

Vasculitis asociada a anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo en paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento con adalimumab

Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis in patient with Crohn's disease treated with adalimumab

Sr. Director:

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) es una citocina involucrada en el daño renal, que promueve inflamación glomerular y daño tisular mediado por células T¹. La inhibición del TNF alfa es una terapia efectiva para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, con efecto favorable en vasculitis asociadas a anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).

Presentamos el caso de un varón de 54 años, diagnosticado de enfermedad de Crohn (EC) en el año 2003, y en tratamiento crónico con 40 mg de adalimumab subcutáneo cada 15 días, desde el año 2014. Posteriormente desarrolló una artropatía inflamatoria, polineuropatía sensitivo-motora y una neuritis óptica. El paciente acudió a Urgencias por fiebre de más de un mes de evolución, malestar general, astenia y edemas leves en extremidades inferiores. A la exploración física presentaba buen estado general, presión arterial de 135/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 65 latidos por minuto, edemas con fovea y signos de insuficiencia venosa crónica en las extremidades inferiores. El resto de la exploración física fue anodina. La analítica urgente en sangre mostraba hemoglobina de 9 g/dL, hematocrito de 27,1%, creatinina de 3,6 mg/dL (la previa fue de 0,8 mg/dl), proteína C reactiva de 7,9 mg/dl, pH de 7,40, bicarbonato de 19,2 mmol/l y pCO₂ de 31 mmHg. En el estudio inmunológico diferido se detectó positividad para ANCA (anti-PR3 positivo, anti-MPO negativo), el resto fue normal. La analítica urinaria mostraba: sodio de 74 mmol/l, potasio de 36 mmol/l, osmolalidad de 437 mOsm/kg; sistemático: proteínas ++, sangre +++ y sedimento con más de 50 hematíes por campo, 10-15 leucocitos por campo y cilindros granulosos. La cuantificación de proteínas en orina de 24 h fue de 1,2 g/día. La radiografía de tórax objetivó una consolidación parenquimatosa en hemitórax derecho y derrame pleural izquierdo. En la ecografía abdominal se encontraron unos riñones hiperecogénicos, sin signos de dilatación pielocalicial.

El primer día de ingreso, el paciente presentó esputos hemoptoicos aislados que, junto con anemia y condensación parenquimatosa, hicieron que se sospechara una hemorragia pulmonar, confirmada en TAC de tórax de alta resolución (fig. 1). Ante la sospecha de síndrome pulmón riñón, se inició tratamiento para la hemorragia pulmonar con pulsos de 500 mg de 6-metilprednisolona durante 2 días y se realizó una biopsia renal que demostró la sospecha de una glomerulonefritis extracapilar pauciinmune. Al ser

el resultado de los ANCA positivos, se incrementó la dosis de 6-metilprednisolona a 1 g, con otros 2 pulsos, seguidos de 1 mg/kg/día prednisona oral. Además se indicó un pulso intravenoso de 1,2 g de ciclofosfamida. Con estas medidas, el paciente mejoró clínicamente, remitió la expectoración hemoptoica y fue dado de alta con creatinina de 3,2 mg/dl. En nuestra consulta externa, se ha mantenido pauta de 1 mg/kg oral de prednisona, con otros 2 pulsos de 1,2 g mensuales de ciclofosfamida: en el último control analítico presentó una creatinina de 1,7 mg/dl y ANCA (anti-PR3) negativos. Para valorar si la vasculitis era un efecto secundario del adalimumab se solicitaron niveles, que fueron negativos (el paciente ya había recibido un pulso de ciclofosfamida); los anticuerpos frente al adalimumab también fueron negativos.

Describimos el caso de un paciente con EC, en tratamiento crónico activo con un agente anti-TNF que, años después, se complicó con una vasculitis ANCA positiva con afectación

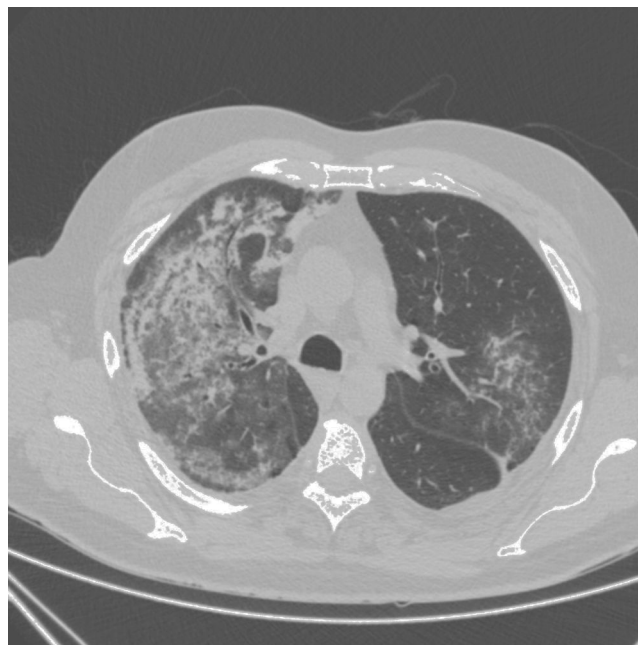


Figura 1 – Imagen de TAC de tórax de alta resolución con hallazgo de un patrón alveolar compatible con hemorragia pulmonar.

pulmonar y renal, que podría ser un proceso *de novo* o bien un efecto secundario del tratamiento con adalimumab.

Los agentes anti-TNF alfa se han estudiado exhaustivamente durante los últimos años y se ha demostrado su efecto favorable para tratar vasculitis sistémicas asociadas a ANCA (infiximab y etanercept) con base en el bloqueo sobre el TNF involucrado en el daño renal²⁻⁴. Recientemente se ha comunicado la utilidad del adalimumab para el tratamiento de estas vasculitis⁵. Sin embargo, estos fármacos no están exentos de efectos secundarios. De hecho, en la literatura se describen frecuentemente vasculitis cutáneas^{6,7} y enfermedades autoinmunes relacionadas con agentes anti-TNF^{8,9}. Respecto al adalimumab, Simms et al. comunicaron el primer caso de glomerulonefritis necrosante asociada a ANCA en una mujer con artritis reumatoide tratada con este fármaco¹⁰. Nosotros describimos el caso de una vasculitis, desarrollada en un paciente con EC en tratamiento crónico con adalimumab. Dado que es difícil establecer si la vasculitis de nuestro paciente era *de novo* o, por el contrario, era un efecto secundario del agente anti-TNF y, por tanto, una complicación del tratamiento con adalimumab, se decidió aplicar a la vasculitis el tratamiento estándar, con esteroides y ciclofosfamida, con buena evolución clínica, negativización de ANCA y sin datos de actividad de su EC.

En conclusión, el tratamiento estándar con esteroides y ciclofosfamida puede ser favorable para tratar aquellos casos de vasculitis ANCA positivos que pudieran presentarse en el seno de enfermedades autoinmunes tratadas con agentes anti-TNF, en los que existan dudas razonables de si es un proceso *de novo* o un efecto secundario del tratamiento anti-TNF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Vasculitis induced by tumor necrosis factor- targeted therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10:442-8.
2. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, Gause A: Effectiveness of TNF- α blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*. 2002;41:1303-7.
3. Booth AD, Jefferson HJ, Ayliffe W, Andrews PA, Jayne DR. Safety and efficacy of TNF alpha blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:559.
4. Stone JH, Uhfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional

treatment in Wegener's granulomatosis: A six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1149-54.

5. Laurino S, Chaudhry A, Booth A, Conte G, Jayne D. Prospective study of TNF α blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3307-14.
6. Devos SA, van den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti- TNF- α monoclonal antibody therapy. *Dermatology*. 2003;206:388-90.
7. Rahman FZ, Takhar GK, Roy O, Shepherd A, Bloom SL, McCartney SA. Henoch- Schölein purpura complicating adalimumab therapy for Crohn's disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2010;1:119-22.
8. Ramos-Casals M, Brito- Zeron P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF- targeted therapies: Analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:242-51.
9. Fournier A, Nony A, Rifard K. Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis in a patient treated with adalimumab for a rheumatoid arthritis. *Nephrol Ther*. 2009;5:652-7.
10. Simms R, Kipgen D, Dahill S, Marshall D, Rodger RS. ANCA-associated renal vasculitis following anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:e11-4.

Carmen Martín Varas^a, Manuel Heras^{a,*}, Ana Saiz^b, Raquel Coloma^c, Leonardo Calle^a, Ramiro Callejas^a, Álvaro Molina^a, María Astrid Rodríguez^a y María José Fernández-Reyes Luis^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital General de Segovia, Segovia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mherasb@saludcastillayleon.es (M. Heras).

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.009>