



# Glomerulonefritis rápidamente progresiva pauci-inmune en una paciente con lupus eritematoso sistémico.

*Pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in a patient with systemic lupus erythematosus.*

Pérez, Elvis \*; Higuera, Carlos \*, Díaz, Nathalie \*, Bustamante, Norman +, Milord, Rolando ‡, Courville, Karen §.

\* Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá.

+ Caja de Seguro Social, Hospital Dr. Gustavo N. Collado, Departamento de Nefrología, Herrera.

‡ Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Departamento de Patología, Panamá.

§ Investigadora, Instituto de Ciencias Médicas, Los Santos. Correo electrónico: kavac7@gmail.com

## RESUMEN.

**Introducción:** la glomerulonefritis rápidamente progresiva es una emergencia nefrológica. Los hallazgos histológicos suelen caracterizarse por la presencia de glomerulonefritis crescética con depósitos inmunes y proliferación endocapilar; contrariamente, la ausencia de depósitos inmunes, se asocia en mayor medida a vasculitis asociada a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA).

**Caso clínico:** paciente de 21 años con antecedentes de lupus eritematoso sistémico, que presentó aumento de creatinina, sedimento urinario activo y niveles séricos de complemento disminuidos. Se le realizó una biopsia renal encontrándose glomerulonefritis crescética pauci-inmune, sin proliferación endocapilar. La serología para ANCA fue positiva.

**Discusión:** la paciente del caso presentó hallazgos no esperados en la biopsia renal, la serología positiva por ANCA confirmó que la glomerulonefritis fue mediada por ANCA y no por depósitos inmunes. La glomerulonefritis pauci-inmune en pacientes con lupus eritematoso sistémico, es un hallazgo raro, cuya prevalencia estimada es solo del 2 %.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico, vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, glomerulonefritis.

## ABSTRACT.

**Introduction:** rapidly progressive glomerulonephritis is a nephrological emergency. Histological findings are usually characterized by the presence of crescentic glomerulonephritis with immune deposits and endocapillary proliferation. On the contrary, the absence of immune deposits is associated to a greater extent with vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).

**Case report:** a 21-year-old patient with a history of systemic lupus erythematosus presented increased creatinine, active urinary sediment, and decreased serum complement levels. A renal biopsy was performed, revealing pauci-immune crescentic glomerulonephritis, without endocapillary proliferation. Serology for ANCA was positive.

**Discussion:** the patient of this case presented unexpected findings in the renal biopsy; positive ANCA serology confirmed that the glomerulonephritis was mediated by ANCA and not by immune deposits. Pauci-immune glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus is a rare finding, whose estimated prevalence is only 2 %.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, glomerulonephritis.

## INTRODUCCIÓN.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es un síndrome clínico considerado una emergencia nefrológica por la rapidez con la que se ve afectada la función renal llegando a deteriorarse en pocos días o semanas.<sup>1</sup> La infiltración de leucocitos y la proliferación epitelial ocupan el espacio de Bowman, adoptando una forma de semi-luna (lesión crescénica), que comprime los glomerulos renales con el consiguiente daño glomerular.<sup>2</sup>

El patrón histológico visto comúnmente en lupus eritematoso sistémico (LES) es la glomerulonefritis crescénica con proliferación endocapilar y presencia de depósitos inmunes en la inmunofluorescencia. La glomerulonefritis crescénica pauci-immune puede ser raramente vista en pacientes con LES y la presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) en pacientes lúpicos puede o no ser patológico; esto implicaría la evaluación clínica y de laboratorio, así como la realización de la biopsia renal, para determinar la existencia de nefritis lúpica o la influencia de los ANCA.<sup>3</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO Y EVOLUCIÓN

Paciente femenina de 21 años que acudió al cuarto de urgencias de un hospital de segundo nivel, en noviembre del 2021 por cuadro clínico de dolor torácico pleurítico, disnea de mínimos esfuerzos, náuseas, vómitos, y hemoptisis severa, asociados a artralgia en las articulaciones interfalángicas proximales de ambas manos y edema de miembros inferiores. La paciente tenía antecedente reciente de diagnóstico de artritis reumatoidea y había iniciado tratamiento con hidroxiquina en octubre de 2021.

Debido a un rápido deterioro respiratorio la paciente requirió manejo por ventilación mecánica invasiva por 4 días en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La paciente presentó hemoptisis que fue evidenciada en la intubación. Se solicitaron nuevas pruebas inmunológicas, resultando positivos los anticuerpos

antinucleares (ANA >200 CU, ANTI-Sm >693.3 CU), por lo que se le diagnosticó con LES y se dio tratamiento con ciclofosfamida 1 dosis intrahospitalaria de 1 g intravenoso y corticosteroides intravenosos a altas dosis presentando una evolución favorable. Luego de 14 días de hospitalización y creatinina en 0.52 mg/dL, se dió egreso con plan farmacoterapéutico de micofenolato 750 mg c/12 horas, prednisona 50 mg/día e hidroxiquina 400 mg/día. En enero 2022 presentó edema y aumento de creatinina a 1.99 en laboratorios de control (Ver tabla 1), por lo cual fue referida al servicio de nefrología del Hospital Dr. Gustavo Nelson Collado.

**Tabla 1: Laboratorios de ingreso a hospitalización de enero de 2022.**

Parámetros	Resultado	Valores normales
Leucocitos	17.89 x 10 <sup>3</sup> /uL	4.00-10.00 x 10 <sup>3</sup> /uL
Neutrófilos	12.63 x 10 <sup>3</sup> /uL	2.00-7.00 x 10 <sup>3</sup> /uL
Linfocitos	4.08 x 10 <sup>3</sup> /uL	1.2-4.00 x 10 <sup>3</sup> /uL
HGB	9.9 mg/dL	11-16 mg/dL
VCM	89 fl	80-100 fl
PLT	558 x 10 <sup>3</sup> /uL	150-400 x 10 <sup>3</sup> /uL
VES	35 mm/h	0-29 mm/h
Creatinina	1.99 mg/dL	0.55-1.02 mg/dL
Nitrógeno de urea	48 mg/dL	8-20 mg/dL
Sodio	135 mEq/L	136-145 mEq/L
Potasio	3.5 mEq/L	3.5-5.1 mEq/L
Calcio corregido	9.13 mg/dL	8.6-10.3 mg/dL
Albúmina	2.8 g/dL	3.5-4.5 g/dL
Colesterol total	318 mg/dL	<200 mg/dL
PCR	12.4 mg/L	< 5 mg/dL

HGB: Hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; PLT: plaquetas; VES: velocidad de eritrosedimentación

Al momento de la evaluación la paciente refirió debilidad en extremidades inferiores, sialorrea y dolor en epigastrio, sin presencia de artralgias. Al examen físico sin deterioro neurológico, presión arterial de 145/100 mmHg, frecuencia de pulso de 80/min y frecuencia respiratoria 18/min, edema grado III en ambos miembros inferiores. El examen de orina reveló proteínas 1+, nitritos negativos, 28 eritrocitos por campo de alto poder, 135 leucocitos por campo de alto poder y 3125 mg de proteína en orina en 24h. El ultrasonido renal, describió riñones de tamaño y corteza normal.

Los resultados de las pruebas inmunológicas fueron positivos, con un valor de ANCA anti-mieloperoxidasa (MPO) = 196.1 CU (Ver tabla 2), por lo que se inició nuevo ciclo de ciclofosfamida 500 mg IV, ya que solo se había documentado 1 dosis de ciclofosfamida en la hospitalización anterior, esteroides intravenosos, diuréticos y antihipertensivos y se realizó biopsia renal.

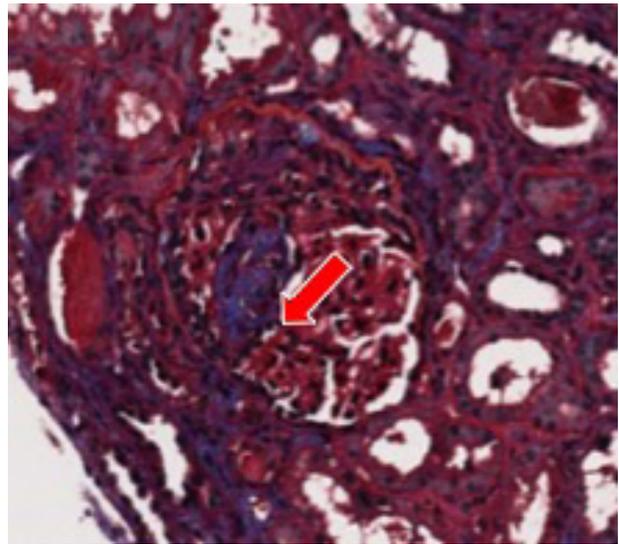
**Tabla 2: Pruebas inmunológicas**

Parámetros	Resultado	Valores normales
ANCA -MPO	196.1 CU	Negativo ( $\leq 19.9$ )
ANCA-PR-3	17.4 U/L	Positivo ( $\geq 20$ )
C3	24.0 mg/dL	90 - 180 mg/dL
C4	8.8 mg/dL	10 - 40 mg/dL

ANCA-MPO: anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilo anti-mieloperoxidasa; ANCA-PR-3: anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilo anti-peroxidasa 3; C3: complemento 3; C4: complemento 4.

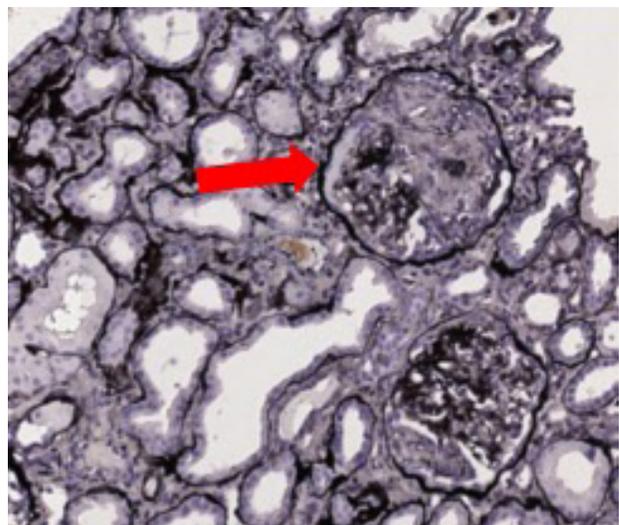
La biopsia renal mostró más de 50 glomerulos, 25 mostraron proliferación exocapilar con formación de semilunas celulares ocupando el 20-40 % del espacio de Bowman. Ninguno de los glomerulos mostró proliferación endocapilar. Ninguno de los glomerulos se encontró globalmente esclerosado (Ver figura 1). La membrana basal presentaba aparente espesor normal (Ver figura 2). El mesangio con elementos celulares normales no presentaba expansión de la matriz. La microscopía de inmunofluorescencia reportó ausencia de depósitos inmunes en los glomerulos, intersticio y en las arteriolas. El diagnóstico histopatológico sugerido fue: glomerulonefritis cescéntica pauci-inmune con formación de semilunas celulares sugestivo de vasculitis ANCA-relacionada.

**Figura 1. Biopsia renal de la paciente con tinción de tricrómico de Masson.**



Se observa un glomérulo comprimido por semiluna celular que ocupa un 50% del espacio de Bowman (Aumento 20X).

**Figura 2. Biopsia renal de la paciente con tinción de Jones.**



Se observan dos glomerulos con membranas basales de aparente espesor normal y lesiones esclerosantes en glomérulo (Aumento 20X).

La paciente presentó mejoría clínica (disminución del edema, control de presión) y se le dio egreso con seguimiento en consulta externa con diagnóstico de vasculitis de pequeños vasos ANCA-MPO relacionada y lupus eritematoso sistémico, y se utilizó tratamiento con prednisona 50 mg VO cada día, hidroxycloquina 400 mg VO cada día, y completar el tratamiento de ciclofosfamida

500 mg IV cada 2 semanas por 3 meses. Quince días después se observó mejoría de la función renal con disminución de la creatinina hasta 0.96 mg/dL y al seguimiento de un año la paciente presentó creatinina en 0.76 mg/dL, urianálisis sin sedimento activo y con proteinuria en 304 mg/g, logrando la remisión parcial.

## DISCUSIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica que comúnmente afecta los riñones. Se ha encontrado que hasta un 50 % de los pacientes con LES desarrollan nefritis lúpica. La nefritis lúpica es una enfermedad renal mediada por la deposición de complejos inmunes en los glomérulos.<sup>4</sup> La glomerulonefritis crescéntica se ha reportado en un 8-13 % de los casos de nefritis lúpica. En estos casos la inmunofluorescencia en la biopsia renal muestra la presencia de depósitos inmunes en los glomérulos, con el hallazgo histológico llamado "Full House"; es decir, la tinción positiva para IgG, IgA, IgM, C3 y C1q, además de presentar disminución del complemento sérico C3 y C4. En contraste, la glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a ANCA se manifiesta como una glomerulonefritis crescéntica en donde no se detectan depósitos inmunes mediante inmunofluorescencia en la biopsia renal, y los valores de complemento sérico son normales.<sup>5</sup> Aproximadamente 20 % de los pacientes con nefritis lúpica presentan valores de ANCA positivos por inmunofluorescencia y el patrón más frecuente es el perinuclear (p-ANCA).<sup>6</sup> Mediante ELISA se ha encontrado 9.3 % para ANCA-MPO en pacientes con nefritis lúpica y, según ciertos estudios, la presencia de ANCA en nefritis lúpica es un factor independiente asociado a peor pronóstico.<sup>7,8</sup>

En nuestra paciente la historia de LES y los niveles de complemento sérico disminuidos, sugerían como diagnóstico inicial la nefritis lúpica como la causa de la GNRP; sin embargo, el patrón pauci-inmune de la biopsia y los niveles positivos de ANCA, confirmaron que fue mediada por ANCA y no por la activación del complemento por depósitos inmunes, lo que descartó este diagnóstico.

Los casos de glomerulonefritis pauci-inmune en pacientes con LES son raros. Se han descrito algunos casos con hallazgos histológicos de necrosis y formación de semilunas con mínima o sin proliferación endocapilar o depósitos inmunes, en los que se ha demostrado la influencia de los ANCA.<sup>9</sup>

El LES y las vasculitis asociadas a ANCA son enfermedades reumatológicas que presentan ciertos síntomas clínicos en común, como lo pueden ser: la artritis, lesiones cutáneas o incluso las afecciones renales y aunque demográficamente hablando es posible distinguirlos, en los hallazgos de las biopsias renales y los perfiles de autoanticuerpos pueden encontrarse patrones mixtos que responden a los criterios típicos tanto de LES como de vasculitis asociadas a ANCA.<sup>10</sup>

En la literatura se han reportado algunos otros casos de GNRP pauci-inmune en pacientes con LES, con seropositividad para ANCA-MPO, pero a diferencia de nuestro caso los niveles del complemento sérico en la mayoría de estos pacientes eran normales.<sup>10,11</sup> En un estudio realizado por Pierre-Andre J y colaboradores se describieron 8 casos inusuales de pacientes con síndrome de superposición de lupus eritematoso sistémico/vasculitis asociada a ANCA cuya prevalencia estimada es del 2 %. Todos los pacientes habían desarrollado glomerulonefritis y eran positivos para ANA y ANCA. Las biopsias renales demostraron 3/8 nefritis lúpicas y 5/8 glomerulonefritis pauci-inmune. Concluyeron que no muy frecuentemente puede existir una asociación entre LES y vasculitis asociada a ANCA, cuyo mecanismo patogénico aún no se conoce.<sup>10</sup>

La GNRP pauci-inmune se ha visto asociada a otras enfermedades autoinmunes, en el caso de la artritis reumatoide (AR) ha sido descrita muy infrecuentemente; sin embargo, la AR se ha vinculado con mayor frecuencia a otras alteraciones renales como: glomerulonefritis membranosa y amiloidosis secundaria.<sup>12</sup>

En cuanto al tratamiento de la GNRP pauci-inmune las guías de kidney disease improving global outcomes (KDIGO) recomiendan glucocorticoides a dosis medias o altas (por ejemplo 1 mg/Kg/día de prednisona) en combinación con ciclofosfamida como tratamiento inicial (15 mg/kg IV c/2sem).<sup>13</sup> Se ha demostrado que el tratamiento temprano mejora el pronóstico, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento ante la sospecha de GNRP sin esperar la biopsia renal sobre todo en pacientes con ANCA positivo,<sup>5</sup> manejo el cual fue empleado en nuestra paciente obteniendo una buena respuesta.

Debido a la asociación que se ha visto entre LES y la presencia de ANCA-MPO se ha planteado la posibilidad de que una de estas condiciones favorezca el desarrollo de la otra o viceversa. Por ejemplo, la nefritis lúpica o el LES podrían facilitar la formación

de anticuerpos anti MPO al promover la degranulación de los neutrófilos y la expresión de MPO. Siendo ANCA uno de los autoanticuerpos expresados en LES.<sup>9</sup> Esta posible relación nos hace considerar como hipótesis la presencia de un síndrome de superposición de LES/Vasculitis asociada a ANCA en la paciente presentada.

## CONCLUSIÓN

La glomerulonefritis pauci-inmune en LES es una presentación rara, y la mayoría de los casos están asociados a la presencia de ANCAs. Se ha descrito la superposición de LES y vasculitis asociada a ANCA, y se plantea la existencia de una etiopatogenia en común que aún no se conoce con certeza. En pacientes con LES que se presentan con datos de GNRP, sedimento urinario activo, aumento de azoados, es necesaria la realización de la biopsia renal. Si esta mostrara ausencia de proliferación endocapilar y ausencia de depósitos inmunes es recomendado hacer serología por ANCA para establecer el diagnóstico definitivo; sin embargo, el tratamiento inmunosupresor debe instaurarse lo más temprano posible aún sin el resultado de la biopsia.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento a nuestros compañeros Blaisyn Ortiz y Alexander Quintero quienes contribuyeron en la revisión del expediente de la paciente. Gracias por hacer posible la realización de este caso clínico.

## REFERENCIAS:

1. Haubitz M. Rapid progressive glomerulonephritis. *Internist*. 2019;60:478–84.
2. Cancarevic I, Malik BH. Use of Rituximab in Management of Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Cureus*. 2020;30:12:e6820.
3. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev*. 2014;13:723–9.
4. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;76:265–81.

5. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20:322–41.
6. Sen D, Isenberg DA. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12:651–8.
7. Wang S, Shang J, Xiao J, Zhao Z. Clinicopathologic characteristics and outcomes of lupus nephritis with positive antineutrophil cytoplasmic antibody. *Ren Fail*. 2020;42:244–54.
8. Wang Y, Huang X, Cai J, Xie L, Wang W, Tang S, et al. Clinicopathologic Characteristics and Outcomes of Lupus Nephritis With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2580.
9. Nasr SH, D'Agati VD, Park HR, Sterman PL, Goyzueta JD, Dressler RM, et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3:682–90.
10. Jarrot PA, Chiche L, Hervier B, Daniel L, Vuiblet V, Bardin N, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome in Patients With Biopsy-Proven Glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3748.
11. Balwani MR, Bawankule C, Khetan P, Ramteke V, Tolani P, Kute V. An Uncommon Cause of Rapidly Progressive Renal Failure in a Lupus Patient: Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29:989–92.
12. Góis M, Messias A, Carvalho D, Carvalho F, Sousa H, Sousa J, et al. MPO-ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis; a case report and review of literature. *J Nephropathol*. 2017;6:58–62.
13. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100:S1–276.