



Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialisis



Original

Análisis retrospectivo de pacientes con vasculitis sistémica generalizada y severa: experiencia de un centro

M. Teresa Pin-Godos, Julio Hernández-Jaras*, Eduardo Torregrosa-de-Juan, Consuelo Calvo-Gordo, Ramón Pons-Prades, Héctor García-Pérez, M. Ángeles Fenollosa-Segarra, Asunción Ríus-Peris, Juan José Sánchez-Canel, Esther Tamarit-Antequera e Inmaculada Rico-Salvador

Servicio de Nefrología, Hospital General de Castellón, Castellón de la Plana, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de noviembre de 2008

Aceptado el 17 de febrero de 2009

Palabras clave:

Vasculitis sistémica

Afectación renal

ANCA

RESUMEN

Introducción: La vasculitis sistémica es un proceso clínico-patológico que comprende la inflamación y necrosis vascular de diferentes órganos. La afectación renal es una manifestación frecuente que condiciona el pronóstico, el tratamiento y la evolución de las vasculitis.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue conocer la historia natural y la afectación renal de las vasculitis.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes diagnosticados de vasculitis sistémica (según los criterios de la clasificación de Chapel Hill) entre enero de 1989 y diciembre de 2007.

Resultados: Se recogieron los datos generales de los pacientes, las manifestaciones clínicas, el tiempo transcurrido hasta su diagnóstico, los hallazgos de laboratorio, los resultados histológicos, los tratamientos aplicados y la supervivencia media. Se recogieron los datos de un total de 40 pacientes: 22 (55%) varones y 18 (45%) mujeres. La edad media \pm desviación estándar fue de $64,05 \pm 11,6$ años. De los 40 pacientes, 29 (72,5%) presentaban como etiología una poliangeítis microscópica, 10 (25%) enfermedad de Wegener y en 1 (2,5%) caso una vasculitis limitada al riñón. El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico fue de $13,5 \pm 41$ meses. Los síntomas y signos más frecuentes fueron: el 100% de los pacientes presentó síntomas o signos renales (hematuria 100%, proteinuria e IRA en el 94,7%); el 92,5% presentó síntomas generales; el 70% experimentó clínica pulmonar (hemoptisis el 61,5%, infiltrados 76,9% o derrame pleural el 23,07%), un 50% síntomas musculoesqueléticos y el 37,5%, otorrinolaringológicos. Los datos bioquímicos más característicos en el momento del diagnóstico fueron: urea: $149,7 \pm 91$ mg/dl y creatinina $4,8 \pm 3,1$ mg/dl. El análisis de los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) se realizó en 35 pacientes. Resultó positivo en 32 (91,4%) casos y negativo en 3 (8,53%) casos. De los 32 pacientes con ANCA positivos, el 34,3% (n = 11) presentó ANCA con patrón citoplasmático (c-ANCA), y el 65,6% (n = 21) p-ANCA; 4 pacientes presentaron ANCA con patrón perinuclear (p-ANCA) y anticuerpos antimembrana basal (anti-MBG) simultáneamente.

Conclusión: La biopsia renal se practicó en 35 (89,7%) pacientes. En el 100% de las muestras se hallaron semillas. El 60% de los pacientes (n = 24) precisó tratamiento renal sustitutivo. El 100% de los pacientes recibieron tratamiento con prednisona y el 95%, ciclofosfamida. La supervivencia global fue del 65 y el 52%, al año y 5 años, respectivamente

© 2008 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hernandez_jul@gva.es (J. Hernández-Jaras).

Retrospective analysis of patients with generalized and severe systemic vasculitides. A single-center experience

ABSTRACT

Keywords:

Systemic vasculitis
Renal involvement
ANCA

Introduction: Systemic vasculitis is a clinical-pathological process that includes inflammation and vascular necrosis of distinct organs. Renal disease is a frequent manifestation that influences the prognosis, treatment and outcome of the disease.

Objective: The aim of this study was to determine the natural history of vasculitis, as well as renal disease in this entity.

Material and methods: A retrospective analysis was performed of patients diagnosed with systemic vasculitides (according to the Chapel Hill classification) from January 1988 to December of 2007. The variables analyzed were general patient data, clinical manifestations, time to diagnosis, laboratory findings, histological results, treatment, and mean survival.

Data were gathered from 40 patients: 22 men (55%) and 18 women (45%). The mean age was 64.05 ± 11.6 years. The causes of systemic vasculitis were microscopic polyangiitis in 29 (72.5%), Wegener's granulomatosis in 10 (25%) and renal-limited vasculitis in one patient (2.5%). The interval between symptom onset and diagnosis was 13.5 ± 41 months.

Results: The most frequent signs and symptoms were renal in 100% of the patients (hematuria in 100%, proteinuria and acute renal insufficiency in 94.7%), followed by general symptoms in 92.5%. Pulmonary symptoms were found in 70% (hemoptysis in 61.5%, infiltrates in 76.9% and pleural effusion in 23.07%). Musculoskeletal symptoms were found in 50% and otorhinolaryngological symptoms in 37.5%.

The most characteristic biochemical data at diagnosis were as follows: urea 149.7 ± 91 mg/dl and creatinine 4.8 ± 3.1 mg/dl. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) assay was performed in 35 patients and was positive in 32 patients (91.4%) and negative in three (8.57%). Of the 32 ANCA-positive patients, 11 (34.3%) showed a C-ANCA pattern and 21 (65.6%) a P-ANCA pattern. Four patients showed p-ANCA and anti-GBM antibody simultaneously.

Conclusion: Renal biopsy was performed in 35 patients (89.7%). Crescents were found in 100% of the samples. Twenty-four patients (60%) required dialysis. All the patients received prednisone, and 95% received cyclophosphamide. Cumulative patient survival at 1 and 5 years was 65% and 52% respectively.

© 2008 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las vasculitis de pequeño vaso comprenden un grupo de graves enfermedades sistémicas que amenazan la vida de los pacientes. La vasculitis renal (afectación renal) es la manifestación más severa; está presente en más del 50% de los casos en el momento del diagnóstico. La incidencia anual de vasculitis renal en Europa es 10-20 casos por millón de habitantes¹. La mortalidad anual de los pacientes no tratados es del 80%. Un diagnóstico temprano (clínico-histológico), así como un tratamiento adecuado, ha conseguido cambiar el pronóstico de estas afecciones, transformándolas en enfermedades crónicas con tendencia a las recaídas.

El objetivo de este estudio es realizar una revisión retrospectiva de las características clínico-biológicas de los pacientes diagnosticados de un servicio de nefrología.

Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de vasculitis sistémica (según los criterios de la clasificación de Chapel Hill) en un servicio de nefrología entre enero de 1989 y diciembre de 2007.

De las historias clínicas seleccionadas, se recogió la siguiente información: a) características generales; b) síntomas y signos más frecuentes; c) principales datos de laboratorio; d) tratamientos recibidos; e) resultados histológicos; e) complicaciones aparecidas en la evolución, y f) supervivencia media tras el diagnóstico, así como la supervivencia de los pacientes que entraron en programa de diálisis.

La severidad de la enfermedad se midió mediante las categorías recomendadas por el grupo Europeo de Estudios de Vasculitis (EUVAS)².

La afectación renal se definió como la presencia de hematuria (> 10 hematíes/campo) o la presencia de concentraciones de creatinina sérica elevadas (> 1,3 mg/dl en mujeres y 1,5 en varones).

El comienzo de la enfermedad se consideró el momento de la aparición de los síntomas sugestivos de vasculitis. Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) se determinaron mediante inmunofluorescencia directa y el tiempo promedio para el diagnóstico se definió como el tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y la realización del diagnóstico histológico o serológico.

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. El análisis de supervivencia se realizó mediante la prueba de Kaplan-Meier. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se recogieron los datos de un total de 40 pacientes: 22 (55%) varones y 18 (45%) mujeres. La edad media \pm desviación estándar fue de $64,05 \pm 11,6$ años. De los 40 pacientes, 29 (72,5%) presentaban como etiología una poliangeítis microscópica, 10 (25%) enfermedad de Wegener y en 1 caso (2,5%) una vasculitis limitada al riñón. El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico fue de $13,5 \pm 41$ meses (mediana de 4 meses).

Los síntomas y signos más frecuentes fueron los siguientes: el 100% de los pacientes presentaron síntomas o signos renales (hematuria 100%, proteinuria e IRA en el 94,7%); el 92,5% presentó síntomas generales, como fiebre, astenia, anorexia, etc.; el 70% experimentó clínica pulmonar (hemoptisis el 61,5%, infiltrado el 76,9% o derrame pleural 23%); un 50%, síntomas musculoesqueléticos; un 37,5%, síntomas otorrinolaringológicos y un 30%, manifestaciones cutáneas. El 68,57% presentó hipertensión arterial.

En la tabla 1 se muestran los datos bioquímicos más característicos al diagnóstico. Destacan una urea de $149,7 \pm 91,08$ mg/dl y una creatinina de $4,8 \pm 3,1$ mg/dl. La proteinuria fue de $1,69 \pm 1,35$ g/24 h.

De acuerdo con las categorías del EUVAS, 28 (70%) pacientes presentaban una afectación generalizada y 12 (30%) pacientes una afectación severa.

Tabla 1
Parámetros bioquímicos

Hematocrito (%)	29,4 ± 5,2
Plaquetas (μ/l)	319.400 ± 160.525
Leucocitos (μ/l)	10.340 ± 5.933
Eosinófilos (μ/l)	409 ± 324,6
Urea (mg/dl)	149,7 ± 91
Creatinina (mg/dl)	4,8 ± 3,1
Proteínas totales (g/dl)	6,3 ± 1
Albumina (g/dl)	3,4 ± 0,6
Proteinuria (g/24 h)	1,7 ± 1,3

El análisis de los ANCA se realizó en 35 pacientes y no se practicó en los 5 pacientes restantes por carecer de medios técnicos cuando fueron diagnosticados. Fueron positivos en 32 (91,4%) casos y negativos en 3 (8,57%) casos. Cuatro pacientes presentaron simultáneamente ANCA y anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG). De los 32 pacientes con ANCA positivos, el 34,3% (n = 11) presentó ANCA con patrón citoplasmático (c-ANCA) y el 65,6% (n = 21) ANCA con patrón perinuclear (p-ANCA). El título de ANCA fue de 1/160 en el 29%, 1/80 en el 25,8% y 1/40 en el 22,5%.

La biopsia renal se practicó en 35 (89,7%) pacientes. En el resto no se realizó por distintas contraindicaciones (tromboembolia con anticoagulación, riñón único o necesidad de ventilación asistida). Mostró semilunas en el 100% de las muestras (en el 34,28% de los pacientes menos del 40%, en el 40% las semilunas se encontraron entre el 40 y el 70% de los glomérulos, y el 25,7% presentaron semilunas en más del 70% de los glomérulos). El 20 y el 9,37% mostraron necrosis fibrinoide y granulomas, respectivamente. En la inmunofluorescencia no se objetivaron depósitos o mínimas cantidades en el mesangio, de inmunoglobulina G (IgG) y C3.

El 60% de los pacientes (n = 24) precisaron diálisis (2 DPCA y 22 hemodiálisis) y 4 de ellos de manera transitoria, con mejoría posterior de la función renal después de una media de 9 sesiones de hemodiálisis. El 100% de los pacientes recibió tratamiento con prednisona, el 95% con ciclofosfamida, el 55% con bolus de 6-metilprednisolona, el 12,5% con plasmáferesis y 1 caso (2,5%) recibió tratamiento con inmunoglobulinas. Desde el año 2001, la ciclofosfamida se sustituyó por azatioprina a los 6 meses, si se logró la remisión.

El 52,5% de los pacientes (n = 21) habían fallecido durante este período. Las principales causas de defunción fueron: infecciosa en un

47,6%, hemorragias en el 23,8%, cardiovascular en el 4,7% y caquexia en el 4,7%; 3 pacientes presentaron un tumor durante su evolución (vesical, colon y epidermoide).

En la figura 1 se muestra la supervivencia global, libre de diálisis y en diálisis. Destaca que la supervivencia libre de diálisis era del 53,1 y el 47,2% a los 12 y 24 meses, respectivamente. Mientras que la supervivencia de los pacientes en programa de diálisis era del 45 y el 39,3% a los 6 y 12 meses, respectivamente.

En 5 pacientes se objetivó una recidiva de la enfermedad durante su evolución (2 mayores con deterioro de función renal y hemoptisis, que provocaron el fallecimiento de los pacientes; 1 con deterioro de función renal, y 2 recidivas menores).

Discusión

La afectación renal en las vasculitis asociadas a ANCA se caracteriza por una glomerulonefritis necrotizante segmentaria con formación de semilunas y ausencia de depósitos de inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia (paucimunitaria). Con este estudio queremos realizar una revisión retrospectiva de esta afección con elevada morbimortalidad en nuestro servicio.

La tasa de incidencia indica que se trata de una entidad rara, con un promedio de 6 casos por año. Si bien estudios más recientes muestran un incremento en la incidencia hasta 20 casos por millón de población (pmp)³. Nuestra incidencia se sitúa alrededor de 6 casos pmp y año, probablemente por la selección de pacientes con afectación renal severa. Los pacientes de nuestra serie presentaban una edad media de 64,05 ± 11,6 años y una distribución por sexo (55% varones y 45% mujeres) similar a la de estudios previos⁴. El tiempo promedio transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad fue de 13,5 ± 41 meses, superior al de otras revisiones^{5,6}, en las que el período de pródromos antes del diagnóstico fue de 4 meses y de 11 meses. Esta diferencia con respecto a estudios previos podría explicarse por la existencia de 2 casos de pacientes con granulomatosis de Wegener que iniciaron el cuadro clínico extrarrenal un promedio de 2,5 años antes del diagnóstico histológico.

El estudio de los ANCA se realizó en 35 de los 40 pacientes: resultó positivo en 32 (91,4%), un porcentaje muy similar al obtenido en otras series⁵⁻⁸. De los 32 pacientes con ANCA positivo, el 65,6% presentó p-ANCA y el 34,3% c-ANCA, resultados acordes con la prevalencia de las etiologías: poliangeítis microscópica (72,5%), enfermedad de Wegener en un 25%, similares a otras series. Tres pacientes eran

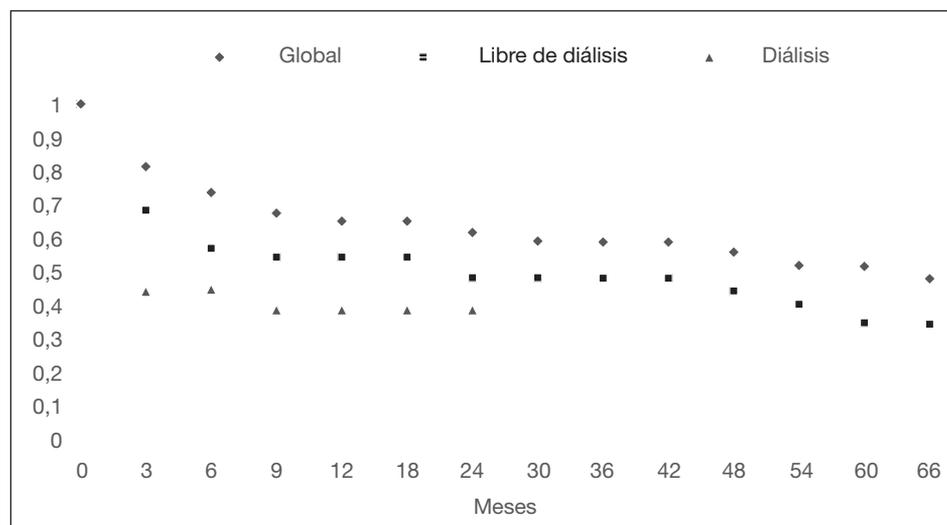


Figura 1. Supervivencia global, libre de diálisis y en diálisis.

ANCA negativo, el significado de este hallazgo sigue siendo incierto⁵; 4 de los pacientes presentaban ANCA y anticuerpos anti-MBG positivos. Algunos estudios demuestran una peor supervivencia renal cuando coexisten ambos tipos de anticuerpos⁹. El papel patogénico de estos anticuerpos todavía espera respuesta¹⁰.

El grado de insuficiencia renal se correlaciona con la presencia de semilunas en la biopsia renal¹¹. En un 89,4% (n = 34) de nuestros pacientes se realizó una biopsia renal. El hallazgo más frecuente y típico de esta afección es la presencia de una glomerulonefritis necrotizante segmentaria y focal con proliferación extracapilar y ausencia o escasez de depósitos inmunitarios. En nuestro estudio, el 100% de las biopsias mostró proliferación extracapilar, con una afectación glomerular predominantemente entre el 40 y el 70%. Otros estudios muestran un porcentaje similar de semilunas en las biopsias realizadas^{7,11}.

La supervivencia acumulada a 1 y 5 años fue del 65 y el 52%, respectivamente, similar a la Hedger et al⁶ pero inferior a la de otras series^{5,12,13}, probablemente debido a que los pacientes eran remitidos a la unidad de referencia con mayor tardanza y, por tanto, con mayor grado de deterioro de la función renal. Un 60% de los pacientes precisó diálisis. Obviamente, los pacientes que requirieron una técnica renal sustitutiva eran aquéllos con afectación más severa y con mayor deterioro de la función renal; la supervivencia fue del 45 y el 39% a los 6 meses y 12 meses, respectivamente. Tanto el porcentaje de pacientes que desarrollaron enfermedad renal terminal como la mortalidad de éstos fueron algo superiores a los de otras revisiones, que oscilan entre el 28 y el 43%^{5,12}.

Los principales determinantes pronósticos en las vasculitis sistémicas son la edad y el grado de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico^{5,6,12,14}. Aunque ni el subtipo ni la concentración de ANCA parecen influir en el pronóstico, algunos estudios demuestran un peor pronóstico en los pacientes con PR3-ANCA^{15,16}. Otros factores, como la proteinuria y la hipertensión arterial, así como factores no vasculíticos medidos mediante la escala de Karnofsky, también influyen en la supervivencia^{12,13}.

El tratamiento estándar para la vasculitis renal activa incluye esteroides y ciclofosfamida en la fase de inducción, que es sustituida por azatioprina en la fase de mantenimiento¹⁷. Algunos estudios han mostrado buenos resultados con el empleo de micofenolato de mofetil durante la fase de inducción¹⁸. En nuestro caso, el 100% de los pacientes recibió tratamiento con prednisona y el 95% con ciclofosfamida. La azatioprina es el tratamiento de mantenimiento de elección una vez alcanzada la remisión. El 12,5% de nuestros pacientes recibieron plasmaféresis. Estudios recientes demuestran la eficacia de esta técnica en casos de hemorragia pulmonar e insuficiencia renal severa^{19,20}.

Las complicaciones infecciosas se presentaron en un 47,6% de nuestros pacientes un porcentaje similar al encontrado en otras revisiones^{5,6}, y casi siempre en estrecha relación con la presencia de neutropenia. En nuestro trabajo, 3 pacientes desarrollaron neoplasias, concretamente un adenocarcinoma de colon, un carcinoma vesical y un epidermoide, cifra similar a otros estudios¹⁴.

Las recurrencias oscilan entre el 20 y el 42% en la mayoría de los estudios^{4,5,12,14,16}. En nuestro estudio, la incidencia de recurrencias fue inferior (12,5%) y similar a la referida por Hedger et al⁶.

En resumen, podemos concluir que la vasculitis con afectación renal es una enfermedad con elevada morbimortalidad. Se desconoce

su etiología, así como los principales factores de riesgo implicados. Pero el pronto descubrimiento de la afectación renal y su fuerte correlación con el análisis de ANCA han permitido acortar el tiempo para el diagnóstico y reducir la morbimortalidad. Es por ello que debemos centrar nuestros esfuerzos en el reconocimiento temprano de estas entidades, con el fin de aplicar la terapéutica adecuada.

Bibliografía

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37:187-92.
- Multar CH, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al, for European Vasculitis Study Group. EULAR Recommendations for Management of Primary Small and Medium Vessel Vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2008; on line 15 April 2008.
- Bernis C. Vasculitis ANCA. *Nefrología.* 2003;23:1036.
- Serra A, Matínez-Ocaña JC. Vasculitis con afectación renal predominante en pacientes mayores de 65 años. *Nefrología.* 1997;17:51-9.
- Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, et al. Outcome of ANCA-Associated renal vasculitis: A 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:776-84.
- Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker W, Roderick P. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1593-9.
- Hauer HA, Bajema IM, Hagen EC, Noel LH, Ferrario F, Waldherr R, Van Houwelingen HC, et al. Long-term renal injury in ANCA-associated vasculitis: an analysis of 31 patients with follow-up biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:587-96.
- Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1988;318:1651-7.
- Rutgers A, Slot M, Van Paassen P, Van Breda Vriesman P, Heeringa P, Cohen Tervaert JW. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCA in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:253-62.
- Langford CA, Balow JE. New insights into the immunopathogenesis and treatment of small vessel vasculitis of the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12:267-72.
- Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:953-60.
- Little MA, Nazar L, Farrington. Outcome in glomerulonephritis due to systemic small vessel vasculitis: effect of functional status and non-vasculitic co-morbidity. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:356-64.
- Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R, Lindic J, Vizjak A. Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 5:5-7.
- Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century—a disease of older patients. *Rheumatology.* 2005;44:495-501.
- Franssen C, Gans R, Kallenberg C, Hageluken C, Hoorntje S. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificity: distinct differences between patients with anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase autoantibodies. *J Intern Med.* 1998;244:209-16.
- Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupprecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1403-11.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Cohen Tervaert JW, et al, for the European Vasculitis Study Group. A Randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36-44.
- Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;23:1307-312.
- Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al; on behalf of the European Vasculitis Study Group. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2180-8.
- Hogan S, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jeanette CE, Jeanette JC, Nachman P. Pof relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005;143:621-31.