

Poliangeítis microscópica: respuesta al tratamiento en un paciente con severo compromiso renal

Careaga M.¹, Balestracci A.¹, Corti S.¹, Alvarado C.¹, Gogorza C.¹, Martin S.¹, Toledo I.¹, Cao G.², Wainsztein RE.¹

Resumen

La poliangeítis microscópica (PAM) es una vasculitis sistémica asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es una forma frecuente de presentación de esta entidad. Describimos una paciente con PAM y GNRP con buena evolución luego de dos años y medio de seguimiento pese a los severos hallazgos observados en la biopsia renal.

Palabras clave: vasculitis, poliangeítis microscópica, insuficiencia renal crónica

Abstract

Microscopic polyangiitis (MPA) is a systemic vasculitis associated to antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Patients often presents with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN). We report a patient with PMA and RPGN with good outcome after 2.5 years of follow-up despite severe histopathologic renal findings.

Introducción

Las vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA incluyen: la PAM, la Enfermedad de Wegener, la angeítis de Churg-Strauss y la glomerulonefritis necrotizante con semilunas^{1,2}.

La PAM es una vasculitis sistémica pauci-inmune, con ausencia de granulomas y de compromiso de la vía aérea superior¹. La GNRP es una forma frecuente de presentación de esta entidad y su diagnóstico precoz es crucial para evitar la insuficiencia renal irreversible³. Describimos una paciente con PAM y GNRP con buena evolución luego de dos años y medio de seguimiento pese a los severos hallazgos observados en la biopsia renal.

Caso clínico

Niña de 8 años proveniente de Formosa que se inter-

nó en Marzo de 2007 en nuestro hospital por astenia y pérdida de peso de dos meses de evolución. Al ingreso presentaba palidez generalizada, soplo sistólico y lesiones purpúricas dolorosas en miembros y tronco, FC 140 x', FR 20 x', T 36.5 C° y TA 110/70 mmHg (Pc90). Diuresis conservada. Peso 15.800 kg (Z score -3) y talla 106 cm (Z score -3.3) con adecuación peso/talla de 87%.

Como antecedente presentaba tres internaciones, la primera un año antes por síndrome febril y las restantes en los dos meses previos a la actual, con diagnóstico de neumonía y diarrea respectivamente. Se desconocen datos precisos de las mismas.

Laboratorio inicial: Hto 14%, Hb 5g/dl, glóbulos blancos 7800/mm³ con 10% de eosinófilos, plaquetas 600.000/mm³, Quick 70%, KPTT 35 seg, eritrosedimentación 120 mm. EAB: pH 7.35, Pco₂ 31 mmHg, HCO₃ 17.5 mEq. Urea 60 mg/dl, creatinina 1.35 mg/dl (filtrado glomerular por fórmula de Schwartz 43 ml/min/1.73m²). Proteinograma y hepatograma normales. **Orina:** densidad 1020, pH 5, proteínas +++, hemátis 6-8/cpo, leucocitos 6-8/cpo. Proteinuria de 24 hs: 38 mg/kg/día.

La ecografía mostró ambos riñones de tamaño normal (RD de 68 mm y RI de 71 mm) hiperecogénicos. Radiografía de tórax normal.

Se plantearon los diagnósticos de insuficiencia renal secundaria a vasculitis y desnutrición crónica. Se solicitó: C3: 140 mg/dl (VN: 80-160 mg/dl), C4: 24 mg/dl (VN: 10-40 mg/dl), FAN y anti-ADN negativos, p-ANCA positivo. Serologías negativas para HIV, hepatitis A, B y C, parvovirus, Epstein Barr y citomegalovirus. Parasitológico en materia fecal negativo y anticuerpos antitransglutaminasa positivo. Posteriormente la biopsia de duodeno mostró atrofia vellositaria, lo que confirmó el diagnóstico de enfermedad celíaca.

Para establecer la etiología de la vasculitis se realizó biopsia de piel y renal. En la primera se observó vasculitis leucocitoclástica y la biopsia renal presentó 28 glomerulos, 12 en oblea, 7 con segmentos de esclerosis cicatrizal, 2 con semilunas fibrocelulares y 3 con semilunas celulares con marcado infiltrado leucocitario. Túbulos con sectores de atrofia y necrosis tubular aguda. Intersticio con intenso infiltrado linfoplasmocitario, eosinófilos y neutrófilos. Arteriolas con leve tumefacción del endotelio vascular. Inmunofluorescencia negativa. El diagnóstico fue: glomerulonefritis proliferativa pauci-inmune necrotizante en evolución fibrótica.

¹ Servicio de Nefrología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde

² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde

Dirección Postal: Mabel Careaga, Servicio de Nefrología. Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40. CP 1279. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Dirección electrónica: cmcareaga@hotmail.com

ca, nefritis tubulointersticial y necrosis tubular aguda. Por la presencia de lesiones purpúricas con vasculitis leucocitoclástica, glomerulonefritis pauci-inmune necrotizante y p-ANCA positivo se diagnosticó PAM.

Como tratamiento de inducción recibió 6 pulsos de metilprednisolona a 15 mg/kg/día y luego prednisona 60 mg/m² en días alternos asociado a ciclofosfamida a 2 mg/kg/día por vía oral y enalapril a 0.2 mg/kg/día. Al mes comenzó el descenso de esteroides y luego de 3 meses de ciclofosfamida continuó con azatioprina a 2 mg/kg/día. Durante la evolución se mantuvo normotensa, negativizó la proteinuria y la creatinina descendió a 0.92 mg/dl.

A los 2 meses de tratamiento el p-ANCA se había negativizado, sin embargo al año de seguimiento volvió a positivizarse. En la evolución se mantuvo con p-ANCA positivo hasta el último control en que se negativizó nuevamente. Durante el tiempo en que el p-ANCA persistió positivo no se aumentó la inmunosupresión debido a la ausencia de signos clínicos y laboratorio compatibles con reactivación de la enfermedad.

La terapia de mantenimiento se mantuvo durante dos años. Actualmente con 2 años y 6 meses de evolución se encuentra asintomática, con filtrado glomerular de 71 ml/min/1.73/m², normotensa y sin proteinuria. Recibe tratamiento conservador para insuficiencia renal crónica, enalapril a 0.2 mg/kg/día y dieta libre de gluten, hiposódica y normoproteica.

Discusión

La PAM es una vasculitis sistémica asociada a ANCA, es infrecuente en pediatría, predomina en varones y comienza comúnmente entre los 9 y 11 años⁴.

La detección de los ANCA se emplea en la evaluación diagnóstica de distintas vasculitis y glomerulonefritis. Los ANCA son autoanticuerpos específicos para proteínas de los gránulos de neutrófilos y los lisosomas de los monocitos, y están involucrados en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por inflamación de las paredes vasculares con infiltración de neutrófilos y leucocitos mononucleares. Por inmunofluorescencia se distinguen principalmente dos patrones: c-ANCA (citoplasmático) y p-ANCA (perinuclear). Los c-ANCA son específicos para una proteinasa de neutrófilos y monocitos denominada proteinasa 3 (PR3) y los p-ANCA para la mieloperoxidasa (MPO)⁴.

En la PAM los p-ANCA son positivos en un 40-80% mientras que en la enfermedad de Wegener se observa c-ANCA en un 65% y p-ANCA en un 20%⁵.

El diagnóstico de PAM se basa en la suma de manifestaciones clínicas con hallazgos de laboratorio e histopatológicos (Tabla 1)¹. En nuestra paciente el diagnóstico de PAM se apoyó en la presencia de GNRP con hematuria, proteinuria e insuficiencia renal; lesiones purpúricas, p-ANCA positivo y al hallazgo histológico de vasculitis leucocitoclástica y de glomerulonefritis necrotizante. La paciente también presentaba enfermedad celíaca, pese a que ambas patologías son autoinmunes, no encontramos en la bibliografía asociación entre las mismas.

Síntomas inespecíficos como astenia, polimialgias y pérdida de peso preceden a los síntomas propios de la enfermedad. Más del 90% de los pacientes presentan compromiso renal de grado variable y un 30-50% síndrome pulmón-riñón⁵.

La GNRP una de las formas más comunes de presentación, se caracteriza por deterioro agudo de

TABLA N° 1

Criterios diagnósticos de poliangiitis microscópica*.

1. **Síntomas**
 - (1) Glomerulonefritis rápidamente progresiva
 - (2) Hemorragia pulmonar
 - (3) Otros: púrpura, hemorragia subcutánea, hemorragia gastrointestinal, mononeuritis múltiple
 2. **Hallazgos histológicos**
 - (1) Vasculitis necrotizante de arteriolas, capilares y vénulas, e infiltrado inflamatorio perivascular
 3. **Hallazgos de laboratorio**
 - (1) p-ANCA positivo
 - (2) Proteína C reactiva positiva
 - (3) Proteinuria, hematuria, aumento de urea y de creatinina sérica
- < Diagnóstico >**
1. **Definitivo**
 - (1) Presencia de 2 o más síntomas, y hallazgos histológicos positivos
 - (2) Presencia de 2 o más síntomas, incluyendo los síntomas (1) y (2), y p-ANCA positivo
 2. **Probable**
 - (1) Presencia de 3 síntomas
 - (2) Presencia de 1 de los síntomas y de p-ANCA positivo.

* Tomado de Ozaki S. ANCA-associated Vasculitis: Diagnostic and Therapeutic Strategy. Allergy International 65:87-96. 2007.

la función renal que en el curso de días, semanas o meses, evoluciona a la insuficiencia renal terminal de no mediar un tratamiento adecuado. Histológicamente se caracteriza por proliferación de las células parietales de la cápsula de Bowman, que forman dos o más hileras que adoptan una forma de semiluna. Estos pacientes suelen presentar semilunas en más del 50% de los glomérulos y se reconocen tres estadios evolutivos de las mismas, las epiteliales, las fibroepiteliales y las fibrosas. La respuesta a la mediación es mejor si el paciente tiene predominio de semilunas epiteliales que si éstas son fibrosas, por lo que el estadio en el que se comience el tratamiento está directamente relacionado con la sobrevida renal³.

El tratamiento de la PAM se divide en 3 etapas, una fase de inducción, una de mantenimiento y el tratamiento de las recaídas⁵.

La inducción se basa en la asociación de prednisona y ciclofosfamida. La prednisona se administra a 1-2 mg/kg/día por vía oral o en casos agresivos (GNRP, hemorragia pulmonar) en forma de pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día por 3 días, seguido de prednisona a la dosis previamente mencionada. Luego de uno o dos meses la dosis de prednisona se descende gradualmente hasta ser discontinuada. Al tratamiento esteroideo se adiciona ciclofosfamida por vía oral a 2 mg/kg/día durante 3 meses^{5,6}. La administración de ciclofosfamida oral tiene la misma eficacia para inducir la remisión y se asocia a una menor tasa de recaídas en comparación a la administración en forma de pulsos⁶. Una vez finalizada la inducción se inicia la etapa de mantenimiento con esteroides a dosis bajas y luego de 3 meses de ciclofosfamida se introduce azatioprina a 2 mg/kg/día por vía oral. La duración del mantenimiento es variable, se propone una duración de entre 12 a 24 meses luego de alcanzar una remisión estable mientras que para aquellos pacientes con recaídas o ANCA positivo persistente se sugiere un mantenimiento más prolongado^{5,6}. Nuevos agentes como el micofenolato mofetil y el rituximab, están siendo estudiados para el tratamiento de distintas vasculitis sistémicas, incluyendo la PAM⁶.

En nuestra paciente, pese a que en la biopsia renal se observó un alto porcentaje de semilunas fibróticas, debido a la presencia de semilunas celulares y de marcado infiltrado inflamatorio intersticial iniciamos tratamiento con pulsos de metilprednisolona para luego continuar con prednisona, y como coadyuvante ciclofosfamida vía oral para continuar luego de 3 meses con azatioprina. Por otro lado para disminuir la progresión de la enfermedad renal se asoció al tratamiento enalapril, droga de acción renoprotectora por su capacidad

de disminuir la proteinuria así como también por su efecto antifibrótico⁷. Con este tratamiento mejoró la función renal, negativizó la proteinuria y el p-ANCA.

Una vez que el paciente entra en remisión debe ser regularmente controlado para detectar precozmente la presencia de recaídas que requieran aumento de inmunosupresión. El monitoreo del paciente se basa en la presencia de hallazgos clínicos (astenia, cefalea, mialgias, fiebre, lesiones en piel, hemoptisis) y de laboratorio. Se solicitará cada 2-3 meses eritrosedimentación, PCR, sedimento de orina (hematuria, leucocituria, cilindruuria), proteinuria y función renal y cada 6 meses ANCA⁶.

El valor de los ANCA para guiar el tratamiento es controvertido. En la mayoría de los pacientes los ANCA se negativizan durante el tratamiento, sin embargo un 25-55% de los pacientes que entran en remisión clínica persisten con ANCA positivo⁸. Sanders et al. observaron en una serie de 87 pacientes con vasculitis sistémica que aquellos con ANCA persistentemente positivo durante más de 6 meses o en los que luego de haberlo negativizado volvió a positivizarse presentaron más tasa de recaídas que aquellos que lo mantuvieron negativo⁹, por lo contrario Nowack reportó 18 pacientes en los que el seguimiento con título de ANCA no fue útil para predecir recaídas¹⁰. Pese a estos resultados contradictorios, el inicio y/o modificación del esquema inmunosupresor basado solamente en los ANCA no está recomendado⁸.

Nuestra paciente si bien negativizó el ANCA, posteriormente volvió a positivizarlo, pero debido a la ausencia de parámetros clínicos y de laboratorio compatibles con reactivación la inmunosupresión fue descendida gradualmente.

Considerando que los hallazgos de laboratorio para definir actividad son inespecíficos y/o difíciles de interpretar en muchos casos deberá recurrirse a estudios de imágenes o a biopsias tisulares para tener mayor precisión del estadio en que se encuentra el paciente⁶.

La sobrevida a 5 años del paciente con PAM es del 50-75% y la sobrevida renal es de aproximadamente un 50%⁴. Nuestra paciente consultó luego de 2 meses del comienzo del cuadro clínico y presentaba cambios fibróticos en la biopsia renal por lo que consideramos que el diagnóstico fue tardío, sin embargo el tratamiento instituido evitó la evolución inmediata a insuficiencia renal crónica terminal.

Debido a que esta patología puede producir daño renal irreversible o la muerte por hemorragia pulmonar, enfatizamos la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de la misma.

Bibliografía

- 1 Ozaki S.** ANCA-associated Vasculitis: Diagnostic and Therapeutic Strategy. *Allergology International* 65:87-96. 2007.
- 2 Delgado N, Laso M, Wainsztein RE.** Vasculitis renales. Capítulo 30, 413-419. En: *Nefrología Pediátrica*. Gordillo Paniagua G, Exeni R, De la Cruz J. Segunda Edición. Elsevier España S.A. 2003.
- 3 Dillon M.** Crescentic glomerulonephritis. Capítulo 34: 656-662. En: *Pediatric Nephrology*. Avner E, Harmon W, Niaudet P. Quinta Edición. Lippincot Williams & Wilkins. 2004.
- 4 Kohout I, Massari P.** Afectación renal en las vasculitis. Capítulo 36, 385-390. En: *Nefrología Pediátrica*. García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Ilturbe B. Segunda Edición. Grupo Aula Médica. 2006.
- 5 Jayne D.** Challenges in the management of microscopic polyangiitis: past, present and future. *Curr Opin Rheumatol* 20:3-9. 2008.
- 6 Cabral D, Morishita K.** Overview of the management of vasculitis in children. *Uptodate* versión 17.1. 2009.
- 7 Fogo, A.** Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 22:2011-22. 2007.
- 8 Besbas N, Ozaltin F, Tmaztepe K, Guzer S, Ozen S, Bakkaloglu M, Bakkaloglu A.** Successful of renal transplantation in a child with ANCA-associated microscopic polyangiitis. *Pediatr Nephrol* 18:696-699. 2003.
- 9 Sanders J, Huitma M, Kallenberg C, Stegeman C.** Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology* 45:724-729. 2006.
- 10 Nowack R, Grab I, Flores-Suarez L, Schnulle P, Yard B, van der Woude F.** ANCA titres, even of IgG subclasses, and soluble CD13 fail to predict relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 16:1631-1637. 2001.