

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DESCRIPCIÓN DEL COMPROMISO RENAL EN EL PACIENTE CON VASCULITIS ASOCIADA A  
ANTICUERPOS ANTI CITOPLASMA DE NEUTRÓFILO (ANCA) EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS  
EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO DE 2011 A DICIEMBRE DE 2016

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de  
Reumatología para optar al grado y título de especialista en Reumatología

NATALIA BOLAÑOS ARAYA

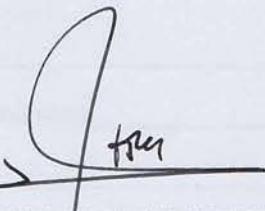
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2017

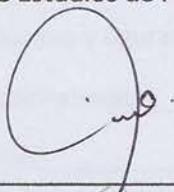
**Dedicatoria y Agradecimientos:**

A mis padres y mis hermanos que me han acompañado siempre y me han estimulado con el ejemplo a perseguir la excelencia.

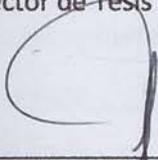
"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Reumatología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en Reumatología



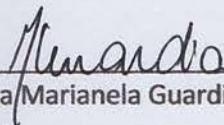
Doctor Javier Badilla Umaña  
Coordinador Nacional de Posgrado de Reumatología  
Sistema de Estudios de Posgrado



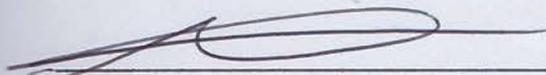
Doctor Carlos León Céspedes  
Director de Tesis



Doctor Ricardo Sáenz Castro  
Asesor



Doctora Marianela Guardia Rímolo  
Asesora



Doctor Alexis Méndez Rodríguez  
Asesor

Natalia Bolaños Araya

Doctora Natalia Bolaños Araya  
Candidata

**Tabla de contenidos**

Hoja de título	I
Dedicatoria y agradecimientos	II
Hoja de aprobación	III
Tabla de contenidos	IV
Resumen	V
Lista de cuadros y figuras	VI
Lista de abreviaturas	VI
Introducción	1
Objetivos	8
Pacientes y métodos	9
Resultados	10
Discusión	15
Conclusiones	18
Bibliografía	19

## Resumen

Las vasculitis asociadas a ANCA con frecuencia presentan compromiso renal. No se han realizado estudios en población costarricense en los cuales se describan los hallazgos histológicos en este grupo de pacientes. Población: En este estudio se incluyeron todos los pacientes a quienes se les había tomado biopsia renal ante sospecha de compromiso renal en el período comprendido de 2011 a 2016 en el Hospital San Juan de Dios, se incluyeron en total, doce pacientes. Métodos: estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Para el análisis de datos se utilizó estadística descriptiva, para las variables cuantitativas se realizaron análisis de distribución para determinar frecuencias, tendencias, distribuciones y medidas de dispersión. Para las variables cualitativas se utilizó distribución de frecuencias absolutas y uso de gráficos. Resultados: Se documentaron 34 pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA de ellos a 12 pacientes se les realizó biopsia renal (54%). De los 12 casos con biopsia renal, ocho casos correspondieron a granulomatosis con poliangitis, tres a poliangitis microscópica y uno a granulomatosis eosinofílica con poliangitis. Cinco pacientes (42%) fueron hombres y siete fueron mujeres (58%). Se documentó una edad media de 49,5 años (el rango intercuartil fue de 30-56 años) y dos pacientes debutaron antes de los 30 años. El 100% resultó positivo para ANCA de los cuales el 75% fueron ANCA C y 35% fue positivo para ANCA P. Un 66% del total de pacientes debutó con una glomerulonefritis rápidamente progresiva y la mediana de creatinina fue de 4,08mg/dl. En el examen general de orina, el 66% presentó alguna alteración, de ellos 12% presentó hematuria microscópica aislada, 12% leucocituria aislada y el resto fue hematuria microscópica y leucocituria. De los pacientes a quienes se les recolectó orina de 24 horas (diez sujetos) un 100% presentaron proteinuria mayor a 500 mg/24h, el 50% tenían un aclaramiento endógeno de creatinina menor a 60ml/min. Todos los pacientes presentaron anemia, elevación de la VES con un valor medio en 94 mm/h y elevación la PCR con un valor medio de 6,9mg/dl. Al realizar el estudio histológico en cuanto a compromiso glomerular 6 fueron clasificadas como glomerulonefritis focal, 5 como glomerulonefritis proliferativas con predominio de semilunas celulares y 1 como glomerulonefritis proliferativa con predominio de semilunas fibrosas. Respecto al compromiso intersticial resultó que los 12 pacientes presentaron algún grado de atrofia intersticial con infiltrado intersticial y predominio de infiltrado linfoplasmocítico; a su vez, en dos pacientes con granulomatosis con poliangitis se observaron granulomas extravasculares (25% de los pacientes con granulomatosis con poliangitis). La IFI de las biopsias renales documentó siete casos (58%) de glomerulonefritis pauciinmune, tres casos (25%) con inmunofluorescencia positiva para IgM, IgG o IgA (más de 3+) y uno (0,8%) reportado como casa llena. Conclusiones: La afección renal en los pacientes con diagnóstico de vasculitis asociadas a ANCA llega a ser de un 54% en la población estudiada. La mayoría de los pacientes a quienes se les realizó la biopsia renal tuvieron diagnóstico de granulomatosis con poliangitis, en este subgrupo además se documentó peores factores pronósticos histológicos (atrofia intersticial, infiltrados intersticiales), y mayor necesidad de terapia de soporte renal. El tipo de lesión glomerular más frecuente fue la glomerulonefritis focal. En la inmunofluorescencia un 25% de los pacientes tuvieron criterios de positividad. En el estudio realizado la totalidad de los pacientes tuvo presencia de anticuerpos ANCA, anemia, elevación de VES y PCR. La leucocitosis estuvo presente en un 42% de los pacientes con granulomatosis con poliangitis y en un 33% de los pacientes con poliangitis microscópica. La trombocitosis estuvo presente en un 70% de los pacientes con granulomatosis con poliangitis y en un 33% de los pacientes con poliangitis microscópica.

### Lista de Gráficos

Gráfico 1. Frecuencia de casos con vasculitis asociada a ANCA de acuerdo a la clasificación de Chapell Hill y subtipo de ANCA

Gráfico 2. Tipo de compromiso glomerular según Berden de acuerdo a tipo de vasculitis asociada a ANCA

### Lista de Figuras

Figura 1. Tipo de vasculitis asociada a ANCA con compromiso renal según la clasificación de Chapell Hill, en porcentaje

### Lista de abreviaturas

ANCA anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo

ANCA-C anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo tipo citoplasmático

ANCA-P anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo tipo perinuclear

MPO-ANCA anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo tipo mieloperoxidasa

PR3-ANCA anticuerpos contra citoplasma del neutrófilo tipo proteinasa 3

ELISA ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

IFI inmunofluorecencia

## Introducción

Se define como rasgo común a las vasculitis la presencia de inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos en algún momento del curso de la enfermedad. Las vasculitis se pueden clasificar de acuerdo al tamaño del vaso que se encuentra predominantemente afectado (pequeño, mediano o grande) (1).

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo (ANCA) han sido definidas por la Conferencia del Consenso de Chapel Hill como un grupo de vasculitis necrotizantes con pocos o ningún depósito inmune predominantemente afectando a vasos pequeños asociadas con anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo tipo mieloperoxidasa (MPO-ANCA) o anticuerpos contra citoplasma del neutrófilo tipo proteinasa 3 (PR3-ANCA)(1).

Las variantes clínico patológicas de las vasculitis asociadas a ANCA son: granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis(1).

El Consenso de Chapel Hill define poliangeítis microscópica como una vasculitis necrotizante con pocos o ningún depósito de complejos inmunes que afecta predominantemente vasos pequeños (capilares, vénulas, arteriolas). Siendo la glomerulonefritis muy común y la capilaritis pulmonar frecuente. La inflamación granulomatosa está ausente (1).

A su vez el consenso define a la granulomatosis con poliangeítis como una inflamación granulomatosa necrotizante que usualmente compromete la vía aérea superior y la vía aérea inferior. (1) Asimismo, la glomerulonefritis necrotizante, la vasculitis ocular y pulmonar con presencia de hemorragia alveolar son frecuentes (1).

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis es definida por el mismo Consenso de Chapel Hill como una vasculitis de vasos pequeños a medianos, cuya característica histológica es ser una vasculitis necrotizante con granulomas ricos en eosinófilos que frecuentemente afecta la vía aérea superior. Son comunes los pólipos nasales (1). La afección renal es más frecuente cuando los ANCAS están presentes (1). La presencia de granulomas e inflamación no granulomatosa rica en eosinófilos en tejido pulmonar, miocárdico y gastrointestinal es frecuente también (1).

Hasta el siglo XXI se desconocía la epidemiología mundial de las vasculitis, de igual manera era difícil comparar poblaciones y no estaban estandarizadas las definiciones lo cual hizo

difícil realizar estudios epidemiológicos comparativos. Los estudios epidemiológicos de las últimas dos décadas han permitido conocer la incidencia y la prevalencia en distintas partes del mundo. De igual manera, permiten dar pie a reconocimiento de factores pronóstico, diagnósticos y sugerir asociaciones inmunogénicas.(2)

Las vasculitis ANCA son poco comunes en general, en Europa estudios comparativos mostraron que la granulomatosis con poliangitis es más común en Noruega al compararlo con España (2).

La incidencia de granulomatosis con poliangitis en España es de un 4,9 casos por millón de habitantes, en Noruega de 10,5 casos por millón de habitantes, en Alemania del Norte 7 casos por millón de habitantes y Alemania del sur 5 casos por millón de habitantes (2). La incidencia de granulomatosis eosinofílica con poliangitis en España es de 0,9 casos por millón de habitantes, en Noruega 0,5 casos por millón de habitantes, en Alemania del Norte y del sur 1 caso por millón de habitantes (2). La incidencia de poliangitis microscópica es de 18,3 casos por millón de habitantes en España, de 2,7 casos por millón de habitantes en Noruega, de 3 casos por millón de habitantes en Alemania del norte y de 1,5 casos por millón de habitantes en Alemania del sur (2).

Los anticuerpos ANCA se dirigen contra constituyentes citoplasmáticos de neutrófilos y monocitos, fueron descritos en 1982 por Davies y colaboradores, poco después se asocia a glomerulonefritis necrotizantes y en este momento su principal utilidad es para diagnóstico de vasculitis asociadas a ANCA.(3) De igual manera, se propuso su uso en la monitorización de la actividad de las vasculitis asociadas a ANCA siendo esta última controversial y sin lograrse definir aún parámetros que definan riesgo. (3)(4)(5)(6)

El valor predictivo de los anticuerpos ANCA aumenta de acuerdo a la sospecha clínica de vasculitis ANCA y por eso en el consenso internacional para estudios de ANCA se estableció que sólo deben ser solicitados en el caso de sospecha clínica razonable. (5)

El estudio de los ANCA se realiza mediante varios métodos (inmunofluorescencia (IFI) en neutrófilos fijados en etanol, ensayos de quemoluminiscencia, inmunocromatografía y ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)). El Consenso internacional para estudios de ANCA sugiere realizar el cribado por IFI debido a que un 10 % de los pacientes con vasculitis asociadas

a ANCA serán positivos solo con este método y es ideal confirmar la especificidad con ELISA (aumenta la especificidad a 99%) (5).

La IFI es positivo al presentar: un patrón citoplasmático dirigido contra la proteinasa 3 (ANCA-C), un patrón perinuclear dirigido usualmente contra mieloperoxidasa (ANCA-P) o un patrón atípico el cual puede ser positivo en el caso de presencia de anticuerpos contra gránulos en el citoplasma de neutrófilos con catalasa, lactoferrina, lisozima, elastasa y catepsina G. (3)(7)

Ahora bien, alrededor del 90% de los pacientes con granulomatosis con poliangeitis tienen ANCA-C con especificidad para proteinasa 3 positivos; sin embargo, un 25% de ellos será positivo para ANCA-P con especificidad para mieloperoxidasa. Por otro lado, en pacientes con poliangeitis microscópica cerca de un 60% tendrán positivo el ANCA-P con especificidad para mieloperoxidasa y un 30% será positivo para ANCA-C con especificidad para proteinasa 3. Del mismo modo, la presencia de ANCA es menos común en granulomatosis eosinofílica con poliangeitis. (5)(4) Además, un estudio sugiere que la presencia de anticuerpos ANCA-P con especificidad para mieloperoxidasa pueden tener valor pronóstico en compromiso renal con mayor daño glomerular asociado (8).

Con respecto a las concentraciones de ANCA en la granulomatosis con poliangeitis y la poliangeitis microscópica, algunos estudios sugieren que su presencia se correlacionan con la actividad de la enfermedad, son altos en el examen inicial, disminuyen con el tratamiento y se elevan aproximadamente en el 50% de los pacientes que experimentan una recaída. Así mismo, los resultados en granulomatosis eosinofílica con poliangeitis se podrían comportar de forma similar. (5)

Por otro lado, alrededor del 10% de los pacientes con granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica también tienen anticuerpos anti glomerulares de la membrana basal (5). En general la afectación renal se presenta en un 70% de los pacientes con granulomatosis con poliangeitis (9), casi un 100% de las poliangeitis microscópicas (10), y en un 42 % en los pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, siendo esta más frecuente en pacientes con ANCA.

Al asociar compromiso renal, se asocia una mayor morbimortalidad. El diagnóstico temprano se basa en la detección de hematuria (micro o macroscópica) y proteinuria. Además,

otro hallazgo frecuente es la presencia de cilindros hemáticos. Una manifestación de compromiso renal es la glomerulonefritis rápidamente progresiva (11)

El método diagnóstico ideal para determinar el compromiso renal en paciente con vasculitis ANCA es la biopsia del riñón (12), un mínimo de diez glomérulos deben ser evaluados para considerar la muestra como adecuada (13). El hallazgo histológico clásico es una glomerulonefritis necrotizante con formación de semilunas y en la IFI lo usual es encontrar una glomerulonefritis paucimune (negativa o muy levemente positiva para depósitos inmunes tanto de complemento como de inmunoglobulinas) (12)(13).

Según Berden y colaboradores, las biopsias renales se deben clasificar en cuatro grupos estandarizados de acuerdo a las lesiones glomerulares halladas en la microscopía de luz, la clasificación incluye los siguientes grupos: focal (más del 50% de los glomérulos normales), proliferativa (más del 50% con presencia de semilunas fibrosas o semilunas celulares), mixta (menos de 50% de los glomérulos son normales, menos del 50% presentan proliferación y menos del 50% están escleróticos) y esclerótico (más del 50% de glomérulos escleróticos).(12)

Un predictor de buen pronóstico renal en el corto y largo plazo es la presencia de glomérulos sin alteraciones y en cantidades normales. Por el contrario, una gran cantidad de glomérulos escleróticos correlaciona con mayor riesgo de enfermedad renal crónica. Asimismo, las lesiones tubulointersticiales agudas y crónicas fueron asociadas a mal pronóstico renal, siendo la atrofia tubular un importante factor de riesgo de deterioro renal a largo plazo (12).

De igual manera, fue demostrado la utilidad de definir con el estudio histológico los factores que pueden predecir recaídas renales, siendo la clase esclerótica y la ausencia de compromiso intersticial inicial los que parecen tener más importancia (14).

Algunos autores han reportado la presencia de subgrupos de pacientes con depósitos inmunes tanto de complemento e inmunoglobulinas, por lo cual sugirió un mecanismo de daño mediado inmunológicamente de manera local al menos en estos subgrupos. (15)

**Compromiso Renal en otras poblaciones:**

Córdova y colaboradores reportaron la epidemiología de los pacientes con vasculitis ANCA con compromiso renal a quienes se les realizó biopsia en México entre el 2004 y 2013 (un total de 62 pacientes). Reportaron mayor frecuencia de granulomatosis con poliangeitis (54,8%), seguido de poliangeitis microscópica (32,3%) y una minoría de granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (12,9%). Del total de pacientes analizados la mayoría fueron mujeres (38 vs 24) con una mediana de edad de presentación de 52 años. La granulomatosis con poliangeitis resultó menos común (47%) que la poliangeitis microscópica (80%) en las mujeres. Otros resultados sobre la presencia de ANCA fue que 35 (56%) casos fueron positivos para PR3 ANCA, 21 (34%) casos para MPO ANCA y 6 (9%) casos fueron negativos.(16)

Al estudiar las biopsias renales, Córdova y colaboradores describieron de acuerdo a la clasificación Berden para vasculitis asociada a ANCA: 5 pacientes (9%) fueron clasificados como glomerulonefritis con compromiso focal, 1 (2%) con glomerulonefritis con semilunas celulares, 25 (46%) con hallazgos mixtos, y 24 (44%) clasificados como esclerosante. Alrededor de un 60% presentó una glomerulonefritis rápidamente progresiva. La creatinina sérica media de presentación en los pacientes con granulomatosis con poliangeitis fue de 2,2 mg/dl y en los pacientes con poliangeitis microscópica fue de 2,6mg/dl.(16)

De acuerdo a la información documentada por Scaglioni y colaboradores, en Argentina, en un período de doce años se recolectaron un total de 53 biopsias de pacientes con vasculitis ANCA, de ellas 43% fueron vasculitis ANCA limitadas a riñón, 28% granulomatosis con poliangeitis, 19% poliangeitis microscópica y 10% granulomatosis eosinofílica con poliangeitis.(15) Respecto a la positividad de ANCA, un 90% fue ANCA positivos por IFI, a su vez el 64% fue ANCA-P, el 26,4% fue ANCA C positivos y un 9,4% el ANCA fue negativo. Al realizar el estudio histológico documentaron que un 73% tenía un patrón paucimmune en la IFI y el resto presentó depósito de complemento o inmunoglobulinas en el mesangio o en la pared capilar glomerular. La granulomatosis con poliangeitis fue la que más asoció depósito de complejos. El depósito de C3 fue el hallazgo más frecuente seguido de depósitos de C3 e IgG. Ningún paciente fue positivo para C1q. (15)

Solans-Laqué y colaboradores fueron los responsables en reportar el subgrupo de vasculitis asociadas a ANCA (granulomatosis con poliangeitis, poliangeitis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeitis) del registro español de vasculitis sistémicas del grupo

de enfermedades autoinmunes, cabe aclarar que los datos de este estudio son para las vasculitis ANCA con o sin compromiso renal.(17)(17) De acuerdo al registro español, la distribución por sexo según el tipo de vasculitis fue la siguiente: 40% de los pacientes con granulomatosis con poliangeitis fueron hombres, 37% de los pacientes con poliangeitis microscópica fueron hombres y 22% de los pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangeitis fueron hombres. Del total de pacientes un 62% tuvo compromiso renal. Por otro lado, el hallazgo clínico inicial más frecuente fue la hematuria (presente en 81% del total), lo siguió la insuficiencia renal (40,7%) y la proteinuria mayor a 1 gramos estuvo presente en un 35% del total, siendo esta mayor en pacientes con poliangeitis microscópica. En cuanto al aclaramiento endógeno de creatinina calculado, en esta cohorte se indicó un promedio de 59,7ml/min, para el subgrupo de granulomatosis con poliangeitis fue 65,4ml/min, para el subgrupo de poliangeitis microscópica fue en promedio 41,9ml/min y para el subgrupo con granulomatosis eosinofílica con poliangeitis fue 79,6ml/min. Asimismo, en relación a la analítica de esta cohorte, se documentó un aumento de la VES o PCR en más del 75% (promedio en 73.8mm/h de VES y 10,9 mg/dl de PCR), la creatinina sérica media fue de 2,03mg/dl (mayor en pacientes con poliangeitis microscópica), la anemia se presentó en 68% de los casos con mayor frecuencia en los pacientes con poliangeitis microscópica que con granulomatosis con poliangeitis o granulomatosis eosinofílica con poliangeitis. La positividad de ANCA en la totalidad del grupo fue de 86,4%, de ellos un 50.2 % fue ANCA-P y un 36,2% ANCA-C, Los pacientes clasificados como ANCA negativos (13%) fueron sujetos con granulomatosis eosinofílica con poliangeitis y granulomatosis con poliangeitis. Del total de pacientes, se les realizó biopsia renal a un 58,8% y se documentó en un 85% de los casos una glomerulonefritis proliferativa. (17)

Otros estudios similares han sido conducidos en poblaciones europeas, el grupo EUVAS fue un estudio multicéntrico (Holanda, Francia, Italia, Alemania, Reino Unido Dinamarca) el cual reportó los resultados de 173 pacientes con diagnóstico de vasculitis ANCA (granulomatosis con poliangeitis o poliangeitis microscópica) en los cuales se demostró compromiso renal. Del total de pacientes descritos, 80 casos fueron diagnosticados con poliangeitis microscópica, 73 casos fueron granulomatosis con poliangeitis y 19 fueron clasificados como vasculitis limitada a riñón. La edad promedio de diagnóstico fue de 59 años (rango entre 21 a 83 años). Fue más frecuente en mujeres con un 56% y en hombres fueron el 44% del total de casos. Por otro lado, la creatinina sérica promedio fue de 5mg/dL y la TFG 31 mL/min. De las biopsias realizadas por el grupo EUVAS fueron descritos los siguientes resultados: los glomérulos de pacientes con poliangeitis

microscópica tienen lesiones más crónicas en comparación a los que presentan granulomatosis con poliangeítis (glomeruloesclerosis, menor cantidad de glomérulos normales y mayor cantidad de glomérulos con semilunas fibróticas), de igual manera al evaluar el intersticio el grupo con lesiones más crónicas (fibrosis intersticial, atrofia tubular) fue el grupo de pacientes con poliangeítis microscópica. Además, todas las muestras analizadas fueron clasificadas como pauciinmunes. (18)

El compromiso renal tiene valor en el diagnóstico y el pronóstico del paciente con vasculitis asociada a ANCA(12); sin embargo, en Costa Rica no existe una descripción del compromiso renal en las vasculitis asociadas a ANCA y por ello existe una necesidad de determinar la epidemiología local. Al día de hoy no hay estudios publicados en los cuales se documente la epidemiología del paciente con vasculitis asociada a ANCA por lo cual este tipo de estudios se vuelve necesario para conocer las características particulares de los pacientes de la región y para poder realizar estudios comparativos con otras poblaciones. Asimismo, en Costa Rica se desconoce la prevalencia de anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo en pacientes con diagnóstico clínico de vasculitis asociada a ANCA. Por esta razón, se utiliza estadística de otros países. Al no tener estudios epidemiológicos iniciales en la región se limita la generación de datos que permitan comparar y describir factores pronósticos en población costarricense.

En Costa Rica para una tesis de posgrado se describió pacientes con granulomatosis con poliangeítis (en formas limitadas y generalizadas) en pacientes del área de referencia del Hospital México, se mostró predominio del sexo femenino, la edad promedio de inicio fue a los 31 años, un 53% tuvo compromiso renal. Un 69% de los pacientes fue ANCA positivo (ANCA-C), un 64% tuvo elevación de la PCR y VES. Un 77% de los pacientes tuvo alteración del hemograma (anemia, leucocitosis y trombocitosis). Las manifestaciones renales incluyeron proteinuria (57%) y alteraciones en el sedimento urinario (66%). Ninguno de estos pacientes desarrolló enfermedad renal crónica. (Tesis de posgrado, Descripción de los casos de granulomatosis de Wegener en el Hospital México de enero de 1997 a mayo del 2010", Badilla U. Javier, 2012)

## Objetivos

### Objetivo general:

Describir los hallazgos histológicos renales en pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA

### Objetivos específicos:

Describir aspectos de laboratorio en pacientes con compromiso renal en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA al momento del diagnóstico.

Identificar el patrón histológico más frecuente en biopsia renal en pacientes con vasculitis asociada a ANCA y compromiso renal.

Documentar la frecuencia de positividad y los tipos de ANCAS presentes en los pacientes con vasculitis asociada a ANCA y compromiso renal.

Identificar presencia de factores de mal pronóstico en los pacientes con compromiso renal de las vasculitis asociadas a ANCA.

## **Pacientes y métodos**

### **Población:**

Se incluyó la totalidad de los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA con evidencia histológica de compromiso renal admitidos al Hospital San Juan de Dios en el periodo comprendido desde el 2011 al 2016.

### **Criterios de inclusión:**

- Hombres o mujeres mayores de 18 años
- Pacientes a quienes se les realizó biopsia renal por sospecha de compromiso renal de vasculitis asociada a ANCA.
- Pacientes a quienes se les realizó el estudio para determinación de anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo.

### **Criterios de exclusión:**

- Mujeres embarazadas

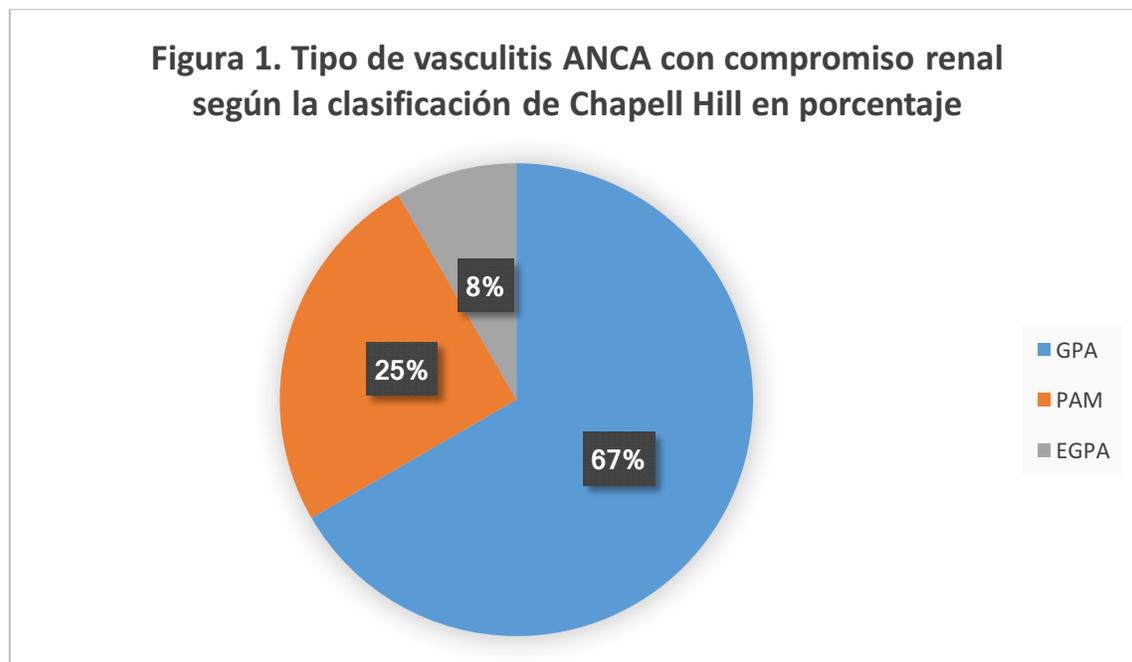
### **Métodos:**

Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo. Mediante recolección de datos de los expedientes clínicos se recolectan los parámetros de laboratorio e histopatológicos. Los ANCA fueron realizados únicamente con técnica de ELISA. Para determinar el aclaramiento endógeno de creatinina se utilizó la orina de 24 horas. Los reportes de biopsia fueron tomados del expediente clínico y se extrae la información necesaria de dichos reportes.

Para el análisis de datos se utilizó estadística descriptiva, para las variables cuantitativas se realizaron análisis de distribución para determinar frecuencias, tendencias, distribuciones y medidas de dispersión. Para las variables cualitativas se utilizó distribución de frecuencias absolutas y uso de gráficos.

## Resultados

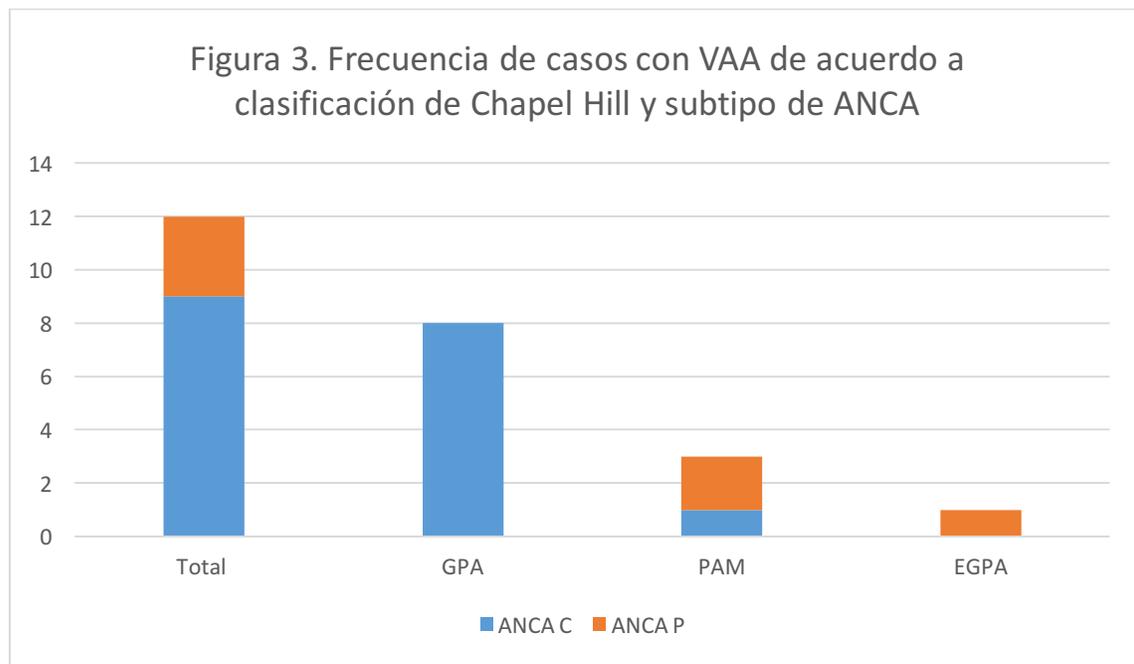
En el periodo comprendido desde 2011 hasta el 2016, inclusive, se documentó un total de treinta y cuatro pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA de los cuales a 12 pacientes (54%) se realizó la biopsia de riñón para confirmar el diagnóstico de compromiso renal por presencia de hematuria y proteinuria. De los 12 casos con biopsia renal, ocho casos correspondieron a granulomatosis con poliangeitis, tres a poliangeitis microscópica y uno a granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (figura 1). En el período de 2011 a 2012 no se requirió solicitar biopsias renales en pacientes con diagnóstico de vasculitis ANCA y se diagnosticó 8 pacientes; a su vez en el 2013 se diagnosticaron cuatro pacientes con vasculitis asociada a ANCA y se realizaron dos biopsias renales; en el 2015 se diagnosticaron diez pacientes con vasculitis asociada a ANCA y se hicieron seis biopsias renales; por ultimo en 2016 se diagnosticaron seis pacientes con vasculitis asociada a ANCA y se tomaron cuatro biopsias renales.



Fuente: elaboración propia con datos del servicio de Reumatología Hospital San Juan de Dios, 2017. GPA Granulomatosis con poliangeitis, PAM poliangeitis microscópica, EGPA Granulomatosis Eosinofílica con poliangeitis

De los doce pacientes incluidos en el estudio, cinco pacientes (42%) fueron hombres y siete fueron mujeres (58%). Se documentó una edad media de 49,5 años (el rango intercuartil fue de 30-56 años) y dos pacientes debutaron antes de los 30 años.

En el laboratorio del Hospital San Juan de Dios se realiza el estudio de ANCA mediante ELISA, en los 12 pacientes estudiados el 100% resultó positivo para ANCA de los cuales el 75% fueron ANCA C y 35% fue positivo para ANCA P. Al valorar la positividad de ANCA de acuerdo a la clasificación de Chappel Hill se documentó: 100% de positividad para ANCA C en pacientes con granulomatosis con poliangeitis; también hubo 100% de positividad para ANCA P en los pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangeitis; por otro lado, de los pacientes con poliangeitis microscópica un 33% tuvo positividad para ANCA C y 66% para ANCA P.



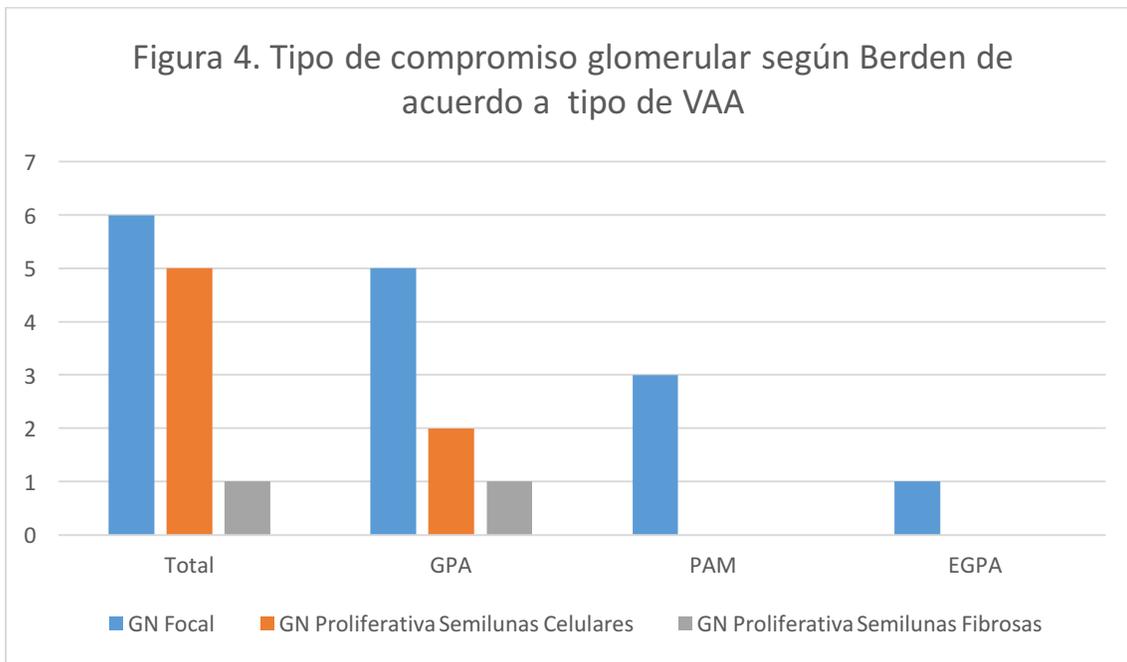
Fuente: elaboración propia con datos del servicio de Reumatología Hospital San Juan de Dios, 2017.

Al momento de presentarse las primeras manifestaciones un 66% del total de pacientes debutó con una glomerulonefritis rápidamente progresiva y la mediana de creatinina fue de 4,08mg/dl. En el examen general de orina, el 66% presentó alguna alteración, de ellos 12% presentó hematuria microscópica aislada, 12% leucocituria aislada y el resto fue hematuria microscópica y leucocituria. Hubo 2 pacientes en quienes no se recolectó una orina de 24 horas,

de los pacientes a quienes sí se les recolectó orina de 24 horas un 100% presentaron proteinuria mayor a 500 mg/24h. De los pacientes a quienes se les recolectó la orina de 24 horas, el 50% tenían un aclaramiento endógeno de creatinina menor a 60ml/min. En los hallazgos del hemograma la totalidad de los pacientes presentó anemia. Los casos que se diagnosticaron con granulomatosis con poliangitis un 42% presentó leucocitosis y un 70% presentó trombocitosis y un paciente se presentó con trombocitopenia. De la totalidad de los pacientes con poliangitis microscópica sólo uno (33%) presentó leucocitosis, sólo uno (33%) presentó trombocitosis. El paciente con diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con poliangitis presentó anemia y eosinofilia con el resto de estudios en el hemograma normales. El total de pacientes estudiados tuvo elevación de la VES con un valor medio en 94 mm/h y la PCR con un valor medio de 6,9mg/dl.

Acerca de los hallazgos en las biopsias renales, de acuerdo a la clasificación de Berden, se documentó lo siguiente (figura 4): del total de muestras analizadas 6 fueron clasificadas como glomerulonefritis focal, 5 como glomerulonefritis proliferativas con predominio de semilunas celulares y 1 con glomerulonefritis proliferativa con predominio de semilunas fibrosas. Ningún paciente se presentó como glomerulonefritis esclerótica.

Ahora bien, al realizar el análisis por subgrupo de vasculitis de los pacientes con granulomatosis con poliangitis, en 5 pacientes (62,5%) se presentaron con una glomerulonefritis proliferativa con predominio de semilunas celulares, 2 pacientes (25%) glomerulonefritis focal y un paciente (12,5%) con glomerulonefritis proliferativa con predominio de semilunas fibrosas. Los pacientes con poliangitis microscópica se presentaron todos como glomerulonefritis focal. Y el paciente con diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con poliangitis se presentó con glomerulonefritis focal.



Fuente: elaboración propia con datos del servicio de Reumatología Hospital San Juan de Dios, 2017.

Además, la evaluación sobre compromiso intersticial resultó en que los 12 pacientes presentaron algún grado de atrofia intersticial con infiltrado intersticial y predominio de infiltrado linfoplasmocítico; a su vez, en dos pacientes con granulomatosis con poliangeitis se observaron granulomas extravasculares (25% de los pacientes con granulomatosis con poliangeitis).

La IFI de las biopsias renales documentó siete casos (58%) de glomerulonefritis pauciinmune, tres casos (25%) con inmunofluorescencia positiva para IgM, IgG o IgA (más de 3+) y uno (0,8%) reportado como casa llena (IgG:2-3+, IgA 1-2+, IgM:2+, C3:2+, C4:0, c1q1+, kappa 1-2+, lambda1-2+); sin embargo, en uno de los pacientes no fue posible realizar la IFI.

El análisis por subgrupo de vasculitis se describe de la siguiente manera: el paciente con granulomatosis eosinofílica con poliangeitis presentó un patrón pauciinmune; tres pacientes con poliangeitis microscópica presentaron patrón pauciinmune; los pacientes con granulomatosis con poliangeitis mostraron un patrón pauciinmune en un 37,5%, positividad para IgM, IgG e IgA en un

37,5 %, patrón en casa llena en un 12,5% y en 12,5% no se pudo realizar el estudio de inmunofluorescencia.

Del total de pacientes estudiados, siete desarrollaron enfermedad renal crónica requiriendo terapia de reemplazo renal. Todos los pacientes a quienes se les documentó una glomerulonefritis necrotizante con presencia de semilunas celulares desarrollaron una insuficiencia renal crónica y requirieron terapia de soporte renal en el curso de su enfermedad. Uno de los pacientes con glomerulonefritis focal desarrolló esta complicación (16% de las focales) y el único paciente con predominio de semilunas fibrosas también la desarrolló.

## Discusión

De acuerdo a los resultados obtenidos, se infiere que en la población estudiada, el compromiso renal en las vasculitis ANCA es frecuente (54% de los pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA presentado compromiso renal). Este hallazgo es similar a otros estudios realizados en España (18). En algunas cohortes estadounidenses se mencionan compromiso renal de hasta un 80% para pacientes con granulomatosis con poliangitis. (19)

En este estudio se mostró que en pacientes con compromiso renal hubo una mayor incidencia de granulomatosis con poliangitis, seguida de poliangitis microscópica y finalmente granulomatosis con eosinofilia. Al compararlo con otras poblaciones coinciden con los hallazgos reportados para México (17), Argentina (16), España (18). Sin embargo, los hallazgos en estas poblaciones difieren de los reportados por el grupo EUVAS (19) en la cual es más frecuente la poliangitis microscópica que podría deberse a variantes en los factores genéticos o ambientales.

De acuerdo a los datos obtenidos en el presente estudio, fue más frecuente en mujeres que en hombres, tendencia similar en estudios en población mexicana (17), española (18) y en el grupo EUVAS (19).

En el grupo de pacientes estudiados la edad promedio de presentación fue en promedio diez años menor que la reportada en México (17) y el grupo EUVAS (19). Por lo tanto, puede estar en relación a un diagnóstico temprano de los casos recopilados (estudio realizado con pacientes en la última década) comparada con estudios donde se incluyeron pacientes con retraso en el diagnóstico o directamente a una diferencia en la edad de presentación.

Los pacientes de este estudio con compromiso renal asociaron en su totalidad positividad de ANCAS. Es una diferencia notable al comparar con el resto de las poblaciones estudiadas entre ellas mexicana (17), argentina (16), española (18) y las reportadas por el grupo EUVAS, en las cuales las vasculitis ANCA negativas con compromiso renal fueron de un 9 a un 13%. Es posible que se realizó un subdiagnóstico de vasculitis asociada a ANCA al descartarse casos que resultaron ANCA negativos.

El hallazgo del hemograma más consistente fue la anemia, la mayoría presentó trombocitosis y menos de la mitad tuvo leucocitosis. Todos los pacientes tuvieron elevación de la VES y la PCR lo cual es consistente con otras poblaciones.

La mayoría de los pacientes estudiados se presentaron con una glomerulonefritis rápidamente progresiva, hallazgo consistente con los resultados obtenidos en poblaciones mexicana (17), los pacientes analizados por el grupo EUVAS (19) y los españoles (18). Al estudiar los hallazgos en las biopsias renales la mayoría de nuestros pacientes tuvo criterios de mal pronóstico como glomerulonefritis proliferativa, atrofia intersticial y presencia de infiltrado intersticial.

Al analizar por subgrupo las vasculitis de los pacientes con granulomatosis con poliangitis tuvieron hallazgos que les confirieron peor pronóstico según la clasificación de Berden y colaboradores (12) (menor cantidad de glomérulos normales y presencia de glomerulonefritis proliferativa con semilunas fibrosas) al compararlos con los pacientes clasificados con poliangitis microscópica y granulomatosis eosinofílica. Pudiéndose tratar de un fenotipo más agresivo en nuestra población por factores genéticos o ambientales o ser algo circunstancial.

En la población estudiada, fue más frecuente la granulomatosis con poliangitis y esta tiene una presentación más agresiva desde el punto de vista renal, este hallazgo difiere de estudios en otras poblaciones, por ejemplo los europeos reportaron la poliangitis microscópica como más frecuente y fue la que tuvo peores factores pronósticos en las biopsias renales (19).

En este estudio todas las muestras presentaron algún grado de atrofia intersticial (factor de mal pronóstico de acuerdo a Berden (12)). Es llamativo que en una cuarta parte de los pacientes clasificados como granulomatosis con poliangitis se observaron granulomas extravasculares, siendo un hallazgo reportado infrecuente en biopsias renales en la literatura.

En el estudio de inmunofluorescencia en los pacientes clasificados como granulomatosis eosinofílica con poliangitis y poliangitis microscópica fueron clasificados como paucimmune, lo que concuerda con la mayoría de reportes de la literatura al igual que estudios descriptivos como el del grupo EUVAS en población europea (19).

En el subgrupo de pacientes con granulomatosis con poliangitis en la mayoría de los casos se reportó como paucimmune; sin embargo, hubo algunos pacientes en los cuales la inmunofluorescencia fue positiva para IgM, IgG o IgA (más de 3+) e incluso uno de ellos fue reportado como patrón "en casa llena". Scaglioni y colaboradores reportan también en sus pacientes con vasculitis asociadas a ANCA en una minoría la presencia de depósito de

complemento o inmunoglobulinas, siendo la granulomatosis con poliangeitis la que más frecuentemente presentó este hallazgo. (15)

El hallazgo de positividad en un subgrupo de pacientes con granulomatosis con poliangeitis confirma la presencia de inmunocomplejos y un potencial mecanismo de lesión en este subgrupo, de momento estos hallazgos han sido descritos en estudios latinoamericanos, lo cual podría implicar un fenotipo diferente en esta región.

Todos los pacientes con glomerulonefritis necrotizante con presencia de semilunas celulares desarrollaron insuficiencia renal crónica y requirieron terapia de soporte renal en el curso de su enfermedad. Uno de los pacientes con glomerulonefritis focal requirió terapia de soporte renal y el único paciente con glomerulonefritis proliferativa con predominio de semilunas fibrosas también desarrolló esta complicación. Berden y otros autores coinciden en que la clase focal es la que tiene mejor pronóstico y supervivencia, coincidiendo con los hallazgos de este estudio. Sin embargo, en la población estudiada el peor pronóstico de acuerdo a la clasificación histológica fueron las asociadas a glomerulonefritis proliferativa con presencia de semilunas celulares y semilunas fibrosas. Es importante resaltar que estos hallazgos deberían ser confirmados tomando en cuenta otros factores como infecciones concomitantes, sepsis, uso concomitante de nefrotóxicos o de terapia seleccionada para tratar la vasculitis. Otros autores en población italiana sugieren que el pronóstico renal se encuentra en relación al número normal de glomérulos y no al tipo histológico, coincidiendo con un mal pronóstico para las formas proliferativas (21). Kristensen y colaboradores describieron el comportamiento en pacientes daneses, encontrando mejor pronóstico en clases focales o mixtas y peor pronóstico en clases proliferativas y escleróticas, con una mayoría de la clase proliferativa alcanzando enfermedad renal crónica de estadio terminal (22). Chen y colaboradores publicaron un metaanálisis en el cual la clase focal también fue de mejor pronóstico renal, es su publicación sin embargo la clase con peor pronóstico fue la mixta (23).

## **Conclusiones**

La afección renal en los pacientes con diagnóstico de vasculitis asociadas a ANCA llega a ser de un 54% en la población estudiada. El tipo de vasculitis asociada a ANCA con mayor presencia de compromiso renal fue la granulomatosis con poliangitis, en quienes se documentó peores factores pronósticos histológicos.

El tipo de lesión glomerular más frecuente fue la glomerulonefritis focal. El total de las muestras estudiadas presentó infiltrado intersticial y atrofia intersticial. En la inmunofluorescencia un 25% de los pacientes tuvieron criterios de positividad.

En el estudio realizado la totalidad de los pacientes tuvo presencia de anticuerpos ANCA, presencia de anemia, elevación de VES y PCR. La leucocitosis estuvo presente en un 42% de los pacientes con granulomatosis con poliangitis y en un 33% de los pacientes con poliangitis microscópica. La trombocitosis estuvo presente en un 70% de los pacientes con granulomatosis con poliangitis y en un 33% de los pacientes con poliangitis microscópica.

**Bibliografía**

1. Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CGM, Lamprecht P. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11.
2. Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:11–6.
3. Schulte-pelkum J, Radice A, Norman GL, Hoyos ML, Lakos G, Buchner C, et al. Novel Clinical and Diagnostic Aspects of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *J Immunol Res.* 2014;2014:1–12.
4. Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Quality Control Guidelines , Comments , and Recommendations for Testing in Other Autoimmune Diseases. *Am J Clin Pathol.* 2003;120(3):312–8.
5. Savige J, Gillis D, Frcp A, Benson E, Frcp A, Davies D, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies ( ANCA ). *Am J Clin Pathol.* 1999;111:507–13.
6. Lazarus B, John GT, Callaghan CO, Ranganathan D. Recent advances in anti neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *J Nephrol.* 2016;26(2):86–96.
7. Hilhorst M, Paassen P Van, Willem J, Tervaert C. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase- ANCA Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2314–27.
8. Quintana LF, Pérez NS, Sousa E De, Rodas LM, Grif MH, Solé M, et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transpl.* 2014;29(April):1764–9.
9. Schilder AM. Wegeners Granulomatosis vasculitis and granuloma. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;9(7):483–7.
10. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis : Clinical presentation. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;9(12):812–9.
11. Mahr A, Moosig F, Neumann T, Szczeklik W, Taille C. Eosinophilic granulomatosis with

- polyangiitis (Churg – Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):16–23.
12. Jayne D, Nephrology C. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;23(3):445–53.
  13. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1628–36.
  14. Syed R, Rehman A, Valecha G, El-sayegh S. Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis : An ANCA-Associated Vasculitis. *Biomed Res International*. Hindawi Publishing Corporation; 2015;2015:1–8.
  15. Goceroglu A, Berden AE, Fiocco M, Floßmann O, Westman KW, Ferrario F, et al. ANCA-Associated Glomerulonephritis : Risk Factors for Renal Relapse. *PLoS One*. 2016;11(12):1–15.
  16. Scaglioni V, Scolnik M, Catoggio LJ, Christiansen SB, Varela CF, Greloni G, et al. ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis: always pauciimmune? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;Epub ahead.
  17. Córdova-Sánchez BM, Mejía-vilet JM, Morales-buenrostro LE. Clinical presentation and outcome prediction of clinical, serological , and histopathological classification schemes in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Clin Rheumatol* [Internet]. *Clinical Rheumatology*; 2016;35:1805–16.
  18. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-carballeira M, Caminal L, Castillo MJ, Rios JJ, et al. Clinical Characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(8):1–10.
  19. Hauer H et al on behalf of the EVSG. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int*. 2002;61:80–9.
  20. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):488–98.
  21. Moroni G, Binda V, Leoni A, Raffiotta F, Quaglini S, Banfi G, Messa P. Predictors of renal

- survival in ANCA-associated vasculitis. Validation of a histopathological classification schema and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-56-63.
22. Kristensen T, Gregersen JW, Krag SR, Ivarsen P. The relation between histopathological classification and renal outcome, ANCA subtype and treatment regimens in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun;34(3 Suppl 97):S105-10.
23. Yong-Xi Chen, Jing Xu, Xiao-Xia Pan, Ping-Yan Shen, Xiao Li, Hong Ren, Xiao-Nong Chen, Li-Yan Ni, Wen Zhang, and Nan Chen. Histopathological Classification and Renal Outcome in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-associated Renal Vasculitis: A Study of 186 Patients and Metaanalysis. *The Journal of Rheumatology* 2017; 44:3