

# Vasculitis asociadas a ANCA en artritis reumatoide. Descripción de un caso de poliangeitis microscópica y otro de enfermedad de Wegener

A. Ruiz-Zorrilla, M. Picazo, I. González-Álvaro, R. Gómez-Gil y R. García de Vicuña

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. UAM. Madrid. España.

La vasculitis es una complicación infrecuente de la artritis reumatoide que se asocia con un aumento claro de la morbimortalidad, aunque son muy raras las manifestaciones sistémicas como glomerulonefritis, vasculitis cerebral o vasculitis pulmonar. A su vez, las vasculitis sistémicas con afectación renal se asocian en menos del 5% a poliartritis franca y la asociación con artritis reumatoide es excepcional. La determinación de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), utilizados en el contexto clínico apropiado, se ha convertido en una importante herramienta diagnóstica de las vasculitis sistémicas de pequeño vaso. Presentamos 2 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide que posteriormente desarrollaron vasculitis sistémica, en los que la determinación de ANCA fue decisiva en el diagnóstico precoz.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide. Vasculitis. ANCA.

## Vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in rheumatoid arthritis. Report of a case of microscopic polyangiitis and another case of Wegener's granulomatosis

Vasculitis is an uncommon complication of rheumatoid arthritis that is associated with a clear increase in morbidity and mortality, although systemic manifestations such as glomerulonephritis, cerebral vasculitis or pulmonary vasculitis are very rare. Systemic vasculitis with renal involvement is associated with overt polyarthritis in less than 5% and association with rheumatoid arthritis is exceptional. Determination of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA), used in the appropriate clinical context, has become an important diagnostic tool in small-vessel systemic

vasculitides. We present two patients with rheumatoid arthritis who subsequently developed systemic vasculitis. ANCA determination was decisive in the early diagnosis of these patients.

**Key words:** Rheumatoid arthritis. Vasculitis. ANCA

## Introducción

Las vasculitis sistémicas suponen un reto diagnóstico por la gran heterogeneidad en su presentación clínica, que depende en gran parte del tamaño del vaso afectado. En el adulto, entre las vasculitis primarias de pequeño vaso, las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) resultan ser las más frecuentes, y engloban la granulomatosis de Wegener (GW), la poliangeitis microscópica (PAM) y el síndrome de Churg-Strauss<sup>1</sup>. Presentan manifestaciones renales en el 60-90% de los casos, y manifestaciones osteomusculares en el 60-70%, aunque sólo el 10-20% de éstas corresponde a artritis franca<sup>1,2</sup>. La combinación de poliartritis e insuficiencia renal en estas enfermedades se documenta en menos del 5% de las series observadas<sup>2-4</sup>. Para el diagnóstico se necesita cumplir con las definiciones de la conferencia de consenso de Chapel-Hill, basadas fundamentalmente en datos histológicos<sup>5</sup>. Estas definiciones no incluyen los ANCA, si bien estos anticuerpos tienen una elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica si se utilizan en el contexto clínico apropiado<sup>6,7</sup>.

Presentamos 2 casos de diferentes subtipos de vasculitis asociadas a ANCA, en pacientes con artritis reumatoide (AR) de diferente duración.

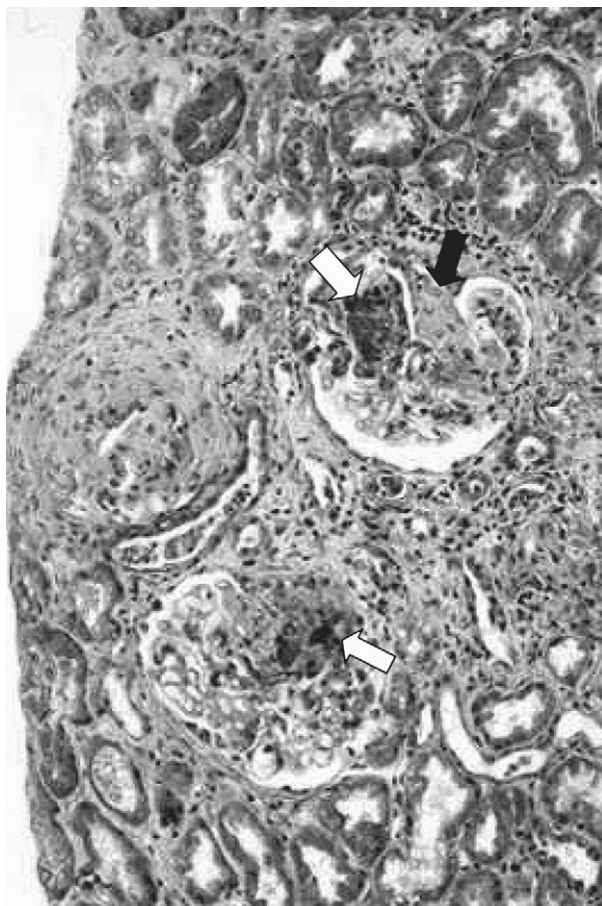
## Casos clínicos

### Caso 1

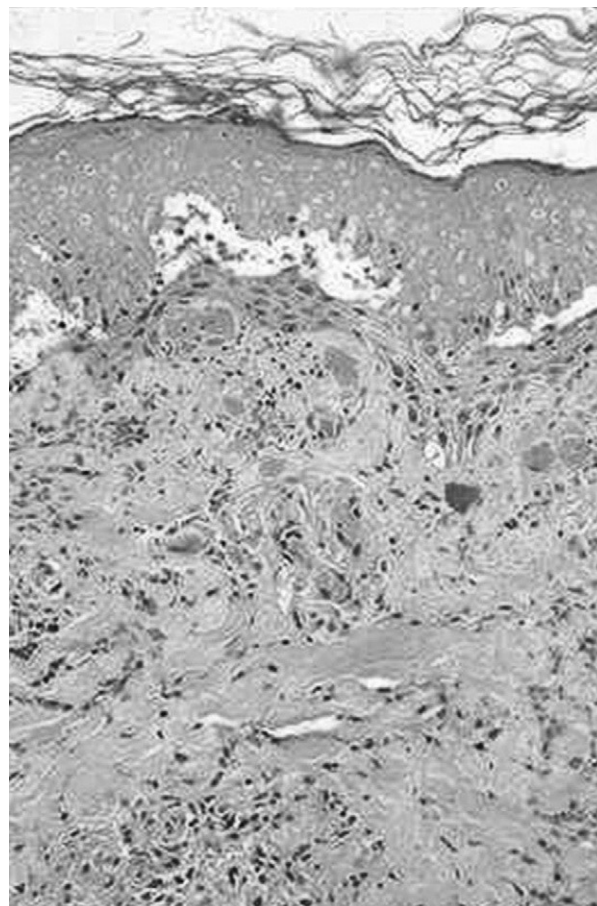
Mujer de 57 años de edad, diagnosticada y seguida en otro centro por AR seropositiva de 20 años de evolución, con síndrome de Sjögren secundario y neumopatía

Correspondencia: Dra. R. García de Vicuña.  
Servicio de Reumatología.  
Hospital Universitario de la Princesa. UAM.  
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.  
Correo electrónico: vicuna1@mi.madridtel.es

Manuscrito recibido el 9-6-2004 y aceptado el 3-3-2005.



**Figura 1.** Biopsia renal correspondiente a PAM que muestra glomérulos con lesión focal necrosante (flechas blancas) y presencia de semilunas con proliferación epitelial (flecha negra), que colapsa parcialmente el ovillo glomerular (HE,  $\times 250$ ).



**Figura 2.** Biopsia de lesiones cutáneas purpúricas correspondiente al paciente 2: vasculitis necrosante de pequeño vaso con extensa trombosis luminal (HE,  $\times 100$ ).

intersticial. La enfermedad había sido refractaria a múltiples fármacos modificadores de la enfermedad y había precisado prótesis bilateral de rodilla. En diciembre de 2000 ingresa en nuestro servicio con actividad inflamatoria poliarticular severa, a pesar de terapia combinada con metotrexato (15 mg/semana), salazopirina (2 g/día), aurotiomalato sódico intramuscular (25 mg/mes) y prednisona (15 mg/día). En la exploración física destacaba: temperatura de 38 °C, presión arterial (PA) de 120/65 mmHg, nódulos reumatoides, sinovitis poliarticular en manos y presencia de lesiones purpúricas palpables en miembros inferiores. Analítica: hemoglobina de 7,1 g/dl, con resto del hemograma y coagulación normales; velocidad de sedimentación globular (VSG) de 98 mm/h; proteína C reactiva (PCR) de 9 mg/dl; colesterol de 144 mg/dl, creatinina de 1,1 mg/dl, aclaramiento de creatinina (CCr) de 46 ml/min; proteinograma: proteínas totales de 7,7 g/dl, albúmina de 2,9 g/dl, betaglobulinas de 0,6 g/dl y gammaglobulinas de 3,4 g/dl (44%), IgG de 3.040 (800-1.600), IgA de

378 (100-300), IgM de 482 (80-250). Inmunofijación en suero con patrón normal de Igs. Sedimento urinario: abundantísimos leucocitos y hematíes. Proteinuria de 592 mg/24 h (diuresis 1.600 cm<sup>3</sup>). ANA+ 1/640, anti-ADN y anti-ENA (-).

Se realizó una biopsia cutánea, que fue informada como vasculitis leucocitoclástica, y un electromiograma objetivo polineuropatía axonal en miembros inferiores. Estudios exhaustivos descartaron anemia hemolítica, infiltración tumoral medular, aplasia medicamentosa, pérdidas digestivas y amiloidosis. Con el diagnóstico de AR en actividad severa y vasculitis cutánea leucocitoclástica, pendiente de recibir el resultado de los ANCA solicitados, se retiró el tratamiento con crisoterapia y sulfasalazina, se administraron 3 bolos intravenosos de 1 g/día de 6-metilprednisolona, y a su alta se asoció leflunomida al metotrexato. En los 2 meses siguientes, la clínica articular mejoró espectacularmente pero presentó deterioro rápido de la función renal con anemización e hipertensión arterial (170/70) que motivó nuevo in-

greso. Alcanzó cifras de creatinina hasta 3 mg/dl, CCr 18 ml/min y proteinuria 1,5 g/24 h. En el sedimento urinario presentaba leucocituria y hematuria con cilindros granulosos. No desarrolló edemas y la albúmina se mantuvo en 3,2 mg/ml. Los anticuerpos anti-ADN, crioglobulinas y crioaglutininas resultaron negativos, con valores de C3 118 y C4 12. Se objetivaron ANCA positivos con patrón perinuclear (p-ANCA) en la inmunofluorescencia indirecta (IFI), y especificidad anti-mieloperoxidasa (MPO) por ELISA a título de 237 U/ml (positivos > 25). Ante estos hallazgos, se procedió a realizar biopsia renal para confirmar el diagnóstico de sospecha, establecer la magnitud de la lesión renal y valorar la reversibilidad. La anatomía patológica reveló la presencia de glomerulonefritis necrosante (GNN) focal. Sólo 6 de 38 glomérulos mostraban apariencia óptica normal; 17 presentaban esclerosis global, la mayoría con semilunas fibrosas. El resto mostraban lesión focal necrosante activa y presencia de semilunas con proliferación epitelial en 8 de ellos (fig. 1). Con anti-IgM y anti-C3 se observó mínima positividad inespecífica en glomérulos aislados. Con el diagnóstico de PAM, se administraron 3 nuevos bolos de 1 g/día de 6 metil-prednisolona, seguidos de 40 mg/día oral, y se inició ciclofosfamida intravenosa (7 bolos semanales de 500 mg), con lo que se observó una mejoría lenta pero progresiva de los parámetros renales y la negativización de los ANCA. La presencia de hepatopatía colostásica contraindicó el mantenimiento con azatioprina, y la ciclofosfamida se fue espaciando progresivamente hasta su suspensión hace 9 meses. Actualmente sólo precisa 2,5 mg/día de prednisona oral, presenta creatinina de 1,6 mg/dl, CCr de 56 ml/min y proteinuria negativa, sin evidencia de recidivas.

## Caso 2

Varón de 39 años, que en junio de 2001 acudió a urgencias de nuestro hospital por un cuadro de febrícula y poliartritis simétrica de 2 meses de evolución. Aportaba analítica con: factor reumatoide (FR) positivo (80 U/ml), PCR de 6 mg/dl y VSG de 41 mm/h. Con la sospecha de AR, se derivó de forma preferente a la consulta de reumatología.

Días después acudió a urgencias de otro centro por fiebre, sinusitis purulenta y expectoración hemoptoica, y fue ingresado con tratamiento antibiótico empírico. Rápidamente desarrolló un cuadro clínico-radiológico compatible con hemorragia pulmonar alveolar, que requirió transfusión, y para el que instauraron tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día, ciclosporina y azatioprina con evolución desfavorable, por lo que fue trasladado a la UCI de nuestro hospital. A su ingreso destacaba taquipnea de 26 rpm, PA de 110/60 mmHg, púrpura palpable en miembros inferiores, insuficiencia respiratoria severa

(pO<sub>2</sub> de 39, pCO<sub>2</sub> de 29), anemia (hemoglobina de 8 g/dl), VSG de 90 mm e insuficiencia renal (creatinina de 2,2 mg/dl, CCr de 71 ml/min) con proteinuria de 200 mg/dl y abundantes leucocitos y hematies en el sedimento urinario. La insuficiencia renal fue rápidamente progresiva (IRRP) y alcanzó cifras de creatinina de 2,7 mg/dl, CCr de 37 ml/min, albúmina de 3,1 g/dl, colesterol de 369 mg/dl y proteinuria de 3 g/24 h. Los ANA, anti-ADN y anti-ENA fueron negativos. Ante la alta sospecha clínica de GW, se biopsiaron las lesiones cutáneas, se solicitó determinación urgente de ANCA y Ac antimembrana basal glomerular (AcAMBG), y se administraron 3 bolos intravenosos de 1 g de 6-metil-prednisolona/día. La biopsia cutánea reveló vasculitis necrosante de pequeño vaso con trombosis luminal extensa y abundantes infiltrados perivasculares de tipo agudo y crónico, que ocasionalmente estaban constituidos por histiocitos sin llegar a formar granulomas bien definidos (fig. 2). Los AcAMBG fueron negativos y los ANCA mostraron positividad en IFI con patrón citoplasmático (c-ANCA) y especificidad antiproteínasa 3 (antiPR3) 120 U/ml en el test de ELISA (positivos > 20 U/ml). Con estos hallazgos, ante una enfermedad con múltiples manifestaciones sugestivas de GW y eminente amenaza vital, se asumió el diagnóstico de GW, por lo que se no se consideró necesario realizar biopsia renal para iniciar el tratamiento con ciclofosfamida oral (150-200 mg/día) y continuar con prednisona (1 mg/kg/día).

La evolución pulmonar y renal fue favorable (creatinina de 1,6 mg/dl, CCr de 75 ml/min, proteinuria < 1 g/24 h) y se negativizaron los ANCA, pero presentó neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y posteriormente infección generalizada por citomegalovirus (CMV), por lo que tras 9 meses se decidió cambio de tratamiento de mantenimiento a micofenolato mofetil. Cinco semanas después el paciente presentó una recidiva renal (creatinina de 2,4 mg/dl, proteinuria de 2 g/24h, microhematuria, albúmina de 3,2 g/dl, VSG de 120) con nueva positividad de ANCA antiPR3 (60 U/ml) y un nuevo brote de poliartritis seropositiva severa con criterios de AR. Tras inducir remisión con prednisona 1 mg/kg/día y ciclofosfamida oral 3 meses, ha seguido tratamiento con ciclofosfamida intravenosa (15 mg/kg, peso 100 kg) sin nuevos efectos secundarios, espaciándose progresivamente hasta intervalos de 10 semanas y reduciendo dosis a 11 mg/kg. Actualmente, el título de ANCA anti-PR3 es de 28 U/ml. Sólo precisa 5 mg/día de prednisona y persiste en remisión articular, pulmonar y renal, con insuficiencia renal leve estable (creatinina de 1,8 mg/dl, CCr de 81 ml/min, proteinuria < 500 mg/ 24 h).

## Discusión

Es bien conocido que la suma de signos y síntomas presentes en enfermedades asociadas a ANCA mejora el



valor predictivo positivo de la prueba y evita falsos positivos<sup>6,7</sup>. En este sentido, es importante recordar que la prevalencia de ANCA por IFI con patrón periférico o atípico en pacientes con AR no seleccionados se estima en torno al 32%, y su incidencia aumenta con el tiempo de evolución de la AR, mientras que la presencia de c-ANCA constituye una rareza (1%)<sup>8</sup>. La especificidad anti-MPO puede alcanzar el 10%, pero su valor como marcador de enfermedad vasculítica asociada se limita a pacientes con signos o síntomas sugestivos.

A pesar de la alta prevalencia de manifestaciones articulares en la PAM (artralgias 15-65% y artritis 6-17%)<sup>1,4</sup>, la asociación de AR y PAM se ha considerado siempre infrecuente. Sin embargo, puede que la verdadera incidencia de esta asociación esté infraestimada porque la determinación de ANCA y su especificidad por técnicas de ELISA sólo se han generalizado en los últimos años. Desde 1965 encontramos descripciones de pacientes con AR que precede al desarrollo de GNN o rápidamente progresiva (GNRP), como muestra una revisión de la bibliografía inglesa realizada por Messiaen et al en 1998. Los autores reportan 2 casos de AR con GNN anti-MPO asociada y revisan 30 casos, de los cuales el 70% son paucimunes, pero sólo en 6 casos consta la determinación de p-ANCA positivos y en 3 de ellos positividad anti-MPO<sup>9</sup>. Al menos otros 9 casos de PAM y AR se han reportado, 8 con GNRP<sup>10-13</sup> y un caso de hemorragia alveolar<sup>14</sup>.

Mucho más infrecuentes son los casos de pacientes con AR o poliartritis erosiva que desarrollan GW con afectación renal y/o pulmonar asociada a c-ANCA (revisados en Douglas et al<sup>15</sup> y Borg et al<sup>16</sup>). Estos casos no incluyen la asociación de artritis no deformante o erosiva con FR, que en algunas series de GW es positivo hasta en el 60% de los pacientes<sup>2</sup>.

La aparición de IR aguda o subaguda en un paciente con AR plantea un importante reto diagnóstico. En la práctica clínica se barajan muchos diagnósticos diferenciales antes de pensar en una vasculitis renal o sistémica. Los fármacos como sales de oro y D-penicilamina producen proteinuria o síndrome nefrótico, pero sólo excepcionalmente deterioro de la función renal. El empeoramiento de función renal por metotrexato es de aparición lenta y suele suceder en pacientes con IR previa. Los AINE pueden inducir IR franca en pacientes de edad avanzada, con deterioro previo renal o procesos concomitantes (insuficiencia cardíaca, diuréticos) y rara vez producen un cuadro agudo, salvo en los casos de necrosis papilar que no se acompañan de síntomas sistémicos ni reactantes de fase aguda. La amiloidosis secundaria, que debe sospecharse en AR de larga evolución con reactantes de fase elevados, suele aparecer

tardíamente, de forma lenta y progresiva. Por último, la vasculitis reumatoide es mucho más infrecuente (5-15%), presentándose fundamentalmente con manifestaciones cutáneas y neurológicas<sup>17</sup>. La GN, enfermedad intestinal isquémica o la vasculitis cerebral raramente ocurren y la afectación vasculítica pulmonar es excepcional<sup>17</sup>.

A pesar de que el sustrato patológico de vasculitis en la AR sea infrecuente, ante un cuadro de AR o poliartritis con IRRP, la determinación de ANCA es obligada y puede orientar rápidamente el diagnóstico, sin que sea preciso esperar al estudio anatomopatológico para iniciar el tratamiento adecuado.

## Bibliografía

- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997;337:1512-23.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116:488-98.
- DeRemee RA, Homburger HA, Specks U. Lesions of the respiratory tract associated with the finding of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with a perinuclear staining pattern. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:819-24.
- Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med*. 1985;56:467-83.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187-92.
- Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med*. 2002;162:1509-14.
- Schmitt WH, Van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:9-17.
- De Bandt M, Meyer O, Haim T, Kahn MF. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol*. 1996;35:38-43.
- Messiaen T, M'Bappe P, Boffa JJ, Khayat R, Mougenot B, Rossert J, et al. MPO-ANCA necrotizing glomerulonephritis related to rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:E6.
- Qarni MU, Kohan DE. Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis complicating rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol*. 2000;54:54-8.
- Yorioka N, Taniguchi Y, Amimoto D, Miyata H, Yamakido M, Taguchi T. Chronic rheumatoid arthritis complicated by myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated nephritis. *Am J Nephrol*. 1999;19:527-9.
- Soubrier M, Le Seaux S, Dubost JJ, Mizony MH, Ristori JM, Bussiere JL. Rheumatoid arthritis preceding microscopic polyangiitis. Report of two cases. *Rev Med Interne*. 2000;21:78-82.
- Yoshihara R, Tanaka Y, Shiozawa K, Hayakawa M, Nagao M, Imura S. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with rheumatoid arthritis: report of three cases. *Ryumachi*. 1996;36:762-8.
- Torralbo A, Herrero JA, Portoles J, Barrientos A. Alveolar hemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *Chest*. 1994;105:1590-2.
- Douglas G, Bird K, Flume P, Silver R, Bolster M. Wegener's granulomatosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:2064-9.
- Borg EJ, Disch FJ, Kallenberg CG. Erosive polyarthritis as presenting manifestation of Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol*. 1995;14:551-3.
- Danning CL, Illei GG, Boumpas DT. Vasculitis associated with primary rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:58-65.