

## Vasculitis inusual asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Unusual vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies

Diego Fernando García Bohorquez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5247-2208>

Javier Enrique Fajardo Rivero<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1124-1761>

<sup>1</sup>Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

<sup>2</sup>Grupo de Investigación MEDITA. Bucaramanga, Colombia.

\*Autor para la correspondencia. [difer\\_ferjo@hotmail.com](mailto:difer_ferjo@hotmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** Las vasculitis asociadas a autoanticuerpos citoplasmáticos de neutrófilos son afecciones infrecuentes con una incidencia reportada de 46 a 184 casos por millón de personas y aparecen, generalmente, en edades tardías de la vida.

**Objetivo:** Describir los hallazgos de una paciente en la que se diagnosticó vasculitis pauciinmune tipo poliangeítis microscópica tardíamente.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de una paciente de 60 años con antecedente de enfermedad renal crónica y compromiso respiratorio manifestado por disnea, tos productiva, malestar general y fiebre. En las imágenes se evidenció bronquiectasias y en los exámenes de laboratorio factor reumatoideo alto, autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares positivos, anticuerpos antinucleares negativos y hemosiderófagos en el lavado broncoalveolar. Se instauró manejo con corticoides sistémicos con franca mejoría clínica. Sin embargo, una malformación arteriovenosa que originó una hemorragia en la fosa posterior, le ocasionó la muerte.

**Conclusiones:** El diagnóstico de las vasculitis es complejo y depende en gran medida del criterio clínico, por lo que el médico debe estar presto a la interpretación de las manifestaciones clínicas y de los hallazgos paraclínicos.

**Palabras clave:** vasculitis; hemoptisis; consolidación multilobar; nefropatía.

### ABSTRACT

**Introduction:** Vasculitis associated with neutrophil cytoplasmic autoantibodies are infrequent conditions with a reported incidence of 46 to 184 cases per million people and it generally appears late in life.

**Objective:** To describe the findings of a patient in whom microscopic polyangiitis-type pauciimmune vasculitis was late diagnosed.

**Clinical case report:** We report a case of a 60-year-old patient with history of chronic kidney disease and respiratory compromise exhibited by dyspnea, productive cough, general malaise and fever. The images showed bronchiectasis and laboratory tests revealed high rheumatoid factor, positive perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, negative antinuclear antibodies, and bronchoalveolar lavage exposed hemosiderophages. Management with systemic corticosteroids was established with clear clinical improvement. However, an arteriovenous malformation that caused a hemorrhage in the posterior fossa caused his death.

**Conclusions:** The diagnosis of vasculitis is complex and depends largely on clinical criteria, so physicians must be ready to interpret the clinical manifestations and paraclinical findings.

**Keywords:** vasculitis; hemoptysis; multilobar consolidation; nephropathy.

Recibido: 10/07/2020

Aprobado: 07/09/2020

## Introducción

La vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (VAA) son procesos inflamatorios de los vasos de mediano y pequeño calibre que afectan diversos órganos y sistemas. La asociación entre anticuerpos citoplasmáticos de neutrófilos (ANCA) y vasculitis se reportó por primera vez en 1982, con la descripción de 8 pacientes con glomerulonefritis necrotizante segmentaria en los que se encontraron ANCA elevados.

La Conferencia de Consenso de Chapel Hill en 2012 definió la vasculitis asociada a ANCA como poliangeítis granulomatosa (PG) (antes conocida como granulomatosis de Wegener), poliangeítis microscópica (PM) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) (antes conocida como Síndrome de Churg-Strauss). La PG es una vasculitis de mediano vaso con presencia de granulomas necrosantes, puede cursar con o sin afectación renal. Por el contrario, la PM es una vasculitis de pequeño vaso, en la cual siempre existe compromiso renal y, por último, la GEPA se asocia a eosinofilia y asma.<sup>(1,2,3)</sup>

La incidencia de las VAA es de 46 a 184 casos por millón de personas. La incidencia de la PG es de 2,1 a 14,4 casos por millón, la de PM es de 2,4 a 10,1 casos por millón y la de la GEPA es de 0,5 a 3,7 casos por millón. Son más frecuentes en hombres, en edades entre 55 y 65 años. En menores de 18 años, las vasculitis sistémicas corresponden del 2 % al 10 % de las enfermedades reumatológicas de este grupo de edad, las VAA más raras son las vasculitis por IgA y la enfermedad de Kawasaki. *Iudici* y otros<sup>(4)</sup> reportaron que, a diferencia de los adultos, la incidencia en niños o adolescentes se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.<sup>(2,3,4,5)</sup>

El espectro clínico de las VAA es amplio y, por lo tanto, la presentación puede ser muy variada. Abarca desde formas limitadas con solo compromiso cutáneo hasta una enfermedad multisistémica fulminante. Los síntomas más frecuentes son la tos, disnea, dolor pleural, hemoptisis, fiebre, anorexia, adinamia, pérdida de peso, mialgias y artralgias. A nivel sistémico se han descrito afectaciones renales, del sistema respiratorio superior e inferior, oculares, cardíacas, del sistema nervioso, del tracto gastro intestinal, del tracto genitourinario, de las glándulas parotídeas, de la glándula tiroides, del hígado y la mama. También se presenta una alta incidencia de trombosis venosa y de embolismo pulmonar.<sup>(2,3)</sup>

En el caso reportado se destaca la afectación multisistémica dada por la presencia de una enfermedad intersticial pulmonar difusa fibrosante con hemosiderosis aunado a una falla renal de causa no clara, lo que fue el punto de partida para el diagnóstico.

## Caso clínico

Paciente femenina de 60 años de edad de profesión agricultora, raza mestiza. Asistió a cita de neumología, por presentar 10 días de disnea a pequeños esfuerzos, tos productiva, las cuales describe de color “chocolate”, malestar general y fiebre no cuantificada de patrón intermitente durante el día.

Entre sus antecedentes patológicos personales refiere síntomas respiratorios desde la infancia, diagnóstico de asma tratada con esteroides inhalados y orales de manera irregular, exposición crónica a biomasa, insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 60 %, enfermedad renal crónica estadio V sin manejo terapéutico, dolor articular crónico de pequeñas articulaciones e hipertensión arterial. El tratamiento no fue recordado por la paciente al momento del interrogatorio.

Además, manifestó 10 años de episodios de astenia, adinamia, tos con expectoraciones amarillentas, dolor torácico y edema de miembros inferiores. La frecuencia de presentación fue aumentando, progresivamente, hasta llegar a tener entre 3 y 4 episodios anuales con los síntomas descritos. También refirió la pérdida de, aproximadamente, 10 kg en los 6 meses antes de la consulta.

Al examen físico se encontró con palidez flavínica y biotipo morfológico brevilineo. Se constató un peso de 68 kg con índice de masa corporal de 28,3 kg/m<sup>2</sup>, presión arterial de 150/72 mmHg, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno 95 % sin O<sub>2</sub> suplementario. Escleras ictéricas, conjuntivas hipocoloreadas y telangiectasias en región infralingual. El tórax se encontraba simétrico, expansible, con ruidos respiratorios disminuidos de forma generalizada predominante en bases pulmonares y con estertores finos en campo pulmonar derecho. Al examen abdominal sin hepatomegalia o esplenomegalia ni irritación peritoneal. En las extremidades superiores presentó esclerodactilia y lesión

hemática en el lecho ungueal del metacarpo. Neurológicamente, la paciente se encontró orientada, sin déficit motor o sensitivo.

En relación con lo reportado por la paciente y lo encontrado al examen físico se consideró que cursaba con un proceso infeccioso respiratorio por lo que se decidió hospitalizar. Se le realizó una serie de complementarios de laboratorio clínico en los que se reportó: cuadro hemático con leucocitosis (16360/uL), neutrofilia (13,40 mL/mm<sup>3</sup>), velocidad de sedimentación globular elevada (140 mm/hora) y proteína C reactiva elevada (49,2 mg/L).

Exámenes imagenológicos: la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax mostró segmentos anteriores de los lóbulos superiores con imágenes quísticas subpleurales compatibles con bulas y focos de reticulación incipientes, además de focos de afectación alveolo intersticial periféricos (patrón en vidrio esmerilado). En el segmento posterior del lóbulo derecho se identificaron algunos nódulos en patrón de árbol en gemación. Además, se apreció un parche de consolidación pseudocavitada en el segmento superior del lóbulo inferior izquierdo (Fig.).

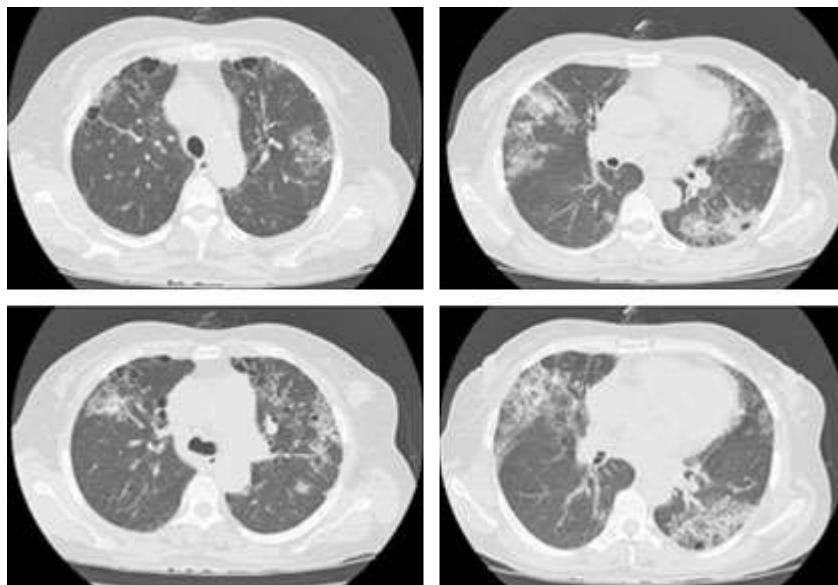


Fig. - Tomografía computarizada de tórax con presencia de quistes subpleurales y afectación alveolo intersticial apical y central.

Por la presencia de consolidación en las imágenes torácicas con compromiso multilobar sumado a los síntomas y al resultado de los paraclínicos, se pensó en una neumonía adquirida en la comunidad. Se inició manejo farmacológico con antibiótico, el cual se estableció, empíricamente, con base a la epidemiología local. La respuesta clínica y paraclínica fue adecuada.

Por otro lado, por su antecedente de enfermedad renal, se realizaron estudios de extensión en los cuales se encontró hematuria (mayor de 30 hematíes por campo), proteinuria (150 mg/dL), anemia (hemoglobina: 7,2 g/dL), aumento de la creatinina sérica (7,38 mg/dL) y del nitrógeno ureico en sangre (61,4 mg/dL). Esto, unido al antecedente de artralgiás simétricas, hizo pensar en compromiso

autoinmune sistémico, por lo que se realizaron exámenes reumatológicos. Se encontraron: factor reumatoideo alto (256 UI/mL), autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares (P-ANCA) positivos y anticuerpos antinucleares (ANAS) negativos. Los estudios imagenológicos renales y de las vías urinarias no se mostraron alteraciones.

Al considerar los diagnósticos diferenciales de la afectación pulmonar, se decidió llevar a la paciente a un estudio fibrobroncoscopico, en el que se encontró un árbol traqueobronquial sin alteraciones y un recuento elevado de hemosiderofagos (mayor al 20 %) en el lavado broncoalveolar. Debido al compromiso pulmonar crónico (bronquiectasias), a la afectación renal y a los paraclínicos para enfermedad autoinmune elevados; se consideró el diagnóstico de una vasculitis. Se instauró manejo con corticoides sistémicos tras lo cual se evidenció franca mejoría clínica. Además, se administró hierro parenteral para corrección de la anemia y la enfermedad renal se manejó con sesiones de hemodiálisis interdiaria. Durante la hospitalización se diagnosticó síndrome de compresión medular en niveles cervicales y dorsales por siringomielia asociada a malformación arteriovenosa, la cual sufrió ruptura antes de ser intervenida. Esto generó hemorragia en la fosa posterior y comprometió, gravemente, el estado de conciencia y ocasionó la muerte de la paciente.

## Discusión

Las VAA o pauciinmunes son entidades raras que se caracterizan por generar un proceso inflamatorio en los vasos de mediano y pequeño calibre. Pueden afectar diversos órganos, aunque tienen tropismo por órganos vitales como pulmón, riñón, cerebro y en ocasiones, el tracto gastrointestinal.<sup>(3)</sup>

Si bien tres enfermedades hacen parte de las VAA, existen aspectos clínicos y paraclínicos que permiten orientar hacia una u otra entidad aún sin la histopatología renal. En este caso la paciente no tenía evidencias histopatológicas; sin embargo, la ausencia de Eosinofilia, sumado a un diagnóstico de asma poco claro desde la infancia, excluyeron la posibilidad de GEPA.<sup>(6)</sup>

Como se mencionó antes, la incidencia de las vasculitis pauciinmunes es de 16-20 por cada millón de habitantes, es más frecuente en hombres y se presenta, generalmente, entre la cuarta y sexta década de la vida, pero pueden aparecer a cualquier edad. Entre más temprano sea el inicio de la enfermedad, las repercusiones en la edad media de la vida serán más relevantes, como en el caso descrito, el cual inicia con cuadros sugestivos de vasculitis desde temprana edad, con procesos insidiosos durante la vida.<sup>(1,2)</sup>

El cuadro clínico es inespecífico y heterogéneo, pueden reportarse síntomas constitucionales, fiebre esporádica y dolores en las extremidades. A nivel sistémico, puede haber hallazgos cutáneos (más frecuente en la PG que en la PM), renales y de la vía respiratoria. La vía área superior suele ser afectada por la PG y tiene hallazgos de estenosis subglótica, sinusitis, rinitis, otitis media a repetición

entre otras; en las imágenes de tórax se encuentran nódulos que pueden ser cavitados o no. Por el contrario, la PM no afecta la vía aérea superior ni existen nódulos en las imágenes. En el caso descrito no se documentaron manifestaciones cutáneas, alteraciones de la vía aérea superior, ni presencia de nódulos en la TC de tórax que hicieran sospechar de PG.<sup>(2,7,8)</sup>

La literatura también reporta opacidades alveolares parcheadas o difusas si el cuadro es agudo en las imágenes del tórax, aunque serán inespecíficas para el tipo de VAA. Cuando son recurrentes progresan a opacidades intersticiales y fibrosis pulmonar como los hallazgos encontrados en la paciente. Se concluyó que la enfermedad intersticial fibrosante en patrón de neumonía intersticial usual se generó por haber tenido episodios de hemorragia pulmonar a repetición.<sup>(6,9)</sup>

Después de resuelta la neumonía, se realizó un lavado broncoalveolar, donde se encontraron hemosiderófagos en un recuento considerable sin aislamientos microbiológicos, lo que sugirió la presencia de hemorragia pulmonar alveolar difusa (HAD). El 20 % - 60 % de las PM cursarán con HAD y es considerada una complicación predictora de mortalidad en los pacientes con vasculitis pauciinmunes. Los síntomas, usualmente, son agudos y se caracterizan por la presencia de tos, disnea, fiebre y hemoptisis. Aunque, esta última puede estar ausente hasta en el 33 % de los casos.<sup>(6,10)</sup>

Los laboratorios pueden orientar aún más el diagnóstico hacia el tipo de VAA. Más del 90 % de las PG y PM tienen ANCA circulantes positivos; sin embargo, la frecuencia y tipo de anticuerpo presente varía según el tipo de vasculitis: en la PG se detectan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón citoplasmático, dirigidos contra la proteinasa 3 (C-ANCA/anti-PR 3), en el 90 % de los pacientes, este es un marcador muy específico, los anticuerpos P-ANCA/anti-MPO son mucho más inespecíficos y pueden aparecer en el 20% de los casos. En la PM es más frecuente la expresión de anticuerpos P-ANCA/anti-MPO (65 %), que la de C-ANCA/anti-PR 3 (30 %). El hallazgo de P-ANCA positivo en la paciente aproximó al diagnóstico de una vasculitis asociada a ANCA tipo PM.<sup>(1,2,11)</sup>

La mortalidad reportada en las VAA es cercana al 80 % a 1 año sin tratamiento inmunosupresor, con un riesgo aumentado de 2,7 veces para las personas con vasculitis pauciinmunes respecto a la población general; pero la paciente resolvió total o, parcialmente, los cuadros repetitivos, Esto sugiere que los tratamientos con esteroides inhalados y orales, para su condición respiratoria intermitente, surtieron un efecto protector y retardaron la progresión de la enfermedad.<sup>(6,12)</sup>

Frente a la afectación renal y pulmonar, se planteó el diagnóstico de un síndrome pulmón-riñón. La presencia de P-ANCAS positivos, la ausencia de eosinofilia y de granulomas en la TAC más la nula afectación de las vías respiratorias altas sugirieron una posible PM, incluso sin contar con los resultados de la biopsia renal que está determinada como el *gold estándar* para establecer la glomerulonefritis pauciinmune.<sup>(6)</sup>

El diagnóstico de las vasculitis es complejo y depende en gran medida del criterio clínico. Aquí se presentó un caso raro de una vasculitis pauciinmune tipo PM. Se

cree que la instauración se dio en la infancia, con cuadros de hemorragia pulmonar y evolución tórpida a lo largo de la vida. El diagnóstico se hace, tardíamente, recurriendo a criterios clínicos y paraclínicos más no histopatológicos por el desenlace del cuadro concomitante con el que cursaba.

### Responsabilidades éticas

Los datos clínicos se hicieron bajo la autorización expresa de la paciente, quien firmó el documento de consentimiento informado. Se siguieron las consideraciones éticas contempladas por la institución para la publicación de casos clínicos.

### Referencias bibliográficas

1. Restrepo Valencia CA, Buitrago Villa CA, Torres Saltarín JJ, Serna Flórez J. Actualización nefrología básica 2. 2ª ed. Colombia: La Patria S.A.; 2012[acceso: 03/07/2020]. Disponible en: <http://asocolnef.com/formacion-2/formacion/actualizacion-libro-nefrologia-basica-2/>
2. Trénor Larraz P, Martínez Cristóbal A, Pallardó Calatayud Y. Vasculitis sistémica asociadas a ANCA: Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica. En: Belmonte MA, Castellano JA, Román JA, Rosas JC. Enfermedades Reumáticas Actualización SVR. 2ª ed. Valencia: Ibáñez&plaza asociados S.L (eds.); 2013. p. 395-416.
3. Yates M, Watts R. Anca-associated vasculitis. Clin Med (Lond). 2017;17:60-4. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-60>
4. Iudici M, Quartier P, Terrier B, Mouthon L, Guillevin L, Puéchal X. Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016;11(1):141. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0523-y>
5. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(Suppl 1):14-22. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv022>
6. Andrés M, Romera C. Hemorragia alveolar difusa. En: Belmonte MA, Castellano JA, Román JA, Rosas JC. Enfermedades Reumáticas Actualización SVR. 2ª ed. Valencia: Ibáñez&plaza asociados S.L (eds.); 2013. p. 123-41.
7. Katikineni VS, Kant S, Gapud EJ, Antiochos B, Manno RL. Uncommon presentations in ANCA vasculitis: clinical characteristics and outcomes. Clin Rheumatol. 2019;38:2195-99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04568-4>
8. Jaber BL. Clinical nephrology. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26 (2):105. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000307>

9. Correia SI, Eira I, Santa Cruz A, Ângela C. Pulmonary-renal syndrome: diagnostic challenge. *BMJ Case Rep.* 2019;12(4):e227720. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-227720>
10. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(4):258-80. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.75.4.258>
11. Charles Jennette J, Falk RJ, Hu P, Xiao H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol.* 2013;8(1):139-60. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132453>
12. Ann Tan J, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9): 1566-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210942>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Diego Fernando García Bohórquez:* Recolección y revisión de la historia clínica. Búsqueda bibliográfica. Redacción y revisión del documento, así como la corrección del mismo según las recomendaciones editoriales. Aprobación del contenido final del documento.

*Javier Enrique Fajardo Rivero:* Revisión de historia clínica. Redacción y revisión del documento, así como corrección del manuscrito según las recomendaciones editoriales. Aprobación del contenido final del documento.