

## POLIMORFISMO EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS VASCULITIS SISTÉMICAS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO, A PROPÓSITO DE TRES CASOS CLÍNICOS

Escudero S<sup>1</sup>, Cruz Y<sup>2</sup>, Gómez-Caballero M.E<sup>3</sup>, Salazar-Ponce R<sup>3</sup>, Villacís V<sup>3</sup>, Salazar J<sup>4</sup>, Álvarez S<sup>4</sup>, Villacís R<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Internista adscrito a la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador; <sup>2</sup>Postgradista tercer año de Medicina Interna Universidad Central del Ecuador; <sup>3</sup>Reumatóloga Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador; <sup>4</sup>Patóloga Servicio de Anatomía Patológica Hospital Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador; <sup>5</sup>Reumatólogo – Jefe de la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín, Quito – Ecuador

### RESUMEN

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 6/jun/2017

Aceptado: 12/jun/2017

On-line:

Palabras clave:

Vasculitis sistémicas, ANCA, tuberculosis, autoinmune, granulomatosis con poliangeitis

Las vasculitis sistémicas asociadas a anticuerpo anticito-plasma de neutrófilo (ANCA) representan un reto diagnóstico por la diversidad de signos y síntomas, simulando otras patologías (Ej. tuberculosis, neoplasias, etc). A continuación se presentan tres casos que debutaron con afectación de diferentes aparatos y sistemas; mediante biopsias (renal y/o cutánea) y/o pruebas inmunológicas se determinó el origen autoinmune de fondo (granulomatosis con poliangeitis).

### ABSTRACT

#### ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 6/jun/2017

Accepted: 12/jun/2017

On-line:

Keywords:

Systemic vasculitis, ANCA, tuberculosis, autoimmune, granulomatosis with polyangiitis

Systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) represent a diagnostic challenge for the diversity of signs and symptoms that mimic other diseases (eg. Tuberculosis, tumors, etc.). Here are represented three cases that debuted with involvement of different organ systems; by biopsy (renal and/or skin) and/or immunological tests the autoimmune background was determined (Granulomatosis with Polyangiitis).

### CORRESPONDENCIA

**Santiago Escudero**

Internista adscrito a la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín

julioescuderomd@gmail.com

Quito, Ecuador

### COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Escudero S, Cruz Y, Gómez-Caballero M.E, Salazar-Ponce R, Villacís V, Salazar J, Álvarez S, Villacís R. Polimorfismo en la presentación clínica de las vasculitis sistémicas asociadas a anticuerpos anticito-plasma de neutrófilo, a propósito de tres casos clínicos. *Reumatología al Día*. 2017. (12), 1; 40 - 44. Disponible en: [www.serecuador/vol12.pdf](http://www.serecuador/vol12.pdf)

### DESCRIPCIÓN

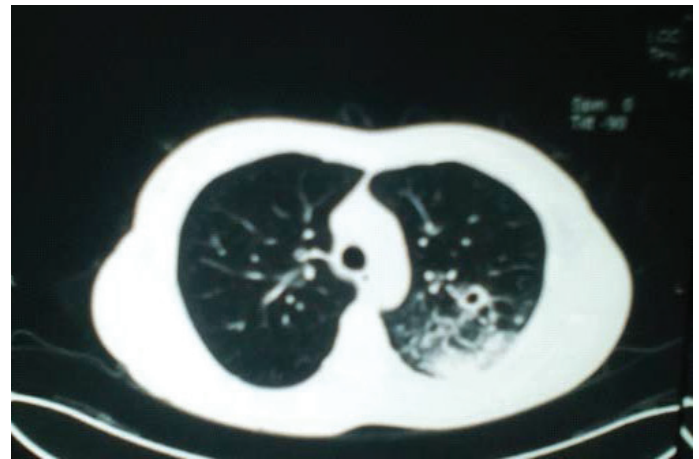
**Caso 1** Paciente masculino de 74 años de edad que acude a consulta externa por presentar alza térmica no cuantificada de siete años de evolución, acompañado de pérdida de peso (seis kilos en los últimos tres meses) y astenia marcada. Este cuadro clínico se inició luego de haber sido realizada una prostatectomía. Estos síntomas fueron inicialmente atribuidos a una infección nosocomial, sin embargo los síntomas no cedieron a antibióticos de amplio espectro. Cabe recalcar que nunca se aislaron microorganismos, además

se descartaron neoplasias por medio de endoscopias, imágenes y PET-SCAN. Al examen físico, el paciente estaba caquéctico, con lesiones cutáneas en miembros inferiores tipo livedo racemosa. Los datos analíticos y de biopsia renal fueron compatibles con vasculitis asociada a ANCA tipo granulomatosis con poliangeitis.

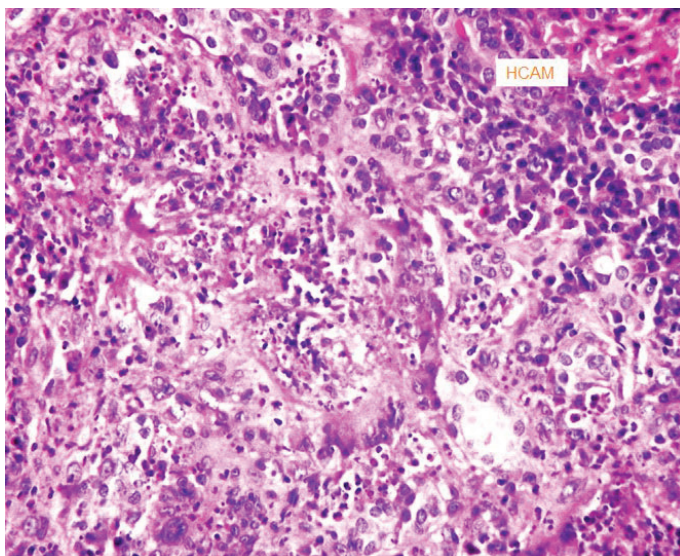
El paciente recibió tres pulsos de metilprednisolona de 500mg i.v., seguido de ciclofosfamida 750mg i.v. ajustado según función renal a una dosis cada tres semanas, en total 6 dosis, con mejoría clínica significativa (Tabla 1) (Figura 1).

**Tabla 1** Analítica Caso # 1

Creatinina	2,0 mg/dL
Tasa de filtrado glomerular MDRD	34,89 mL/min/1.73m2
Proteína en orina de 24 horas	990 mg)
ANCA-c	16,30 U/mL (límite superior 10)
Proteína C reactiva	48 mg/dL
Velocidad de sedimentación globular	40 mm/h



**Figura 2.** TAC de tórax: imagen compatible con caverna a nivel basal izquierdo y consolidado peri-lesional.



**Figura 1.** Biopsia renal: Formación granulomatosa no caseificante con células multinucleadas correspondiente a células gigantes de Langerhans. Foto cortesía: Dra. Janeth Salazar.

**Caso 2** Paciente femenina de 31 años de edad, presenta desde hace dos meses sintomatología caracterizada por tos con expectoración purulenta seguida de otalgia derecha complicada con otorrea y alza térmica no cuantificada, diaforesis de predominio nocturno y pérdida de peso aproximadamente de ocho kilos desde su debut inicial. El cuadro clínico no cedió a antibióticos de amplio espectro y en la tomografía pulmonar se evidenció lesión tipo cavernomatosa basal izquierda (Figura 2) con sospecha de tuberculosis, sin ceder a tratamiento antifímico luego de 21 días. La imagen 2 muestra la Tomografía computarizada (TC) de tórax del paciente compatible con caverna basal izquierda. Luego del tratamiento antifímico persistió el cuadro clínico añadiéndose epiescleritis bilateral, hematuria y proteinuria. En la biopsia renal se observó: colapso de las luces capilares, esclerosis segmentaria y podocitos hipertróficos.

La paciente fue diagnosticada como vasculitis asociada a ANCA tipo granulomatosis con poliangeítis (Tabla 2). Recibió tres pulsos de metilprednisolona, 1 gramo i.v. seguido de ciclofosfamida 1g i.v. Una dosis cada tres semanas, siendo en total seis dosis, con mejoría clínica significativa.

**Tabla 2** Analítica Caso # 2

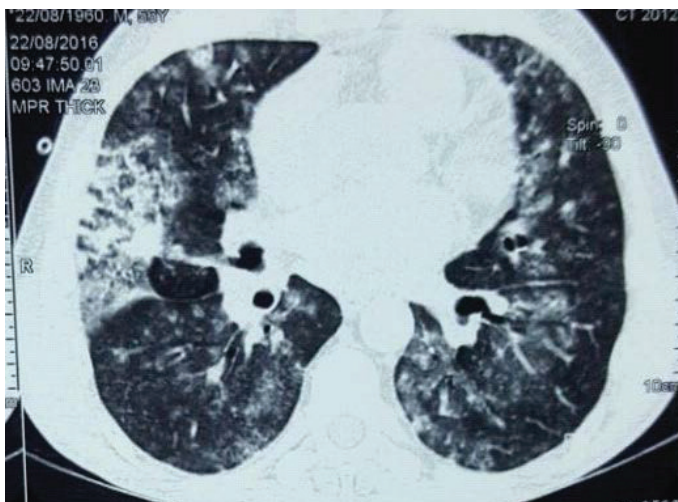
Proteína en orina de horas	990 mg (Normal <140mg/24 horas)
ANCA-c	>100 U/mL (límite superior a 10)
Proteína C reactiva	60 mg/dL (0 – 0.8)

**Caso 3** Paciente masculino de 56 años de edad presentó desde hace 1 un año de deterioro progresivo de la función renal que requirió terapia de sustitución renal (hemodiálisis trisemanal). Durante este periodo presentó cuatro episodios de tos no productiva con evidencia de nódulo pulmonar basal derecho de 14 mm en tomografía simple y contrastada. Súbitamente manifestó síntomas de ortopnea acompañado de hemoptisis franca, signos de insuficiencia respiratoria aguda (disnea, taquipnea, desaturación, uso de músculos accesorios) y compromiso hemodinámico (choque), que ameritó orointubación. Se encontraron imágenes tomográficas pulmonares características en árbol en brote, con zonas de vidrio deslustrado apical, atelectasia de lóbulo medio, bronquiectasias saculares e infiltrado alveolar bilateral difuso (Figura 3). En la biopsia del nódulo pulmonar: se observó lesiones granulomatosas no caseificantes rodeados de tejido pulmonar normal (Figura 4). El paciente fue diagnosticado como vasculitis asociada a ANCA (Tabla 3) tipo granulomatosis con poliangeítis. Recibió tres de pulsos

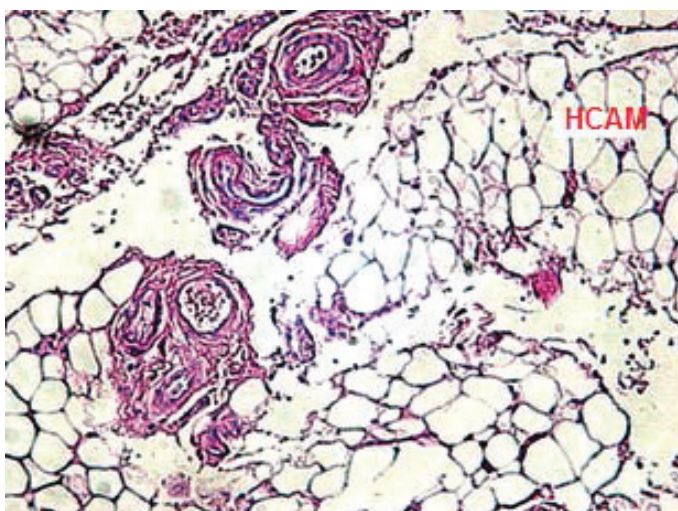
de metilprednisolona un gramo i.v., con mejoría significativa superando la falla respiratoria y el estado de choque. Posteriormente una dosis de ciclofosfamida 500mg i.v. fue administrado, ajustado a función renal y en planificación de dosis subsecuentes.

**Tabla 3** Analítica Caso # 3

Proteína C reactiva	80 mg/dL (0 – 0.8)
ANCA-c	99.3 U/mL (límite superior a 10)



**Figura 3.** TAC tórax: consolidado basal derecho, afectación del intersticio con infiltrado de tipo nodular difuso, aparenta 'árbol en brote', con zonas de vidrio deslustrado



**Figura 4.** TAC Biopsia pulmonar del paciente se observa dos lesiones granulomatosas no caseificantes rodeados de tejido pulmonar normal. Foto cortesía: Dra. Salomé Álvarez.

## DISCUSIÓN

Las vasculitis representan un reto diagnóstico debido a la heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas, el retraso en su identificación con lleva mayor riesgo

de complicaciones desde afectación de órgano diana (riñón) hasta compromiso vital. La sospecha clínica de vasculitis es el primer paso fundamental para iniciar su investigación, a pesar que desde 1990 se han realizado varias reuniones de carácter científico para intentar homogenizar los diferentes tipos de vasculitis, la última reunión llevada a cabo en la Universidad de Chapel-Hill en Carolina del Norte el año 2012<sup>1</sup>, dió como resultado la agrupación de los diferentes tipos de vasculitis de acuerdo a etiología, patogénesis, histopatología, manifestaciones clínicas y presencia o ausencia de anticuerpos anticito-plasma de neutrófilo (ANCA) (tabla 4), dicha clasificación tiene fines de clasificación para realizar trabajos de investigación para que los pacientes incluidos sean lo más homogéneos posibles mas no tiene finalidad diagnóstica.

El espectro de síntomas y signos asociados a vasculitis pueden presentarse como síntomas inespecíficos así como afectación de un órgano específico (Tabla 5) y durante su abordaje integral pueden aparecer hallazgos analíticos que apoyan al diagnóstico definitivo para su posterior manejo<sup>2</sup>.

Dentro de la evaluación diagnóstica se debe tomar en consideración un análisis completo que incluya: a) Perfil hematológico: biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular; b) Bioquímica: urea, creatinina, perfil hepático, proteína C reactiva; c) Inmunología: ANCA, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide, complemento (C3 y C4), anticuerpos anticardiolipina, crioglobulinas; d) Microbiología: serología para virus Hepatitis B y Hepatitis C, VIH, análisis y cultivo de orina, considerar pruebas para tuberculosis, como PPD, cuantiferon alfa; e) Imagenología: radiografía de tórax y TC de tórax.

La utilidad de los ANCA en las vasculitis de pequeño vaso (granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica) toma importancia cuando se la realiza con técnicas de laboratorio adecuadas (Inmunofluorescencia indirecta - IFI y/o ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas - ELISA) donde se puede determinar en el primer caso dos tipos de patrones por inmunofluorescencia indirecta: 1. Citoplasmático: principalmente por anticuerpos contra proteinasa 3 (PR3) y 2. Perinuclear: anticuerpos contra mieloperoxidasa (MPO). En una revisión de la literatura<sup>3</sup>, se indica que la determinación de estos anticuerpos por ambas técnicas (IFI + ELISA) determinan una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo de 92%, 99%, 73% y 98% respectivamente. Además hace énfasis que una probabilidad post-test positiva cercana al 98% se puede obtener cuando se



solicitan dichos anticuerpos basados en una adecuada historia clínica con alta sospecha de vasculitis.

Siempre tener presente las entidades que por sus características clínicas pueden simular vasculitis o generar vasculitis secundarias, incluso obteniéndose ANCA falso positivo como por ejemplo: procesos infecciosos (ej. tuberculosis, endocarditis infecciosa subaguda, otros), procesos autoinmunes (ej. Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Felty, otros), desórdenes gastrointestinales (ej. enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, hepatitis autoinmune, otros), drogas (ej. cocaína, propiltiouracilo, hidralazina), neoplasias (ej. mieloides, linfoides, otros).

**CONCLUSIONES**

Las vasculitis de pequeños vasos asociados a ANCA presentan un reto diagnóstico incluso para reumatólogos experimentados debido a la variedad de síntomas y signos con los que pueden debutar, haciendo de suma importancia un adecuado abordaje tanto semiológico y analítico, además de tomar en cuenta los diagnósticos diferenciales acorde a la edad del paciente y los órganos o sistemas afectados. El hallazgo de mayor relevancia en el abordaje diagnóstico de este tipo de pacientes es el resultado histopatológico ya sea pulmonar, renal, cutáneo o de nervio sural, que nos permitirá decidir adecuadamente el tratamiento a instaurar. A pesar que la determinación de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo no está considerada como requisito específico para el diagnóstico de estas enfermedades, su evaluación racional y enfocada de acuerdo a la sospecha diagnóstica es de gran valor para fines de clasificación.

Se debe tomar en consideración el descarte de enfermedades infecciosas entre ellas tuberculosis pulmonar porque puede presentarse con signos y síntomas semejantes además de lesiones pulmonares a nivel radiográfico (cavernas, consolidaciones, bronquiectasias) que pueden generar elecciones de tratamiento erróneas.

**Tabla 4.** Nomenclatura de Vasculitis Consenso de Chapel-Hill 2012

Vasculitis de gran vaso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteritis de Takayasu</li> <li>• Arteritis de células gigantes</li> </ul>
Vasculitis de mediano vaso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyarteritis nodosa</li> <li>• Enfermedad de Kawasaki</li> </ul>
Vasculitis de pequeño Vaso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculitis asociadas a ANCA</li> <li>• Poliangeitis microscópica</li> <li>• Granulomatosis con polyangeitis</li> <li>• granulomatosis con poliangeitis eosinofílica</li> <li>• Vasculitis asociado a Inmuno-complejos</li> <li>• Anti-glomerular-basement-membrane disease</li> <li>• Vasculitis crioglobulinémica</li> <li>• Vasculitis por IgA</li> <li>• Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)</li> </ul>
Vasculitis de vaso tamaño variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Behçet</li> <li>• Síndrome de Cogan</li> </ul>
Vasculitis de órgano único	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angeitis leucocitoclástica cutánea</li> <li>• Arteritis cutánea</li> <li>• Vasculitis primaria del sistema nervioso central</li> <li>• Aortitis aislada</li> </ul>
Vasculitis asociada a enfermedad sistémica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculitis por lupus</li> <li>• Vasculitis reumatoide</li> <li>• Vasculitis por sarcoidosis</li> <li>• Otros</li> </ul>
Vasculitis asociada a probable etiología	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculitis crioglobulinémica asociada a virus Hepatitis C</li> <li>• Vasculitis asociada a virus Hepatitis B</li> <li>• Aortitis asociada a Syphilis</li> <li>• Vasculitis por inmuno-complejos asociada a drogas</li> <li>• Vasculitis asociada a ANCA debido a drogas</li> <li>• Vasculitis asociadas a cáncer</li> <li>• Otras</li> </ul>

Tomado y adaptado de: Jennette, J. C. et al. Arthritis Rheum. 65, 1–11 (2013).

Tabla 5 Síntomas y signos en vasculitis

Síntomas constitucionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre / febrícula</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Poliartralgia</li> <li>• Polimialgia</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Dolor columna cervical</li> <li>• Malestar</li> <li>• Fatiga</li> <li>• Poliartritis</li> </ul>
Síntomas en órganos específicos	
Oído Nariz y garganta	Costras nasales, epistaxis, sinusitis, dolor nasal, sordera, voz ronca
Tórax	Tos, sibilancias, hemoptisis, disnea, neumonía "Resistente a Antibióticos"
Ojo	Dolor, ojo rojo, pérdida agudeza visual
Tracto Gastrointestinal	Dolor abdominal
Riñones	Orina oscura o hematuria visible, hematuria asintomática y proteinuria
Sistema Nervioso	Parestesias, entumecimiento, debilidad
Piel	Púrpura palpable, urticaria

Tomado y adaptado: David J. Best Pract Res Clin Rheum.; 23: 445–453 (2009).

#### BIBLIOGRAFÍA

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. *Reumatol.* 2012;20(4):5–15.
2. Rona M Smith\* RBJ and DRJ. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Int J Infect Dis.* 2012;16:e53.
3. Luxton G, Langham R. ANCA serology in the diagnosis and management of ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrology.* 2008;13(SUPPL. 2):17–23.