

CASOS CLINICOS

Insuficiencia renal rápidamente progresiva con grave neuropatía múltiple como forma de presentación

F. Domingos*, C. Nogueira*, F. Neves*, F. Carvalho** y M. Prata*

* Unidade de Nefrologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

** Laboratório de Morfologia Renal. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

RESUMEN

Se describe un caso de insuficiencia renal rápidamente progresiva en cuya presentación clínica fue dominante la participación del sistema nervioso periférico, con mononeuropatía múltiple, afectando principalmente los nervios ciático, poplíteo externo derecho e izquierdo y el mediano derecho. En los datos de laboratorio destacaba: Hgb, 8,9g/dl; VSG, 132 mm; plaquetas, 600.000 mm³; leucocitos, 17.200, siendo 94 % neutrófilos; Pcr, 550 µmol/L; urea, 34 mmol/L; proteinuria, 3 g/día. La ecografía renal mostraba 2 riñones de morfología y dimensiones normales. Biopsia renal: glomerulonefritis necrotizante segmentaria y focal y nefritis intersticial intensa. Existían semilunas celulares en el 90 % de los glomérulos. En la IF no se han detectado inmunoglobulinas. ANCA positivo (ELISA, 130 UE), presentando un patrón p-ANCA en la IF.

El paciente fue tratado con metilprednisolona 1 g i.v. tres días consecutivos y plasmaféresis de 40 ml/kg peso corporal/día durante seis días consecutivos. A continuación, ciclofosfamida 3 mg/kg/día y prednisolona per os 40 mg/día. Necesitó aún dos sesiones de hemodiálisis, habiendo iniciado recuperación de la función renal después de la segunda sesión de plasmaféresis.

En los seis meses siguientes se observó mejoría del cuadro neurológico (sin expresión en el electromiograma), manteniéndose la recuperación de la función renal (Pcr, 154 µmol/L; C-cr, 38 ml/min, y proteinuria mínima. A los seis meses el tratamiento es prednisolona 60 mg/día, azatioprina 3 mg/kg/día e inmunoglobulina i.v. 400 mg/kg peso corporal cada cuatro semanas. Se observó una disminución gradual de los títulos de ANCA hasta que han negativizado.

Palabras clave: **ANCA. Insuficiencia renal. Micro-PAN. Neuropatía. Plasmaféresis. Vasculitis**

RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS WITH SEVERE PERIPHERAL NEUROPATHY AT PRESENTATION

SUMMARY

We describe one case of rapidly progressive glomerulonephritis whose initial clinical presentation was dominated by severe involvement of the peripheral ner-

vous system. Multiple mononeuropathy predominantly affecting the right median nerve and both right and left external sciatic nerves as well as both common peroneal nerves was documented on electromyography.

A moderate normochromic, normocytic anaemia (Hb 8,9 g/dl) was detected with an ESR of 132 mm and high platelet (600.000) and WBC counts. Serum urea (U) and creatinine (Cr) were elevated at 34 mmol/L and 550 μ mol/L respectively. A 24 hour urine collection revealed a proteinuria of 3 g. The renal ultrasound (U/S) showed two normal sized kidneys and a renal biopsy was performed. Light microscopy revealed a necrotizing focal segmental glomerulonephritis with a severe interstitial nephritis (fig. 2). Fresh cellular crescents were present in 90 % of the glomeruli. Two were obsolete. No immunoglobulins were detected on the immunofluorescence. The Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) was positive (MPO - ELISA = 130 UE) with p-ANCA pattern on the immunofluorescence (fig. 1). Therapy was started with methylprednisolone (1 g/day, iv, for 3 days) and plasmapheresis (40 ml/kg of body weight, for 6 days), followed by oral cyclophosphamide (3 mg/Kg of BW) and prednisolone (40 mg/day). Recovery of renal function was initiated by the second session of PE. After a follow-up of 6 months the patient is on azathioprine 3 mg/day, prednisolone (60 mg/day) and immunoglobulin 400 mg/kg BW iv every 4 weeks and now has a Cr 154 μ mol/L (CrCl-38 ml/min) and no significant proteinuria. The ANCA titers progressively decreased and are now undetectable.

Key words: **ANCA. Renal Failure. Micro-PAN. Neuropathy. Plasma exchange. Vasculitis.**

CASO CLINICO

Paciente de 58 años de edad, sexo masculino, raza blanca, ingresa en el hospital con el diagnóstico de insuficiencia renal rápidamente progresiva. Un mes antes del ingreso refiere prostración, astenia, anorexia y adelgazamiento de 4-5 kg, todo ello acompañado de parestesias de predominio en los miembros inferiores. En los días siguientes refiere aumento progresivo de los síntomas sistémicos y del cuadro neurológico, con neuropatía sensitiva y motora grave; el componente motor pasa a dominar el cuadro clínico con participación escalonada del miembro inferior izquierdo, miembro inferior derecho y miembros superiores derecho y izquierdo, afectando segmentos cada vez más proximales. Estos síntomas se van haciendo suficientemente graves como para imposibilitar su actividad profesional habitual de conductor de máquinas pesadas. Durante todo este tiempo el paciente se mantiene apirético y niega la ingestión de cualquier medicina. En este momento es observado en el servicio de urgencia de un hospital comarcal, donde en los primeros análisis efectuados se aprecia hgb 8.9 g/dl, VSG 132 mm y Pcr 550 μ mol/L, por lo cual es enviado a nuestra unidad de nefrología.

A su ingreso presentaba estado general y de nutrición normales, consciente y apirético. TA, 140/80

mmHg; pulso rítmico, 92 ppm; frecuencia respiratoria, 18 ciclos/min. Sin edemas y con diuresis conservada. Auscultación cardíaca normal, y en la auscultación pulmonar había ligera disminución del murmullo vesicular en la base derecha. En la exploración neurológica no presentaba signos meníngeos ni alteraciones de la coordinación motora. Los reflejos osteotendinosos estaban mantenidos, pero existía abolición de los reflejos cutáneo-plantares y disminución de la fuerza muscular con predominio distal; fuerza grado 0 a la dorsiflexión del pie izquierdo y de los tercero y cuarto dedos del pie derecho; grado 3 a la extensión de la pierna derecha y grado 4 de la izquierda. Los demás movimientos de los miembros inferiores estaban conservados. En los miembros superiores se observaba fuerza grado 3 a la dorsiflexión de los dedos de ambas manos. Existía hipoestesia vibratoria bilateral de los pies e hipoestesia táctil y dolorosa del tercio medio y distal de la pierna y anestesia del pie izquierdo; a la derecha había hipoestesia del talón y anestesia de los dedos. Estos datos fueron interpretados como mononeuropatía múltiple.

En los datos de laboratorio destacaba: Hgb, 7,6 g/dl; leucocitos, 17.200, con 94 % neutrófilos; plaquetas, 640.000; VSG, 120 mm; Pcr, 675 μ mol/L; urea, 36,7 mmol/L; calcio 10,3 mg/dl; fósforo, 8,6 mg/dl; Na, 137; K, 4,9; RA, 15 mEq/L. Pruebas de co-

agulación, de función hepática y proteinograma normales. Fueron efectuados varios hemocultivos y urocultivos, que fueron negativos. HBsAg, HIV1, HIV2 fueron negativos. TASO < 200 U. Tood. RA test negativo. CPK normal. PCR fuertemente positiva. IgG, 2.140 mg/dl (NL: 820-1.700); IgA e IgM normales. C3 y C4 ligeramente elevados. Complejos inmunes circulantes (CIC), 43,5 µg/ml (NL: 0-1,5). ANA, anti-DNA y anti-GBM negativos. ANCA fuertemente positivo. ELISA, 270 UE (NL: <10), con patrón p-ANCA (fig. 1). En el sedimento urinario destacaba: eritrocituria, leucocituria y cilindros hialinos, granulados y eritrocitarios. Proteinuria, 3 g/día.

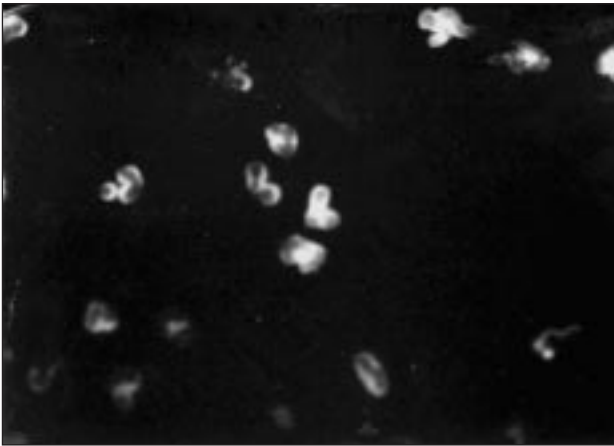


Fig. 1.-I F. Patrón p-ANCA.

Ecografía renal: riñones de tamaño y estructura normales. RX tórax: pequeño derrame en base derecha, sin lesiones parenquimatosas; posteriormente apareció infiltrado perihiliar derecho, transitorio, clínicamente asintomático. ECG y ecocardiograma: normales. EMG: mononeuropatía múltiple con polineuropatía periférica. Examen ORL: normal. Escintigrafía con galio: normal. En el segundo día de ingreso se realizó **biopsia renal**, que mostraba glomerulonefritis necrotizante segmentaria y focal, con semilunas celulares en el 90 % de los glomérulos, y nefritis intersticial intensa.

Después de conocer el examen histológico renal y los resultados de ANCA se inició terapéutica con metilprednisolona 1 g/día i.v. durante tres días y plasmaféresis durante seis días de 2 L cada, siguiéndose ciclofosfamida 3 mg/kg/día y prednisolona 40 mg/día *per os*, durante un mes. Después de la segunda sesión de plasmaféresis se obtuvo recuperación parcial de la función renal, suficiente como para suspender diálisis. Fue tratado también con hidróxido de aluminio, ranitidina, cotrimoxazol y nistatina. La función

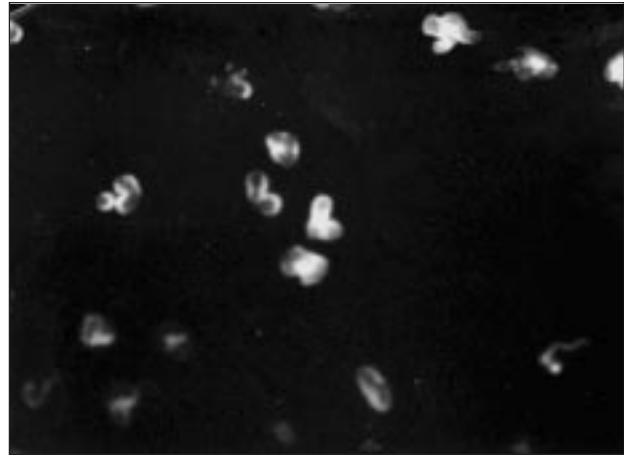


Fig. 2.-Biopsia renal, evidenciando semilunas celulares glomerulares e intenso infiltrado intersticial. H-E (250X).

renal se mantuvo estable con Pcr 200 µmol/l, observándose evidente mejoría del estado general y del cuadro neurológico.

El examen neurológico realizado al 23 día de su ingreso demostraba: recuperación de la fuerza muscular en los segmentos proximales de ambos miembros superiores. En ambas manos existía hipoestesia del primero y segundo dedos. Los miembros inferiores presentaban manutención de la fuerza muscular en los segmentos proximales. Existía hipoestesia del pie izquierdo a nivel del talón y de los dos tercios distales del pie derecho. En esta fase el paciente inició fisioterapia, observándose gran recuperación funcional en días posteriores, la cual no tenía aún traducción en el electromiograma.

A los 34 días de su ingreso se observó ligero ascenso de la Pcr, 205 → 223 µmol/L, por lo que la dosis de prednisolona oral se incrementó a 60 mg/día, volviéndose a los valores anteriores de Pcr. El paciente presentó siempre marcada sensibilidad hematológica a la ciclofosfamida, con 2 episodios de leucopenia, por lo que se decidió, después de siete semanas de tratamiento, la reconversión de ciclofosfamida por azatioprina a la dosis de 2 mg/kg/día. Debido a la persistencia de la anemia se transfundieron 2 U de concentrado eritrocitario, iniciando simultáneamente 2.000 U subcutáneas de eritropoyetina, 3 días/semana. No ocurrieron episodios de infección durante la terapéutica inmunosupresora. Recientemente se asoció inmunoglobulina i.v. 400 mg/kg cada cuatro semanas.

Después de seis meses de seguimiento, la función renal se ha estabilizado: Pcr, 154 µmol/L; C-cr, 38 ml/min. Orina normal. Los títulos de ANCA han disminuido gradualmente, siendo actualmente negativos.

DISCUSION

Davson y cols.¹, en 1948, describieron una forma de vasculitis sistémica asociada a glomerulonefritis necrotizante segmentaria focal con características diferentes de la poliarteritis clásica (PAN) descrita por Kussmaul y Maier² en 1866, la cual quedó conocida como poliarteritis microscópica (mPAN). Posteriormente, diversos autores han atribuido las lesiones necrotizantes glomerulares observadas en la mPAN a la participación de los capilares glomerulares en el proceso vasculítico, afectando fundamentalmente los vasos de pequeño calibre^{3,4}. Esta situación se distingue de la PAN clásica no apenas por su cuadro clínico, pero también por su pronóstico⁵. La mPAN se puede caracterizar hoy como una vasculitis de los pequeños vasos asociada a glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria, después de excluida la granulomatosis de Wegener y las causas secundarias de vasculitis sistémica⁶. Las manifestaciones clínicas de la mPAN son múltiples y pueden virtualmente afectar cualquier órgano o sistema, siendo más frecuentes la sintomatología general, manifestaciones músculo-esqueléticas con mialgias y artralgias, cutáneas como la púrpura, la participación pulmonar con hemorragia alveolar en el 29 % de los casos y aun manifestaciones gastrointestinales, cardiovasculares, orofaríngeas y neurológicas. En nuestro caso, la forma de presentación es dominada por las manifestaciones neurológicas, relacionadas con una mononeuropatía múltiple, con predominio motor. Glassock y cols.⁷ describen la mononeuropatía multiplex como una manifestación característica de la participación del sistema nervioso periférico en la PAN clásica. En una extensa revisión de 34 casos de mPAN descrita por Savage y cols.⁶, la neuropatía periférica aparece como manifestación neurológica en el 27 % de los pacientes, de los cuales el 18 % presentaban neuropatía sensitiva, correspondiendo la mononeuritis al 9 % de los casos. Ningún enfermo presentaba neuropatía motora, la cual, en nuestro caso, era predominante.

La participación pulmonar, concretamente la hemorragia pulmonar, que en la serie de Savage ocurrió en el 29 % de los casos y constituyó la complicación más difícil de controlar, fue, en nuestro caso, relativamente benigna y apenas traducida por un infiltrado pulmonar autolimitado.

Ninguna prueba laboratorial es específica de la mPAN. La anemia normocrómica y normocítica, la VSG elevada y la leucocitosis neutrofílica son elementos importantes y frecuentes, a pesar de que ninguno de ellos es específico. La PCR elevada y la trombocitemia son marcadores de la inflamación subyacente. Habitualmente no hay hipocomplementemia, pudiendo los ANA, RA test y CIC estar ligeramen-

te elevados. En la serie de Savage y cols.⁶, la hematuria y la insuficiencia renal estuvieron siempre presentes, detectándose proteinuria en el 91 % de los pacientes, el 41 % de los cuales presentaba valores superiores a 3 g día.

Nuestro paciente presentaba al inicio de la enfermedad ANCA (patrón pANCA) fuertemente positivo, el cual descendió progresivamente hasta hacerse negativo. La presencia de ANCA positivo es un importante marcador serológico y, desde su descripción inicial por Davies y cols.⁸, ha sido detectado en la mayoría de las vasculitis necrotizantes, concretamente en la mPAN, pudiendo la presencia de este anticuerpo contribuir para el diagnóstico y pronóstico^{9,10}. Nosotros hemos podido demostrar, en un trabajo anterior, la importancia de la inmunidad celular en la etiopatogenia de las vasculitis con afectación renal¹¹. Con todo, la asociación entre ANCA y vasculitis permite considerar la hipótesis de que el ANCA tenga también algún papel en la patogénesis de estas enfermedades. Varios estudios *in vitro* apuntan a un posible papel patogénico de este anticuerpo a través de la activación de los neutrófilos y monocitos, pudiendo igualmente ser inductores de la diferenciación de los monocitos¹²⁻¹⁵. Algunos estudios indican que el título de este anticuerpo se correlaciona con la actividad de la enfermedad¹⁶⁻¹⁹, pudiendo ser útil en el seguimiento de la respuesta terapéutica. El p-ANCA es el patrón más frecuentemente hallado en la mPAN, siendo cierto que el c-ANCA ha sido también descrito. En la serie de Gaskin y cols.²⁰, los enfermos con mPAN y p-ANCA positivo presentaron una incidencia de recidivas menor que los que tenían c-ANCA positivo.

La utilización de terapéutica agresiva cambió radicalmente la historia natural de la mPAN⁵, y la mayor parte de los autores^{21,22} recomienda hoy la asociación de prednisolona y de un agente citotóxico como terapéutica inicial, la cual parece mejorar la sobrevivencia. La opción por iniciar la terapéutica con bolus i.v. de metilprednisolona parece justificada por permitir un inicio de acción más rápido y con una toxicidad menor que la utilización de dosis altas de corticoides por vía oral^{19,23}. Tanto la ciclofosfamida como la azatioprina han sido utilizadas en el tratamiento de la mPAN, siendo que algunos autores consideran la ciclofosfamida más eficaz en la fase inicial de la enfermedad¹⁹, recomendando iniciar el tratamiento con ciclofosfamida 2-3 mg/kg/día y pasar a zatioprina después de tres meses, disminuyendo así los riesgos de toxicidad a largo plazo de la ciclofosfamida.

La asociación de plasmaféresis a la inmunosupresión con prednisolona y agentes citotóxicos en el tratamiento de las vasculitis y de la glomerulonefritis necrotizante ha sido referida por varios autores^{19,21},

siendo, con todo, los resultados difíciles de evaluar debido a la no uniformización de criterios en los varios grupos. En un estudio prospectivo reciente²⁴, en el cual se analiza una serie de 48 enfermos con glomerulonefritis necrotizante focal y se les estratifica de acuerdo con la función renal, se comprueba que la asociación de plasmaféresis a la terapéutica inmunosupresora oral produce un beneficio adicional en los casos con insuficiencia renal y tratamiento con diálisis; se observa una mayor probabilidad de recuperación de la función renal cuando se asocia plasmaféresis que cuando se usa solamente inmunosupresión. Ese mismo estudio no demostró cualquier utilidad de la plasmaféresis en pacientes con Pcr < 500 µmol/L ni en los no necesitados de diálisis. En nuestro caso hemos optado por asociar plasmaféresis a la terapéutica inmunosupresora con prednisolona y ciclofosfamida debido a que el paciente presentaba insuficiencia renal grave, dependiente de diálisis, y ésta sería la opción que, de acuerdo con los datos disponibles, mejor podría influenciar su pronóstico.

El papel de la inmunoglobulina i.v. en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes ha sido recientemente revisado por Pirofski y Kinzey²⁵ y, a pesar de que su mecanismo de acción no es bien conocido, se sugiere que podrá deberse a un bloqueo del sistema reticuloendotelial o al suministro de anticuerpos anti-idiotipo.

Podemos concluir que la terapéutica inmunosupresora precoz ha mejorado significativamente el pronóstico de las vasculitis necrotizantes sistémicas. La asociación de la plasmaféresis a la inmunosupresión parece proporcionar un efecto adicional en los enfermos con insuficiencia renal grave en hemodiálisis. En nuestro caso de mPAN, en el cual existía una exuberante participación del sistema nervioso periférico e insuficiencia renal, la plasmaféresis asociada a la terapéutica inmunosupresora se ha acompañado de una rápida recuperación de la función renal y mejoría del cuadro neurológico, las cuales se mantienen seis meses después.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Dr. Fernando Carrera su imprescindible colaboración en la redacción de este trabajo en español.

Bibliografía

1. Davson J, Ball Jy Platt R: The Kidney in periarteritis nodosa. *Q J Med* 17:175-202, 1948.
2. Kussmaul A y Maier R: Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche Arterienerkrankung, die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellahmung einhergeht. *Deutsches Arch Klin Med* 1:484-517, 1866.
3. Glasscock RJ, Cohen AH: Secondary glomerular diseases. En Brenner BM, Rector FC. (eds.). *The Kidney*. Philadelphia Saunders: 1498-1570, 1981.
4. Wainwright Jy Davson J: The renal appearances in the microscopic form of periarteritis nodosa. *J Pathol Bact* 62:189-196, 1950.
5. Fuiano G, Cameron JS, Raftery M, Hartley BH, Williams DG y Ogg CS: Improved prognosis of renal microscopic polyarteritis in recent years. *Nephrol Dialysis Transplant* 3:383-391, 1988.
6. Savage COS, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM: Microscopic Polyarteritis: Presentation, Pathology and Prognosis. *Q J Med* 56:467-483, 1985.
7. Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG y Ward HJ: Secondary Glomerular Diseases. En Brenner BM, Rector FC (ed.). *The Kidney*. WB Saunders Company, Philadelphia, 4 Ed, pp 1280-1368, 1981.
8. Davies JS, Morán NE, Niall JF y Ryan GB: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: Possible Arbovirus etiology? *Br Med J* 285:606, 1982.
9. Jennette JC: Antineutrophil Autoantibody-Associated Diseases: A Pathologist's Perspective. *Am J Kidney Dis* 18:164-170, 1991.
10. Lockwood CM: Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies: The Nephrologist's Perspective. *Am J Kidney Dis* 18:171-174, 1991.
11. Das Neves FC, Suassuna J, Leonelli M, Hartley B y Cameron JS: Cell Activation and the Role of Cell-Mediated Immunity in Vasculitis. *Renal Involvement in Systemic Vasculitis. Contributions to Nephrol*. Basel, Karger, vol. 94, pp 13-21, 1991.
12. Ewert BH, Jennette JC y Falk RJ: The Pathogenic Role of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 18:188-195, 1991.
13. Keogan MT, Esnault VLM, Green AJ, Lockwood CM: Antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA) stimulates unprimed neutrophils. En The Third International Workshop on Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 18:203, 1991. (Abstr 27).
14. Ewert B, Falk RJ, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies stimulate neutrophils to injure endothelial monolayers in vitro. En The Third International Workshop on Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 18:211, 1991. (Abstr 28).
15. Fujimoto T y Lockwood CM: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) activate protein Kinase C in Human neutrophils and HL-60 cells. En The Third International Workshop on Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 18:204, 1991. (Abstr 30).
16. Gross WL, Ludemann G, Kiefer G y Lehmann H: Anticytoplasmic antibodies in Wegener Granulomatosis. *Lancet* I, 806, 1986.
17. Donini U, Casanova S y Zucchelli P: Quantification by Elisa of Autoantibodies against two neutrophil cytoplasm components: Alfa-granule fraction (AGF) and Myeloperoxidase (MPO). An Important Tool for Systemic Vasculitis Diagnosis and Management. En The Third International Workshop on Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 18:211, 1991. (Abstr 54).
18. Heigl Z y Patterson E: A longitudinal study of Antineutrophil Cytoplasmic (ANCA) and Myeloperoxidase Antibody (MPO) titers in relation to disease activity (DAI) in patients with Wegener granulomatosis (WG) or necrotizing vasculitis. En The Third International Workshop on Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 18:215, 1991. (Abstr 67).
19. Cameron JS: Acute renal disease in vasculitis. *Ann Med Interne* 139:103-108, 1988.
20. Gaskin G, Mason PD, Bateson K y Rees AJ, Pusey CD: Microscopic Polyarteritis: Long-term response to Treatment.

- En The Third International Workshop on Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 18: 215, 1991. (Abstr 68).
21. Balow JE: Renal vasculitis. (Nephrology forum). *Kidney Int* 27:954-964, 1985.
 22. Serra A y Cameron JS: Clinical and pathologic aspects of renal vasculitis. *Sem Nephrol* 5:15-33, 1985.
 23. Bolton WK y Cousier WG: Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* 66:495-502, 1979.
 24. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM: Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 40:757-763, 1991.
 25. Pirofsky B y Kinsey DM: Intravenous Immune Globulins. A Review of Their Uses in Selected Immunodeficiency and Autoimmune Diseases. *Drugs* 43:6-14, 1992.