

## Vasculitis en diálisis

M. Romero, M. Casals, J. Gabás, X. Sarrias, O. Wuhl

### Resumen

Presentamos 2 casos de vasculitis, sugestiva de granulomatosis de Wegener (GW), diagnosticados en sendos pacientes en programa de hemodiálisis periódicas (HDP) por insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) de etiología no filiada. El cuadro clínico apareció a los 9 meses del inicio del programa de hemodiálisis en un caso y a los 15 meses en el otro.

Se instauró tratamiento inmunosupresor con prednisona (P) y ciclofosfamida (C), además de plasmaféresis (PF), remitiendo el cuadro, aunque más tarde, al ir disminuyendo las dosis de los inmunosupresores, presentaron una reactivación.

Creemos que el tratamiento de las vasculitis en pacientes en programa de hemodiálisis, mediante las drogas inmunosupresoras, debe ser mantenido por lo menos durante 1 año, ya que la disminución progresiva de sus dosis antes de ese período facilita la aparición de recaídas.

**PALABRAS CLAVE:** Hemodiálisis periódicas. Vasculitis. Recaídas.

### Vasculitis in dialysis

We present 2 cases of vasculitis, suggestive of Wegener's Granulomatosis (WG), diagnosed in each patient on a programme of periodical hemodialysis (PHD) for Terminal Chronic Renal Failure (TCRF) of non-affiliate aetiology. The symptoms appeared in 9 months from initiating the hemodialysis programme in one case and 15 months in the other.

Immunosuppressor treatment with Prednisone (P) and Cyclophosphamide (C) was established as well as Plasmapheresis (PP), the symptoms abating, although later on reducing the dose of the immunosuppressors, they suffered a reactivation.

We believe that the treatment of vasculitis in patients on a hemodialysis programme, through immunosuppressor drugs, must be maintained at least for a year, as the gra-

due reduction of their doses before this period facilitates the appearance of relapses.

**KEY WORDS:** Periodical Hemodialysis. Vasculitis. Relapses.

### **Introducción**

El término de vasculitis viene definido como el proceso clínico-patológico caracterizado por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. Los síndromes vasculíticos abarcan una serie heterogénea de enfermedades, algunas de ellas con características que les hacen indistinguibles y otras con manifestaciones clínicas "overlap".

Han sido varios los autores que proponen que la IRCT y la HDP parecen suprimir la actividad de la enfermedad, al igual que ha sido descrito en casos de lupus eritematoso, sugiriendo que el tratamiento inmunosupresor debe ser progresivamente disminuido e incluso interrumpido (1-5).

Presentamos 2 casos de enfermedad vasculítica sugestiva de granulomatosis de Wegener (GW), diagnosticados en sendos pacientes en programa de HDP por IRCT de etiología no filiada.

### **Casos clínicos**

1. *C.F.A.*, mujer de 59 años de edad, con antecedentes de bronquitis de repetición, que en abril de 1984 inicia un cuadro de anemia severa, apreciándose en la radiografía de tórax un patrón retículo-nodular bilateral y descubriéndose a la vez una insuficiencia renal avanzada con proteinuria y microhematuria. Los datos analíticos excluyeron una enfermedad sistémica. PPD negativo. Riñones muy disminuidos de tamaño en la ecografía renal. Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) mos-

Centro de Nefrología Mataró.  
Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge (Barcelona).

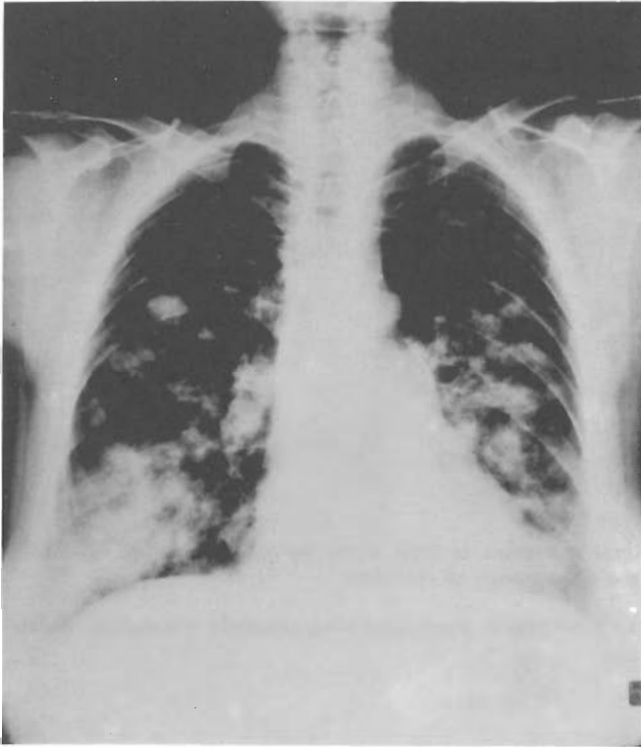


Fig. 1. Radiografía de tórax mostrando el infiltrado retículo-nodular bilateral del primer caso.

traron ligera insuficiencia respiratoria restrictiva. Nos fue remitida para su inclusión en programa de HDP en junio de 1984, con los diagnósticos de IRCT no filiada y probable fibrosis pulmonar idiopática. En marzo de 1985 presentó un cuadro de disnea y hemoptisis junto con un infiltrado retículo-nodular bilateral en la radiografía de tórax (fig. 1), que no se modificó a pesar de la intensa ultrafiltración durante la diálisis. La  $pO_2$  era de 44 mm de Hg, con una saturación de oxígeno del 82 %. Ziehl-Nielsen y cultivo de hongos negativos. En el estudio inmunológico, destacaban C4 y factor B disminuidos, con disminución de la población linfocitaria. La TAC pulmonar confirmó los hallazgos de la radiografía de tórax, en forma de imágenes de ocupación en los alvéolos. La biopsia pulmonar por punción mostró una hemorragia pulmonar, sin signos de vasculitis con inmunofluorescencia negativa. La biopsia de los senos paranasales mostraba una vasculitis en fase cicatricial. Se inició tratamiento con ciclofosfamida (C) 2 mg/Kg/día, prednisona (P) 1 mg/Kg/día, practicándose ocho sesiones de plasmaféresis (PF) y obteniéndose la remisión del cuadro, tanto clínica como radiológicamente. Las modificaciones y ajustes de la dosis de C se practicaron en función de una cuidadosa monitorización del recuento y fórmula leucocitaria, instaurándose como pauta de mantenimiento de C: 2 mg/Kg/día durante el 1.º

mes, 1 mg/Kg/día el 2.º mes, 0,5 mg/Kg/día a partir del 3.º mes y la de P: 1 mg/Kg/día durante el 1.º mes, 0,5 mg/Kg/día el 2.º mes y la reducción posterior de 5 mg semanales hasta 10 mg a días alternos. En mayo de 1985, bajo 1 mg/Kg/día de C y 20 mg/Kg/día de P, presentó una rectorragia secundaria a un pólipo de colon sangrante, que obligó a la polipectomía. El examen histológico del mismo no mostró lesiones de vasculitis. En octubre de 1985, bajo 0,5 mg/Kg/día de C y 10 mg/días alternos de P, inició un cuadro de anemia severa, expectoración hemoptoica y aparición de un nódulo en la base pulmonar derecha, con ligera reacción pleural en la radiografía de tórax. Se descartó patología infecciosa. Las PFR mostraron un patrón restrictivo severo. Se aumentaron las dosis de C a 2 mg/Kg/día y de P 1 mg/Kg/día, observándose una clara mejoría, tanto clínica como radiológica.

2. F.G.R., mujer de 56 años de edad, con antecedentes de sinusitis de repetición, tuberculosis pulmonar a los 6 años, histerectomía por fibroma uterino a los 42 años, episodio de paraplejía que se resolvió espontáneamente por angioma medular a los 52 años e hipertensión arterial mal controlada, que en octubre de 1983 inició un cuadro de astenia, anorexia, epistaxis y hemorragia conjuntival y se detectó insuficiencia renal avanzada. La ecografía renal mostró riñones hipoplásicos. Inició diálisis peritoneal en febrero de 1984, siéndonos remitida en marzo para su inclusión en programa de HDP con el diagnóstico de IRCT de etiología no filiada. En abril de 1985 inició un cuadro de epistaxis, tos y expectoración hemoptoica. La radiografía de tórax mostraba un infiltrado alveolar bilateral, que no mejoró tras intensa ultrafiltración durante la diálisis. Se descartó patología infecciosa. El estudio inmunológico mostró una disminución importante de IgG, IgM, C3, C4 y factor B, junto con disminución de ambas subpoblaciones de linfocitos T. La TAC pulmonar mostraba imágenes nodulares en ambos campos pulmonares, compatibles con GW (fig. 2). La biopsia de los senos paranasales mostró un infiltrado inflamatorio inespecífico. Se inició tratamiento con C 2 mg/Kg/día, P 1 mg/Kg/día, practicándose tres sesiones de PF y obteniendo la resolución del cuadro clínico, así como de las imágenes radiológicas. Las dosis de C fueron mantenidas bajo controles semanales del recuento y fórmula leucocitaria, iniciando el descenso progresivo de las dosis de C y P según la pauta antes descrita. En noviembre de 1985, bajo tratamiento con 0,5 mg/Kg/día de C y 10 mg/Kg/día de P, la paciente presentó epistaxis de repetición que obligó a transfusiones frecuentes, sin observarse trastorno en la coagulación, ni en la hemostasia. La exploración ORL mostró la existencia de una fisura nasal izquierda. En la ra-

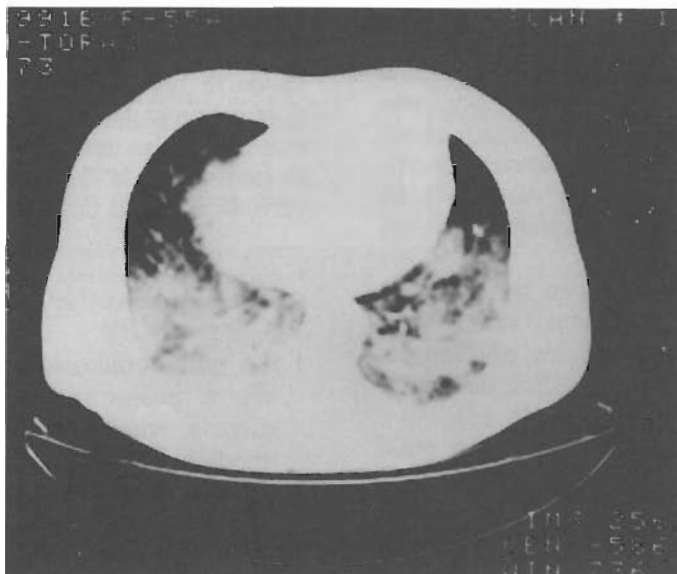


Fig. 2. TAC pulmonar del segundo caso, con imágenes nodulares en ambos campos pulmonares.

diografía de tórax aparecía un ligero infiltrado intersticial en ambas bases pulmonares. Las PFR evidenciaron un patrón restrictivo severo. Se aumentó la dosis de C a 2 mg/Kg/día, que 20 días

después se redujo a 1,5 mg/Kg/día en función del recuento y fórmula leucocitaria, mejorando el cuadro de epistaxis y manteniéndose hasta el momento asintomática.

**TABLA I**  
Datos de los dos casos presentados

Paciente	Sexo	Edad	Antecedentes	Diagnóstico al inicio de la hemodiálisis	Periodo desde el inicio de hemodiálisis hasta la HDP
1	H	59 años	Bronquitis de repetición	IRCT no filiada Fibrosis pulmonar idiopática	9 meses
2	H	56 años	Sinusitis de repetición Tuberculosis pulmonar HTA	IRCT no filiada	15 meses

HTA: Hipertensión arterial. IRCT: Insuficiencia renal crónica terminal.

**TABLA II**  
Exploraciones complementarias

Paciente	Radiografía de tórax	Bacteriología	Inmunología	TAC pulmonar	Biopsia pulmonar	Biopsia senos paranasales
1	Infiltrado alveolar bilateral	Negativa	↓ C4, factor B ↓ Subpoblaciones linfocitos "T"	Dudosos nódulos parenquimatosos	HPD IF: Neg.	Vasculitis cicatricial
2	Infiltrado alveolar bilateral	Negativa	↓ IgG e IgM ↓ C3, C4, factor B ↓ Subpoblaciones linfocitos "T"	Imágenes nodulares en ambos campos pulmonares	—	Inflamatoria inespecífica

HDP: Hemorragia pulmonar difusa. IF: Inmunofluorescencia.

## Discusión

La granulomatosis de Wegener (GW) es una entidad clínico-patológica caracterizada por una vasculitis granulomatosa que afecta el tracto respiratorio superior e inferior, produce glomerulonefritis y diferentes grados de afectación vascular diseminada con lesiones de arterias pequeñas y venas (6, 7, 2, 8, 9).

El tracto respiratorio se afecta en un 94 % de los pacientes, siendo las lesiones radiológicas descritas, desde los habituales nódulos pulmonares con tendencia a la cavitación, a cuadros de hemorragia pulmonar difusa (1, 10, 11, 12, 9, 13).

En un 5 % de los pacientes, la afectación renal es aislada, generalmente como una nefropatía de evolución rápidamente progresiva, cuya histología acostumbra a ser inespecífica en la mayoría de los casos (7, 14).

Nuestros pacientes iniciaron clínica de afectación pulmonar en forma de hemorragia pulmonar difusa, meses después de haberse detectado la nefropatía y cuando ya se encontraban en programa de hemodiálisis. Forma de presentación que ha sido descrita por otros autores (5, 10, 11, 12).

La falta de evidencia anatomopatológica no nos descartó la enfermedad, dado que tanto los antecedentes como el cuadro clínico y evolución posterior tenían claras similitudes con la entidad que presentamos. Por otra parte, es bien conocido que puede ser difícil obtener material histopatológico adecuado que ofrezca con seguridad el diagnóstico de GW, siendo en ocasiones el resultado de la biopsia negativo, a pesar de practicarse durante la fase activa. Ello hace que el diagnóstico anatomopatológico se retrase meses e incluso años después del inicio de la enfermedad (12, 8, 9).

El pronóstico de los enfermos con GW ha sido fatal hasta la introducción del tratamiento con citostáticos. En la actualidad, está establecida la superioridad de la C para inducir la remisión de la enfermedad, prolongando así la vida del paciente varios años. (1, 14, 15, 9).

El tratamiento más difundido por la literatura mundial es iniciar conjuntamente C 2 mg/Kg/día y P 1 mg/Kg/día durante 1 año, en pacientes afectados de GW, sin estar en programa de hemodiálisis. Dado que nuestros enfermos ya llevaban varios meses en ella, después del tratamiento inicial y por la disminuida capacidad inmunológica que acompaña a la insuficiencia renal, se decidió el tratamiento de mantenimiento a dosis inferiores.

El ajuste de las dosis de C de acuerdo con la leucopenia resultante, así como la conversión del régimen cortisónico a "días alternos", son de especial importancia para evitar la frecuente incidencia de infecciones oportunistas, tan frecuentes con el uso de tales pautas terapéuticas.

En nuestros enfermos, y de acuerdo con lo re-

ferido por diversos autores, entre ellos Fauci, la temprana disminución de las dosis de C fue seguida de la reactivación de la enfermedad, obligando a reinstaurar las dosis iniciales. Por ello creemos que es necesario mantener estas dosis y no iniciar la disminución de las mismas, hasta que se haya cumplido 1 año desde la remisión completa.

## Conclusiones

1. La granulomatosis de Wegener puede evolucionar a brotes incluso en pacientes con insuficiencia renal terminal en tratamiento con hemodiálisis periódicas.
2. La dosis de mantenimiento de la C debe ajustarse de acuerdo con la leucopenia resultante y el estado clínico del paciente.
3. La prematura disminución de las dosis de C a partir del tercer mes, ha ido seguida de la reactivación de la enfermedad.
4. Creemos que es necesario mantener las dosis habituales y no iniciar su disminución hasta pasado 1 año de la remisión completa.

## Bibliografía

1. Kjellstrand, C. M.; Simmons, R. L.; Uranga, V. M.; Buselmeir, T. J.; Najarian, J. S.: Acute fulminant Wegener granulomatosis. Therapy with immunosuppression, hemodialysis and renal transplantation. *Arch. Intern. Med.*, 134: 40-43, 1974.
2. Fauci, A. S.: The spectrum of vasculitis: *Ann. Int. Med.*, 81: 513-525, 1974.
3. Ahlin, T. D.; Tung, K. S. K.; Walker, L. L.; Leonard, L. D.; Williams, R. C.: Decrease in circulating immune complexes during hemodialysis. *Am. J. Med.*, 64: 672-677, 1978.
4. Van Ypersele, Ch.; Lirson, Y.; Vanden-Broucke, J. M.; Alexandre, G. P. S.: Hemodialysis and transplantation in Wegener's granulomatosis. *Br. Med. J.*, 2: 93, 1979.
5. Kuross, S.; Davin, T.; Kjellstrand, C. M.: Wegener's granulomatosis with severe renal failure: Clinical course and results of dialysis and transplantation. *Clin. Nephrol.*, 16, n.º 4: 172-180, 1981.
6. Wolff, S. M.: Wegener's granulomatosis. *Ann. Intern. Med.*, 81: 513-525, 1974.
7. Israel, H. L.; Patchefsky, A. S.; Saldana, M. J.: Wegener's granulomatosis. Lymphomatoid granulomatosis and benign lymphocytic angiitis and granulomatosis of lung. *Ann. Intern. Med.*, 87: 619-699, 1977.
8. Wolff, S. M.: Wegener's granulomatosis. *Principles of Medicine Interne*. Harrison. McGraw-Hill Book Company. Cap. 237: 1.255-1.256, 1983.
9. Fauci, A. S.; Haynes, B. F.; Katz, P.; Wolff, S. M.: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann. Intern. Med.*, 98: 76-85, 1983.
10. Cairn, S. A.; Solomon, L. R.; London, R. A.; Goldby, F. S.; Mallick, N. P.: Circulating immune complexes and the treatment of Wegener's granulomatosis. *Nephron*, 29: 90-94, 1981.

11. Cuevas, J.; Pelegrí, A.; Morlans, M.; Fort, J.; Bernal, J.; Píera, L.: Wegener's granulomatosis and hemodialysis. *Clin. Nephrol.*, 18: 109, 1982.
12. Fort, J.; Pelegrí, L.; Capdevila, L.; Codina, S.; Ferrer, E.; Carrera, M.; Bernat, J.; Píera, L.: Insuficiencia renal rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar recidivante. Una forma infrecuente de presentación de la granulomatosis de Wegener. *Rev. Clin. Esp.*, 164, n.º 6: 399-401, 1982.
13. Lens, X. M.; Montoliu, J.; Pascual, R.; Ramírez, J.; Darnell, A.; Revert, L.: Hemorragia pulmonar difusa en la granulomatosis de Wegener. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Clin. Esp.*, Vol. 17, n.º 7: 333-336, 1985.
14. Steinman, T. I.; Jaffe, B. F.; Monaco, A. P.; Wolff, S. M.; Fauci, A. S.: Recurrence of Wegener's granulomatosis after kidney transplantation. Successful re-induction of remission with cyclophosphamide. *Am. J. Med.*, 68: 458-460, 1980.
15. Pinching, A. J.; Lockwood, L. M.; Pussell, B. A.; Rees, A. J.; Sweny, P.; Evans, D. J.; Bowley, N.; Peters, A. K.: Wegener's granulomatosis: observation on 18 patients with severe renal disease. *Quart. J. of Med. New Series LII*, n.º 208: 435-460, 1983.