

# Granulomatosis de Wegener con afección renal severa: comunicación de un caso y revisión de la literatura

Guillermo Flores-Padilla, Marco A. Alba

Servicio de Medicina Interna. UMAE Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Distrito Federal (México)

NefroPlus 2011;4(3):50-3

doi10.3265/nefroplus.pre2011.Feb.10666

## RESUMEN

**Antecedentes:** La granulomatosis de Wegener es una enfermedad multiorgánica caracterizada por la presencia de vasculitis necrosante e inflamación granulomatosa de vasos de pequeño y mediano calibre. La afección renal, usualmente manifestada como glomerulonefritis pauciinmune rápidamente progresiva, es una de las principales manifestaciones clínicas. **Caso clínico:** Mujer de 61 años de edad que presentó cuadro clínico de tres meses de evolución caracterizado por malestar general, poliartralgias, fiebre, pérdida de peso e infecciones recurrentes de la vía aérea superior. Posteriormente desarrolló mononeuritis múltiple e insuficiencia renal aguda. Durante el protocolo de estudio se detectaron altos niveles de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y la biopsia renal mostró necrosis fibrinoide segmentaria y proliferación extracapilar. **Discusión:** Al diagnóstico, un 20% de los pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) presentarán alguna clase de afección renal. Sin embargo, durante la evolución de esta enfermedad este porcentaje aumenta al 80-94%. El tratamiento habitual de esta enfermedad se basa en la administración de altas dosis de esteroides en combinación con pulsos de ciclofosfamida. En caso de afección severa, los recambios plasmáticos reducen el riesgo de progresión a insuficiencia renal crónica terminal. **Conclusiones:** La afectación renal en la GW es una causa importante de morbilidad, por lo que un diagnóstico oportuno es esencial para implementar el tratamiento adecuado que disminuya la probabilidad de un progreso hacia insuficiencia renal terminal.

**Palabras clave:** Vasculitis sistémica. Granulomatosis de Wegener. Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

## INTRODUCCIÓN

La granulomatosis de Wegener (GW) es una enfermedad multiorgánica que se caracteriza por la presencia de inflamación granulomatosa y vasculitis necrosante de los vasos de mediano y pequeño calibre<sup>1</sup>. Esta entidad se presenta en todos los países del mundo, aunque existe una importante afectación en poblaciones del norte de Europa<sup>2</sup>. La incidencia anual está entre 0,5 y 8,5 casos/millón de habitantes adultos por año<sup>3,4</sup> y la prevalencia es de tres casos por cada 100.000 individuos<sup>5</sup>. En América Latina, las características clínicas de la GW han sido descritas en series realizadas en México (65 pacientes) y Chile (58 pacientes), sugiriéndose un promedio de 10-12 casos nuevos por año<sup>6,7</sup>.

Desde la descripción original de esta vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), realizada en 1939 por el patólogo alemán Friedrich Wegener<sup>8</sup>, la afección renal (usualmente manifestada como una glomerulonefritis pauciinmune rápidamente progresiva) se ha identificado como una de las principales manifestaciones clínicas. A continuación se presenta un caso de GW generalizada<sup>9</sup> y se realiza una revisión del estado actual del tratamiento de pacientes con enfermedad renal asociada con esta patología.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 61 años de edad que presentaba un cuadro clínico de tres meses de evolución caracterizado por malestar general, anorexia, artralgias generalizadas y pérdida de peso. Previamente, la paciente había sufrido cuadros repetitivos de sinusitis aguda y otitis media serosa, los cuales respondían parcialmente a antibióticos orales. Dos semanas después desarrolló fiebre, tos productiva y escurrimiento nasal por lo que se inició tratamiento con un antihistamínico y una cefalos-

**Correspondencia:** Guillermo Flores Padilla  
Servicio de Medicina Interna. UMAE Hospital de Especialidades.  
Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Avenida Cuauhtémoc, 330. 06725 Distrito Federal. México.  
gmf368@yahoo.com  
albamed@yahoo.com

porina de tercera generación, sin documentarse ninguna mejoría. Al realizarse exámenes de laboratorio se documentó un nivel de creatinina sérica de 2,6 mg/dl con BUN de 28 mg/dl, por lo que fue remitida a un servicio de tercer nivel.

En el interrogatorio inicial la paciente no tenía antecedentes de tabaquismo, alcoholismo o uso de drogas. Era viuda y no refería antecedentes médicos de importancia. De hecho, seis meses antes, durante un examen médico de rutina, se encontraba en buen estado de salud y sus exámenes de laboratorio eran normales. En la consulta inicial la paciente describió parestesias en manos y piernas, pero no dolor franco. En la exploración física los únicos hallazgos sobresalientes eran algunas sibilancias aisladas y edema localizado en las extremidades inferiores. Los exámenes de laboratorio evidenciaron un nivel de hemoglobina de 10,9 g/dl con recuento de leucocitos, plaquetas y pruebas de función hepática dentro de parámetros normales (tabla 1). El análisis de orina mostró 100 mg/dl de proteínas, de 6 a 10 leucocitos/campo e incontables eritrocitos dismórficos. La tasa de filtrado glomerular estimada por medición de cistatina C era de 37,1 ml/min, con un aclaramiento de creatinina de 9 ml/min y proteinuria en orina de 24 horas de 622 mg. La velocidad de sedimentación globular (VSG) fue de 21 mm/hora y el nivel de proteína C reactiva (PCR) de 44 mg/l (rango de normalidad entre 0,17 y 1,0 mg/l). Los niveles de complemento, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares (medidos por inmunofluorescencia indirecta [IFI] y ELISA), anticuerpos antifosfo-

lípidos, anti-ADN, anti-Ro/ssa, anti-LA/ssb, anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl70 y anti-Jo-1 eran normales. Se documentaron ANCA positivos por IFI con patrón citoplasmático y antiproteínasa 3 con más de 100 U por ELISA. La serología para *Leptospira*, *Brucella* y tuberculosis fue negativa. Diversos cultivos de sangre y orina fueron estériles. Las pruebas de detección de virus de hepatitis B, hepatitis C y del virus de inmunodeficiencia humana fueron negativos. Múltiples radiografías de tórax y la tomografía computarizada de senos paranasales estaban dentro de rangos de normalidad. Con base en estudios de conducción nerviosa y electromiografía se diagnosticó una mononeuritis múltiple.

La biopsia renal evidenció que más del 50% de los glomérulos observados mostraban necrosis fibrinoide segmentaria y proliferación extracapilar.

Además, se observaba esclerosis global en el 16,6% de los glomérulos analizados, daño tubular reactivo e infiltrados intersticiales difusos con linfocitos y células plasmáticas. La inmunofluorescencia fue negativa.

El tratamiento de inducción consistió en ciclofosfamida en bolos intravenosos (10 mg/kg) y prednisona (1 mg/kg/día), además de hemodiálisis. Después de seis meses la paciente se encuentra en remisión completa con azatioprina como tratamiento de mantenimiento. Por desgracia, permanece en hemodiálisis crónica.

■ **Tabla 1**

### Resultados de laboratorio

Parámetro	Siete días antes del diagnóstico	En el momento del diagnóstico
Hemoglobina (g/dl)	13,2	10,9
Hematocrito (%)	40	32,7
Leucocitos totales ( $10^3/\mu\text{l}$ )	6,99	8,0
Plaquetas ( $10^3/\mu\text{l}$ )	192	224
VSG (mm/h)	NR	21
Glucosa (mg/dl)	98	82
Creatinina sérica (mg/dl)	2,6	5,5
BUN (mg/dl)	28	37,3
Urea (mg/dl)	60	79,9
Colesterol total (mg/dl)	155	146
Albúmina (g/dl)	3,2	2,8
Sodio (mEq/l)	143	140
Potasio (mEq/l)	5	4,84
Ácido úrico (mg/dl)	6,3	5,2

VSG: velocidad de sedimentación globular; BUN: nitrógeno ureico en sangre.

## DISCUSIÓN

La importancia de la afectación renal en la GW queda demostrada en los siguientes datos: en el momento del diagnóstico entre el 11 y el 18% de los pacientes presentan alguna forma de afectación renal (anormalidades en el examen de orina y/o en la biopsias del tejido renal), aumentando este porcentaje al 80-94% durante la evolución<sup>10,11</sup>. Además, cerca del 40% de los pacientes desarrollarán una insuficiencia renal crónica, el 11% requerirán diálisis de manera permanente y el 5% deberán someterse a trasplante renal<sup>6,10</sup>. Aún más importante es el hecho de que la supervivencia a cinco años de los pacientes con GW que dependen de diálisis crónica es sólo del 3-35%<sup>12</sup>.

Por todo ello, se han realizado diferentes trabajos con el propósito de identificar marcadores clínicos, bioquímicos o histológicos que de manera eficaz puedan predecir el desenlace de esta vasculitis. Los hallazgos más importantes se describen a continuación.

Varios estudios han demostrado que el nivel de creatinina sérica (Cr) en el momento del diagnóstico está relacionado con el pronóstico a largo plazo<sup>13-16</sup>. Basándose en ello, el Grupo Europeo para el Estudio de las Vasculitis (EUVAS) ha clasificado la afectación renal en severa si la Cr >5,6 mg/dl (>500 μmol/l) o existe afectación de un órgano vital<sup>9</sup>. Además de su utilidad para lograr las terapias.

En los pacientes con afectación de leve a moderada (Cr <5,6 mg/dl) los predictores de supervivencia renal a largo plazo incluyen el filtrado glomerular en el momento del diagnóstico<sup>14</sup>, la edad (los pacientes mayores de 65 años presentan una afectación renal más severa)<sup>15,16</sup>, la positividad sérica para ANCA dirigidos contra proteinasa 3<sup>16,17</sup>, el nivel de Cr máximo alcanzado al primer mes de la enfermedad<sup>16</sup>, la dependencia de diálisis en el momento del diagnóstico<sup>16</sup> y varias características observadas en la biopsia renal (porcentaje de glomérulos normales, grado de glomerulosclerosis, presencia de semilunas, fibrosis intersticial o atrofia tubular severa)<sup>14</sup>. Por otra parte, los predictores de afectación renal en pacientes con Cr >5,6 mg/dl (GW severa) incluyen edad y función renal al diagnóstico, el porcentaje de glomérulos normales y glomerulosclerosis y la extensión de lesiones glomerulares e intersticiales agudas y crónicas<sup>18,19</sup>.

Las recomendaciones actuales para la inducción a la remisión en la afectación leve-moderada incluyen la combinación de esteroides orales (prednisona 1 mg/kg, máximo 80 mg/día) y ciclofosfamida (CYC)<sup>20</sup>. Con este tratamiento se logra la remisión del 80-90% de los pacientes<sup>21</sup>. Sin embargo, muchos pacientes experimentan efectos adversos significativos, lo que influye sobre la morbimortalidad a largo plazo. Por ello, en un intento por disminuir los efectos adversos relacionados con la dosis acumulada de CYC, los pulsos intravenosos (i.v.) del me-

dicamento están altamente recomendados<sup>22,23</sup>. Los resultados de un ensayo clínico y de un metanálisis<sup>22,23</sup> confirman que tanto la ciclofosfamida administrada por vía oral como la i.v. producen índices similares de remisión. Sin embargo, la vía i.v. se asociaba con una menor incidencia de efectos adversos, aunque con mayor riesgo de recaídas<sup>22,23</sup>. En pacientes con Cr >5,6 mg/dl o que dependen de diálisis al diagnóstico, los recambios plasmáticos confieren un beneficio significativo cuando se comparan con los pulsos i.v. de metilprednisolona<sup>24,25</sup>. En un estudio de 137 pacientes<sup>24</sup> con diagnóstico reciente de una vasculitis asociada a ANCA y Cr >5,8 mg/dl, la realización de siete recambios plasmáticos reducía el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal al año de seguimiento. Este procedimiento no mejoraba la supervivencia ni disminuía la presentación de efectos adversos<sup>24,25</sup>.

Una vez que se ha conseguido la remisión (lo que requiere un mínimo de tres-seis meses), el tratamiento con esteroides se disminuye y la CYC se intercambia por un inmunosupresor menos potente como azatioprina, metotrexato o micofenolato mofetil y se continúa durante, como mínimo, 24 meses<sup>21</sup>. Finalmente, el uso de rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, ha surgido recientemente como un tratamiento potencial no sólo para las formas refractarias de la enfermedad sino también como un posible inductor de remisión y terapia de mantenimiento. Muy recientemente, el rituximab se comparó con bolos i.v. de CYC como tratamiento de inducción de vasculitis renales asociadas con ANCA<sup>26</sup>. Dicho estudio demostró que ambos tratamientos presentaban índices de remisión semejantes; sin embargo, se requieren ensayos de mayor tamaño para confirmar este hecho.

## CONCLUSIONES

La afectación renal en la GW es una causa importante de mortalidad y morbilidad a largo plazo. Un diagnóstico acertado y un tratamiento rápido son esenciales para evitar la progresión a insuficiencia renal terminal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-23.
2. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000;43:2481-87.
3. Scott DG, Bacon PA, Elliott PJ, Tribe CR, Wallington TB. Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases. *Q J Med* 1982;51(203):292-311.
4. Kurland LT, Chuang TY, Hunder GG. The epidemiology of systemic arteritis. In: Lawrence R, Shulman LE, eds. *The Epidemiology of the*

- Rheumatic Diseases. New York: Gower, 1984;196-205.
5. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):87-92.
  6. Flores-Suárez LF, Villa AR. Spectrum of Wegener granulomatosis in a Mexican population. *Ann NY Acad Sci* 2007;1107:400-9.
  7. Cisternas M, Soto L, Jacobelli S, Marinovic MA, Vargas A, et al. Características clínicas de granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica en pacientes chilenos. *Rev Med Chil* 2005;133(3):273-8.
  8. Wegener F. About a peculiar rhinogenic granulomatosis with marked involvement of the arterial system and kidneys. *Beitr Pathol Anat* 1939;102:30-68 (in German).
  9. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(5):605-17.
  10. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
  11. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's Granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
  12. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776-84.
  13. Jayne DR, Rasmussen N. Treatment of antineutrophil cytoplasm autoantibody-associated systemic vasculitis: initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group. *Mayo Clin Proc* 1997;72(8):737-47.
  14. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002;62(5):1732-42.
  15. Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century—a disease of older patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(4):495-501.
  16. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupperecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1403-11.
  17. Franssen C, Gans R, Kallenberg C, Hageluken C, Hoorntje S. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificity: distinct differences between patients with anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase autoantibodies. *J Intern Med* 1998;244:209-16.
  18. De Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2264-74.
  19. De Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, et al. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2189-97.
  20. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
  21. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
  22. De Groot K, Adu D, Savage COS. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001;16(10):2018-27.
  23. De Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores-Suarez LF, Gregorini G, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(10):670-80.
  24. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2180-8.
  25. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol* 2010;11:12.
  26. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211-20.