

Coexistencia de glomerulonefritis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos dirigidos contra la mieloperoxidasa (ANCA-MPO) asociada a complejos inmunes posterior a vacunación contra la COVID-19 con Moderna

Ixchel Flores Monge¹, Alberto Alfaro Murillo¹, Rodolfo Guzmán Cervantes², Gerardo Barquero Fernández³

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica

²Servicio de Patología. Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica

³Servicio de Nefrología. Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica

NefroPlus 2022;14(2):102-107

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Con el advenimiento de la COVID-19, el aumento de casos y la alta mortalidad, se ponen en curso medidas para la disminución de contagios y complicaciones, entre ellas la vacunación. De momento, la mayoría de los estudios reportan eventos adversos no mayores asociados a la vacunación. Se conocen pocos casos de vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos asociados a la administración de la vacuna de Moderna. Este tipo de vasculitis es una de las causas más comunes de glomerulonefritis rápidamente progresiva y se caracteriza por inflamación y destrucción de pequeños y medianos vasos. Reportamos un caso de vasculitis tras recibir la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Palabras clave: Vasculitis ANCA. Glomerulonefritis. Vacunación contra la COVID-19

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 o SARS-CoV-2 hasta enero de 2022 se han registrado un total de 352,5 millones de casos¹. Las vacunas contra el SARS-CoV-2 han mostrado ser seguras y eficaces²⁻⁵; de este modo, se ha promovido a nivel mundial la inmunización masiva para reducir la propagación del virus y la gravedad de la enfermedad. En diciembre de 2020, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense autorizó el uso de 2 vacunas contra la COVID-19: Pfizer-BioNTech y Moderna. En febrero de 2021 se autorizó la tercera vacuna: Johnson & Johnson. La mayoría de los efectos adversos de la vacuna Moderna han sido menores y se han reportado algunos de anafilaxia; por

ejemplo, en EE. UU. se han documentado hasta 2,5 casos por millón de dosis aplicadas⁵⁻⁷.

La vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) es una de las causas más comunes de glomerulonefritis rápidamente progresiva⁸. Esta patología se caracteriza por inflamación y destrucción de pequeños y medianos vasos. La incidencia es mayor en los hombres y aumenta con la edad, alcanzando su punto máximo en la séptima década de la vida. El riesgo de muerte en pacientes con tasas de filtrado glomerular (TFG) inferiores a 50 ml/min es del 50% a los 5 años. La presentación renal más común es una glomerulonefritis rápidamente progresiva con proteinuria menor de 3,5 g en 24 h, hematuria microscópica e hipertensión que se desarrolla en días o, incluso, meses⁸.

No solamente se han documentado casos de vasculitis asociada a ANCA posterior a la vacunación contra SARS-CoV-2. Existen reportes de casos con la aplicación de la vacuna contra la influenza estacional. Las vasculitis asociadas con la vacuna Moderna han sido poco frecuentes. Describimos a continuación un caso de vasculitis ANCA-p (MPO) asociada a complejos inmunes luego de la aplicación de la vacuna de Moderna.

Correspondencia: Ixchel Flores Monge

Pavas, San José, 10109 Costa Rica.

ix.flores.monge@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 41 años sin antecedentes personales patológicos de importancia, sin consumo de alcohol, tabaco ni drogas ilícitas, el cual recibió la primera dosis de la vacuna de Moderna el 10 de junio de 2021. Dos días después de la aplicación, presentó un exantema morbiliforme autolimitado en cuello y tórax. Un mes después recibió la segunda dosis de la vacuna y 48 h después presentó el mismo exantema que progresó a petequias de aspecto vasculítico en miembros inferiores. Asoció mialgias, poliartalgias, debilidad muscular, artritis de muñeca y rigidez interfalángica proximal de miembros inferiores, que progresó a dificultad para la marcha. Las constantes vitales se mantuvieron estables, sin otros hallazgos relevantes en la exploración física.

Los datos analíticos iniciales mostraron creatinina de 2,21 mg/dl, nitrógeno ureico (BUN) de 40,7 mg/dl, con pruebas de función renal (PFR) previas normales. Se documentaron electrolitos sin alteraciones. Se admitió al paciente en el Departamento de Nefrología de nuestro hospital. Tres días posteriores a su ingreso, se documentó mayor deterioro de la función renal con creatinina de 5,45 mg/dl y BUN de 77 mg/dl. Presentó, además, anemia no hemolítica, leucocitosis y trombocitosis. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C-reactiva se documentaron elevadas (53 mm/h y 159 mg/dl, respectivamente). La orina general mostró microhematuria con eritrocitos lisados (57,4/campo) y se documentó una orina de 24 h con proteinuria en 1.616 mg/24 h, evolucionando a un máximo valor de 4.160 mg/24 h. Se realizó ecografía de vías urinarias que describió ambos riñones aumentados de tamaño, hiperecogénicos y tumefactos, lo que comprometió el espesor del seno renal. Se realizó una velocidad de conducción nerviosa debido a los síntomas previamente descritos. Se encontró una mononeuritis motora de miembros inferiores con afectación axonal y desmielinizante tanto del nervio tibial posterior como del peroneo izquierdo. Las serologías mostraron un ANCA-p(MPO) con títulos

de 1:1.000. Los anticuerpos antimembrana basal resultaron negativos, complemento sérico normal, anticuerpos antinucleares (ANA) <1:40, IgG antiproteína *spike* del SARS-CoV-2 positiva en 24.106 AU/ml.

La citometría de linfocitos de sangre periférica documentó una distribución normal de células T CD3⁺; no obstante, con un aumento mayor de las células CD3⁺ y CD4⁺ (863/μl, 47%) sobre las células CD3⁺ y CD8⁺ (404/μl, 21%), lo que puso de manifiesto una relación CD4/CD8 ligeramente aumentada, en 2,14. La distribución de células B y *natural killer* (NK) fue normal para la edad del paciente.

Debido al rápido deterioro renal, se decide iniciar esteroides en pulsos con metilprednisolona i.v. 500 mg cada 24 h por 3 días, con posterior trasvase a esteroides por vía oral a 1 mg/kg. Al término del tercer día de esteroides intravenosos, se realizó biopsia renal percutánea guiada por ecografía. Inmediatamente posterior a la biopsia, se inició ciclofosfamida por vía oral a dosis ajustada a su aclaramiento renal en conjunto con sesiones de aféresis con albúmina al 100% y completó un total de 7 sesiones consecutivas cada 48 h. La microscopia óptica de la biopsia renal (figs. 1-4) mostró una glomerulonefritis proliferativa difusa con un componente extracapilar (semilunas celulares en 39 de 45 glomérulos examinados) y un componente endocapilar (dado por células endoteliales, neutrófilos y linfocitos en poco menos del 50% del total de glomérulos) con necrosis fibrinoide focal, además de escasas adherencias (sinequias) a la cápsula de Bowman, sin identificar patrones membranoso ni membranoproliferativo. La inmunofluorescencia realizada en tejido fresco congelado mostró depósito glomerular de complejos inmunes con C3 (2+ en mesangio y pared capilar con patrón granular fino), inmunoglobulina G (IgG), IgA, IgM, κ y λ (cada uno con 1+ en mesangio y pared capilar con patrón granular fino, escala de 0 a 3+), lo cual se aleja de un patrón pauciinmune. Se encontró nefritis tubulointerstitial moderada por linfocitos y algunos eosinófilos, junto con cilindros hemáticos y atrofia

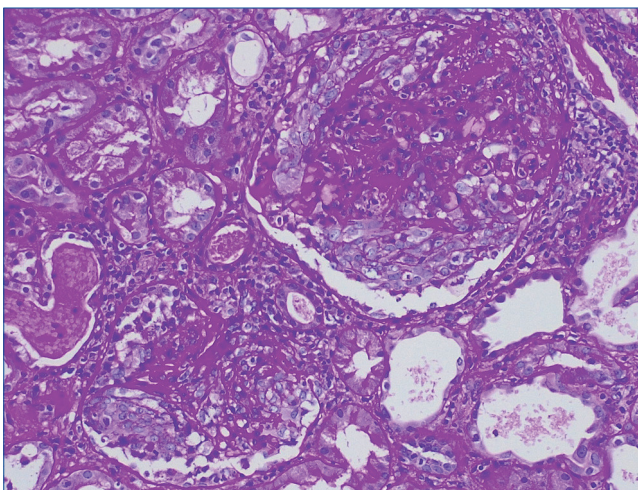


Figura 1. Glomérulos con hiperplasia endocapilar y extracapilar (ácido peryódico de Schiff).

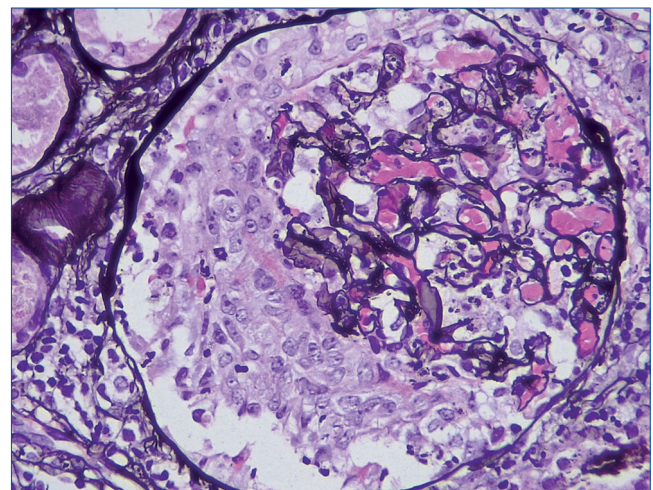


Figura 2. Glomérulo con semiluna celular, rotura de pared capilar glomerular y necrosis fibrinoide (plata de Jones).

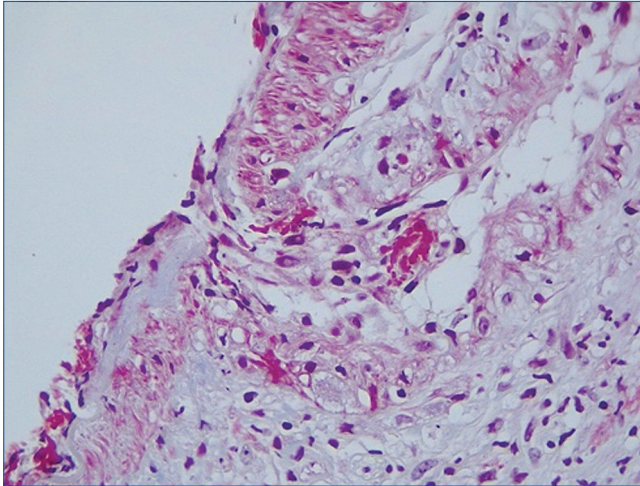


Figura 3. Arteria interlobulillar con vasculitis linfocítica y necrosis fibrinoide (tricrómico de Masson).

leve del parénquima, sin identificar granulomas. El compartimento vascular fue relevante por la presencia de inflamación linfocítica con necrosis fibrinoide en una arteria interlobulillar, además de esclerosis intimal grave en otras arterias interlobulillares. Debido a los hallazgos histológicos se consideró que la mejor opción terapéutica era la depleción de células B. Por tanto se inició esquema con rituximab, 375 mg/m² semanales por un total de 4 semanas (tabla 1).

El paciente después de 8 semanas de tratamiento presentó una adecuada evolución clínica con mejoría de su descompensación hidrópica, mejoría de su aclaramiento y PFR, con creatinina en 2,44 mg/dl y BUN de 33 mg/fl, y disminución de proteinuria al 50% (2.422 mg/24 h).

DISCUSIÓN

El tiempo de seguimiento de las personas vacunadas alrededor del mundo es relativamente corto. Por tanto, evaluar los posibles efectos adversos se convierte en una conducta necesaria por los especialistas clínicos. Nuestro paciente se desconocía enfermo y contaba con PFR basal normales, con estudios de imagen que no mostraban características de cronicidad renal. La relación de los síntomas en el tiempo posterior a la administración de la vacuna es discutible. Hasta el momento se han documentado escasos casos de glomerulonefritis y vasculitis ANCA posteriores a la vacuna de Moderna, sin haber reportes de vasculitis ANCA-p asociada a complejos inmunes. Nuestro caso es el primero reportado según nos consta⁹⁻¹¹.

La relación entre la vacunación como precipitante del desarrollo de enfermedades autoinmunes es controvertido. Se han documentado casos de vasculitis ANCA secundarias a la administración de la vacuna de la gripe y se formula como hipótesis su relación como desencadenante de enfermedad autoinmune en pacientes con predisposición genética y no como efecto secundario de la propia vacuna¹².

La vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA) es definida por la Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill sobre Nomenclatura de Vasculitis en 2012 con los siguientes criterios: vasculitis necrotizante con pocos o ningún depósito inmunológico, que afecta predominantemente a vasos pequeños asociada a anticuerpos antimieloperoxidasa (MPO) y/o a anticuerpos antiproteinasa 3 (PR3)¹³. La patogenia de la VAA es explicada por una activación inmune secundaria a infecciones o algún otro estimulante ambiental a los neutrófilos para que expresen autoantígenos, como la PR3 y la MPO en la superficie celular, incentivando el desarrollo de autoanticuerpos. De manera secundaria a este fenómeno, se generan especies reactivas del oxígeno, proteasas y trampas extracelulares de neutrófilos que dañan el endotelio. Además, el reclutamiento de células T y monocitos perpetúa la lesión tisular. En nuestro caso, la vacunación pudo actuar como el factor desencadenante de la respuesta inmune innata y adaptativa, caracterizada por activación policlonal y liberación de citocinas proinflamatorias^{3,13}.

La relación CD4/CD8 aumentada en la citometría de sangre periférica es un hallazgo no específico; no obstante, se ha documentado en trastornos linfoproliferativos, así como en enfermedades autoinmunes¹⁴.

Tradicionalmente, la glomerulonefritis crescéntica (GNC) asociada a ANCA y la glomerulonefritis pauciinmune (GNPI) se interpretaban por la mayoría de los nefrólogos y nefropatólogos como sinónimos. Hace unos años que la comunidad científica ha demostrado que no lo son, a pesar de que la GNC asociada a ANCA ha sido descrita clásicamente como GNPI⁸.

Antes de esta publicación, ya se habían reportado GNC-ANCA positivas en presencia de depósito de inmunocomplejos en aso-

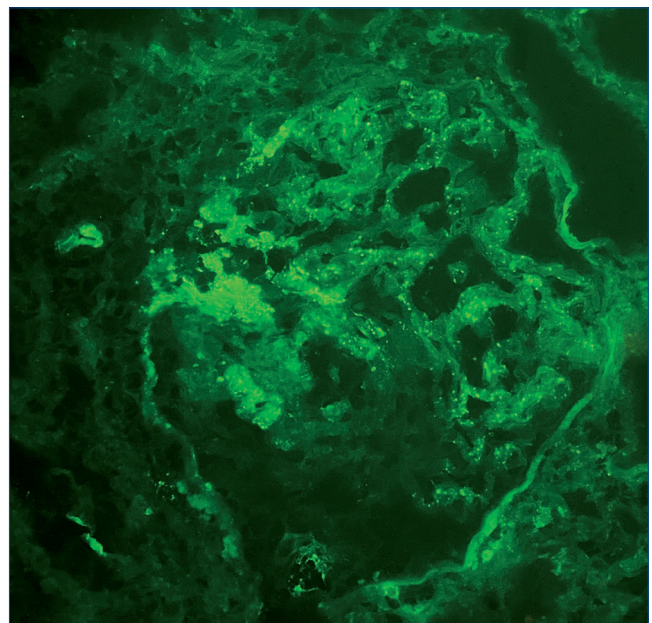


Figura 4. Depósito granular fino de C3 en mesangio y pared capilar glomerular (isotiocianato de fluoresceína).

Tabla 1. Vasculitis ANCA-p asociada a complejos inmunes en nuestro paciente, posterior a la vacunación

Caso	Antecedentes	Fecha de vacunación contra la COVID-19	Latencia de la vasculitis	Presentación clínica de la vasculitis	Afectación renal	Biopsia renal	Tratamiento	Evolución
Masculino 41 años blanco	Sin antecedentes personales patológicos	Primera dosis: 10 de junio de 2021. Segunda dosis: 7 de julio de 2021	48 h posteriores a la segunda dosis	Exantema cutáneo en miembros inferiores. Mialgias y poliartralgias. Debilidad muscular con dificultad de la marcha. Artritis. Anemia no hemolítica y trombocitosis	Creatinina de 5,45 mg/dl y BUN de 77 mg/dl. Proteinuria máxima en 4.160 mg/24 h	Glomerulonefritis proliferativa difusa con un componente extracapilar (semilunas celulares) y un componente endocapilar, con necrosis fibrinoide focal, además de escasas adherencias (sinequias) a la cápsula de Bowman. Depósito glomerular de complejos inmunes con C3 (2+ en mesangio y pared capilar con patrón granular fino), IgG, IgA, IgM, κ y λ (cada uno con 1+ en mesangio y pared capilar con patrón granular fino, escala de 0 a 3+)	Metilprednisolona 500 mg/24 h por 3 días. Corticoides orales, 1 mg/kg. Ciclofosfamida por vía oral a dosis ajustada a su aclaramiento renal. Sesiones de aféresis cada 48 h, número: 7. Rituximab, 375 mg/m ² , semanal por 4 semanas	8 semanas posterior a tratamiento: mejoría de PFR (creatinina en 2,44 y BUN 33 mg/dl). Disminución de proteinuria en el 50% (2.422 mg/24 h). Mejoría de las manifestaciones clínicas de vasculitis

BUN: nitrógeno ureico en sangre; Ig: inmunoglobulina; PFR: pruebas de función renal.

ciación a diferentes glomerulopatías, como nefropatía por IgA, glomerulonefritis postinfecciosas, glomerulonefritis membranosas, entre otras. No obstante, es la primera vez, según nuestra última revisión de la bibliografía, que se reporta un caso de estos asociado con la vacunación contra la COVID-19 y más puntualmente en asociación a la vacunación con Moderna⁸.

Existe evidencia de que en más del 50% de las biopsias en que se reportan GNC existieron depósitos de complejos inmunes y en estos pacientes se observó un mayor nivel de proteinuria y sedimento activo, niveles más bajos de MPO y PR3, niveles más bajos de PCR, menor lesión pulmonar y una formación mayor de semilunas y vasculitis necrotizante⁸.

Es posible observar una glomerulonefritis asociada con ANCA que se instaura sobre una glomerulonefritis por complejos inmunes. En una serie de 126 casos en EE. UU. de glomerulonefritis proliferativa extracapilar asociada con ANCA (con arteritis necrotizante o sin ella), se identificaron complejos inmunes por microscopía electrónica en poco más de la mitad, la mayoría de ellos con depósitos de, al menos, una inmunoglobulina o fracción del complemento por inmunofluorescencia y la mitad de los casos con depósitos en microscopía electrónica mostró hiperplasia endocapilar (característica ausente en las glomerulonefritis asociadas con ANCA solamente). La combinación de ambos tipos de glomerulonefritis mostró significativamente mayor proteinuria y porcentaje de glomérulos con semilunas¹⁵. En una serie reciente de 97 casos en China de glomerulonefritis asociada específicamente con ANCA-p (antimieloperoxidasa o anti-MPO), se encontró depósito de complejos inmunes en el 41% de los casos y esto se asoció con una supervivencia renal menor que los casos pauciinmunes¹⁶. Por tanto, el depósito significativo de complejos inmunes puede verse frecuentemente en pacientes con glomerulonefritis asociadas con ANCA y ese

hallazgo, en comparación con los casos que muestran inmunofluorescencia pauciinmune, se puede asociar con la presencia de hiperplasia endocapilar, lesiones necrotizantes, una proporción mayor de semilunas, mayor proteinuria y mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica, sobre todo en los casos con ANCA-p como el presente^{15,16}.

La presentación clínica, fisiopatológica y evolución de la GNC asociada a ANCA en presencia de inmunocomplejos en la biopsia renal continúa en estudio y aún no está muy claro el papel que desempeñan esos complejos inmunes en el desarrollo de estas glomerulopatías, por lo que son necesarias más investigaciones para comprender estos hallazgos. Aunado a lo anteriormente descrito, la incertidumbre es aún mayor cuando esta presentación aparece en los estados posteriores a la vacunación contra la COVID-19⁸.

CONCLUSIONES

A modo de conclusión, si bien es cierto que no es posible confirmar que el curso de la enfermedad sea secundario a la vacuna, los síntomas que presenta nuestro paciente y su relación con la temporalidad con la vacuna Moderna sugieren una relación con ella, lo que nos lleva a ser más cautelosos y a estar más atentos a eventuales casos.

Financiación

Los autores declaran que no existe ningún tipo de financiación asociado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center, Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>; 2021 (consultada el 24 de enero de 2021).
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:27:2603-15.
3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;384:403-16.
4. Shakoor M, Birkenbach MP, Lynch M. ANCA-Associated vasculitis following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis.* 2021;78:611-3.
5. Dube GK, Benvenuto LJ, Batal I. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Associated Glomerulonephritis Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Kidney Int Rep.* 2021;6:3087-9.
6. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA.* 2021;325:1101-2.
7. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 vaccine - United States. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:125-9.
8. Gueetha D, Jefferson A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020 *Am J Kidney Dis.* 2020; 75:124-137.
9. Sekar A, Campbell R, Tabbara J, et al. ANCA glomerulonephritis after the Moderna COVID-19 vaccination. *Kidney Int.* 2021;100, 473-474.
10. Anderegg M, Liu M, Saganas C, et al. De Novo vasculitis after mRNA-1273 (Moderna) vaccination. *Kidney Int.* 2021;100:457-81.
11. De la Flor Merino JC, Linares T, Alonso-Riaño M, Segura P, et al. Un caso de nefritis tubulointersticial aguda después de la vacunación con Pfizer-BioNTech COVID-19. *Nefrología.* 2021.
12. Birck R, Kaelsch I, Schnuelle P, Flores-Suárez LF, Nowack R. ANCA-associated vasculitis following influenza vaccination: causal association or mere coincidence *J Clin Rheumatol.* 2009;15:289-91.
13. Jeannette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1680-91.

14. Hernandez O, Oweity T, Ibrahim S. Is an increase in CD4/CD8 T-cell ratio in lymph node fine needle aspiration helpful for diagnosing Hodgkin lymphoma? A study of 85 lymph node FNAs with increased CD4/CD8 ratio. *CytoJournal*. 2005;2:14.
15. Haas M, Eustace J. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: A study of 126 cases. *Kidney Int*. 2004;65:2145-52.
16. Lin W, et al. Glomerular Immune Deposition in MPO-ANCA Associated Glomerulonephritis Is Associated with Poor Renal Survival. *Front Immunol*. 2021;25:625672.