

Alfonso J. Rodríguez-Morales<sup>a,\*</sup>, Jorge A. Sánchez-Duque<sup>a</sup>  
y Juan-Manuel Anaya<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Grupo y Semillero de Investigación Salud Pública e Infección,  
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira,  
Pereira, Risaralda, Colombia

<sup>b</sup> Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Escuela  
de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá,  
Colombia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [arodriguezm@utp.edu.co](mailto:arodriguezm@utp.edu.co)

(A.J. Rodríguez-Morales).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.011>

1699-258X/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Nefritis lúpica asociada con c-ANCA



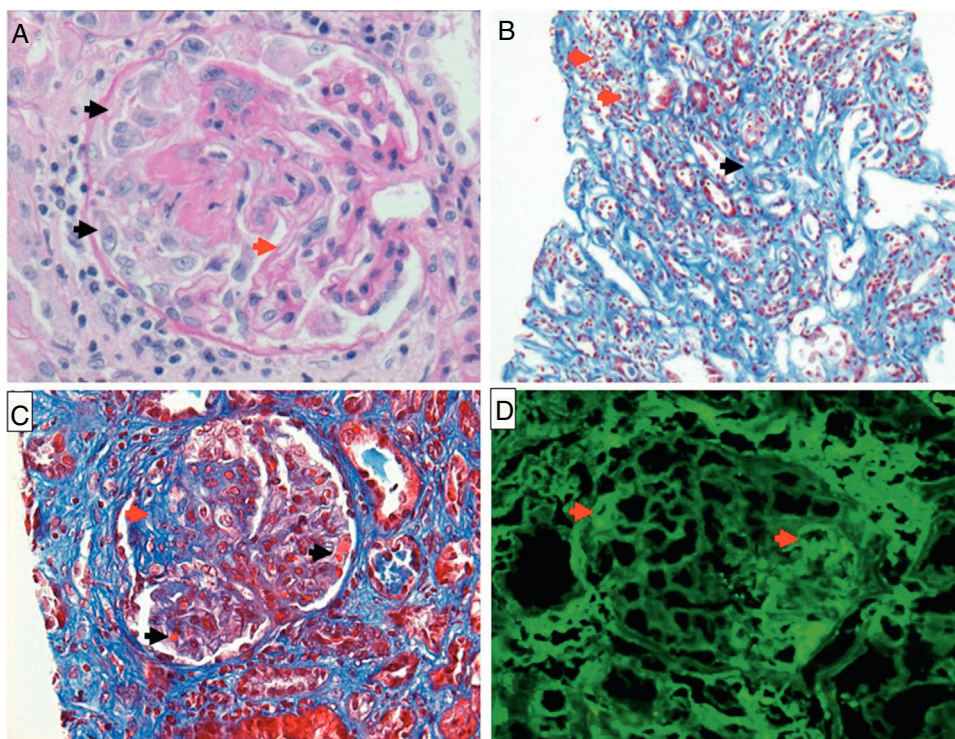
### Lupus Nephritis Associated With Cytoplasmic Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies

Sr. Editor:

El lupus eritematoso sistémico (LES) y las vasculitis asociadas a anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) son enfermedades bien diferenciadas; aunque aproximadamente una tercera parte de pacientes con LES tienen ANCA positivos<sup>1</sup>, estos raramente se asocian a vasculitis. La presencia de ANCA en pacientes con LES parece predisponer a nefritis lúpica (NL), complemento C3 bajo y mayor tasa de complicaciones<sup>2</sup>.

Presentamos el caso de un paciente varón de 55 años de edad procedente de la Ciudad de México, quien consultó por un cuadro de 5 meses de evolución de artralgias en hombros, muñecas y tobillos, que eran bilaterales y simétricas; además, se sumaron episodios de sinusitis recurrente, pérdida de peso y edema ascendente de miembros inferiores, sin encontrar lesiones en piel; en su valoración inicial con uroanálisis que mostraba proteinuria de 200 mg/dl,

eritrocitos incontables, leucocitos 20-25 por campo, cilindros hemáticos y leucocitarios; creatinina: 1,66 mg/dl (rango de referencia 0,6-1,3 mg/dl); biometría hemática con hemoglobina 9,1 g/dl (rango de referencia 13-17 g/dl) normocítica y normocrómica, resto de líneas celulares normales, velocidad de sedimentación globular (VSG): 55 mm/h (rango de referencia 0-15 mm/h), proteína C reactiva (PCR): 6,24 mg/dl (rango de referencia 0-3 mg/dl); perfil inmunológico con anticuerpos antinucleares (ANA) 1:160, patrón homogéneo/moteado fino en inmunofluorescencia y 78,0 UI/ml en inmunoanálisis enzimático (ELISA) (rango de referencia positivo fuerte > 60 UI/ml), anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-ADN DS) por quimioluminiscencia: 1,4 UI/ml (rango de referencia negativo < 20 UI/ml), antiproteinasa 3 (c-ANCA) positiva en títulos altos 1:320, patrón granular por inmunofluorescencia y mayor de 100 UI/ml en ELISA (rango de referencia 0-3,5 UI/ml), mieloperoxidasa (p-ANCA) negativa detectada por el mismo método, complemento C3 de 71,7 mg/dl (rango de referencia 90-180 mg/dl) y complemento C4 de 17,6 mg/dl (rango de referencia 10-40 mg/dl); anticuerpos del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), crioglobulinas, hepatitis B y C negativos; posteriormente se realizó recolección de orina de 24 h, con proteinuria de 1,77 g.

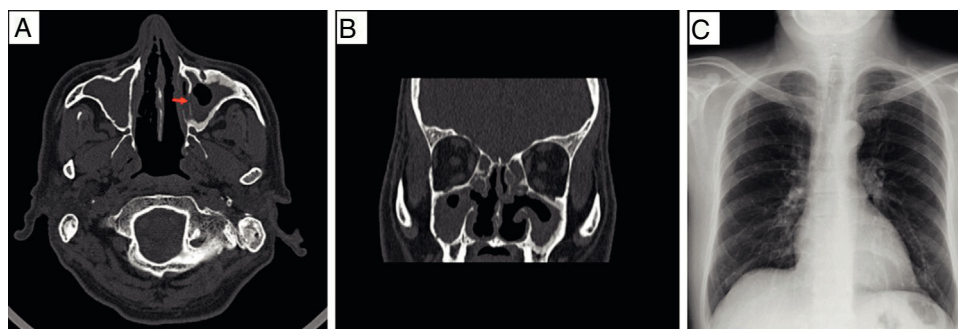


**Figura 1.** Biopsia renal. A) Coloración de hematoxilina eosina 40×; se observa patrón membranoproliferativo con imagen de doble contorno (flecha roja), formación de semilunas (flechas negras). B) Coloración tricrómica de Masson 10×; se observa nefritis tubulointerstitial con infiltrado mononuclear (flechas rojas), fibrosis intersticial (flecha negra). C) Coloración tricrómica de Masson 40×; con presencia de trombos y necrosis fibrinoide en asas capilares (flechas negras), fibrosis glomerular segmentaria (flecha roja). D) Inmunofluorescencia 40×; positiva para inmunoglobulina G con patrón granular focal y solo algunos segmentos de asas capilares (flechas rojas).

**Tabla 1**

Comportamiento de proteinuria de 24 h, creatinina sérica, c-ANCA y complemento en 6 meses de seguimiento

	Diagnóstico	Primer mes	Tercer mes	Sexto mes
Proteinuria de 24 h (mg)	1.770	870	4.055	2.967
Creatinina sérica (mg/dl)	1,66	1,54	2,57	2,48
ANCA C	1:320		1:160	
Inmunofluorescencia				
Complemento C3 (90-180) (mg/dl)	71,7	85,6	73,2	106,0
Complemento C4 (10-40) (mg/dl)	17,6	26,8	18,4	28,2



**Figura 2.** A,B) TAC de senos paranasales en fase simple: corte axial (A), corte coronal (B), con engrosamiento mucoso nasosinusal, erosión ósea leve que involucra pared de antro maxilar izquierdo (flecha roja) y cornetes inferiores. C) Radiografía de tórax posteroanterior normal, parénquima pulmonar sin lesiones.

Ante la presencia de datos compatibles con síndrome nefrítico se realizó una biopsia renal, con resultado de glomerulonefritis de patrón membranoproliferativo y extracapilar difuso activo (semilunas 80%) por complejos inmunes, fibrosis intersticial, nefritis tubulointersticial con infiltrado mononuclear, sin datos de vasculitis; inmunofluorescencia directa con depósitos de inmunoglobulina G (IgG), inmunoglobulina A (IgA), inmunoglobulina M (IgM), complemento C1q, complemento C3 con patrón granular focal (fig. 1); con estos datos asociados a la presentación clínica se diagnosticó NL clase IV-S (A), con índice de actividad de 18 puntos y cronicidad de 7 puntos.

Se inició tratamiento con esquema de ciclofosfamida 1 g i.v. cada 30 días por 6 dosis, metilprednisolona 1 g i.v. cada 24 h los 3 primeros días y posterior prednisona 60 mg vía oral cada 24 h por 4 semanas, control de proteinuria de 24 h al mes de tratamiento de 870 mg, creatinina de 1,54 mg/dl, estableciendo en ese momento la tendencia a un respuesta parcial<sup>3</sup>; se continuó con esquema de ciclofosfamida y pauta de dosis reducción de esteroides, encontrando en el seguimiento incremento de proteinuria, persistencia de eritrocitos dismórficos 0-5 por campo, control de c-ANCA positivos en inmunofluorescencia 1:160, además de disminución de la tasa de filtrado glomerular, con incremento > 1 mg/dl de creatinina, determinando recidiva renal<sup>3</sup>, en la tabla 1 se resume el seguimiento a los 6 meses. Paralelamente al diagnóstico de NL, por los síntomas de sinusitis crónica y c-ANCA positivos, se estudió una posible vasculitis asociada. Se realizó tomografía computarizada de senos paranasales 20 días posteriores al inicio del tratamiento (fig. 2), que mostraba engrosamiento mucoso nasosinusal con erosión ósea leve en pared de antro maxilar izquierdo y cornetes justificado por proceso de sinusitis crónica; radiografía de tórax normal (fig. 2C), biopsia de mucosa nasal con ausencia de granulomas u otros datos que orientasen proceso de vasculitis.

Este caso corresponde a NL con falla a primera línea de tratamiento, asociada a c-ANCA positivo en títulos elevados, sin que se encuentren elementos de fuerza que nos permitan

diagnosticar paralelamente vasculitis. Varios autores han determinado que los pacientes con LES pueden presentar estos anticuerpos; tal es el caso de Galeazzi et al.<sup>4</sup>, quienes evaluaron 566 pacientes con LES en 11 centros europeos, presentando una prevalencia del 16,4% (15,4% p-ANCA y 1% c-ANCA) de pacientes con dicha relación; otros trabajos muestran una relación muy variable con prevalencias de hasta el 37,3%<sup>5,6</sup>, predominantemente con p-ANCA positivos.

Recomendamos que a todos los pacientes con NL se les realice la búsqueda intencionada de ANCA, puesto que su positividad es más elevada que en pacientes con LES sin compromiso renal; Pradhan et al.<sup>7</sup> encontraron una prevalencia del 54,5%, todos ellos con p-ANCA; posteriormente, Pan et al.<sup>2</sup> evaluaron a 60 pacientes con diagnóstico de LES, 28 de ellos con NL, encontrando prevalencia de ANCA en el 53,6% y concluyendo que dicha asociación se relacionó con mayor actividad y peor pronóstico. Nasr et al.<sup>8</sup> describieron 10 pacientes con NL asociada a la presencia de ANCA describiendo las características histopatológicas de la biopsia renal, que mostraban mayor formación de semilunas encontradas en nuestro caso en el 80% de glomérulos y áreas de necrosis también evidenciadas en el estudio histopatológico (fig. 1), lo que sugería que la presencia de precipitaba dichos hallazgos, sin que aún se determine con certeza el papel que juegan en la fisiopatología de la NL.

En cuanto al tratamiento se deben realizar estudios de seguimiento en población con NL y ANCA positivo en el esquema de inducción a la remisión convencional; dado el fracaso a la remisión completa en el tratamiento de primera línea como nuestro caso, se deben proponer esquemas alternativos como tratamiento inicial en este tipo de pacientes.

## Bibliografía

- Chin H, Ahn C, Lim C, Chung H, Lee J, Song Y, et al. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2000;20:57-63.

- Pan H, Fang X, Wu G, Li W, Zhao X, Li X, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in new-onset systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Inflammation*. 2008;31:260–5.
- Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología*. 2012;32:1–35.
- Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD, Bellisai F, Marcolongo R, Cervera R, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical association and correlation with other autoantibodies. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:541–6.
- Pauzner R, Urowitz A, Gladman D, Gough J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994;21:1670–3.
- Spronk PE, Bootsma H, Horst G, Huitema MG, Koolen MI. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996;35:625–31.
- Pradhan VD, Badakere SS, Bichile LS, Almeida AF. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. *J Assoc Physicians India*. 2004;52:533–7.
- Nasr S, d'Agati V, Park H, Sterman P, Goyzueta J, Dressler R, et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:682–90.

Marco Tobar-Marcillo<sup>a,b,\*</sup>, Israel Destruge-Molina<sup>a,b</sup>,  
Luis Torres-Orozco<sup>c</sup> y Ricardo Santiago-Ramírez<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Medicina interna, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Ciudad de México, México

<sup>c</sup> Departamento de Nefrología, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Ciudad de México, México

<sup>d</sup> Departamento de Reumatología, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Ciudad de México, México

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marcotobar1@hotmail.com](mailto:marcotobar1@hotmail.com) (M. Tobar-Marcillo).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.012>

1699-258X/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Rituximab en la anemia hemolítica autoinmune refractaria en lupus eritematoso sistémico



### Rituximab in refractory autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus

Sr. Editor:

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una manifestación común en el lupus eritematoso sistémico (LES), a menudo refractaria al tratamiento convencional. Los corticoides constituyen la primera línea de tratamiento, con una tasa de respuesta inicial del 70-85%, aunque la respuesta mantenida después de un año es inferior al 20%<sup>1,2</sup>. En casos refractarios, la esplenectomía ha sido tradicionalmente el tratamiento de segunda línea, con una tasa de respuesta del 60-70%, suponiendo un aumento considerable del riesgo de infecciones graves<sup>2</sup>. En casos refractarios o con contraindicación de esplenectomía se pueden emplear inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina-A, y en los últimos años, rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) con buena respuesta<sup>3,4</sup>. A continuación se presentan 2 casos de AHAI refractaria secundaria a LES tratadas con rituximab.

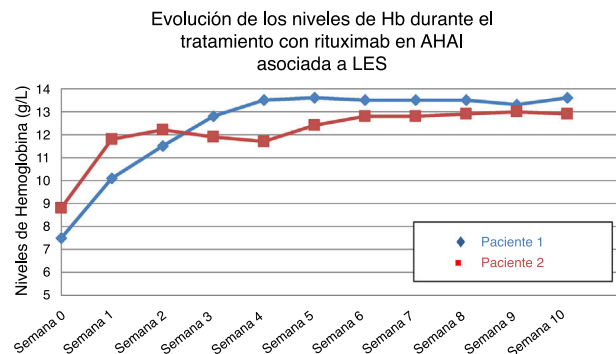
*Primer caso:* Mujer de 37 años, diagnosticada de LES hace 10 años, en tratamiento con hidroxicloquina (200 mg/día). Acudió a urgencias por astenia intensa, artralgias y palidez mucocutánea. Analíticamente se objetivaron cifras de hemoglobina (Hb) de 5 g/dl y VCM 81 fl por lo que precisó transfusión de concentrados de hematíes. Se observó asimismo una bilirrubina total (BT) de 2,3 mg/dl a expensas de indirecta, haptoglobina de 1 mg/dl, LDH 856 U/l y positividad de los test de Coombs directo e indirecto. La paciente fue diagnosticada de AHAI y se instauró tratamiento con corticoides (1 mg/kg/día) y azatioprina (50 mg/12 h), evolucionando a la cronicidad con brotes corticodependientes.

*Segundo caso:* Mujer de 19 años con reciente diagnóstico de LES en tratamiento con azatioprina (50 mg/día) e hidroxicloquina (200 mg/día) que acudió a urgencias por fiebre de 38,5 °C, deterioro del estado general, poliartralgias y astenia. Analíticamente se objetivó una Hb de 7,5 g/dl, BT de 2,16 mg/dl de predominio indirecto, LDH 678 U/l. Se diagnosticó de AHAI y se trató con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día. Inicialmente evolucionó favorablemente y posteriormente presentó nuevas crisis hemolíticas con el descenso de corticoides.

En ambos casos, ante la persistencia de recaídas a pesar de corticoides e inmunosupresores se propuso iniciar tratamiento con rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal durante 4 semanas, con una evolución favorable y rápida, manteniendo niveles de Hb superiores a 12,5 g/dl después de 10 y 12 meses, respectivamente (fig. 1). En la primera paciente se ha administrado un segundo ciclo de rituximab al año, en cambio la segunda paciente continúa con respuesta mantenida.

La eficacia del rituximab en los trastornos hematológicos autoinmunes probablemente se deba no solo a la eliminación del autoanticuerpo patógeno, sino a la depleción de los linfocitos B como células presentadoras de antígeno y a su alteración como productoras de citoquinas<sup>5</sup>. Aunque el impacto de rituximab en el tratamiento de pacientes con AHAI como primera línea es todavía desconocido, este ha demostrado ser eficaz como terapia de segunda línea en estudios prospectivos y retrospectivos<sup>6–8</sup>, con tasas de supervivencia libres de recaída que varían entre un 64 y un 100% a 36 meses y siendo la respuesta a la terapia combinada de rituximab y corticoides significativamente superior a la monoterapia con corticoides<sup>8,9</sup>.

La AHAI supone una entidad patológica grave, por lo tanto es importante un diagnóstico precoz, así como un tratamiento intensivo para detener el proceso hemolítico. En nuestra experiencia, el uso de rituximab supuso una respuesta rápida y mantenida en



**Figura 1.** Evolución de los niveles de Hb con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/semanal durante 4 semanas). Estabilización en la semana 3 de tratamiento, comenzándose pauta descendente de corticoides hasta 5 mg/día.