

## Poliarteritis microscópica en un paciente con esclerosis sistémica

J. Duruelo<sup>a</sup>, E. Cuende<sup>a</sup>, E. Preciado<sup>b</sup>, R. Díaz de Otazu<sup>c</sup> y J.C. Vesga<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Reumatología. Hospital de Txagorritxu. Vitoria. Álava. España.

<sup>b</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital de Txagorritxu. Vitoria. Álava. España.

<sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Txagorritxu. Vitoria. Álava. España.

La coexistencia de esclerosis sistémica (ES) y vasculitis se ha comunicado en pocas ocasiones. Presentamos a un paciente de 65 años, con ES limitada diagnosticada 6 años antes, que desarrolló una glomerulonefritis necrosante focal con proliferación extracapilar asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear (p-ANCA) de especificidad anti-mieloperoxidasa (anti-MPO) en ausencia de exposición a la D-penicilamina.

**Palabras clave:** Esclerosis sistémica. Poliarteritis microscópica. P-ANCA.

### Microscopic polyangiitis in a patient with systemic sclerosis

The coexistence of systemic sclerosis (SSc) and vasculitis has been infrequently reported. We present a 65-year-old man who, 6 years previously, had been diagnosed with limited SSc, and who developed a focal segmental necrotizing crescent glomerulonephritis associated with perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies with antimyeloperoxidase specificity in the absence of D-penicillamine exposure.

**Key words:** Systemic sclerosis. Microscopic polyangiitis. P-ANCA.

### Introducción

En los pacientes con esclerosis sistémica (ES), la afectación renal suele estar en relación con un cuadro clínico conocido como crisis renal esclerodérmica<sup>1</sup>. De forma

poco frecuente se ha descrito el desarrollo de insuficiencia renal rápidamente progresiva como consecuencia de una glomerulonefritis necrosante extracapilar no acompañada de hipertensión arterial casi siempre asociada a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear (p-ANCA) de especificidad anti-mieloperoxidasa (MPO). Éstos se encuentran presentes en el 6-9,1% de los pacientes con ES<sup>2,3</sup>. En general, el pronóstico de los pacientes que desarrollan fracaso renal es pobre si no se instaura tratamiento inmunodepresor rápidamente.

Presentamos el caso de un paciente con ES limitada que desarrolló insuficiencia renal con presión arterial (PA) normal como consecuencia de una glomerulonefritis necrosante extracapilar, asociada a anti-MPO ANCA, en ausencia de exposición a la D-penicilamina. Tras instaurar tratamiento con bolos de esteroides y ciclofosfamida mejoró el cuadro clínico. Posteriormente, continuó tratamiento con azatioprina oral, con mantenimiento de la función renal hasta la fecha actual.

### Caso clínico

Varón de 65 años, diagnosticado en 1997 de ES limitada con fenómeno de Raynaud de 10 años de evolución, esclerodactilia, fibrosis pulmonar bibasal y positividad a la antitopoisomerasa I (anti-Scl-70). No había evidencia de afectación cutánea proximal. El paciente se estaba tratando con colchicina, nifedipino, lansoprazol y analgésicos. Desde septiembre de 1998 a junio de 1999 se indicó una pauta de corticoides al presentar una disminución de la capacidad de difusión para monóxido de carbono (CO), aumento de la captación de galio y lavado broncoalveolar compatible con proceso inflamatorio (70% de neutrófilos). En las visitas de rutina la función pulmonar y la renal se mantuvieron en rangos dentro de la normalidad.

En enero de 2003 el paciente fue hospitalizado tras un proceso de 15 días de evolución caracterizado por tos no productiva, fiebre intermitente de hasta 39 °C, malestar general, astenia, pérdida de peso, dolor en piernas y edema de extremidades inferiores. En la exploración física mostraba buen aspecto general con PA normal. Las pruebas de laboratorio mostraron: velocidad de se-

Correspondencia: Dr. E. Cuende.

Servicio de Reumatología.

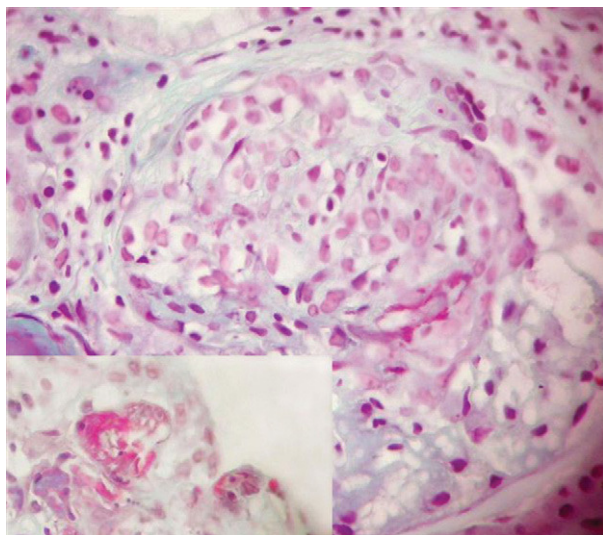
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Crta. Alcalá-Meco, s/n.

28805 Alcalá de Henares. Madrid.

Correo electrónico: ecuende.hupa@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 14-10-2004 y aceptado el 16-3-2005.



**Figura 1.** Microangiítis fibrinoide en glomérulos adyacentes, uno con proliferación epitelial (Masson,  $\times 40$ ).

dimentación elevada a 115, anemia normocítica normocrómica (hemoglobina de 10,8 mg/dl) con recuento de leucocitos, plaquetas y pruebas de coagulación dentro de los parámetros normales. La creatinina sérica aumentó a 140  $\mu\text{mol/l}$  (previa de 115). El sedimento urinario mostró proteínas 3+, hematíes 3+, depósitos hialinos y granulares. El aclaramiento de creatinina era de 69 ml/min (previo de 75) y la proteinuria de 2.954 mg/24 h (previa negativa). La proteína C reactiva se elevó a 110 mg/l. El factor reumatoide fue positivo, 173 U/ml (conocido positivo desde 1997). Los anticuerpos antinucleares (ANA) resultaron positivos a un título de 1/1.280 por inmunofluorescencia indirecta (hep-2cells) con anticuerpos anti-ADN y anticardiolipina negativos. El anti-Scl-70 resultó nuevamente positivo (contrainmunolectroforesis y enzimoimmunoanálisis) Los p-ANCA fueron positivos a un título de 1/160 por inmunofluorescencia indirecta. Los anti-MPO fueron positivos por enzimoimmunoanálisis 5,86 (índice normal 1). Los anticuerpos antimembrana basal glomerular fueron negativos. Los valores de C3 y C4 fueron normales. La serología frente a los virus de las hepatitis B y C fueron negativas. Se detectó una IgG kappa monoclonal en suero con menos del 5% de células plasmáticas en el aspirado de la médula ósea. La gasometría arterial resultó en  $\text{pO}_2$  de 103,  $\text{CO}_2$  de 27 y saturación de  $\text{O}_2$  de 98%. La radiografía de tórax puso de manifiesto un patrón intersticial bilateral especialmente en bases. La tomografía computarizada (TC) mostró un patrón reticular intersticial sin cambios desde la TC previa de 1997. La espirometría fue normal con disminución moderada de la capacidad de difusión de CO. El ecocardiograma evidenció una mínima insuficiencia tricuspí-

dea con hipertrofia leve del ventrículo izquierdo. El electromiograma no mostró datos de miopatía o polineuropatía. Se realizó biopsia renal con control ecográfico con el resultado de glomerulonefritis focal segmentaria necrosante con áreas de esclerosis y proliferación extracapilar (fig. 1). En el intersticio se encontró un infiltrado inflamatorio moderado de polimorfonucleares y células plasmáticas. Los vasos fueron normales. La tinción del rojo congo fue negativa. La inmunofluorescencia mostró depósitos escasos de IgG y negativos para IgM, IgA, C3, C1Q y fibrinógeno.

El paciente fue diagnosticado de vasculitis asociada a p-ANCA, y se indicó tratamiento con metilprednisolona intravenosa 1 g/día durante 3 días, seguido de ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup> de área corporal). Después de 6 meses de bolos intravenosos con ciclofosfamida se continuó el tratamiento con azatioprina oral (2 mg/kg/día) con mantenimiento de la función renal (aclaramiento de creatinina actual de 64 ml/min). Los valores de los p-ANCA disminuyeron inicialmente tras el tratamiento hasta 1/80 con elevación posterior hasta 1/640 en ausencia de datos clínicos y analíticos de recidiva.

## Discusión

En general la ES no se acompaña de vasculitis. Los pacientes en los que se ha descrito vasculitis tienden a presentar ES limitada y síndrome de Sjögren<sup>4</sup>. Endo et al presentan una serie de 6 pacientes con esclerodermia y anti-MPO positivos que desarrollaron fracaso renal agudo<sup>2</sup>. Cinco de los pacientes estaban normotensos y ninguno mostraba evidencia de microangiopatía. En 3 casos, los hallazgos histológicos fueron los de una glomerulonefritis focal y segmentaria. Los síntomas asociados a ANCA aparecieron  $7,8 \pm 4$  años después del inicio de la esclerodermia. Wutzl et al presentan un caso de poliarteritis microscópica en un paciente con ES difusa y p-ANCA positivos con respuesta a la ciclofosfamida. El paciente se había tratado previamente con interferón- $\alpha$  durante 9 años por fibrosis pulmonar<sup>5</sup>. Trabajos recientes describen varios pacientes con esclerodermia, glomerulonefritis extracapilar y anticuerpos anti-MPO positivos. Un paciente falleció, 2 respondieron a la terapia inmunosupresora y 1 a la plasmaféresis de doble filtrado. Otros 2 pacientes precisaron hemodiálisis<sup>6-9</sup>. Se ha descrito un caso de hemofagocitosis asociada a vasculitis y p-ANCA positivos en un paciente con ES<sup>10</sup>. Estos pacientes parecen ser diferentes de los que presentan la clásica crisis renal de la ES caracterizada por hipertensión acelerada, microangiopatía, retinopatía hipertensiva, aumento de la actividad de la renina plasmática y biopsia renal con necrosis fibrinoide y lesiones arteriolas típicas. El fracaso renal con PA normal se había descrito en 1989 en 15 pacientes con ES, 6 de los cuales desarrollaron hemorragia pulmonar

pero no se determinaron los ANCA<sup>11</sup>. Herrick et al presentaron 6 casos de vasculitis e isquemia digital severa en pacientes con esclerodermia. En 1 paciente los p-ANCA fueron positivos a título 1/64<sup>12</sup>. Oddis et al describen fenómenos vasculíticos (principalmente exantema purpúrico o ulcerado y mononeuritis múltiple sin insuficiencia renal) en 7 pacientes con ES limitada (CREST) y síndrome de Sjögren<sup>4</sup>. Morita y Tsuji describen un paciente con morfea generalizada y mononeuritis múltiple, anticoagulante lúpico y vasculitis de grandes vasos<sup>13</sup>.

La prevalencia de p-ANCA en pacientes con enfermedades reumáticas es variable. Merkel et al encuentran p-ANCA positivos en el 31% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico pero raramente en ES<sup>14</sup>. El 6% de los pacientes de la serie de Endo et al presentaron anti-MPO y todos desarrollaron fallo renal<sup>2</sup>. Por el contrario, sólo 2 (2,4%) pacientes en el estudio de Locke et al presentaron anti-MPO y fallo renal, uno de ellos en un paciente después del tratamiento con D-penicilamina<sup>15</sup>. Akimoto et al los encuentran en 7 pacientes en su serie (9,1%), pero sólo 1 desarrolló vasculitis necrosante<sup>3</sup>. Los pacientes con ES y vasculitis presentan con más frecuencia factor reumatoide positivo<sup>4</sup> así como anticuerpos anti-ADN, anti-RNP o anti-Scl-70<sup>2</sup>. La exposición a diversos fármacos como hidralazina o propiltiouracilo se ha asociado a vasculitis asociada a anti-MPO ANCA, y los resultados con minociclina, sulfasalazina o D-penicilamina son contradictorios<sup>16,17</sup>. La exposición al silicio con o sin silicosis, que se relaciona con una mayor incidencia de ES, también se ha asociado a vasculitis necrosante tipo panarteritis nudosa<sup>18</sup>. Estos antecedentes estuvieron ausentes en nuestro paciente.

Concluimos que la asociación de ES con vasculitis con afectación renal se manifiesta clínicamente por insuficiencia renal rápidamente progresiva y normotensión, a diferencia de la crisis renal esclerodérmica. La mejoría en estos pacientes es muy pobre y solamente los tratados de forma temprana con bolos de corticoides y ciclofosfamida sobreviven. En un paciente con ES la aparición de insuficiencia renal con PA normal y sedimento renal activo debe hacer sospechar una vasculitis necrosante, solicitar una biopsia renal y una determinación de ANCA, para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento dada la respuesta favorable a éste cuando se instaura tempranamente. No está aclarada la trascendencia de unos p-ANCA positivos en un paciente con ES sin datos de afectación renal. En nuestra experiencia, si bien se ha documentado, como la mayoría de los auto-

res, un descenso de los valores de p-ANCA tras la instauración del tratamiento, una elevación mantenida de éstos al cabo de 2 años de terapia no se ha acompañado de recidiva clínica o analítica. La positividad de los ANCA, en ausencia de clínica compatible es, por el momento, poco valorable y no debe precipitar la toma de decisiones terapéuticas.

## Bibliografía

1. Donohoe JF. Scleroderma and the kidney. *Kidney Int.* 1992;41:462-77.
2. Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1994;21:864-70.
3. Akimoto S, Ishikawa O, Tamura T, Miyachi Y. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 1996;134:407-10.
4. Oddis CV, Eisenbeis CH Jr, Reidbord HE, Steen VD, Medsger TA Jr. Vasculitis in systemic sclerosis: Association with Sjögren's syndrome and the CREST syndrome variant. *J Rheumatol.* 1987;14:942-8.
5. Wutzl AL, Foley RN, O'Driscoll BR, Reeve RS, Chisholm R, Herrick AL. Microscopic polyangiitis presenting as pulmonary-renal syndrome in a patient with long-standing diffuse cutaneous systemic sclerosis and antibodies to myeloperoxidase. *Arthritis Care Res.* 2001;45:533-6.
6. Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y, Hosono S, Murakami R, Tanaka H, et al. Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plasmapheresis. *Intern Med.* 1997;36:508-13.
7. Hillis GS, Khan IH, Simpson JG, Rees AJ. Scleroderma, D-penicillamine treatment, and progressive renal failure associated with positive antimyeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:279-81.
8. Katrib A, Sturgess A, Bertouch JV. Systemic sclerosis and antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal failure. *Rheumatol Int.* 1999;19:61-3.
9. Maes B, Van Mieghem A, Messiaen T, Kuypers D, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Limited cutaneous systemic sclerosis associated with MPO-ANCA positive renal small vessel vasculitis of the microscopic polyangiitis type. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:E16.
10. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Kobayashi S. Hemophagocytosis associated with MPO-ANCA positive vasculitis in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:411-4.
11. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1128-34.
12. Herrick AL, Oogarah PK, Freemont AJ, Marcuson R, Haeney M, Jayson MIV. Vasculitis in patients with systemic sclerosis and severe digital ischemia requiring amputation. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:323-6.
13. Morita A, Tsuji T. Necrotizing vasculitis in a patient with generalized morphea. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45 Suppl 6:S215-7.
14. Merkel PA, Polissos RP, Chang Y, Skates SJ, Niles JL. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med.* 1997;126:866-73.
15. Locke IC, Worrall JG, Leaker B, Black CM, Cambridge G. Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1997;24:86-9.
16. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:405-13.
17. Choi HK, Slot MC, Pan G, Weissbach CA, Niles JL, Merkel PA. Evaluation of antineutrophil cytoplasmic antibody seroconversion induced by minocycline, sulfasalazine, or penicillamine. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2488-92.
18. Arnalich F, Lahoz C, Picazo M, Monereo A, Arribas JR, Martínez-Ara J, et al. Polyarteritis nodosa and necrotizing glomerulonephritis associated with long-standing silicosis. *Nephron.* 1989;51:544-7.