

## REPORTE DE CASO CLÍNICO

# Vasculitis asociada a Anti-PR3-ANCA con glomerulonefritis (crescética) rápidamente progresiva: Reporte de caso

Nayelhi Vanessa Mora Ponce,<sup>1</sup> Gonzalo Andre Banchón Macias,<sup>1</sup> Rafael Ignacio López Martínez,<sup>2</sup> José Maximiliano Martínez Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup>Hospital de Especialidades Alfredo Paulson. Guayaquil, Ecuador.

**Anti-PR3-ANCA associated vasculitis with rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis: Case report**

### PALABRAS CLAVE

*Anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos, Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, Granulomatosis con poliangeítis, Glomerulonefritis*

### KEYWORDS

*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, Granulomatosis with Polyangiitis, Glomerulonephritis*

### CORRESPONDENCIA

Nayelhi Vanessa Mora Ponce  
Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Av. Pdte. Carlos Julio Arosemena Tola, Guayaquil 090615, Ecuador.  
dranayelhimora@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0008-3722-6560>

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

## RESUMEN

Se describe un reporte de caso de un paciente masculino de 61 años que acude a emergencia por presentar cuadro clínico de una semana de evolución caracterizada por disnea de mínimos esfuerzos, disfonía, dolor precordial, y fatiga, acompañado de pérdida de peso. En la analítica de laboratorio destaca: anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis, creatinina de 10.1mg/dL, PCR elevada, proteinuria con hematuria y Anti-PR3-ANCA positivo. Biopsia renal revela glomerulonefritis proliferativa extracapilar pauci-inmune (“crescética”), etiquetando el diagnóstico como vasculitis asociada a ANCA con glomerulonefritis rápidamente progresiva. Se maneja inducción y mantenimiento con rituximab y esteroides en pulsos.

## ABSTRACT

This is a case report of a 61-year-old male patient who came to the emergency room with one week of dyspnea on minimal exertion, dysphonia, chest pain, and fatigue, accompanied by weight loss in the last 3 months. Laboratory tests showed normocytic normochromic anemia, leukocytosis with neutrophilia, thrombocytosis, creatinine of 10.1 mg/dL, high CRP, proteinuria, and hematuria. Renal biopsy reveals pauci-immune (“crescentic”) extracapillary proliferative glomerulonephritis, labeling the diagnosis as Anti-PR3-ANCA-associated vasculitis with rapidly progressive glomerulonephritis. Induction and maintenance therapy are managed with intravenous rituximab and corticosteroids.

## INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangitis (GPA) es una enfermedad autoinmune sistémica que pertenece a las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA). Estas son vasculitis necrotizantes y afectan predominantemente a los vasos de pequeño calibre, pudiendo causar daño de carácter inflamatorio y granulomatoso, a nivel pulmonar, renal, cutáneo y nervioso.<sup>1,2</sup> El compromiso renal en forma de glomerulonefritis (GN) es común en adultos mayores de 50 años.<sup>3</sup>

Las VAA son consideradas enfermedades relativamente raras, con una prevalencia estimada de 200 a 400 de casos por millón de habitantes y con un predominio en adultos mayores.<sup>1</sup> Comparado con la población general, las tasas de mortalidad son de 2 a 3 veces superiores; aún se consideran una de las enfermedades autoinmunes con mayor curso potencialmente letal a pesar de los avances terapéuticos de las últimas décadas.<sup>2</sup>

Este reporte describe el abordaje de un paciente con GPA asociado a glomerulonefritis rápidamente progresiva y su posterior mejoría clínica ligada a la terapéutica instaurada. El objetivo de los autores radica en despertar alarma en el personal de salud sobre esta enfermedad poco frecuente y así no demorar su diagnóstico y manejo oportuno. La redacción se rige a las normativas CARE para la elaboración de reportes de casos.<sup>4</sup>

## CASO CLÍNICO

Masculino de 61 años con antecedente patológico personal de anemia crónica sin causa filiada y sin antecedentes patológicos familiares de importancia.

Acude por recomendación de nefrólogo externo al departamento de emergencia por presentar cuadro clínico de una semana de evolución caracterizado por disnea de mínimos esfuerzos, disfonía, dolor precordial, fatiga, hiporexia y pérdida de peso (10kg en los últimos 3 meses).

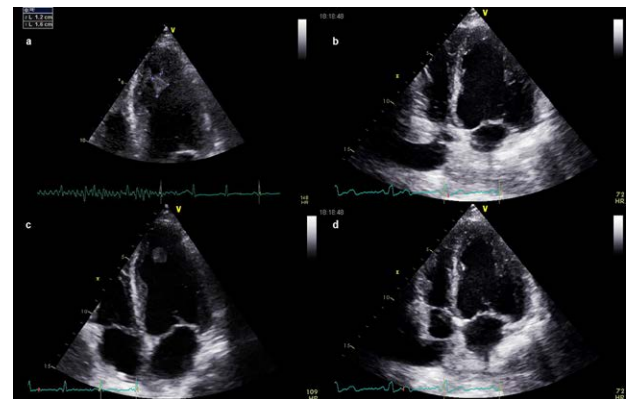
Refiere que su médico de cabecera le indica consultar con nefrólogo, quien ante sospecha de lesión renal

aguda de causa autoinmune inicia tratamiento con ciclofosfamida (1g) y metilprednisolona endovenosa (3g), y le realiza biopsia renal previo ingreso.

Al examen físico se registra: tensión arterial 163/89mmHg, frecuencia respiratoria de 29 respiraciones/min, saturación de oxígeno 99%, y temperatura 35.4°C. En la inspección presenta palidez de piel y mucosas. A la auscultación se aprecia disminución del murmullo vesicular en base pulmonar derecha.

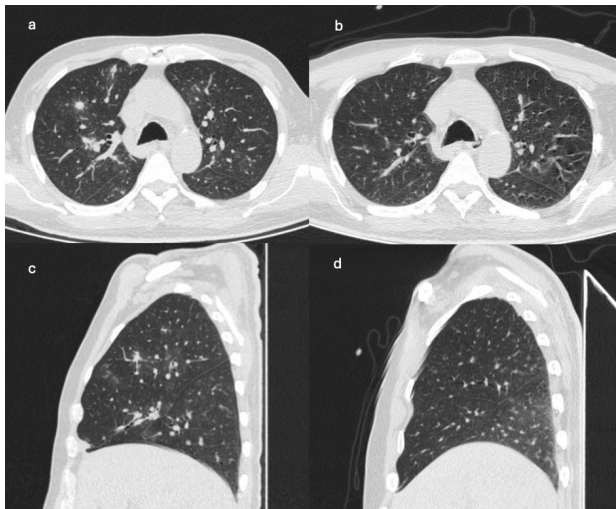
La analítica de laboratorio demuestra anemia normocítica normocrómica (Hb 6.6g/dL, VCM 82.9fl, CHCM 34.2g/dL), leucocitosis (17,480uL) con neutrofilia (14,780uL), trombocitosis (603,000uL), creatinina (10.1mg/dL), urea (267mg/dL), PCR (231mg/L), ferritina (3767ng/mL), proteinuria (150mg/dL), hematuria (409u/campo en orina), y creatinina en orina de 24 horas (33.1mg/dL).

En la valoración cardiológica, se realiza electrocardiograma y curva de troponina T, las cuales no revelan alteraciones iniciales. El ecocardiograma identifica un trombo en región apical del ventrículo izquierdo con un diámetro 1.2cm x 1.6cm (Figura 1).



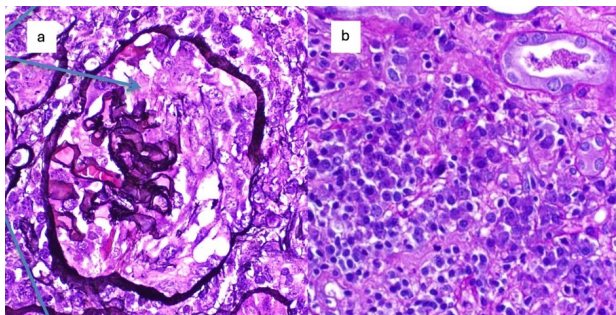
**Figura 1. Ecocardiograma.** a, c) Realizado al ingreso del paciente al hospital, se encuentra la presencia de trombo en ápex que mide 10mm x 10 mm. b, d) Realizado a los 23 días del primer ecocardiograma, no se observa trombo intracavitario.

La tomografía de tórax presenta imágenes nodulares irregulares en lóbulo superior derecho que miden 8mm x 7mm y atelectasia subsegmentaria en el lóbulo medio (Figura 2).



**Figura 2. Tomografía de tórax en corte axial y sagital.** a) Corte axial, realizado al ingreso del paciente al hospital. Se aprecia en el segmento anterior de lóbulo superior derecho imagen nodular de morfología irregular, de márgenes mal definidos, distorsiona el tejido adyacente, mide 8mm x 7mm. Atelectasia subsegmentaria en el segmento anterior del lóbulo medio. b) Corte axial, realizado a los 25 días de la primera tomografía, no se observan lesiones activas en campos pulmonares. c) Corte sagital, realizado al ingreso del paciente al hospital, se aprecia en el segmento anterior de lóbulo superior derecho imagen nodular de morfología irregular, de márgenes mal definidos, distorsiona el tejido adyacente, mide 8mm x 7mm. d) Corte sagital, realizado a los 25 días de la primera tomografía, no se observan lesiones activas en campos pulmonares.

Durante estancia hospitalaria, se indica hemodiálisis y se recibe histopatología de biopsia renal que revela glomerulonefritis proliferativa extracapilar pauci-inmune (“crescéntica”) y nefritis túbulo-intersticial con predominio de células plasmáticas (Figura 3).



**Figura 3. Biopsia de riñón.** Corte histopatológico de tejido renal teñidos con HE, PAS, tricrómico de Masson y metenamina de plata de Jones que revela: a) Glomerulonefritis proliferativa extracapilar pauci-inmune (“crescéntica”). Se observa proliferación fibrosa extracapilar (flecha azul); b). Nefritis tubulointersticial rica en células plasmáticas.

El perfil inmunológico muestra: ANA (negativo); Anti-DNA (negativo); C3 y C4 en rangos normales; Anti-Ro, Anti-La, Anti-Sm, y Anti-U1nRNP (nega-

tivos); Anti-MPO-ANCA (3.03, negativo); Anti-PR3-ANCA (191.36, positivo fuerte).

Se establece diagnóstico de vasculitis asociada a Anti-PR3-ANCA con Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Debido a problemas de cobertura de salud, el paciente pide alta voluntaria, por lo que se indica prednisona 30mg vía oral al día y control ambulatorio para definir conducta terapéutica. A los pocos días, al solucionarse estas limitaciones, se decide reingreso, donde recibe rituximab (2g) como tratamiento de inducción y se define pauta de mantenimiento con este mismo fármaco cada 6 meses.

Dos semanas después, all monitorear niveles de PCR (16.8mg/L), Cr (3.79mg/dL), urea sérica (146mg/dL) y Anti-PR3-ANCA (122.42, positivo fuerte), se evidencia notable descenso comparado con el ingreso. Asimismo se evidencia involución de nódulos pulmonares en la TC de tórax (Figura 2) y ausencia de trombo en ecocardiograma de control (Figura 1).

En la actualidad el paciente se encuentra estable, sin requerimiento dialítico, en seguimiento ambulatorio por reumatología cumpliendo tratamiento con prednisona 20mg QD, MMF 500mg BID y ácido fólico 5mg QD.

## DISCUSIÓN

Las VAA históricamente se han dividido en tres fenotipos: GPA, poliangiitis microscópica (PAM) y granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (GEPa).<sup>5</sup> En la actualidad, por propósitos de investigación, se los estratifica según el subtipo ANCA identificado: vasculitis asociadas a Anti-MPO-ANCA y Anti-PR3-ANCA. Aquella subdivisión resulta más relevante para predecir curso natural de la enfermedad, respuesta a biológicos, y comorbilidades.<sup>2</sup>

Estas vasculitis aún no tienen criterios de diagnósticos, por ende, el médico internista debe dirigir la sospecha diagnóstica integrando las manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio e histopatología, en el caso de estar disponible.<sup>5</sup> Adicionalmente es imprescindible que la valoración inicial descarte enfermedades comunes y enfermedades que asemejan a las vasculitis.<sup>6</sup>

La analítica de laboratorio inicial revela que padece de

un proceso inflamatorio con severa afectación renal. Ante la disnea y dolor precordial en contexto de un adulto mayor masculino, el electrocardiograma y troponinas permitieron descartar afectación cardíaca isquémica o de ritmo. La tomografía de tórax descartó la presencia de derrame pleural o edema agudo de pulmón. La presencia de un trombo en cavidad del ventrículo izquierdo no asociada a trombosis venosa profunda, más la ausencia de estasis circulatoria, orienta el diagnóstico diferencial a una patología que afecte la integridad del endotelio vascular como lo son vasculitis de pequeños vasos.

Entre las varias propuestas de criterios de clasificación hechas para guiar el diagnóstico de VAA, la más reciente fue publicada por el ACR/EULAR en el 2022. Este caso denota la presencia de cuatro criterios incluyendo disfonía, positividad para Anti-PR3-ANCA, nódulos y áreas con patrón intersticial pulmonar, acumulando un puntaje de +10 para GPA y +5 para PAM, sugiriendo que el paciente presenta un fenotipo de GPA.<sup>7</sup>

El manejo actual de la GPA generalmente consta de un esquema de inducción intenso de inmunoterapia (ciclofosfamida o rituximab) asociado a pulsos de esteroides, seguido de un régimen de mantenimiento.<sup>8</sup> El diagnóstico temprano, especialmente con la estandarización de detección de anticuerpos, ha sido pilar fundamental para mejorar el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes. Las VAA que no se detectan a tiempo y no reciben inmunoterapia adecuada son universalmente fatales.<sup>2</sup> Ahora se puede inducir la remisión en el 75% de los casos en los primeros 3 meses, y hasta en 90% a los 6 meses de tratamiento.<sup>3</sup> Se prefiere el uso de terapias dirigidas al CD20, como el rituximab, y terapias CART dirigidas al CD19, que aún están en estudio. Incluso, evidencia reciente muestra que el uso de rituximab en pacientes con vasculitis asociadas a anti-PR3-ANCA es superior para inducir remisión y mantenerla.<sup>2,9,10</sup>

El paciente inició su esquema de inducción con ciclofosfamida y metilprednisolona previo al ingreso. Según la literatura, los pulsos de corticoides pueden ser administrados previo al diagnóstico definitivo de una VAA en presencia de una alta sospecha y en espera de resultados de patología con la finalidad de prevenir deterioro pronóstico subsecuente.<sup>5</sup>

Aún así, la dosis acumulada de corticoides en el manejo de las VAA sigue estando ligada a efectos adversos serios. En la actualidad, existen opciones que podrían mini-

mizar su uso. El avacopan, un inhibidor del receptor del C5a, es una de estas. El ensayo ADVOCATE demostró que los pacientes en terapia de mantenimiento que recibieron avacopan lograron reducir significativamente la dosis de esteroides, obtuvieron una mayor recuperación del filtrado glomerular renal, y presentaron una menor tasa de infecciones. La FDA de Estados Unidos la aprobó para su uso como terapia adyuntiva para lograr la remisión, con potencial de desplazar el uso de corticoides en VAA en el futuro.<sup>2,11</sup>

Posteriormente, siguiendo las recomendaciones actuales, se indicó el esquema de inducción y mantenimiento con rituximab, con el cual se logra evidente mejoría en parámetros analíticos de laboratorio. La decisión de usar rituximab como mantenimiento se considera apropiada. En el ensayo MAINRITSAN1, una población de 115 pacientes con GPA, PAM, o VAA con compromiso renal de reciente diagnóstico, se evidenció una reducción significativa de recaídas graves entre el grupo tratado con rituximab comparado con el grupo que utilizó azatioprina posterior a la inducción con ciclofosfamida y esteroides.<sup>9</sup> Sin duda, redirigir el esquema de inducción y mantenimiento a rituximab fue un factor determinante en la mejoría del caso.

## CONCLUSIONES

Las VAA son enfermedades vasculares necrotizantes que afectan a vasos de calibre pequeño. Fenotípicamente se dividen en GPA, PAM y GEPA, y según el subtipo ANCA, como vasculitis asociadas a Anti-MPO-ANCA y vasculitis asociadas a Anti-PR3-ANCA. Actualmente el uso de biológicos dirigidos al CD20 de las células B, han mostrado eficacia y mayor tiempo de remisión comparados con otras terapias para vasculitis asociada a Anti-PR3-ANCA. Determinar el subtipo ANCA resulta más relevante, en especial para propósitos de investigación, para predecir el curso natural de la enfermedad y respuesta a biológicos.

## REFERENCIAS

1. Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, et al. ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *J Clin Med*. 2021 Apr 1;10(7):1446. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10071446>
2. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, et al. Diagnosis and management of ANCA-

- associated vasculitis. *The Lancet*. 2024 Feb 17;403(10427):683–98. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01736-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01736-1)
3. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017 Oct 6;12(10):1680–91. Disponible en: <https://doi.org/10.2215/CJN.02500317>
  4. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol*. 2017 Sep;89:218–35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>
  5. Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, et al. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. *Rheumatology*. 2023 May 2;62(5):1787–803. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac623>
  6. Zarka F, Veillette C, Makhzoum JP. A Review of Primary Vasculitis Mimickers Based on the Chapel Hill Consensus Classification. *Int J Rheumatol*. 2020 Feb 18;2020:8392542. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/8392542>
  7. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar 1;81(3):315–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221795>
  8. Lin CY, Chen HA, Chang TW, et al. Time-dependent risk of mortality and end-stage kidney disease among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Front Med [Internet]*. 2022 Aug 10 [cited 2024 May 23];9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.817204>
  9. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1771–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231>
  10. Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 4;173(3):179–87. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/M19-3827>
  11. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599–609. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023386>