



Poliangeítis microscópica en paciente con artritis reumatoide

R. Palomar, O. Castañeda, E. Rodrigo, J. C. Ruiz San-Millán, J. Martín Gago*, P. Morales, J. Cuevas, A. L. M. de Francisco, J. F. Val-Bernal** y M. Arias**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. *Servicio de Nefrología. Hospital Río Carrión. Palencia. **Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica que afecta principalmente a las articulaciones, puede producir afectación renal aunque es poco frecuente que lo haga en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). Presentamos el caso de una paciente con AR nodular de larga evolución que presentó un fracaso renal agudo secundario a GNRP con ANCA+ en el seno de una poliangeítis microscópica (PM) con mala evolución a pesar del tratamiento.

Palabras clave: **GNRP. Poliangeítis microscópica. Artritis reumatoide.**

MICROSCOPIC POLYANGIITIS IN A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic disorder that primary involves joints, although renal disease has also been associated it is not common that rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) appears. We report the case of a patient with nodular and aggressive RA who had an acut renal failure secondary to ANCA positive RPGN due to a Microscopic polyangiitis who was not responsive to steroids and cyclophosphamide therapy.

Key words: **RPGN. Microscopic Polyangiitis. Rheumatoid arthritis.**

Correspondencia: Rosa Palomar Fontanet
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Avda. Valdecilla, s/n.
39008 Santander
E-mail: mpalomar@wanadoo. es

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica de etiología desconocida que afecta principalmente a las articulaciones y puede llevar a la destrucción articular por la erosión que produce en el hueso y cartílago si no se controla. También se ha descrito afectación de otros órganos como son la piel, ojo, pulmón, corazón y riñón¹.

La afectación renal puede ser secundaria tanto a la enfermedad subyacente como al tratamiento de la misma. La glomerulonefritis membranosa es la forma más frecuente de presentación, aunque puede debutar en forma de amiloidosis secundaria, glomerulonefritis mesangial, glomerulonefritis necrotizante (vasculitis reumatoide), membrana basal delgada o como nefropatía por analgésicos². La GNRP es una forma inusual de afectación renal en la AR, en general asociada al tratamiento con D-penicilamina, que puede evolucionar favorablemente si se diagnostica y trata a tiempo^{3,4}. En este sentido presentamos el caso de una paciente con AR estable que presenta alteración de la función renal en forma de GNRP asociada a hemorragia pulmonar que fallece a pesar del tratamiento por hemorragia pulmonar masiva.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 66 años con antecedentes de cólicos nefríticos de repetición y artritis reumatoide nodular de 30 años de evolución tratada con metotrexate, metilprednisolona e indometacina. Tres meses antes del ingreso inició un cuadro de astenia, mareos y sequedad mucosa, al que se añadieron edemas en miembros inferiores, disnea de medianos esfuerzos y esputos hemoptoicos ocasionales. Posteriormente desarrolló una insuficiencia renal con cifras de creatinina sérica (Cr.s.) de 5,2 mg/dl, proteinuria y hematuria microscópica con hematíes dismórficos en el sedimento, por lo que fue trasladada desde otro centro a nuestro hospital para la realización de una biopsia renal.

Al ingreso destacaba una TA 200/100 mmHg, FC 106 lpm, soplo sistólico en foco aórtico y crepitanes bibasales, deformidades articulares compatibles con lesiones de AR y edemas hasta rodillas, en el fondo de ojo había exudados duros sin papiledema. Analíticamente destacaba anemia (Hb 6,1 g/dl y Hto 18,2%), leucopenia (3.000 con fórmula normal) y una VSG de 100. La Urea era de 125 mg/dl, Cr.s. 5,9 mg/dl, ácido úrico 7,9 mg/dl, LDH 500 U/L, calcio 7,2 mg/dl, fósforo 8,2 mg/dl, proteínas totales 6 g/dl, albúmina 2,7 g/dl, Na 141 meq/l y K 3,4 meq/l.

En el estudio inmunológico las Ig y el complemento eran normales, PCR 26 mg/dl, FR 248 mg/dl, ANA + 1/320 patrón homogéneo, Ac anti-SSA (Ro) negativos, Ac anti-SSB (La) negativos, MPO > 100 UI/ml, Ac anti-proteinasa-3 negativos, Ac anti-péptido citrulin (CCP) > 1.000 uds y Ac anti-MBG negativos. En el análisis de orina elemental había proteínas > 300 mg/dl, Hb++++, con 10-12 hematíes/campo en el sedimento (40% dismórficos) y una proteinuria de 4,9 g/24 h. Las serologías para virus de la hepatitis B, C y VIH fueron negativas. En la radiografía de tórax había un infiltrado alveolar bilateral y el electrocardiograma no mostraba alteraciones. Ante la sospecha de una GNRP se realizó una biopsia renal. La biopsia renal mostró 26 glomérulos de los cuales 22 (84,6%) presentaban semilunas epiteliales, fibroepiteliales o fibrosis (la mayoría epiteliales o fibroepiteliales), las arterias y arteriolas no mostraban signos inflamatorios, los túbulos no tenían alteraciones y el intersticio presentaba pequeños focos de infiltración linfocitaria sin evidencia de necrosis glomerular, la IF fue negativa.

Se inició tratamiento con bolus de metilprednisolona iv (6 de 500 mg) seguido de prednisona 1mg/kg/día vo junto con un bolus iv de 500 mg de ciclofosfamida. La evolución fue favorable desapareciendo la hemoptisis y mejorando el estado general, durante el ingreso precisó dos sesiones de hemodiálisis y la diuresis aumentó progresivamente siendo alta de nuestro centro con una Cr.s. 4,7 mg/dl. Ya en su hospital de origen la función renal siguió mejorando hasta alcanzar cifras de Cr.s de 3,7 mg/dl a los 25 días, desapareciendo la hematuria aunque manteniendo proteinurias de > 4 g/24 h, no fue posible realizar seguimiento inmunológico dada la evolución tan rápida de la enfermedad. Allí continuó tratamiento con ciclofosfamida por vía oral, presentó múltiples complicaciones (queratitis herpética bilateral, trombopenia y hemorragia digestiva alta) falleciendo a los 30 días de la realización de la biopsia por una hemorragia pulmonar masiva.

DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta a las articulaciones de forma simétrica, es más frecuente en mujeres (3/1) entre 30 y 55 años y tiene una incidencia en la población general de 30/100.000¹. En su diagnóstico es útil la determinación de varios marcadores inmunológicos como son: factor reumatoide (asociado a nódulos reumatoides y vasculitis) que puede ser positivo en LES y síndrome de Sjögren, los anticuerpos anti-CCP tienen alta sensibilidad y especificidad.

cidad para la AR y son capaces de distinguirla del síndrome de Sjögren y LES y otros anticuerpos menos específicos. Se han descrito positividad para los ANCA, habitualmente del tipo pANA, pero se consideran de poca utilidad clínica⁵, se han encontrado ANCA con especificidad para la lactoferrina en casos de AR que cursan con vasculitis sistémica⁶. El tratamiento depende de la severidad de la enfermedad y consiste en metotrexate, fármacos anticitocinas como la leflunomida, esteroides, AINEs, analgésicos y rehabilitación⁷. Dentro de las manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide, la asociación con vasculitis y concretamente con la poliarteritis nudosa es relativamente común. No obstante apenas existe asociación entre la AR y la poliangeítis microscópica⁸⁻¹⁰. La PM se caracteriza por la presencia de vasculitis sistémica no granulomatosa y en la mayoría de los casos positividad para los ANCA (25% c-ANCA y 60% p-ANCA)¹¹.

La GNRP es una forma poco frecuente de afectación renal en la AR aunque hay algunos casos publicados con relación al tratamiento con D-penicilamina (ANCA negativo), bucilamina (ANCA negativo) o sales de oro (ANCA positivo), en el contexto de amiloidosis secundaria y en pacientes que no habían recibido tratamiento específico para la AR^{3,4,8-10,12}. Aunque nuestra paciente había sido tratada con metotrexate hasta este episodio, no se ha descrito asociación con esta entidad ni tampoco como efecto secundario de la medicación, por lo que resulta difícil establecer esta asociación.

Dentro de las GNRP en pacientes con AR la más frecuente es la tipo II con depósitos de complejos inmunes. La GNRP tipo III o paucimune con ANCAs positivos generalmente se presenta en varones adultos o ancianos en los que la afectación renal puede ser precedida por un síndrome constitucional. A pesar de su papel patogénico y de su importancia en el seguimiento de la actividad, los ANCAs no han sustituido a la biopsia renal como procedimiento diagnóstico y pronóstico. En el microscopio se observan lesiones necrotizantes segmentarias, los glomérulos se encuentran en distintos estadios evolutivos y la inmunofluorescencia directa es negativa¹³. En ausencia de tratamiento el pronóstico es malo, sin embargo hasta un 70% de los pacientes pueden mejorar la función renal si el tratamiento se instaura con celeridad incluso en los casos que precisan diálisis. El European Vasculitis Study Group desarrolló una subclasificación de las vasculitis asociadas a ANCA según la severidad en el momento de presentación¹⁴. Se han utilizado varias pautas de tratamiento en las que se combina el uso de bolus de metilprednisolona, ciclofosfamida, azatioprina y en algunas ocasiones plasmaféresis^{14,15}. Se ha demos-

trado también la eficacia del micofenolato mofetil como terapia de mantenimiento y es posible que en un futuro se disponga de otros fármacos para su tratamiento (bloqueantes del factor de necrosis tumoral)¹⁴.

Tal como han publicado Hauer y cols., la ausencia de necrosis fibrinoide actualmente no descarta el diagnóstico de poliangeítis microscópica. En su estudio realizado sobre 132 biopsias renales con el diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA, en un 23% de los casos presentaban GNRP sin necrosis fibrinoide¹¹. En el caso que presentamos, en la biopsia renal no se pudo demostrar la presencia de necrosis fibrinoide en la pared vascular, aunque no debemos olvidar el carácter segmentario de la misma y las limitaciones de la biopsia en sí. Tampoco se pudo objetivar la presencia de capilaritis pulmonar a pesar de que la paciente falleció por hemorragia pulmonar ya que no se realizaron broncoscopia ni necropsia.

Hacemos especial hincapié en la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces de una PM, puesto que condiciona no sólo el pronóstico de la función renal sino vital del paciente. Consideramos que en todo paciente con AR y un síndrome constitucional no explicable por otras causas, se debería monitorizar la función renal y analizar el sedimento urinario. El hallazgo de un sedimento activo aún con función renal normal justificaría la realización de un estudio inmunológico y la indicación de la biopsia renal precoz de forma que se instaura el tratamiento lo más rápidamente posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Venables PJW, Mini RN: Clinical features of rheumatoid arthritis. En: Up to date, Rose BD (ed.), Up to date, Wellesley, MA, 2003.
2. Burton DR: Renal disease in rheumatoid arthritis. En: Up to date, Rose BD (ed.), Up to date, Wellesley, MA, 2003.
3. Macarrón P, García Díaz JE, Azofra JA, Martín de Francisco J, González E, Fernández G y cols.: D-penicillamine therapy with rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 7: 161-4, 1992.
4. Almirall J, Alcorta I, Botey A, Revert L: Penicillamine-induced rapidly progressive glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis. *Am J Nephrol* 13: 286-8, 1993.
5. Taylor PC, Maini RN: Biologic markers in the diagnosis and assessment of outcome in rheumatoid arthritis. En: Up to date, Rose BD (ed.), Up to date, Wellesley, MA, 2003.
6. Rivera F, Trigueros M, Muñoz E: Glomerulonefritis extracapilares. En: Hernando L (ed.) Nefrología Clínica. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2nd edition: 315-21, 2003.
7. Harris ED, Schur PH, Maini RN: Overview of the management of rheumatoid arthritis. En: Up to date, Rose BD (ed.), Up to date, Wellesley, MA, 2003.
8. Breedveld FC, Valentijn RM, Westedt ML, Weening JJ: Rapidly progressive glomerulonephritis with glomerular cres-

POLIANGÉITIS MICROSCÓPICA Y ARTRITIS REUMATOIDE

- cent formation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 4: 353-9, 1985.
9. Yoshida A, Morozumi K, Takeda A, Koyama K, Oikawa T, Fujinami R: A case of rapidly progressive glomerulonephritis associated with bucillamine-treated rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis* 20: 411-3, 1992.
 10. Messiaen T, M'Bappe P, Boffa J, Khayat R, Mougénot B, Rossert J y cols.: MPO-ANCA necrotizing glomerulonephritis related to rheumatoid arthritis. *Am J Kid Dis* 32 (5): E6, 1998.
 11. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R y cols.: Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 61: 80-9, 2002.
 12. Nanke Y, Akama H, Terai C and Kamatani R: Rapidly progressive glomerulonephritis with d-penicillamine. *Am J Med Sci* 320: 389-402, 2000.
 13. Ortiz-Santa María V, Serra A, Teixidó J, Olivé A: Artritis reumatoide asociada a poliangeítis microscópica. *Med Clin* 114: 793-4, 2000.
 14. Tesar V, Rihová Z, Jancová E, Rysavá R, Merta M: Current treatment strategies in ANCA-positive renal vasculitis-lessons from European randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 5): v2-v4, 2003.
 15. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniene J y cols.: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 349 (1): 36-44, 2003.