

**Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos:
poliangeítis microscópica**

Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis: Microscopic
Polyangiitis

Juan Fernando Gálvez Vallejo¹ <https://orcid.org/0000-0002-8566-4302>

Juan Francisco Martínez Ortega^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-2185-3390>

Sebastián Patricio Vásquez Barzallo² <https://orcid.org/0000-0001-9174-9989>

María Emilia Ortega Abad³ <https://orcid.org/0000-0003-0937-8408>

¹Hospital Regional Vicente Corral Moscoso. Cuenca, Ecuador.

²Hospital Básico de Paute. Paute, Ecuador.

³Universidad del Azuay, Facultad de Medicina. Cuenca, Ecuador.

*Autor para la correspondencia franciscomartinezo93@gmail.com

RESUMEN

La poliangeítis microscópica se define como una enfermedad autoinmune, multisistémica, de rara incidencia, asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Se caracteriza por presentar vasculitis necrotizante de pequeños vasos, no granulomatosa y ausencia de depósito de inmunocomplejos, que afecta predominantemente el tejido renal, pulmonar y cutáneo. Se presenta un paciente masculino, 49 años, sin antecedentes patológicos. Presenta cuadro clínico de 30 días de evolución con tos seca de tipo irritativa, que evoluciona a tos productiva, hemoptisis, disnea de moderado esfuerzo, astenia y edema con fóvea en zonas en declive. Tenía anemia grave y los estudios imagenológicos de tórax evidenciaron infiltrados difusos con aspecto de vidrio deslustrado. Se inició terapia inmunosupresora con metilprednisolona y ciclofosfamida y profilaxis antibiótica. Se obtuvo una disminución en el puntaje de la escala de actividad vasculítica y la posterior remisión; sin embargo, debido al daño tisular renal, no hubo mejoría en la tasa de filtrado glomerular, por lo que el paciente se mantiene en terapia de sustitución renal permanente. Es trascendental el conocimiento de

las manifestaciones clínicas, procedimiento diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, ya que, a pesar de su rara incidencia, posee una llamativa morbimortalidad que puede modificarse significativamente con un diagnóstico y tratamiento oportunos.

Palabras clave: vasculitis asociada a ANCA; poliangeítis microscópica; p-ANCA; nefritis.

ABSTRACT

Microscopic Polyangiitis is defined as an autoimmune, multisystemic, low prevalence disease, associated to antineutrophil cytoplasmic antibody. Characterized by necrotizing vasculitis of small vessels, with no granulomatous inflammation and absence of immune complex deposits, predominantly affecting renal, pulmonary and cutaneous tissue. 49-year old male patient with no past medical history. Refers symptomatology that started thirty days ago, characterized by dry cough, that evolves to productive cough, hemoptysis, exertional dyspnea, asthenia and pitting edema. Laboratory tests show severe anemia, glomerular filtration rate of 6.9 ml/min/1.73m², hematuria, proteinuria, positive presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-myeloperoxidase antibodies, additional thoracic imaging shows ground glass opacities consolidations. Immunosuppressive therapy is started with Methylprednisolone and Cyclophosphamide along with antibiotic prophylaxis, resulting in a decrease in the vasculitis activity score with subsequent remission; however due to renal tissue damage, there is no improvement in the glomerular filtration rate and the patient continues receiving renal replacement therapy. Due to its striking morbidity and mortality, we consider of great importance the knowledge of its clinical presentation, diagnostic procedures and treatment, in order to obtain a positive impact on the patient's quality of life and survival rate.

Keywords: ANCA-associated vasculitis; microscopic polyangiitis; p-ANCA; nephritis.

Recibido: 11/05/2020

Aprobado: 17/09/2020

Introducción

La poliangeítis microscópica es un subtipo de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Se define como una enfermedad autoinmune,

multisistémica, caracterizada por presentar vasculitis necrotizante, con ausencia o escasa presencia de inmunocomplejos, y que afecta predominantemente a vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas o arteriolas) con ausencia de inflamación granulomatosa.⁽¹⁾

Su incidencia global anual es de 0,2-1,5 casos por cada 100 000 habitantes, con un pico en la séptima década de vida, sin predominio de ningún sexo. Existe una gran variación de acuerdo con cada región geográfica y las diferencias étnicas, y hay una mayor incidencia en Asia, Oceanía y en el sur de Europa.^(2,3,4,5)

Su grado de afectación clínica es variable e impredecible: desde alteraciones mínimas hasta manifestaciones que ponen en riesgo la vida del paciente. El órgano más frecuentemente afectado es el riñón, en un 95,3 % de los casos, seguido de la enfermedad pulmonar (56,6 %), afectación cutánea (22,6 %), neurológica (18,9 %) y articular (7,1 %).^(2,3) La hemorragia alveolar difusa, la tasa de filtrado glomerular $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, la afectación neuronal, la edad mayor de 65 años y la presencia de anticuerpos antimieloperoxidasa (anti-MPO) se encuentran relacionados con una mayor mortalidad, por lo que se consideran predictores de mal pronóstico.^(5,6,7)

Con la sospecha clínica de vasculitis de pequeños vasos, para llegar al diagnóstico definitivo es necesario realizar exámenes complementarios en donde se constate la presencia de ANCA de patrón perinuclear o citoplasmático. En la poliangeítis microscópica el patrón anti-MPO está presente en un 82,1 %; un 8,5 % de los casos son positivos para anticuerpos anti-proteinasa 3 (anti-PR3) y un 5,7 % son doble positivo, por lo que debe asociarse al resultado histopatológico del tejido afectado, en este caso con presencia de glomerulonefritis pauciinmune crescética.^(2,3,8)

El tratamiento recomendado actualmente comprende una dosis de carga intravenosa de glucocorticoides y terapia de inducción para la remisión con potentes drogas inmunosupresoras, las que a menudo presentan riesgo de efectos adversos significativos (ciclofosfamida, rituximab o metotrexato), junto a profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* (antiguamente conocido como *P. carinii*). Adicionalmente, es posible utilizar terapia de intercambio de plasma sanguíneo, si hay glomerulonefritis rápidamente progresiva, especialmente en caso de creatinina sérica mayor de 5,7 mg/dL o hemorragia alveolar difusa.^(5,9)

El porcentaje de remisión en pacientes tratados con ciclofosfamida y glucocorticoides es del 85-90 % en 2 a 6 meses;⁽¹⁰⁾ con una tasa estimada de supervivencia de 98,6 %, 89,6 %, 75,1 % y 60,4 % luego de 1; 5; 10 y 20 años, respectivamente. Un 25,5 % de los pacientes poseen riesgo de recaída, en un tiempo medio entre 17-38,9 meses.^(3,7,11)

Para el diagnóstico diferencial de esta enfermedad se debe considerar principalmente las afecciones que se manifiestan como síndrome pulmonar-renal, las que se clasifican en cuatro grupos en orden descendente de incidencia:

1. Vasculitis sistémicas (granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica).
2. Enfermedad anti-membrana basal glomerular.
3. Enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia).
4. Microangiopatías trombóticas (infecciones, neoplasias).⁽¹²⁾

Caso clínico

Se presenta un paciente masculino de 49 años, mestizo, agricultor, sin antecedentes patológicos de importancia, quien refirió un cuadro clínico de 30 días de evolución, con presencia de tos seca de tipo irritativa, que evolucionó a tos productiva, hemoptisis, disnea de moderado esfuerzo, astenia, artralgias y mialgias. Asociado al cuadro clínico refirió edema de miembros inferiores de 7 días de evolución. Al examen físico, se observa palidez generalizada, taquipnea, taquicardia, temperatura corporal de 38,3 °C, aliento urémico, campos pulmonares hipoventilados, estertores crepitantes escasos en las bases pulmonares, extremidades inferiores con presencia de edema ++ que deja fóvea +.

Mediante los exámenes complementarios se constata anemia grave, normocrómica, normocítica, hiperpotasemia, tasa de filtrado glomerular de 6,9 mL/min/1,73 m², uroanálisis con presencia de sangre +++, proteínas +, proteínas en orina de 24 h de 238,42 mg. Posteriormente, con la sospecha diagnóstica establecida de vasculitis de pequeños vasos, se realizan exámenes confirmatorios, en donde se obtiene presencia de ANCA positivo, de tipo p-ANCA, sistema de complemento dentro de los parámetros normales y negatividad de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) ([Tabla](#)).

Tabla - Resultados de los exámenes complementarios realizados al paciente con sospecha de vasculitis de pequeños vasos

Exámenes generales					
Glóbulos blancos:	6,100	Glóbulos rojos	2,200	Urea	209,7 mg/dL
Neutrófilos:	73 %	Hemoglobina	6,1 g/L	Creatinina	8,18 mg/dL
Linfocitos:	18 %	Hematocrito	19,4 %	PCR	0,3 mg/L
Monocitos:	5,9 %	VCM	87,8 fL	Sodio	138 mmol/L
Eosinófilos:	0,19 %	HCM	29 pg	Potasio	6,55 mmol/L
Plaquetas:	266 000	CHMC	33 g/dL	Cloro	105 mmol/L
Estudios inmunológicos					
ANA	Negativo	ANCA	Anti-MPO: 253 U/mL	Anti-MBG	Negativo
Complemento C3	100 mg/dL	Complemento C4	39 mg/dL	Coombs	Negativo

Leyenda: VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHMC: concentración de hemoglobina corpuscular media; PCR: proteína C reactiva; ANA: anticuerpo antinuclear; ANCA: anticuerpo anticito plasma de neutrófilos; Anti-MPO: anticuerpos mieloperoxidasa; Anti-MBG: anticuerpo antimembrana basal glomerular.

Fuente: Historia Clínica Unificada.

Conjuntamente se solicita estudios imagenológicos de tórax y abdomen. Se observan infiltrados de tipo difuso con aspecto de vidrio deslustrado altamente sugestivos de hemorragia difusa a nivel alveolar. A nivel abdominal se identifican los riñones de aspecto y tamaño normal, con relación corticomedular conservada ([Fig. 1](#) y [Fig. 2](#)).



Fig. 1 - Radiografía posteroanterior de tórax, donde se observan infiltrados pulmonares de tipo difuso con aspecto de vidrio deslustrado.



Fig. 2 - Tomografía de tórax. Se aprecian múltiples áreas coalescentes de patrón en vidrio deslustrado y áreas de patrón de perfusión en mosaico con predominio en las bases pulmonares.

Evolución

Considerando la presencia de glomerulonefritis rápidamente progresiva, enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia alveolar difusa y ANCA de tipo anti-MPO positivo, se diagnostica un cuadro clínico altamente sugestivo de poliangeítis microscópica, con un puntaje de 21 de acuerdo con la tercera versión de la Escala de Birmingham para la actividad de vasculitis (BVAS, por sus siglas en inglés). Se decide iniciar tratamiento con dosis de carga de 1 g diario de metilprednisolona por 3 días, seguido de pulsos de ciclofosfamida con una dosis de $0,6 \text{ g/m}^2$ (1 g) hasta cumplir 6 dosis y hemodiálisis trisemanal; se incluye profilaxis antibiótica contra *P. jirovecii* con trimetopim-sulfametoxazol a 800/160 mg y 2-mercaptoetanol sulfonato de sodio (MESNA) para la prevención de cistitis hemorrágica. El paciente presentó posteriormente la remisión del cuadro; sin embargo, debido al daño tisular permanente ocasionado a nivel renal, no existió mejoría en la tasa de filtrado glomerular, por lo que se mantiene en terapia de sustitución renal permanente, con una frecuencia trisemanal.

Discusión

Una vez establecida la sospecha de vasculitis de pequeños vasos: poliangeítis microscópica, la piedra angular para establecer el diagnóstico definitivo, se basa en la presencia de ANCA (perinuclear-citoplasmático), negatividad de anticuerpos anti-MBG, junto con la biopsia del

tejido que demuestre vasculitis a nivel histológico, siempre que esta sea posible o con estudios de imagen que muestren lesiones sugestivas en casos en los que no se puede realizar el estudio histopatológico.^(6,13) Por esa razón en el presente caso, debido a las manifestaciones que ponían en riesgo la vida del paciente, se dejó en segundo plano los estudios histopatológicos, ya que la presencia de ANCA positivo en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva posee un valor predictivo positivo del 98 % para glomerulonefritis pauciinmune crescética en biopsias renales.⁽¹⁴⁾

Cabe recalcar lo controversial del inicio del tratamiento en pacientes que no poseen biopsia renal confirmatoria debido a su toxicidad, por lo que esta se debe solicitar de manera personalizada, según el cuadro clínico y la estabilidad del paciente. Varias fuentes recomiendan realizar biopsia de tejido únicamente en los casos en los que el contexto clínico, la valoración física y los exámenes complementarios no identifiquen la causa del daño renal, debido al alto riesgo de hemorragia, disminución de la viabilidad renal y morbilidad y mortalidad asociadas al procedimiento.⁽¹⁵⁾

El diagnóstico y tratamiento de forma precoz disminuyen considerablemente la morbilidad y mortalidad, especialmente la necesidad de terapia de reemplazo renal permanente, que se presenta en un 34 % de los casos. En el caso de nuestro paciente, a pesar de que el tiempo desde el inicio del cuadro clínico hasta el inicio del tratamiento fue de aproximadamente 30 días y con remisión posterior al tratamiento, el haber presentado hemorragia alveolar difusa, junto a la necesidad de terapia de reemplazo renal y la presencia de anticuerpos anti-MPO inclinan hacia un mal pronóstico, con un mayor riesgo de recaídas y mortalidad, especialmente durante el primer año.

Conclusiones

La poliangeítis microscópica, a pesar de ser una enfermedad de rara incidencia, posee una llamativa morbilidad y mortalidad, por lo que es trascendental el conocimiento de su presentación clínica, procedimiento diagnóstico y tratamiento, con el fin de obtener un impacto positivo en la calidad de vida y la supervivencia del paciente. Su pronóstico depende principalmente del diagnóstico precoz y evitar posibles daños irreversibles en los órganos afectados.

Existe una gran variación en la incidencia de las vasculitis asociadas a ANCA, de acuerdo con la distribución geográfica y las diferencias étnicas, lo que, sumado a una falta de estudios clínicos y epidemiológicos en nuestra población latinoamericana, tornan el

diagnóstico de esta enfermedad muy difícil. La descripción de casos de este tipo de enfermedades estimula la investigación local y regional, de gran importancia dentro de la salud pública.

Agradecimientos

Los autores agradecen de manera especial al paciente y a sus familiares por las facilidades brindadas para el presente estudio.

Referencias bibliográficas

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, *et al.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan [Access 05/01/2020];65(1):1-11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.37715>
2. Pierini FS, Scolnik M, Scaglioni V, Mollerach F, Soriano ER. Incidence and prevalence of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in health management organization in Argentina: a 15-year study. *Clin Rheumatol.* 2019 Jul 11 [Access 05/01/2020];38(7):1935-40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-019-04463-y>
3. Wójcik K, Wawrzycka-Adamczyk K, Włodarczyk A, Sznajd J, Zdrojewski Z, Masiak A, *et al.* Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides — retrospective analysis of POLVAS registry. *Clin Rheumatol.* 2019 Apr 23 [Access 05/01/2020]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-019-04538-w>
4. Hutton HL, Holdsworth SR, Kitching AR. ANCA-Associated Vasculitis: Pathogenesis, Models, and Preclinical Testing. *Semin Nephrol.* 2017 Sep [Access 05/01/2020];37(5):418-35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0270929517300554>
5. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, *et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1583-94. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-209133>
6. Correia SI, Eira I, Santa Cruz A, Ângela C. Pulmonary-renal syndrome: diagnostic challenge. *BMJ Case Rep.* 2019 Apr 25;12(4):e227720. Available from: <http://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2018-227720>

7. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, Herrmann K, Nölle B, Both M, *et al.* Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology*. 2016 Jan;55(1):71-9. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kev286>
8. Bezerra AS, Polimanti AC, Fürst RV de C, Corrêa JA. Algorithm for diagnosis of primary vasculitides. *J Vasc Bras*. 2019 Mar 28 [Access 05/01/2020];18. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492019000100404&lng=en&tlng=en
9. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*. 2016 Sep 26 [Access 05/01/2020];3(3):122-33. Available from: <http://www.eurjrheumatol.org/sayilar/207/buyuk/122-133.pdf>
10. de Groot K. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody —Associated Vasculitis. *Ann Intern Med*. 2009 May 19 [Access 05/01/2020];150(10):670. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004>
11. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, *et al.* Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):955-60. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2011-200477>
12. Córdoba JP, González C, Huérfano M, Vela F, Rodríguez P. Síndrome pulmón-riñón: serie de casos del Hospital Universitario San Ignacio. *Rev Colomb Reumatol*. 2015 Mar [Access 05/01/2020];22(1):11-5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812315000109>
13. Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Hernández-Rodríguez J, Cid Xutglá MC. Protocolo diagnóstico de las vasculitis sistémicas. *Med Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2017 Apr [Access 05/01/2020];12(29):1739-43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541217300641>
14. Ronald JFM. Clinical Spectrum of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. Post TW, ed. *Up to Date Waltham, MA Up to Date INC*. 2019 [Access 18/07/2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-spectrum-of-antineutrophil-cytoplasmic-autoantibodies>
15. Sushrut S. Lesión renal aguda. In: Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S LJ, ed. *Principios de Medicina Interna de Harrison*. 19th ed. Mc Graw Hill; 2015. p. 1808.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Juan Fernando Gálvez Vallejo: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Participó en el análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Juan Francisco Martínez Ortega: Participó en el análisis e interpretación de los datos y en la redacción del borrador del artículo. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Sebastián Patricio Vásquez Barzallo: Participó en el análisis e interpretación de los datos y en la redacción del borrador del artículo. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

María Emilia Ortega Abad: Recopilación y confección de las referencias bibliográficas. Participó en el análisis e interpretación de los datos y en la redacción del borrador del artículo. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.