

caso clínico**Glomerulonefritis ANCA asociada con biopsia renal atípica en paciente con artritis psoriásica. Reporte de caso y revisión**

Alejandro J. Brigante, María Gimena Gómez, Linda Grey Vergel, Gabriela Garate, Ruth Balcazar Pardo, Fabiola Camargo Serrudo, Demelza Yucra Bobarin, Adriana Hamaui, Diana Dubinsky

Servicio de Reumatología, Sanatorio Güemes, Ciudad de Buenos Aires.

R E S U M E N**Palabras clave:**

glomerulonefritis, ANCA, artritis psoriásica.

Introducción: La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) no se presenta como manifestación extraarticular de la Artritis Psoriasisica (APs). Las GNRP son frecuentemente relacionadas a vasculitis ANCA asociadas (VAA). Según la bibliografía, no es inusual encontrar depósitos de inmunocomplejos (IC) en las lesiones glomerulares de VAA. Existen publicaciones de casos en donde la presencia de una VAA podría estar asociada a la terapia con anti-TNF α .

Caso: Mujer de 56 años de edad con artritis psoriásica en tratamiento con metotrexato y etanercept. Debido a infección de vías aéreas suspende etanercept y, posterior a la suspensión, evoluciona con síndrome nefrítico con biopsia renal que evidencia GN con depósitos de IC poco característicos y ANCA c / PR3 (+) en altos títulos.

Conclusiones: Presentamos una paciente en la cual la manifestación de dos entidades, aparentemente no relacionadas, representa un reto diagnóstico y terapéutico. La relación con el tratamiento anti-TNF α ha sido descripta aunque no pueda demostrarse su relación causal. La mayoría de las biopsias renales de las VAA no presentan depósitos inmunes en la IF; aunque en un porcentaje bajo pueden visualizarse grados variables de complemento e inmunocomplejos.

A B S T R A C T**Key words:**

glomerulonephritis, ANCA, psoriatic arthritis.

Introduction: Anti-TNF α has changed the evolution and prognosis in psoriatic arthritis (PsA). Among the adverse events (AD) of these treatments, rapidly progressive glomerulonephritis (GNRP) has been described. In 80% of cases of GNRP, vasculitis is associated to ANCA (AAV). According to the literature, it is not unusual to find immune complex deposits (IC) in glomerular AAV lesions. There are publications of cases in which the presence of an AAV could be associated with the anti-TNF α therapy.

Case: A 56-year-old woman with psoriatic arthritis under treatment with methotrexate and etanercept. Due to airway infection, etanercept is suspended and after the suspension evolves with nephritic syndrome with renal biopsy, which shows GN with uncharacteristic IC deposits and ANCA c / PR3 (+) in high titers.

Conclusions: We present a patient in whom the manifestation of two entities, apparently unrelated, represents a diagnostic and therapeutic challenge. The relationship with the anti-TNF α treatment has been described, although its causal relationship cannot be demonstrated. Most renal biopsies of AAV do not have immune deposits in the IF; although in a low percentage variable degrees of complement and immune complex deposits can be visualized.

Introducción

Dentro de las espondiloartropatías seronegativas, la Artritis Psoriásica (APs) es una de las enfermedades en donde mejor se ha estudiado la utilización de terapia biológica. Los anti-TNF α han cambiado la evolución y el pronóstico de la APs sin respuesta a DMARDs. El seguimiento permite evaluar los eventos adversos (EA) que podrían surgir por su utilización. Entre estos EA, se ha descrito la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) en donde pueden existir o no la presencia de inmunocomplejos (IC)¹. Entre las GNRP, el 80% se asocia a vasculitis ANCA (VAA), denominadas pauciinmunes por la ausencia de depósito de IC. Haas M y cols. describieron la presencia de IC en 54% de las biopsias renales de pacientes con VAA². En una cohorte argentina, Scolnik y cols. evidenciaron un porcentaje menor de IC (26,4%)³. Aunque los términos glomerulonefritis necrosante con semilunas ANCA-asociada (GN-VAA) y glomerulonefritis pauciinmune necrosante se han convertido virtualmente en sinónimos, no es inusual encontrar algunos depósitos de inmunocomplejos en las lesiones glomerulares⁴.

Se han descrito pacientes en donde la presencia de una VAA podría estar asociada a la terapia con anti-TNF α . En estos casos, la relación entre la terapia anti-TNF α y la patogenia de VAA no está del todo establecida. Se ha planteado que el predominio de un perfil de citoquinas sobre otro, como consecuencia de la inhibición de TNF- α , pueden causar el desarrollo de enfermedades autoinmunes como dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico y vasculitis⁵. Por otro lado, se ha demostrado beneficio del etanercept en el tratamiento de VAA, pero algunos reportes describieron neoplasias o vasculitis sistémicas en el contexto de su utilización⁶.

El objetivo de este trabajo es comunicar el caso de una paciente con APs que desarrolla GNRP ANCA-asociada con biopsia renal atípica en contexto de tratamiento con anti-TNF α .

Caso

Mujer de 56 años de edad, obesa e hipotiroidea, con antecedentes de psoriasis ungueal desde los 13 años y artritis psoriásica poliarticular desde los 45. En tratamiento con metotrexato 15 mg semanal y etanercept 50 mg semanal SC en los últimos 8 años con buena respuesta cutánea y articular. Debido a infección de vías aéreas suspende etanercept dos meses previos a la consulta. Se interna por presentar edemas y aumento de peso asociado a astenia y adinamia en contexto de emergencia hipertensiva. Presenta edema 2/6 godet ++, roncus diseminados bilaterales. No presenta artritis. En el análisis de sangre se evidencia urea (U) 60 mg/dl, creatinina (Cr) 4,6 mg/dl (un mes previo Cr 1,39 mg/dl). Laboratorio: Hto 27,3%, Hb 9,3 g/dl, Leucocitos 11.300 células/mm³, neutrófilos 69%, linfocitos 9% eosinófilos 2%, VSG 170mm-h, PCR 88,6, Gammaglobulina 1,2%. Inmunoserología: Ac. anti-MBG (-), FAN (-), C3 105 mg/dl, C4 17,1 mg/dl, Látex AR 7,5, MPO -, ANCAc 1/320, PR3 + (14 U/ml). Sedimento urinario con microhematuria no dismórfica (6 GR /cpo), proteinuria 1,61 g/24 horas. Para completar la sistemática de estudio de vasculitis ANCA c/PR3 (+), se solicitó TAC de senos paranasales objetivándose engrosamiento mucoso de senos maxilares y ocupación parcial del seno esfenoidal. Ecografía renal: riñones de tamaño normal con leve aumento de ecogenicidad. TAC de tórax: mínimo derrame pleural y engrosamiento pleural posterior bilateral. En el contexto de GNRP, inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona 500 mg 3 días consecutivos. Se realizó punción biopsia renal (BR). Por progresión del fallo renal se realizan cinco sesiones de recambio plasmático terapéutico (RPT). Continuó el esquema de tratamiento con 1 pulso de ciclofosfamida 1 g/mes durante 6 meses y posteriormente tratamiento de mantenimiento con azatioprina 50 mg/día para valorar tolerancia.

La BR contenía 50 glomérulos, donde se observó: glomerulonefritis focal necrotizante con semilunas en el 50% de los glomérulos, esclerosis intersticial y atrofia

Figura 1. Glomérulo con semiluna celular (flecha negra). Corte histológico. H&E / PAS. 40 x.

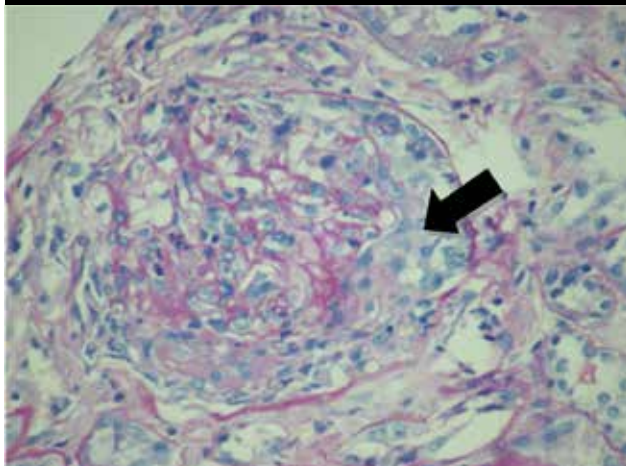
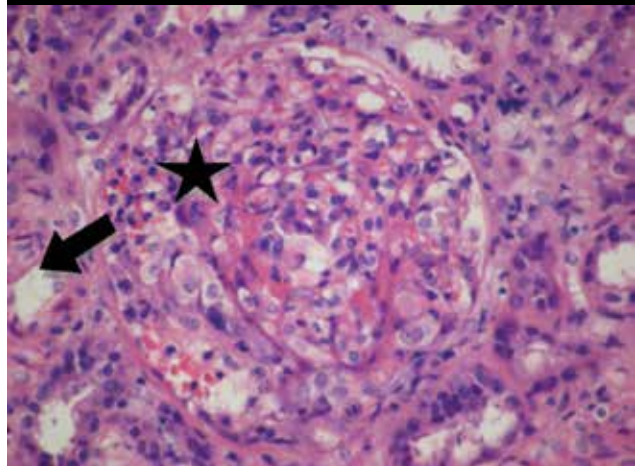


Figura 2. Glomérulo con atrofia tubular (flecha negra) y GN extra e intracapilar (estrella). Corte histológico. Hematoxilina/Eosina. 40 x.



tubular del 25% (Figuras 1 y 2). IFI: Se evaluaron 3 glomérulos, encontrándose en capilares glomerulares depósitos de IgG e Ig total imagen granular y pseudolineal de intensidad +++/4. C3 y C1q imagen granular y pseudolineal de intensidad ++/4. Fibrinógeno positivo en sectores del penacho glomerular +++/4. IgM +/4. IgA negativo. Evolucionó con mejoría clínica y alta médica con valores de U: 83 mg/dl y Cr 2,9 mg/dl.

Posterior al alta, por exacerbación del compromiso cutáneo, secundario a la suspensión del etanercept, se indicó tratamiento con UVB banda ancha 26 sesiones + clobetazol sin mejoría, evolucionando a Eritrodermia Psoriásica (EPs). Por el cuadro cutáneo refractario a tratamiento local y evolución a EPs, se suspende azatioprina y se inicia ciclosporina considerando su utilidad para el mantenimiento de la vasculitis ANCA. En consultas ambulatorias se evidencia mejoría del cuadro cutáneo con deterioro del filtrado glomerular e HTA refractaria al tratamiento con IECA y ARAII. Se realiza sedimento urinario sin compromiso glomerular, por lo que se interpreta secundario a ciclosporina. Se decide rotar a micofenolato mofetil 2000 mg/día.

Discusión

Se presenta una paciente con APs que, luego de 8 años de tratamiento con etanercept y después de su suspensión por un cuadro de vías respiratorias superiores, presenta GNRP c-ANCA/PR3 positiva con biopsia renal atípica. Las GNRP se dividen en tres categorías:

- 1) con anticuerpos antimembrana basal glomerular (Anti-MBG), que se caracteriza por depósitos lineales de IgG y C3 en los capilares del penacho glomerular;
- 2) mediada por inmunocomplejos (IC) caracterizada por depósitos granulares de una o más Inmunoglobulinas (Ig) y/o complemento;
- 3) pauciinmune definida por leve o ausencia de depósitos de Ig y/o complemento en la inmunofluorescencia⁷.

Es por la frecuente presentación con ausencia de depósitos inmunes que, históricamente, los términos GN en contexto de VAA y GN pauciinmune se utilizan como sinónimos. Las VAA, especialmente GPA y PAM, comprometen el riñón de forma agresiva y este compromiso es un factor importante de morbimortalidad. En la última década, distintos trabajos correlacionan los hallazgos histopatológicos con la evolución de estos pacientes. E.A Berden y cols. propusieron una clasificación histopatológica⁸ que consiste en cuatro categorías: focal ($\geq 50\%$ de glomérulos normales), crescética ($\geq 50\%$ de glomérulos con semilunas celulares), mixta ($< 50\%$ glomérulos normales, $< 50\%$ glomérulos crescéticos), y/o $< 50\%$ de glomérulos globalmente escleróticos) y esclerótica ($\geq 50\%$ de glomérulos globalmente escleróticos). Este autor demostró que la histopatología asociada a la tasa de filtrado glomerular es un importante predictor de la evolución del daño renal. La ausencia de depósitos de Ig/complemento en la inmunofluorescencia en las biopsias de GN-VAA fue descrita por primera vez por Jennette y cols.⁹, quien introdujo el término de pauciinmune. Numerosas publicaciones, sobre todo reportes de casos, demostraron depósitos de Ig y/o complemento en biopsias renales de pacientes con vasculitis sistémicas.

Los pacientes que presentan depósitos lineales de IgG en capilares y positividad para ANCA y anti-MBG, tienen peor pronóstico por la superposición de las entidades pero

fundamentalmente determinada por la enfermedad anti-MBG¹⁰. Los reportes de coexistencia de otras enfermedades con VAA son escasos pero se han descrito casos de glomerulonefritis diabética o lúpica¹¹. En nuestra paciente, la clínica y perfil serológico no correspondían a GN lúpica.

A pesar de que los reportes sobre la presencia de depósitos de IC en GN-VAA son limitados, Harris Falk y Jennette encuentran depósitos de Ig en 64/142 (45%) pacientes con GNRP-VAA con anti-MPO o anti-PR3. Una particularidad de este trabajo es que solo 5/64 pacientes presentaron $> 2+$ (para máximo de 4+) de depósitos de IC. Los autores sugieren la utilización del término pauciinmune para biopsias con ausencia de IC o con $< 2+$ en la inmunofluorescencia¹². Seis años más tarde, Neumann y cols. reportaron en pacientes con GNRP-VAA en donde 8/45 biopsias renales mostraban $\geq 2+$ de depósitos mesangiales y/o capilares glomerulares positivos para IgA e IgM con C3 y/o C1q en 7 de estos pacientes.

En los pacientes con moderado deterioro de la función renal, la presencia de semilunas celulares y necrosis es asociada a una mayor y rápida recuperación (H.A. Hauer y cols.) y en pacientes con deterioro severo de la función renal, la presencia de glomérulos normales en la biopsia se relaciona directamente con la independencia de hemodiálisis y mejoría de la función renal luego de 12 meses (D.R. Jayne y cols.). Algunos autores consideran que los depósitos observados en la IF corresponden a la superposición con otras enfermedades, y no siempre se llega al diagnóstico de la enfermedad asociada a la VAA ya que su detección podría cambiar el tratamiento, la evolución y pronóstico.

Otra hipótesis es que los IC actúan sinérgicamente a los ANCA para producir una enfermedad renal más severa.

La histología renal en la paciente que presentamos, se caracteriza por lesiones crescéticas con necrosis, atrofia y esclerosis túbulo intersticial. Desde esta perspectiva, los hallazgos anatomopatológicos (lesiones crescéticas y necrosis) orientan a una buena evolución.

Otra característica (no descrita en la literatura) a destacar de este caso, es la asociación infrecuente de estas dos entidades, APs y GNRP, como parte de un cuadro de vasculitis sistémica. Existen reportes de vasculitis cutánea en la psoriasis en gota; sin embargo, nuestra paciente no presentaba psoriasis guttata y el fenómeno vasculítico impactó en el riñón como órgano blanco.

Otra de las hipótesis diagnósticas fue que se trate de una GNRP postinfecciosa. En esta forma de GN, las lesiones glomerulares inflamatorias son desencadenadas por gran variedad de gérmenes y con un tiempo variable de latencia entre la infección y el compromiso renal. Afecta, predominantemente, a niños entre 4 y 14 años. El prototipo es la glomerulonefritis aguda postestreptocócica y la presentación clínica más característica es el síndrome nefrítico agudo, aunque los casos subclínicos son muy numerosos.

La latencia entre el cuadro respiratorio (faringoamigdalitis) y los síntomas nefríticos es aproximadamente entre 7 a 15 días y de 3 a 5 semanas en las infecciones cutáneas (erisipela). El descenso transitorio de C3 sérico es uno de los principales elementos de diagnóstico. La evolución a largo plazo en los casos típicos es, generalmente, favorable siendo rara la evolución a enfermedad renal crónica. Nuestra paciente no presentó infecciones cutáneas previas, y el cuadro infeccioso se trataba de una bronquitis aguda sin rescate microbiológico. En contra de lo esperable para una GNRP postestreptocócica, el tiempo transcurrido entre el

cuadro respiratorio y los síntomas renales superó al descrito en la literatura, no corresponde el grupo etario y presentó normocomplementemia. Por lo descrito, es poco probable la asociación del cuadro infectológico y la enfermedad renal.

Aunque no hay correlación temporal entre la utilización de anti-TNF α y la expresión clínica de vasculitis, la ausencia de otras etiologías la hacen una opción a considerar. Los casos reportados de VAA producida por terapia anti-TNF α son escasos¹³. Se han descrito vasculitis asociadas a etanercept en pacientes con enfermedad articular crónica con diferentes presentaciones clínicas: cutáneas, neurológicas (SNP y SNC), serosas (pleura y pericardio) y renal (GN-mesangioproliferativa y depósitos extracapilares de IgA). Ramos-Casals y cols. describieron 139 casos de vasculitis inducida por anti-TNF α del Registro BIOGEAS en España. En 4% se realizó diagnóstico de vasculitis sistémica por criterios ACR. El espectro de presentación fue amplio, con predominio cutáneo (88%) seguido del compromiso renal y neuropatía periférica. Se encontraron 6 casos con compromiso del SNC y 3 con compromiso pulmonar. La mayor parte de las VAA inducida por fármacos, presentan ANCA-p con claro predominio de MPO sobre el PR3¹⁴. Se desconoce la etiología de esta asociación, así como tampoco la razón de la variabilidad en su expresión clínica (limitada a piel o con compromiso visceral); aunque existen algunas hipótesis al respecto. Se ha sugerido que se trate de una reacción de hipersensibilidad mediada por IC de anticuerpos dirigidos en contra del agente anti-TNF α . Aunque en los casos descritos, siempre se relacionan con alteraciones cutáneas en el sitio de la aplicación y en este caso en particular no fueron descritas reacciones de hipersensibilidad cutánea. Por otro lado, la inhibición del TNF promueve la expresión del interferón tipo 1 al alterar el equilibrio entre la producción de citoquinas Th1 y Th2, lo que lleva a la inducción de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso, la dermatomiositis y las vasculitis. La asociación entre vasculitis sistémicas (entre ellas, VAA) y tratamiento anti-TNF fue descrita también para otras entidades como AR. En el caso de la AR, es más difícil encontrar una relación causal ya que la enfermedad puede estar asociada a fenómenos vasculíticos¹⁵, y no así en APs.

En conclusión, presentamos una paciente en la cual la manifestación de dos entidades, aparentemente no relacionadas, representa un reto diagnóstico y terapéutico. La asociación entre VAA y anti-TNF α es rara, pero es una etiología a tener en cuenta luego de una correcta evaluación clínica y analítica que descarte entidades de mayor prevalencia. No habiendo una causa clara del origen de la vasculitis quedaría por definir entre dos asociaciones infrecuentes. En la bibliografía, existen más casos de VAA asociados a anti-TNF α que a APs. Por otro lado, la mayoría de las biopsias renales de las VAA no presentan depósitos inmunes en la IF; aunque en un porcentaje bajo pueden visualizarse grados variables de complemento e inmunocomplejos. La relevancia de estos depósitos radica en el contexto clínico. En nuestro caso, no

encontramos una enfermedad coexistente que explique los hallazgos histopatológicos renales. Destacamos el rol de la biopsia para el diagnóstico y pronóstico renal. Una correcta interpretación clínica, analítica y anatomopatológica, en el contexto del paciente, orienta en las decisiones terapéuticas y marcan pronóstico de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016 May; 27(5):1278-87.
2. Haas M, Eustace JA: Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* 2004, 65:2145-2152.
3. Scolnik M, et al. ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis: always pauci-immune? *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Mar-Apr; 35 Suppl 103(1):55-58.
4. Brons RH, Kallenberg CGM, et al. Are neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides pauciimmune? *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:833-848.
5. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez. Autoimmune diseases induced by biological agents A double-edged sword? *Autoimmunity Reviews* 2010; 9:188-193 BIOGEAS Study Group.
6. Shira Ginsberg, Itzhak Rosner, et al: Etanercept treatment-related c-ANCA-associated large vessel vasculitis. *Clin Rheumatol* 2016; 35:271-273.
7. Jennette JC: Rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 63:1164-1177.
8. Berden AE, Jennette JC, Bajema IM, et al: Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010, 21:1628-1636.
9. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989; 135:921-930.
10. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD: Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66:1535-1540.
11. Jarrot et al SLE/AAV Overlap Syndrome With Glomerulonephritis. *Medicine* June 2016; 95(22):1-9.
12. Falk RJ, Jennette JC: ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:314-322.
13. Reitblat T. Appearance of ANCA-associated vasculitis under tumor necrosis factor alpha inhibitors treatment. *Am J Case Rep* 2013; 14:80-82.
14. Mislav Radić (2011) Drug-induced vasculitis, advances in the etiology, pathogenesis and pathology of vasculitis, Dr. Luis M Amezcua-Guerra (Ed.)
15. Guignard S, Gossec L, Bandinelli F, Dougados M. Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occurring during antitumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients: a systematic review of 2707 patients, 18 vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26(3, suppl 49):S23-S29.