a colapsar totalmente el glomérulo ^{9,10}. Considerado como un hallazgo raro, es interesante el hecho de que su incidencia aumente en segundas biopsias y, especialmente, en biopsias renales abiertas o necropsias ^{5,7}. Su existencia debe alertar ante la posibilidad de GW y animar a instaurar tratamiento inmunosupresor. Con anterioridad hemos publicado dos pacientes con fracaso renal agudo sin clínica extrarrenal que presentaban granulomatosis periglomerular en la biopsia, respondiendo satisfactoriamente al tratamiento con esteroides y ciclofosfamida ¹⁶. Al igual que se admiten formas limitadas al tracto respiratorio, puede existir granulomatosis afectando sólo al riñón, con o sin manifestaciones extrarrenales en su evolución posterior ^{16,17}.

En 1982, Davies y cols. comunican por primera vez la presencia de anticuerpos (Ac) dirigidos contra antígenos citoplasmáticos de neutrófilos y monocitos en pacientes con GN necrotizante ¹⁸. Aunque presentes en otros tipos de vasculitis, numerosos trabajos han puesto de manifiesto su utilidad como marcadores diagnósticos y de actividad en la GW ^{4,11-14}. En estudio con inmunofluorescencia se distinguen dos patrones de ANCA, cANCA y pANCA, con especificidad para distintos antígenos cuando se emplean técnicas de radioinmunoensayo ¹⁹. Parece que el principal antígeno de los cANCA es la proteinasa 3, en tanto que el de los pANCA sería la mieloperoxidasa (MPO) ^{13,19}.

Un alto porcentaje de pacientes con GN rápidamente progresiva (GNRP) presentan ANCA independientemente de la existencia o no de vasculitis sistémica ^{11,13,19-20}. Esta estrecha asociación hace que se tienda a distinguir este grupo de GNRP, que presentan escasos depósitos en la inmunofluorescencia (GN pauciinmune), de aquellas mediadas por Ac anti-membrana basal glomerular o inmunocomplejos ¹³. Estas GNRP asociadas a ANCA constituyen además el tipo más común de GNRP ^{13,20,21}. Todo ello ha llevado a reconsiderar en nuestros días la clásica nomenclatura de las vasculitis, integrando en una sola categoría de «enfermedades asociadas a ANCA» un amplio espectro de síndromes que incluirían desde formas limitadas al riñón (GN pauciinmune) hasta aquellas con afectación sistémica (GW, panarteritis), con una patogenia común ^{13,14,22}. Prueba de esto es también la observación de una similar respuesta al tratamiento inmunosupresor. En un amplio estudio de pacientes con GNRP asociadas a ANCA no se encontraron diferencias en la respuesta a la terapéutica con esteroides y ciclofosfamida ni en el pronóstico entre pacientes con y sin afectación extrarrenal ¹³. Estos esperanzadores resultados en el tratamiento de

la enfermedad renal asociada a ANCA han sido comunicados también posteriormente por otros ²⁰.

El caso que presentamos puede ser entendido dentro de este concepto unificador. Nuestra paciente, tras debutar con CNRP aislada, se mantiene asintomática durante años hasta desarrollar enfermedad sistémica, detectándose ANCA. Curiosamente, los ANCA presentes en esta enferma están dirigidos contra la MPO. En una amplísima serie de 158 pacientes con CW sólo un 5 % mostraban patrón de inmunofluorescencia perinuclear (PANCA) ⁴, apoyando la alta sensibilidad y especificidad de los cANCA en esta entidad reportadas por numerosos autores ^{8,13,14,20,22-24}. Por el contrario, los Ac anti-MPO se encuentran especialmente en los casos con enfermedad renal, con alta prevalencia entre los pacientes con CNRP sin afectación sistémica ^{13,19,20,23,24}. Así pues, la evolución de esta enferma puede ser representativa de lo que actualmente defienden la mayoría de grupos: un alto porcentaje de GNRP, aparentemente idiopáticas, son formas tempranas o limitadas de vasculitis, pudiéndose afectar posteriormente otros órganos. El no tratarlas con precocidad conlleva daño renal irreversible y probablemente favorezca el desarrollo de formas generalizadas de la enfermedad ^{12,14,19-24}.

Es necesario destacar que, en estos cuadros asociados a ANCA, la IRC terminal no implica siempre supresión de la actividad de la enfermedad ^{6,8}. Aunque el descubrimiento de los ANCA ha permitido avanzar en el estudio de la patogenia de estas enfermedades, los mecanismos íntimos permanecen aún desconocidos. Estos Ac son capaces de producir *in vitro* degranulación de neutrófilos y liberación de radicales de oxígeno, lo que apoya su probable papel en el daño tisular. Cuando los neutrófilos están estimulados por citoquinas, de forma similar a la que ocurre en infecciones virales, este efecto es todavía mayor ^{13,23}. Se ha sugerido que en pacientes con ANCA circulantes, alguna infección intercurrente u otro proceso inflamatorio desencadenaría la activación leucocitaria con la consiguiente injuria vascular ¹³. En cualquier caso, es difícil explicar las fases de inactividad de la enfermedad, que, como en nuestra paciente, pueden ser muy duraderas. La disfunción inmune atribuida a la uremia, aunque no impide las recidivas, tal vez contribuya a estos períodos asintomáticos tan prolongados ⁷. En pacientes en diálisis con GW o patología renal encuadrable dentro de la misma es preciso tener presente que la enfermedad puede recidivar aun tras muchos años de latencia. Dada la relación entre ANCA y actividad clínica, tal vez sería interesante en los enfermos con IRC terminal y GW realizar determinaciones periódicas de estos auto-Ac.

Así pues, la GW presenta gran variabilidad clínica y evolutiva. En ella se incluyen desde cuadros exclu-

sivamente respiratorios hasta formas sistémicas retardadas de inicio renal o incluso casos con afectación renal aislada. Esto está en concordancia con la actual visión globalizadora de las vasculitis. En los pacientes que debutan con enfermedad renal aislada, el diagnóstico suele retrasarse. La determinación de ANCA y la presencia de reacción granulomatosa periglomerular pueden ser orientadoras en estos casos con enfermedad inicial limitada al riñón.

Bibliografía

1. Fauci AS, Haynes BF y Katz P: The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 89:660-676, 1978.
2. Pinching AJ, Lockwood CM, Pussell BA, Rees AI, Sweny P, Evans DI, Bowley N y Peters DK: Wegener's granulomatosis: observations on 18 patients with severe renal disease. *Q J Med* 208:435-460, 1983.
3. Fauci AS, Haynes BF, Katz P y Wolff SM: Wegener's granulomatosis. Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98:76-85, 1983.
4. Hoffman CS, Kerr CS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Röttem M y Fauci AS: Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116:588-598, 1992.
5. Weiss MA y Crissman ID: Renal biopsy findings in Wegener's granulomatosis: segmental necrotizing glomerulonephritis with glomerular thrombosis. *Human Pathology* 15:943-956, 1984.
6. Cuevas I, Pelegrí A, Morlans M, Fort J, Banal J y Píera L: Wegener's granulomatosis and hemodialysis. *Clin Nephrol* 18:109, 1982.
7. Wodworth TC, Abuelo JC, Austin HA y Esparza A: Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine* 66:181-191, 1987.
8. Grof W, Wanner C, Keller E, Bohler J, Peter HH, Rohrbach R y Schollmeyer P: Crescentic glomerulonephritis in Wegener's granulomatosis: morphology, therapy, outcome. *Clin Nephrol* 35:243-251, 1991.
9. Bhathena DB, Migdal SD, Julian BA, McBarrow EC y Baehler RW: Morphologic and immunohistochemical observations in granulomatous glomerulonephritis. *Am J Pathol* 126:581-591, 1987.
10. Antonovich TT, Sabnis SC, Tuur SM, Sesterhenn IA y Balow IE: Morphologic differences between polyarteritis and Wegener's granulomatosis using light, electron and immunohistochemical techniques. *Mod Pathol* 2:349-339, 1989.
11. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, Van Es LA, Van der Giessen M y Van der Hem CK: The TH. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1:425-429, 1985.
12. Andrassy K, Koderisch J, Rufer M, Erb A, Waldherr R y Ritz E: Detection and clinical implication of antineutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis and rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 32:159-167, 1989.
13. Falk RJ: ANCA-associated renal disease. *Kidney Int* 38:998-1010, 1990.
14. Andrassy K, Erb A, Koderisch J, Waldherr R y Ritz E: Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* 35:139-147, 1991.

A. MAZUECOS y cols

15. Carrington LB y Liebow AA: Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 42:497-527, 1966.
16. Olié A, Praga M, Yidaur F, Elósegui A, Usera C y Bello I: Periglomerular granulomatosis. A limited form of Wegener's granulomatosis with exclusive renal involvement. *Arch Intern Med* 148:1377-1379, 1988.
17. Torras J, Mardaras J, Salamero P, Fernández E, Panadés MI, Carrera M y Montolíu J: Granulomatosis periglomerular. ¿Enfermedad de Wegener o vasculitis necrotizante limitada al parénquima renal? *Nefrología* 9:314-317, 1990.
18. Davies DI, Morin JE, Niall JF y Ryan CB: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 285:606, 1982.
19. Falk RI y Jennette JC: 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.
20. Ulmet M, Rautmann A y Grooss WL: Immunodiagnostic aspects of autoantibodies against myeloperoxidase. *Clin Neph* 37:161-168, 1992.
21. Andrassy K, Küster S, Wafdherr R y Ritz E: Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 59:206-212, 1991.
22. Jennette JC y Falk RI: Diagnostic classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 18:184-187, 1991.
23. Rollino C, Roccatello D, Coppo R, Menegatti E, Basolo B, Giraudo C, Martina G y Piccoli G: Classic and perinuclear anti-neutrophil cytoplasm antibodies and antimyeloperoxidase antibodies in rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 11:318-324, 1991.
24. Pettersson E y Heigl Z: Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis: a longitudinal study. *Clin Neph* 37:219-228, 1992.