

Hemorragia alveolar difusa secundaria a vasculitis asociada a ANCA

Recaída durante hemodiálisis

Diffuse alveolar hemorrhage secondary to ANCA-associated vasculitis

Relapse during hemodialysis

KATEIR MARIEL CONTRERAS-VILLAMIZAR, PAOLA KARINA GARCÍA-PADILLA, CAMILO ALBERTO GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, MARTHA PATRICIA RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, JHONATAN TORO-ATARA • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

La hemorragia alveolar difusa (HAD) masiva es una complicación inusual de los pacientes con vasculitis ANCA, frecuentemente amenaza la vida y está asociada con una mortalidad de hasta el 100%. La información en la literatura acerca del tratamiento en casos refractarios y cuando el paciente se encuentra en diálisis es escasa.

Se presenta el caso de un paciente con vasculitis p-ANCA con compromiso renal y pulmonar en el escenario de síndrome pulmón-riñón, con múltiples recaídas de hemorragia alveolar a pesar de tratamiento con corticoide, azatioprina, ciclofosfamida y terapia de recambio plasmático. Se instauró manejo con anticuerpo monoclonal anti CD20 e inmunoglobulina, logrando resolución del episodio de hemorragia alveolar y permaneciendo sin actividad. Se resalta la utilidad del rituximab como estrategia terapéutica en casos refractarios. (*Acta Med Colomb 2019; 44: 111-114*).

Palabras clave: *hemodiálisis, hemorragia alveolar difusa, intercambio plasmático, rituximab, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos.*

Abstract

Massive diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is an unusual complication of patients with ANCA vasculitis that frequently threatens life and is associated with mortality up to 100%. Information in the literature about treatment in refractory cases and when the patient is on dialysis is scarce. The case of a patient with p-ANCA vasculitis with renal and pulmonary involvement in the lung-kidney syndrome scenario, with multiple relapses of alveolar hemorrhage despite treatment with corticosteroid, azathioprine, cyclophosphamide and plasma exchange therapy is presented. Management with anti-CD20 monoclonal antibody and immunoglobulin was established, achieving resolution of the episode of alveolar hemorrhage and remaining without activity. The usefulness of rituximab as a therapeutic strategy in refractory cases is highlighted. (*Acta Med Colomb 2019; 44: 111-114*).

Keywords: *hemodialysis, diffuse alveolar hemorrhage, plasma exchange, rituximab, vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies.*

Dres. Kateir Mariel Contreras-Villamizar, Paola Karina García-Padilla, Camilo Alberto González-González, Martha Patricia Rodríguez Sánchez: Hospital Universitario San Ignacio, Servicio de Medicina Interna, Unidad de Nefrología. Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina; Dr. Jhonatan Toro-Atara: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina. Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia: Dra. Kateir Mariel Contreras Villamizar, Bogotá, D.C. (Colombia).
E-mail: kcontreras@husi.org.co
Recibido: 12/II/2018 Aceptado: 30/I/2019

Introducción

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es un síndrome clínico caracterizado por comprometer la microvasculatura pulmonar. La presencia de hemoptisis (25-100% de los casos), anemia, disnea y nuevas opacidades alveolares en la radiografía de tórax, son los hallazgos más sensibles, pero tienen baja especificidad. La elevación en la capacidad de difusión

de monóxido de carbono (30% respecto al valor basal), y la documentación de hemosiderófagos (>20%) en el lavado broncoalveolar sugieren HAD; la capilaritis en el estudio histopatológico confirma el diagnóstico (1). La primera causa de HAD es la vasculitis asociada a ANCA (2) y la prevalencia oscila de 7-26%, dependiendo de la localización geográfica, la raza y el fenotipo de vasculitis, entre otros factores (3).

La mortalidad de esta entidad es alta, puede ir de 50-76%, especialmente para pacientes en diálisis, con hipoxemia al ingreso y con requerimiento de ventilación mecánica (2).

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMN-RP) es la presentación clínica de 2% de las enfermedades glomerulares, estos casos deben ser identificados y diferenciados de causas más comunes de falla renal (4). La identificación de un sedimento urinario activo que incluye cilindros hemáticos, hematuria, proteinuria (>500 mg/día) y elevación de azoados es fundamental para el diagnóstico (5).

El término síndrome pulmón-riñón, hace referencia a los pacientes que presentan ambas entidades clínicas (HAD y GMN) de manera simultánea o secuencial. El diagnóstico diferencial debe extenderse a vasculitis asociada a ANCA, enfermedad de Goodpasture y lupus eritematoso sistémico (1).

El compromiso de riñón y pulmón es un marcador de severidad. La HAD obedece a mecanismos fisiopatológicos inmunes y no inmunes, los inmunomediados, pueden presentarse con o sin capilaritis. Las vasculitis asociadas a ANCA, causan HAD con capilaritis pulmonar (6). El tratamiento es basado en esteroides, ciclofosfamida y en casos refractarios o que amenazan la vida, el recambio plasmático está indicado (7). La literatura es escasa, se encuentran tan sólo algunos reportes y series de casos (6).

Tenemos el caso de un paciente quien presenta varios episodios de HAD pese a los tratamientos instaurados, finalmente tiene óptima respuesta con el uso de rituximab e inmunoglobulina.

Reporte de caso

Hombre de 47 años, portador de válvula protésica aórtica en anticoagulación con warfarina. Diagnóstico de vasculitis p-ANCA hace seis años y para ese momento con glomerulonefritis necrosante y HAD masiva (Figura 1); requirió ventilación mecánica, hemodiálisis, esteroide, recambio plasmático (siete sesiones) y ciclofosfamida, evolucionó a remisión parcial, continuó tratamiento de inducción por seis meses y mantenimiento con azatioprina- prednisolona, sin requerir diálisis.

Un año después, presenta recaída renal y HAD, recibió tratamiento con esteroide, ciclofosfamida y recambio plasmático, con resolución del sangrado, pero sin recuperación del filtrado glomerular por lo que continuó en hemodiálisis crónica.

En el seguimiento surgen tres nuevos episodios de HAD masiva (Figura 2), con refractariedad al manejo, por lo que se decidió tratamiento con rituximab 375mg/m² SC cada semana por cuatro dosis y se logró controlar el sangrado. A los seis meses nuevamente hemorragia alveolar, se realizó recambio plasmático, y se administró gammaglobulina 400 mg/Kg por tres días, con resolución de los síntomas. Continuó terapia de mantenimiento con prednisolona 5 mg diarios y rituximab 500 mg cada seis meses. A la fecha completa dos años en remisión de la HAD, se activó en lista de espera y se



Figura 1. Radiografía de tórax: opacidades parenquimatosas comprometiendo la periferia, distribución en "parches"

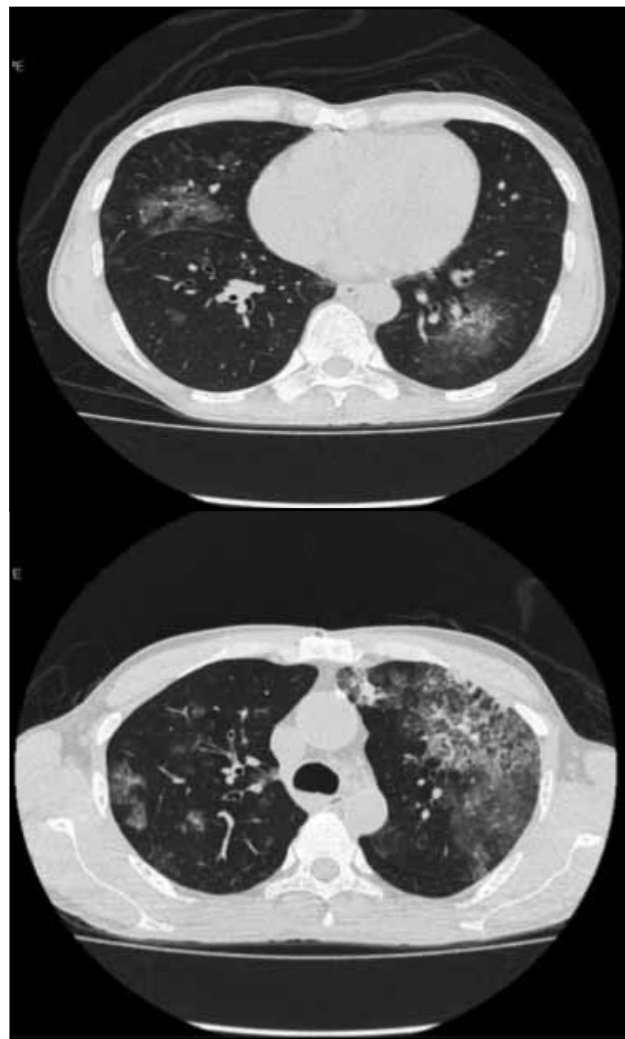


Figura 2. TAC de tórax alta resolución: opacidades parcheadas en vidrio esmerilado de disposición centrilobulillar y peribroncovascular, patrón en adoquín desordenado.

trasplantó de riñón con donante cadavérico, evolucionando satisfactoriamente.

Discusión

Este es un paciente con vasculitis asociada a p-ANCA, quien desarrolló síndrome riñón-pulmón, remisión inicial en los dos órganos, pero con posterior deterioro renal requiriendo diálisis crónica. Los pacientes en terapia de reemplazo renal, usualmente entran en un proceso de quiescencia de los procesos autoinmunes (8, 9). El paciente expuesto tuvo hemorragia alveolar en cinco oportunidades, se descartaron infecciones y sobreanticoagulación por el uso crónico de cumarínicos, fue refractario a las primeras líneas de manejo y alcanzó altas dosis de ciclofosfamida, por lo cual se adicionó rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD 20) e inmunoglobulina con evolución satisfactoria.

La ciclofosfamida y los glucocorticoides han sido la terapia estándar para la inducción de remisión en vasculitis desde hace cuatro décadas. Este régimen ha posibilitado el viraje de alta mortalidad, hacia el control de la enfermedad (10). Sin embargo, no todos los pacientes logran adecuada respuesta con esta combinación de medicamentos, y frecuentemente presentan recaídas y requieren de repetidos ciclos de tratamiento.

Los efectos adversos de la ciclofosfamida, incluyen infertilidad, citopenias, infecciones, cistitis hemorrágica y cáncer (7).

Desde hace varios años, el rituximab ha emergido como un agente inmunosupresor útil en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos, incluyendo las vasculitis (11, 12). En la actualidad, su uso, está autorizado en nuestro país y cuenta con soporte en la literatura para utilizarlo como terapia de primera línea, en recaídas y refractariedad. Las características de la enfermedad y condiciones inherentes al paciente pueden influenciar la decisión de su empleo (13, 14). Los estudios pivotaes que soportan estas indicaciones fueron publicados en 2010, el RAVE (*Rituximab in ANCA-associated Vasculitis*), incluyó 197 pacientes, con actividad severa y un subgrupo con recaídas; comparó rituximab versus ciclofosfamida oral y concluyó que el medicamento evaluado, no fue inferior a la terapia estándar (15).

El estudio RITUXVAS (*rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-Associated Vasculitis*) fue realizado en 44 pacientes con diagnóstico nuevo y compromiso renal comprobado por biopsia. El objetivo primario fue la remisión sostenida definida por un BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*) de 0 por al menos seis meses (independientemente de la dosis de prednisolona). El grupo con rituximab no fue superior al manejo convencional con ciclofosfamida endovenosa, la tasa de eventos adversos fue similar y más de 90% de los supervivientes, alcanzaron la remisión (16).

El uso de recambio plasmático terapéutico, puede ser considerado para pacientes con creatinina mayor a 5.7 mg/dL debida a GMNRP de novo o en recaída, y para el tratamiento

de la HAD severa (7), como el caso presentado.

Los pacientes con vasculitis asociada a ANCA deben recibir por lo menos dos años de terapia de mantenimiento, con dosis bajas de esteroide y azatioprina o rituximab (7). La tasa de recaídas en diálisis crónica parece ser menor a la de aquellos con función renal preservada (0.08 episodios/paciente-año vs 0.20 episodios/paciente-año, $p=0.0012$ respectivamente), por lo que se plantea que la inmunosupresión puede ser suspendida tempranamente (después de tres meses de diálisis), siempre y cuando, no tenga manifestaciones extrarrenales (8). Aunque la decisión de suspender el mantenimiento no está bien establecida, debe estar sustentada en factores como duración de la remisión, historia de recaídas, síntomas en otros sistemas, riesgo de infecciones y complicaciones relacionadas con la inmunosupresión (7). El tratamiento de las recaídas dependerá de la severidad. En casos leves, es suficiente con intensificar el régimen de mantenimiento; en los severos se recomienda la aplicación de ciclofosfamida o rituximab, con estudios que sugieren mejor respuesta con este último (7, 15).

El ritazarem (NCT01697267) es un estudio abierto aleatorizado fase 3 en curso, que establecerá la seguridad de dosis repetidas de antiCD20 de mantenimiento en una población de 190 pacientes con historia de recaídas. Además busca definir el tiempo libre de enfermedad luego de la suspensión de rituximab (debido a que se conoce que el efecto de este medicamento no es sostenido) comparado con esquemas tradicionales de mantenimiento (azatioprina, metotrexate) (17).

La enfermedad refractaria se define como aquella en la que no se evidencia reducción mayor a 50% de la actividad, después de cuatro a ocho semanas de tratamiento y generalmente incluye personas con intolerancia y/o contraindicaciones para la terapia de primera línea. La frecuencia de vasculitis refractaria es de 4-5% y la remisión en este grupo es más baja, oscila de 35-83% (18). Los pacientes con HAD a repetición, además, tienen riesgo de fibrosis pulmonar, con el consecuente deterioro de supervivencia y calidad de vida. No existen guías para el manejo de vasculitis refractaria, y la remisión a sitios de referencia parece ser lo más apropiado (18).

Con el uso de inmunoglobulina hay menor experiencia, en 2008 se publicó una serie de 22 pacientes con recaída de vasculitis, a quienes se les administró este medicamento y 13 de ellos, alcanzaron la remisión luego de nueve meses (19).

Este reporte de caso evidenció una respuesta positiva a la administración de rituximab e inmunoglobulina con un buen perfil de seguridad y tolerancia. Estos agentes deben tenerse en cuenta en casos de vasculitis ANCA, más aún en refractariedad y recaídas.

Conclusiones

Reportamos el caso de un paciente quien presenta múltiples recaídas a nivel pulmonar, pese a encontrarse en diálisis crónica, momento descrito como de quiescencia

inmunológica. Hasta el 30% de los pacientes pueden transcurrir con hemorragia alveolar y sin hemoptisis, por lo que la vigilancia periódica de la hemoglobina puede contribuir a detectarla oportunamente. La morbilidad y mortalidad son altas, el inicio temprano del tratamiento es fundamental, el armamentario terapéutico es amplio y está disponible en nuestro país.

Consentimiento informado

El paciente fue informado y se solicitó su aprobación por escrito para el reporte de caso, se presentó al comité de ética institucional con respuesta favorable.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de interés para declarar relacionados con los contenidos de este artículo.

Fuentes de financiación: ninguna

Referencias

- Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;**12**(10):1680–91.
- Quadrelli S, Dubinsky D, Solis M, Yucra D, Hernández M, Karlen H, et al. Immune diffuse alveolar hemorrhage: Clinical presentation and outcome. *Respir Med*. 2017;**129**:59–62.
- Martínez-Martínez MU, Herrera-Van Oostdam A-MC. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Autoimmune Diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;**19**(5):27.
- Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. Vol. 13, *Autoimmun Rev*. 2014 Jul; **13**(7):723-9
- Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Jun;**20**(3):322-41
- Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, Tryfon S, Fervenza FC, Ytterberg SR, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2016;**68**(6):1467–76.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EU-LAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016;1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>
- Moiseev S, Novikov P, Jayne D, Mukhin N. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Feb 1;**32**(2):248-253
- Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, Hamra JB, Jennette JC, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int*. 2009;**76**(6):644–51.
- Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide Therapy in Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med*. 1971;**284**(17):938–42.
- Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: Results from a single centre. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;**52**(11):2041–7.
- Pendergraft WF, Cortazar FB, Wenger J, Murphy AP, Rhee EP, Laliberte KA, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with anca vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;**9**(4):736–44.
- Specks U. Pro: Should all patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis be primarily treated with rituximab? *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jul; **30**(7):1083-7.
- Kronbichler A, Jayne DRW. Con: Should all patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis be primarily treated with rituximab? *Nephrol Dial Transplant*. 2015;**30**(7):1075–81.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;**363**(3):221–32.
- Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;**74**(6):1178–82.
- Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, McAlear CA, Mynard K, Jones RB, et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;**18**(1):112.
- Rutgers A, Kallenberg CGM. Refractory vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2011 Sep;**10**(11):702-6
- Martínez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: Results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008;**58**(1):308–17.