

Recidiva extrarrenal de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en paciente trasplantado renal

Extrarenal recurrence of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis in a renal transplant recipient

Natalia Badilla P.¹, Santiago Montory R.², Camila Villarroel L.², Luis Canales F.³, Nicolás Toledo A.⁴

¹Reumatóloga, Hospital Clínico Herminda Martin. Chillán, Chile.

²Interno(a) de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Chillán, Chile.

³Neurorradiólogo, Hospital Clínico Herminda Martin. Chillán, Chile.

⁴Oftalmólogo, Hospital Clínico Herminda Martin. Chillán, Chile.

RESUMEN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son enfermedades autoinmunes sistémicas, caracterizadas por la inflamación de la pared de vasos pequeños, que con frecuencia comprometen los riñones. A pesar de que el pronóstico ha mejorado, hasta un 40% de los pacientes desarrollan enfermedad renal crónica terminal (ERCT). El trasplante renal es el tratamiento de elección en estos casos, ya que se ha asociado a una reducción de la mortalidad. Aunque la reactivación de la enfermedad post-trasplante es infrecuente, se han documentado casos en la literatura con diversas manifestaciones clínicas y enfoques terapéuticos. Reportamos el caso de un paciente con una recaída extrarrenal tardía de vasculitis ANCA, tratada exitosamente con rituximab.

Palabras clave:

Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, Trasplante renal, Recidiva, Rituximab

ABSTRACT

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis is a systemic autoimmune disease characterized by inflammation of small blood vessel walls, often involving the kidneys. Although the prognosis has improved, up to 40% of patients may develop end-stage chronic kidney disease (ESKD). Renal transplantation is the treatment of choice in these cases, as it is associated with reduced mortality. Although disease relapse post-transplant is rare, cases with various clinical manifestations and therapeutic approaches have been documented. We report the case of a patient with a late extrarenal relapse of ANCA vasculitis, successfully treated with rituximab.

Keywords:

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, kidney transplantation, recurrence, rituximab

Introducción

La vasculitis asociada a ANCA comprende un grupo de enfermedades autoinmunes sistémicas caracterizadas por el compromiso inflamatorio de la pared de vasos pequeños

en múltiples órganos y la frecuente presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos. Incluyen la granulomatosis con poliangeítis (GPA), poliangeítis microscópica (MPA), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) y vasculitis ANCA limitada a riñón. La afectación renal ocurre en cerca del 70%

Correspondencia:

Dra. María Natalia Badilla Piñeiro
Francisco Ramírez 10, Chillán. Chile.
e-mail: drabadillareumatologa@gmail.com

de GPA y casi el 100% de MPA, presentándose frecuentemente como glomerulonefritis necrotizante crescéntica paucimune de carácter rápidamente progresiva¹. Aunque el pronóstico ha mejorado en los últimos años, se estima que un 20% a 40% de los casos desarrollan ERCT a 5 años².

La reactivación de esta enfermedad tras el trasplante renal es poco común, con algunos casos documentados en la literatura, que muestran manifestaciones clínicas, tratamientos y pronósticos variados. Reportamos el caso de un paciente que 15 años después de ser trasplantado, presenta una recaída extrarrenal de vasculitis ANCA, tratada en forma exitosa con rituximab.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 47 años de edad con antecedentes de vasculitis ANCA anti proteinasa 3 (PR3) positivo (+) que debutó en el año 2005 como síndrome riñón-pulmón, requiriendo terapia de sustitución renal. Recibió tratamiento con metilprednisolona intravenosa (iv.) 1 g al día por 3 días, seguida por ciclofosfamida 75 mg vía oral (vo) por 1 mes. El año 2009, se realiza trasplante renal de donante vivo. Recibe inducción sólo con metilprednisolona y terapia inmunosupresora inicial con prednisona, micofenolato y tacrolimus. Éste último cambia a rapamicina, el 2010 debido a biopsia compatible con daño por anticalcineurínicos. Evoluciona favorablemente, con creatinina basal de 1,2 a 1,3 mg/dL y orina completa normal.

Ocho años después comienza con cefalea asociada a diplopía. Es evaluado por neurólogo, quien objetiva parálisis del sexto par craneal izquierdo, por lo que decide hospitalizar para estudio. Se realizan exámenes entre los que destaca: hemograma normal, velocidad de sedimentación (VHS) 20 mm/h (valor de referencia (VR) entre 0 y 15), creatinina 1,31 mg/dL con orina completa normal; PR3 (+) en 3 index value (VR menor a 0,8); punción lumbar (PL) que muestra líquido cefalorraquídeo (LCR) de características normales; tomografía computada (TC) de cerebro normal y angioTC sin alteraciones vasculares. La resonancia magnética (RM) cerebral evidencia leve engrosamiento paquimeníngeo, sin embargo, éste último hallazgo se desestima debido a que se considera secundario a PL reciente.

El año 2021, evoluciona con disfonía. Es evaluado por otorrinolaringólogo, quien evidencia parálisis cordal izquierda. Se realiza biopsia de mucosa nasal que informa inflamación crónica inespecífica. Es dado de alta con seguimiento por fonología.

Tres años después, consulta por persistencia de cefalea, asociado a disminución de la agudeza visual bilateral, exoftalmo progresivo y edema palpebral. Oftalmólogo solicita estudio que evidencia hemograma y parámetros inflamatorios normales, creatinina en su valor basal post trasplante y examen de orina normal. La RM de cerebro y órbitas muestra extenso engrosamiento de partes blandas que compromete la paquimeninges del tentorio y fosa craneal media, con compromiso de los cavum de Meckel,

región selar, vértices orbitarios y extensión extracraneana por las fosas pterigopalatinas en forma bilateral y simétrica, con patrón de aspecto inflamatorio y exoftalmo bilateral secundario.

Se hospitaliza al paciente para evaluación por reumatología. En la anamnesis dirigida refiere baja de peso de alrededor de 8 kilos en 5 meses y artralgia bilateral de rodillas. No refiere fiebre, manifestaciones cutáneas, ni hemoptisis. Al examen físico se objetiva exoftalmo bilateral, quemosis y edema palpebral, además de sinovitis leve de ambas rodillas. No se palpan adenopatías.

Se solicitan exámenes de laboratorio entre los que destaca: Hemograma normal, proteína c reactiva (PCR) 20 y VHS 15 mm/h. Función renal en valores basales y orina completa normal. Inmunoglobulina (Ig) A, IgG y IgM normales. En cuanto a los exámenes microbiológicos: VIH, virus hepatitis B y C, cuantiferon y pruebas no treponémicas (VDRL) y treponémicas (FTA ABS) negativas. PR3 (+) en 3 index value (VR menor a 0,8). TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste no evidencia adenopatías, sin otros hallazgos. Se solicita toma de biopsia de lesión inflamatoria a equipo de oftalmología, quienes señalan alto riesgo de sangrado retrobulbar, por lo que no se realiza procedimiento. Debido a manifestaciones clínicas, su temporalidad y el resultado de exámenes, se considera como primera posibilidad diagnóstica la recidiva extrarrenal de vasculitis ANCA PR3 (+) y se decide iniciar tratamiento con metilprednisolona iv. 1 g al día por 3 veces, seguidos de prednisona 60 mg vo al día y rituximab 1 g iv. 2 veces separadas por 14 días. Se disminuye transitoriamente la dosis de micofenolato a la mitad de la utilizada habitualmente.

En los controles post hospitalización el paciente refiere importante disminución de sintomatología, especialmente cefalea y los exámenes generales se mantienen normales. Se indica disminución progresiva de la terapia esteroidal. Al quinto mes de seguimiento se solicita PR3 que resulta negativo en 0,21 index value (VR menor a 0,8) y RM de cerebro y órbitas que reporta disminución importante de lesiones (Figura 1).

Discusión

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con ERCT secundaria a vasculitis ANCA. Los estudios muestran que el índice de mortalidad en pacientes trasplantados es de 29,3 por cada 1.000 pacientes-año, frente a 65,5 por cada 1.000 pacientes-año en aquellos que no han recibido trasplante. Además, el análisis multivariable ha asociado el trasplante renal con una reducción del 70% en el riesgo de mortalidad, particularmente debido a enfermedades cardiovasculares³.

Un análisis de 12 registros europeos que siguieron a un total de 558 pacientes con vasculitis ANCA sometidos a trasplante renal, revela que la supervivencia a 10 años de los pacientes trasplantados y de los injertos es de 74,8% y 63,7%, respectivamente,

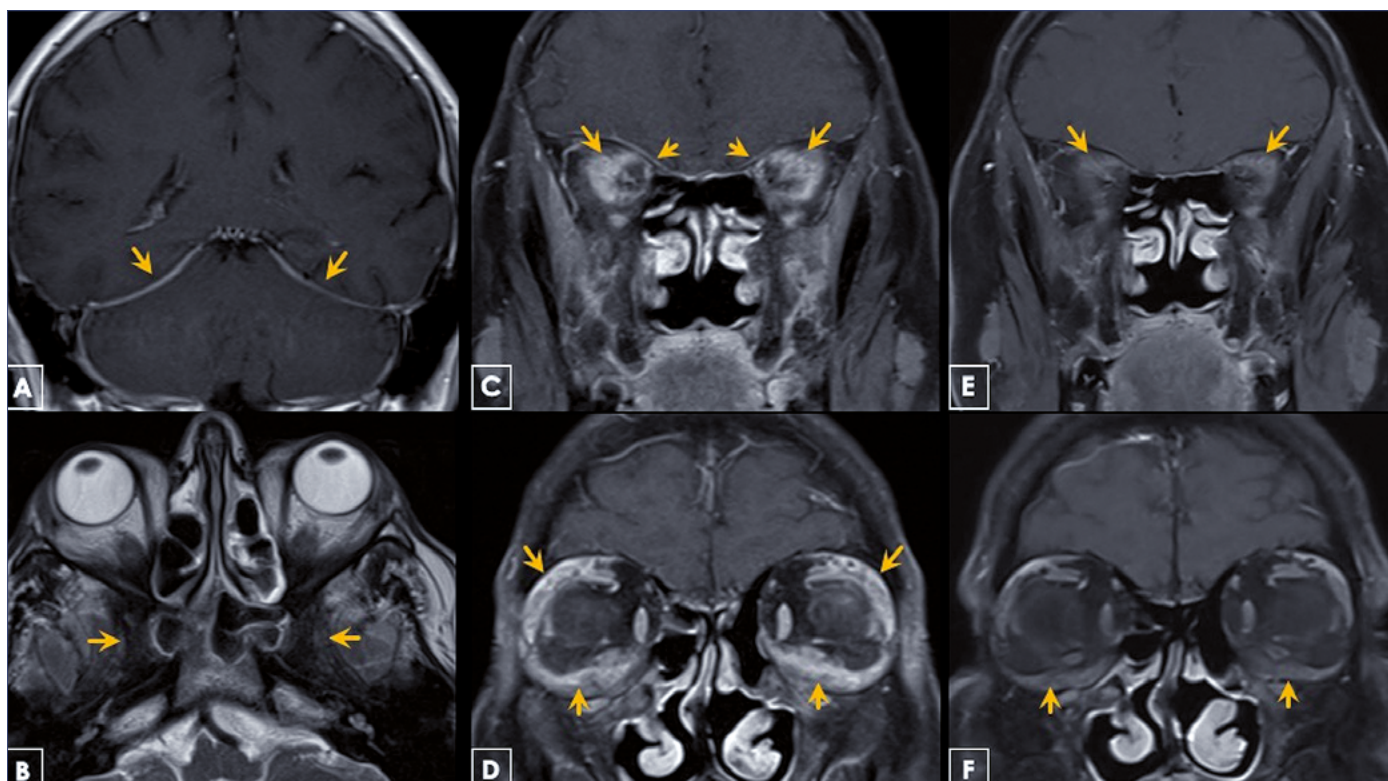


Figura 1. A) T1+ COR: Engrosamiento y realce paquimeníngeo tentorial bilateral; B) T2 AX: Engrosamiento y ocupación hipointensa bilateral y simétrica de la fosa pterigopalatina y vértices orbitarios; C) y D) T1+ FS COR: Engrosamiento de partes blandas de vértices orbitarios con realce con el Gadolinio, además de engrosamiento paquimeníngeo frontal; E) y F) T1+ FS COR: Imágenes postratamiento con disminución en el espesor del tejido inflamatorio orbitario y regresión del realce con el contraste.

sin diferencias significativas en comparación con pacientes trasplantados por otras causas, como glomerulonefritis primarias u otras enfermedades renales⁴. Si bien algunos estudios reportan tasas más altas de complicaciones infecciosas y neoplásicas en estos pacientes, los autores coinciden en que esto subraya la importancia de estrategias de prevención y seguimiento estricto postoperatorio^{5,6}.

El momento óptimo para realizar el trasplante renal sigue siendo un tema de debate. Según las guías de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2021, se recomienda esperar al menos 6 meses de remisión clínica completa antes de realizar el trasplante, aunque la persistencia de ANCA no debería retrasarlo. En el caso presentado, el paciente no completó la terapia de inducción ni la de mantención, lo que es relevante, ya que esta falta de tratamiento podría ser un factor predictor de la recaída.

El riesgo de recaída de esta patología tras el trasplante renal es bajo, estimándose en 0,02-0,03 por paciente-año⁷. Un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó a 75 pacientes, mostró que el estatus ANCA positivo al momento del trasplante se asocia con un mayor riesgo de recaída. Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al tiempo

de diálisis previo al trasplante, ni entre aquellos con remisión de menos o más de 12 meses antes del trasplante. Aunque los pacientes con GPA parecen tener tasas de recaída más altas en comparación con aquellos con MPA, esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Tampoco se encontraron diferencias relacionadas con la terapia de inducción utilizada o el uso de micofenolato en los pacientes que presentaron recaída versus los que no⁸.

El tiempo promedio hasta la recaída es de 30,9 meses, con un rango amplio de 4 a 89 meses. De los pacientes trasplantados renales que presentan recaída de vasculitis ANCA, la mayoría (60%) tiene afectación renal, mientras que el 40% restante presenta manifestaciones extrarrenales, siendo las más comunes las que afectan al tracto respiratorio superior, los pulmones, las articulaciones y la piel⁹.

El tratamiento de las recaídas de vasculitis ANCA en pacientes trasplantados renales no está claramente definido. Un estudio publicado en 2022 analizó el tratamiento de 7 recaídas con sintomatología renal y/o extrarrenal. Entre estos pacientes, 6 tenían anticuerpos ANCA positivos al momento del trasplante y 5 presentaron manifestaciones extrarrenales. De este grupo, 3 fueron tratados con esteroides y rituximab, 1 con esteroides

y plasmaféresis, y otro con esteroides, plasmaféresis y ciclofosfamida¹⁰.

El impacto a largo plazo de la recidiva de la vasculitis ANCA en trasplantados renales aún no está completamente establecido. Según datos del registro de Diálisis y Trasplante de Nueva Zelanda y Australia, la recaída se asocia a una tasa de pérdida del injerto a 10 años de 7,7%. Otros estudios, menos optimistas, informan que la pérdida del injerto alcanza más del 30%¹¹.

Hasta hace poco, el uso de rituximab en pacientes trasplantados renales con reactivación de vasculitis ANCA era poco común, debido a las terapias inmunosupresoras antirrechazo concurrentes. Sin embargo, en los últimos años, ha ganado aceptación como terapia de primera línea en pacientes con vasculitis ANCA, tanto en riñón nativo, como en injerto renal. Pese a ello, la literatura sobre este tema sigue siendo limitada. Es por ello que consideramos relevante exponer un caso exitoso de tratamiento de una recaída extrarrenal con pulsos de metilprednisolona seguido de rituximab, en un paciente joven con una recurrencia tardía 15 años después de su trasplante renal.

Referencias bibliográficas

1. Sinico R, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Autoimmun Reviews*. 2013 Feb; 12 (4): 477-82.
2. Sagmeister M, Grigorescu M, Schönermarck U. Kidney Transplantation in ANCA- associated vasculitis. *Journal of Nephrology*. 2019 Aug; 32 (6): 919-26.
3. Wallace Z, Wallwork R, Zhang Y, Lu N, Cortazar F, Niles J, et al. Improved survival with renal transplantation for end-stage renal disease due to granulomatosis with polyangiitis: Data from the United States Renal Data System. *Ann. Rheum. Dis*. 2018 May; 77 (9): 1333-8.
4. Hruskova Z, Stel V, Jayne D, Aasarød K, De Meester J, Ekstrand A, et al. Characteristics and Outcomes of Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener) and Microscopic Polyangiitis Requiring Renal Replacement Therapy: Results from the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association Registry. *Am. J. Kidney Dis*. 2015 Oct; 66(4): 613-20.
5. Long X, Yang X, Yao S, Wu J. Outcomes of Renal Transplantation in ANCA-Associated Vasculitis. *Ann Transplant*. 2024 Mar: 26-9.
6. Perna A, Campise M, Alfieri C, Regalia A, Cresseri D, Gandolfo MT, et al. Kidney transplantation in patients with ANCA-associated vasculitis is associated with a high incidence of post-transplant cancer. *J Nephrol*. 2024 Jul; 37(6):1611-9.
7. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. 2021 Oct; 100(4). Chapter S193-206.
8. Geetha D, Eirin A, True K, Irazabal M, Specks U, Seo P, et al. Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody- Associated Vasculitis: A Multicenter Experience. *Transplantation*. 2011 Jun; 91(12): 1370-5.
9. Nachman P, Segelmark M, Westman K, Hogan S, Satterly K., Jennette J, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int*. 1999; 56(4): 1544-50.
10. Masset C, Kandel-Aznar C, Dantal, J, Giral M, Hourmant M, Blanco G, et al. Early and late ANCA vasculitis relapses after kidney transplantation may have different presentations. *Clinical kidney journal*. 2022; 15(5): 1021-3.
11. Binda V, Favi E, Calatroni M, Moroni G. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in Kidney Transplantation. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec; 57(12): 1325-35.