

# NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

**10**

**VASCULITIS RENAL**



# VASCULITIS RENAL

**Dra. Leidy González Rojas.**

*Residente de Medicina Interna III año. Universidad Nacional de Colombia*

**Dr. Jorge Cantillo Turbay. Internista Nefrólogo.**

*Profesor Asociado Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Coordinador Medico Unidad Renal Hospital Occidente de Kennedy. Nefrólogo, Centro Policlínico del Olaya S.A., Bogotá D.C., Colombia*

## INTRODUCCIÓN

Existe un amplio número de vasculitis sistémicas y locales que afectan el árbol vascular renal y aunque el mecanismo subyacente puede variar significativamente, todas las enfermedades vasculares del riñón comparten una característica importante: causan grados variables de obstrucción al flujo sanguíneo con 2 respuestas adaptativas inmediatas: elevación en la presión arterial y reducción en la tasa de filtración glomerular (Tabla 1). Este capítulo resume las principales enfermedades vasculares del riñón categorizándolas de acuerdo al tamaño del vaso comprometido y haciendo énfasis en las vasculitis de pequeños vasos que son las que más frecuentemente comprometen el riñón. (Tabla 2)

## 1. ENFERMEDAD DE GRANDES VASOS

### 1.1 ENFERMEDAD DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu es una arteritis inflamatoria que involucra la aorta y sus ramas; principalmente afecta la aorta ascendente y sus ramas carótida, subclavia y axilar. El compromiso de las ramas inferiores como la arteria renal principal ocurre en la medida en que la enfermedad progresa. Es una enfermedad con predilección por género femenino en relación 9:1 con edad usual de presentación entre los 10 y 40 años. La patogénesis de esta entidad continua siendo desconocida siendo muy probable que involucre una combinación de factores ambientales y del hospedero como factores genéticos relacionados con HLA B52 (1).

Histológicamente tiene una fase inflamatoria aguda y una fase fibrótica crónica. En la fase aguda los cambios ocurren en las 3 capas de la arteria con proliferación de células musculares lisas y depósito de mucopolisacáridos en la íntima; infiltración de la media por linfocitos y células gigantes e inflamación en la adventicia, caracterizada por infiltración de células T, células B y células dendríticas. La fase crónica esta marcada por fibrosis y destrucción de la arquitectura de los vasos (2).

#### **Compromiso Renal:**

El compromiso renal usualmente es por estenosis de arteria renal que lleva a infarto renal en 65-75% de los pacientes (2), se encuentra Hipertensión Arterial (HTA) en 33-76% de los pacientes no siempre relacionada con

estenosis de arteria renal. La enfermedad glomerular es infrecuente existiendo reportes de caso con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis proliferativa extracapilar y membranoproliferativa. (2). Existen algunos reportes de caso de síndrome nefrótico en asociación con amiloidosis. El compromiso renal puede llevar a insuficiencia renal, aunque esta no es de las causas principales de mortalidad en los pacientes con arteritis de Takayasu.

#### Diagnóstico:

El cuadro clínico típico lo constituye la presentación de hipertensión arterial no controlada. Los pulsos disminuidos o ausentes se encuentran en 84-96% de los pacientes junto con claudicación y discrepancia en presión arterial. Los soplos vasculares, a menudo múltiples, están presentes 80-94% de los pacientes. Se encuentra insuficiencia aórtica en el 25% de los pacientes como resultado de la dilatación de la aorta ascendente (1). Para el diagnóstico de arteritis de Takayasu existen los criterios del Colegio Americano de Reumatología donde se deben cumplir mínimo 3 de 6 de los criterios para hacer el diagnóstico: edad menor a 40 años, claudicación de extremidades, disminución de pulsos braquiales, diferencia de presión arterial sistólica mayor a 10mmHg en miembros superiores, soplo en arteria subclavia o carótida y anomalías en la arteriografía.

**Tratamiento:** Consiste en antihipertensivos, terapia inmunosupresora y bypass quirúrgico de las lesiones estenóticas arteriales severas. La mayoría de los agentes antihipertensivos son útiles aunque el uso de IECA/ARA II debe ser estrictamente monitorizado por el potencial de cambios abruptos en la Tasa de Filtración Glomerular (TFG). Los esteroides son la primera línea de inmunosupresión logrando en 50% de los pacientes remisión. Dosis inicial 1mg/kg/día de prednisona o su equivalente. De segunda línea esta el tratamiento con metotrexato a dosis de 5 a 20mg semanales con tasa de éxito cercana al 50%. Opcionales el uso de azatioprina, ciclofosfamida, mifofenolato. La corrección quirúrgica de la estenosis arterial esta indicada para pacientes con estenosis crítica de arteria renal e hipertensión, claudicación de extremidades, enfermedad cerebrovascular, isquemia esplácnica, insuficiencia aórtica o enfermedad coronaria. La intervención quirúrgica debe hacerse durante fase de remisión, usualmente después de terapia inmunosupresora (1).

### 1.2 ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

En el DIAGNÓSTICO diferencial de la enfermedad de Takayasu debe mencionarse la arteritis de células gigantes que si bien pueden resultar indiferenciables a la histopatología, el contexto clínico es disímil ya que esta última afecta principalmente la carótida externa y sus ramas, y el compromiso de la arteria renal es extremadamente raro. Suele presentarse en personas mayores de 50 años (2).

## 2. ENFERMEDAD DE MEDIANOS VASOS

Las enfermedades que afectan las arterias y venas de mediano calibre del riñón son raras. Hay 2 tipos de vasculitis sistémicas que infrecuentemente afectan el riñón y son la poliarteritis nodosa y la enfermedad de Kawasaki.

### 2.1 POLIARTERITIS NODOSA (PAN)

Inicialmente descrita por Kussmaul y Maier en 1866, es una vasculitis arterial sistémica que se define por 3 criterios: 1. Vasculitis necrotizante de arterias medianas y pequeñas (en riñón las interlobares, arcuatas e interlobulillares); 2. Preservación de los vasos más pequeños como arteriolas, capilares y vénulas y 3. No tener asociación con glomerulopatía primaria ni secundaria (5). Es una entidad rara, la forma primaria afecta 2 a 9 personas/ millón de habitantes, aunque tasas de incidencia anual tan altas como 77 casos por millón han sido reportadas en áreas endémicas para infección por virus hepatitis B (VHB). En la forma primaria idiopática no hay predilección étnica, racial ni de género. La incidencia mas alta se presenta entre los 40 y 60 años de edad (2).

La patogénesis no es clara, parece haber una asociación con la infección por VHB como una forma de complicación relacionada con el depósito de complejos inmunes. Histológicamente puede haber lesiones en diferentes estados evolutivos: agudas y crónicas. En la fase activa hay necrosis fibrinoide segmentaria con infiltración leucocitaria en todo el espesor de la pared; en fases iniciales los neutrófilos son las células predominantes y frecuentemente se observa leucocitoclasia (fragmentación de neutrófilos en la pared del vaso). La necrosis compromete inicialmente la porción interna de la pared arterial, pero puede hacerse transmural. Característicamente afecta a tramos no continuos, dejando muchos otros respetados. Cuando la necrosis segmentaria es transmural puede extenderse al tejido perivascular con formación de aneurismas (5). La arteritis de la PAN es irregular en su distribución, muestra predilección por afectar las bifurcaciones. Las lesiones agudas evolucionan hacia la esclerosis con fibrosis de la pared arterial, organización del tejido lesionado y trombosis con obstrucción del vaso afectado, lo que puede llevar a disminución de la luz e hipertensión arterial sistémica (2). A nivel glomerular no se suelen observar cambios excepto por colapso isquémico del penacho glomerular e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Los cambios tubulointersticiales consisten en inflamación intersticial y tubulitis (5).

Clínicamente la PAN se presenta en forma insidiosa, con síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, malestar y anorexia que evolucionan en semanas a meses. Puede presentarse artralgias sin artritis en rodillas, tobillos, codos y cadera. Los hallazgos más sugestivos son livedo reticularis, nódulos dérmicos o ulceraciones, isquemia digital, todos los cuales son secuelas de la arteritis y el flujo sanguíneo desordenado en esos vasos de mediano calibre. El compromiso renal en la PAN típicamente lleva a HTA y en casos de

extenso compromiso puede llevar a insuficiencia renal. El diagnóstico de PAN se hace mediante la demostración de las lesiones características en las arterias. La biopsia de un nódulo cutáneo es preferible dado su relativa mejor accesibilidad, pero tales nódulos son poco frecuentes. Los test serológicos no son diagnósticos en PAN, pero bajos títulos de factor reumatoideo y ANAS pueden estar presentes. PAN secundaria a hepatitis B se asocia con hipocomplementemia, puede tener títulos positivos de ANCA p y c por inmunofluorescencia pero mediante estudios de ELISA contra PR3 (proteínasa 3) y MPO (mieloperoxidasa) son negativos.

**Compromiso renal:** Ocurre en 63-76% de los pacientes con PAN aunque estas tasas de incidencia no distinguen entre PAN-clásica y poliangeítis microscópica, por lo que puede que el verdadero compromiso en la PAN clásica sea mucho menor (2)(6). Puede encontrarse hematuria hasta en 88% de los pacientes (2). El mecanismo principal de daño renal es la isquemia renal que en casos severos lleva a infarto renal. Clínicamente puede manifestarse por dolor lumbar, hematuria macro o microscópica, proteinuria moderada, insuficiencia renal lentamente progresiva (30% casos) e hipertensión arterial (2). Durante la fase aguda de la enfermedad puede haber oliguria o anuria aunque es muy raro que se presente con falla renal aguda. Menos frecuente es la aparición de hematomas perirrenales secundarios a la ruptura de aneurismas de arteria renal. Con menor frecuencia se han reportado casos de ruptura renal espontánea, necrosis papilar por compromiso de arteria caliceal y disección de arteria renal bilateral. La hipertensión arterial es común aunque su frecuencia varía entre 25-71% según los reportes y es usualmente mediada por el sistema renina angiotensina con hiperaldosteronismo secundario concomitante. Los estudios de inmunohistoquímica han mostrado hiperplasia de las células productoras de renina en las áreas isquémicas de la corteza renal así como alteraciones en su distribución (2)

El promedio de supervivencia ha cambiado con el uso de tratamientos inmunosupresores con una tasa de sobrevida a 5 años sin tratamiento del 10% vs 55-76% para los pacientes tratados con corticoides y 64-80% para aquellos tratados con corticosteroides asociados a otros inmunosupresores (2). Sin tratamiento, los pacientes con PAN tienen mal pronóstico dado el riesgo de isquemia de múltiples órganos; las principales causas de mortalidad son falla renal, isquemia mesentérica y accidentes cerebrovasculares. El tratamiento con corticosteroides y agentes citotóxicos son el principio del tratamiento. Aproximadamente 50% de los pacientes con forma primaria idiopática logran remisión con altas dosis de esteroides (prednisolona 1mg/kg/día por 3 -6 meses). La ciclofosfamida (Intravenosa (IV) 600 miligramos/mt2/mes u oral 2mg/kg/día) por 1 año se usa en pacientes que no responden a corticosteroides, o en pacientes en riesgo de serias complicaciones (signos gastrointestinales incluyendo sangrado, perforación, infarto o pancreatitis; insuficiencia renal, proteinuria, compromiso de SNC o compromiso cardíaco también son indicadores de administración de citotóxicos.

## 2.2 ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La enfermedad de Kawasaki es otra vasculitis sistémica de vasos de mediano calibre con compromiso renal variable infrecuente. Inicialmente descrita en 1967 como síndrome cutáneo linfonodular, típicamente afecta niños y adultos jóvenes causando principalmente manifestaciones cutáneas, fiebre y arteritis coronaria (1). Entre 5-25% de los pacientes presentan compromiso de la arteria renal principal pero es muy raro el compromiso por disfunción renal. (5). Dentro de las manifestaciones renales se encuentra piuria (leucocituria) estéril, nefritis intersticial y proteinuria.

## 3. ENFERMEDAD DE PEQUEÑO VASO

Corresponde a la forma más frecuente de vasculitis renal. Histológicamente tienen en común la presencia de necrosis fibrinoide segmentaria de la pared arterial, arteriolar, de capilares y vénulas. Las lesiones crónicas se caracterizan por medias-lunas fibrosas y nefritis intersticial crónica por inflamación de vasos rectos medulares. En la microscopia de luz comparten la presencia de lesiones necrotizantes segmentarias y glomerulonefritis proliferativa extracapilar. (3)(5).

La inmunofluorescencia permite distinguir entre vasculitis paucimune (asociada a ANCA con escasos depósitos de inmunoglobulinas o complemento), glomerulonefritis por anticuerpos anti membrana basal glomerular (IgG lineal en paredes de capilares glomerulares y tubulares) y vasculitis por depósito de inmunocomplejos (5).

### 3.1 VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

Es la vasculitis de pequeño vaso más común del adulto; incluye 3 formas principales que son: Granulomatosis de Wegener, Poliangeítis microscópica y Síndrome de Churg Strauss.

En cuanto al papel patogénico de los ANCA (anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos) en la vasculitis sistémica y renal, Jennette J C y Falk R J plantearon la hipótesis que los individuos que desarrollan expresión de ANCA (por una diátesis o predisposición a enfermedad autoinmune) eran susceptibles de presentar enfermedad vasculítica si ocurría la siguiente secuencia de eventos: un evento intercurrente generalmente infección viral, seguido del reclutamiento de neutrófilos por presencia de citocinas proinflamatorias (como IL-1, FNT $\alpha$ ), incremento en la expresión en la superficie de los neutrófilos de antígenos fijadores de ANCA (mieloperoxidasa, peroxidasa 3), interacción de estos antígenos con ANCA, activación de los neutrófilos con expresión de moléculas de adhesión y posterior adherencia a la superficie endotelial de los vasos o del glomérulo y liberación de mediadores de inflamación con daño celular endotelial por radicales libres tóxicos de oxígeno y enzimas líticas(6).

La apariencia histológica de las vasculitis asociadas a ANCA es infiltración leucocitoclastica de arteriolas, capilares y vénulas; puede además encontrarse necro-

sis fibrinoide de la capa muscular con extensión al tejido perivascular, la cual es indistinguible de la vista en otras formas de vasculitis; el tipo y la localización del vaso comprometido puede ayudar a identificar la enfermedad específica. La angitis leucocitoclástica de los vasos dérmicos lleva a las manifestaciones cutáneas mas comunes como las lesiones purpúricas elevadas que tienden a formarse en miembros inferiores distales a las rodillas. La angitis de vasos que suplen nervios periféricos puede llevar a mononeuritis múltiple. El compromiso renal típicamente lleva a glomerulopatía con subsecuente hematuria y proteinuria. A pesar de los altos niveles de complejos inmunes circulantes en estas enfermedades, los estudios de inmunofluorescencia muestran pocos o ningún depósito inmune (paucimmune del Ingles pauci, Latin paucus= poco).

**El DIAGNÓSTICO es guiado por tests serológicos:** aproximadamente 80% de los pacientes con granulomatosis de Wegener tienen títulos elevados de ANCA-c, mientras que el 80% de los pacientes con poliangeitis microscópica tiene títulos elevados para ANCA-p. Cerca de un 10% de los pacientes con presentación clínica típica para vasculitis asociada a ANCA pueden tener títulos negativos o en bajas diluciones. ANCAS (ANCA-c o ANCA-PR3 y ANCA-p o ANCA-MPO). La intervención farmacológica temprana oportuna preferiblemente cuando la creatinina sérica esta por debajo de 4mg/dl con corticosteroides y ciclofosfamida puede producir remisión en cerca del 75% de los pacientes y mejoría hasta en el 90%. En el tratamiento general de la vasculitis renal de pequeño vaso, una revisión sistemática del año 2010 (9) mostro que en la inducción de remisión, el uso de plasmaféresis como terapia adjunta confiere beneficio en los pacientes que debutan como glomerulonefritis rápidamente progresiva al reducir el riesgo de insuficiencia renal crónica (IRC) a 12 meses del diagnóstico. En cuanto al uso de ciclofosfamida para inducción de remisión mostro de forma no conclusiva que aunque el tratamiento con pulsos es equivalente al tratamiento continuo en cuanto a inducción de remisión, el uso de pulsos se asocia con mayor tasa de recaída subsecuente. El régimen óptimo de ciclofosfamida para inducción de remisión aún no esta claro. Al comparar rituximab versus ciclofosfamida para inducción de remisión, los estudios RITUXVAS y RAVE mostraron que rituximab es equivalente a ciclofosfamida y que el perfil de eventos adversos tiene frecuencia similar de presentación. No existen estudios conclusivos en cuanto al uso de micofenolato mofetil en inducción de remisión. En la terapia de mantenimiento el uso de azatioprina es equivalente al uso de ciclofosfamida con número similar de recaídas, menor tasa de leucopenia y número similar de infecciones (9). En pacientes intolerantes a azatioprina se sugiere el uso de leflunomide o metotrexate como terapia de mantenimiento apropiada sin tener aún estudios bien diseñados al respecto (10).

**3.1.1 Granulomatosis de Wegener (GW):** es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por inflamación granulomatosa necrotizante del tracto respiratorio superior e inferior, vasculitis sistémica de pequeños vasos y glomerulonefritis necrotizante. La incidencia anual es 0.5-8.5 casos/millón de habitantes y la

prevalencia ha sido estimada en 3/100000. (8). Afecta hombres y mujeres con igual frecuencia y el promedio de edad al diagnóstico es 40-45 años. Clínicamente la enfermedad tiene un amplio espectro con manifestaciones por sinusitis, otitis media, pérdida auditiva, estenosis subglótica o con manifestaciones rápidamente severas como síndrome pulmón riñón manifestada como hemorragia alveolar debida a capilaritis pulmonar y falla renal por glomerulonefritis rápidamente progresiva. Se encuentra fiebre en 25-34% de los pacientes, pérdida de peso en 15%. El compromiso pulmonar esta presente 80-95% y el compromiso renal en el 77-85%.

**Compromiso renal:** de acuerdo a la presencia o ausencia de enfermedad renal, la granulomatosis de Wegener se clasifica en su forma clásica o renal y limitada o no renal. Inicialmente se presenta como anomalías asintomáticas en biopsia renal, precediendo generalmente a las manifestaciones extrarrenales. En casi todos los casos el compromiso renal se manifiesta como glomerulonefritis de severidad variable, aunque generalmente la enfermedad renal constituye una glomerulonefritis proliferativa extracapilar necrotizante paucimmune. Una minoría de pacientes (8%) tienen vasculitis de vasos renales usualmente de arterias interlobulares, vasa recta medular o ramas de las arterias arcuatas (2). La llamada glomerulonefritis granulomatosa caracterizada por la presencia de una zona periglomerular de macrófagos con o sin células gigantes multinucleadas, se encuentra en un mínimo porcentaje de pacientes con GW.

**Diagnóstico:** requiere la combinación de hallazgos clínicos, de laboratorio e histológicos. El 90% de los pacientes con GW activa van a tener títulos elevados de ANCA (75-80% c-ANCA y 10-15% p-ANCA). En contraste, en las formas limitadas de la enfermedad, hasta el 40% pueden tener títulos ANCA negativos (2). La especificidad de c-ANCA para GW varia entre 88-100% y la sensibilidad entre 34-92% promedio 66%. Los títulos de ANCA pueden ser útiles como marcador de monitoreo de la enfermedad aunque esto es controversial. Varios estudios han reportado que los títulos están elevados en la forma activa o en las recaídas (2)

**Pronóstico:** inicialmente se consideraba de mal pronóstico con mortalidad a 2 años de 80%, pero con el advenimiento del tratamiento con corticosteroides el pronóstico ha mejorado; con la introducción del manejo inmunosupresor especialmente ciclofosfamida el 91% de los pacientes logran mejoría parcial, el 75% logran remisión completa (8). Las recaídas ocurren en 20-46%. La insuficiencia renal crónica aparece en 42% de los pacientes, 10-20% de los cuales requieren diálisis (8). La mortalidad global es 3.8 veces mayor que en la población general (2).

**3.1.2 Poli-angitis microscópica (inflamación simultánea de varios vasos) (PAM):** vasculitis necrotizante de pequeños vasos, con pocos o ningún depósito inmune, sin formación de granuloma y casi invariablemente asociada a glomerulonefritis. Es una entidad rara, con pico de presentación hacia los 50-60 años de edad con incidencia anual estimada en 3.6 casos/millón (6). En la presentación clínica hay sín-

tomas constitucionales 56-76% de los pacientes, con manifestaciones similares a PAN siendo la principal diferencia que el compromiso renal esta casi invariablemente presente en forma de glomerulonefritis. Otra diferencia es que la neuropatía periférica es menos común en la poli-angitis microscópica (14-19%) en comparación con PAN (50-70%) Por el contrario el compromiso pulmonar es relativamente frecuente en PAM (25-55%) mientras que es poco frecuente en PAN (2). En PAM se encuentra enfermedad renal al momento de presentación en 17-36% de los pacientes (2) y se van a desarrollar en el transcurso de la enfermedad en 80 -100% de los pacientes (6). La forma usual es glomerulonefritis rápidamente progresiva, aunque puede presentarse como insuficiencia renal lentamente progresiva, hematuria ( 64-100% de los pacientes, usualmente microscópica), proteinuria no nefrótica (80-90%) y en rango nefrótico (9-41%.) La hipertensión arterial ocurre en 22-35% de los pacientes secundario a glomerulonefritis focal y segmentaria, la cual se encuentra en 80-100% de las biopsias renales en PAM (2)(6).

En los hallazgos de patología la marca principal es la presencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria aunque también son frecuentes las medias-lunas en más del 60% del glomérulo que se encuentran aproximadamente en 90% de los pacientes; la necrosis fibrinoide se observada en menos del 20% de los casos (6). Son frecuentes (50% de los casos) los cambios tubulointersticiales como vacuolización, degeneración y atrofia con presencia de infiltrado inflamatorio mixto con linfocitos, monocitos, células plasmáticas y eosinófilos. La vasculitis de los vasos renales se encuentra en 19-34% de los casos y usualmente afecta arterias lobulares, arcuatas y arteriolas, con necrosis fibrinoide segmentaria, infiltrados murales y perivasculares de neutrófilos y monocitos. Los microaneurismas no son tan frecuentes en PAM. No se encuentran granulomas renales. (2)

**Laboratorio:** los hallazgos no son específicos, encontrándose marcadores de inflamación crónica. Los hallazgos serológicos de infección por VHB, VHC son raros en poli-angitis microscópica en contraste a lo que sucede en poliarteritis nodosa. El hallazgo más importante en PAM es la presencia de títulos elevados para ANCA, principalmente patrón antimieloperoxidasa, en contraste con PAN donde es muy raro encontrarlos. La sensibilidad y la especificidad de cualquier patrón de ANCA positivo para PAM es 80 y 51% respectivamente (2); no se puede sobreestimar su valor en el diagnóstico, sus títulos tienen un valor muy útil en diferenciarlo de PAN pero no va a distinguir con granulomatosis de Wegener ni de síndrome de Churg Strauss. Cerca de un 10% de pacientes tendrán títulos de ANCA negativos. Otras alteraciones inmunológicas son RA test positivo en 23-50% y ANAs en 17-33% pacientes (2). El papel de la biopsia renal es crucial para el diagnóstico y el pronóstico. La presentación con glomerulonefritis rápidamente progresiva es muy importante en definir PAM, favoreciendo su presencia el diagnóstico de PAM o GW.

El curso clínico de la PAM es variable. La enfermedad renal casi siempre esta presente y cerca del 70% van a desarrollar insuficiencia renal progresiva, 50% de los

cuales van a llevar a IRC estadio 5. Existe una forma fulminante que se manifiesta con Síndrome pulmón riñón. Otra forma con mal pronóstico es la vasculitis latente que sigue un curso crónico activo. La supervivencia global a 5 años es 65% con supervivencia renal del 55% (2). Los factores que pueden afectar adversamente el pronóstico son la edad, la presencia de insuficiencia renal, proteinuria e hipertensión al DIAGNÓSTICO.

En el tratamiento del compromiso renal de la poli-angitis microscópica, tienen papel fundamental los glucocorticoides y ciclofosfamida en la inducción de remisión; con este manejo aproximadamente 90% de los pacientes tendrán remisión completa o parcial, sin embargo cerca del 20% de los pacientes progresaran a enfermedad renal crónica terminal requiriendo terapia de reemplazo renal en forma de trasplante o diálisis (6). El uso de rituximab puede representar una alternativa al uso de ciclofosfamida para inducción en pacientes con mayores niveles de actividad de la enfermedad que no respondan adecuadamente al manejo de primera línea. En cuanto a la terapia de mantenimiento medicamentos como azatioprina y metotrexate han demostrado ser igualmente efectivos a ciclofosfamida con tasas de recaída similares del 10-15% y posiblemente con menos efectos colaterales a largo plazo como infertilidad, malignidad y cistitis hemorrágica. Aún debe investigarse si el uso de terapias adjuntas como plasmaféresis podría ayudar a mejorar la respuesta al manejo inmunosupresor (6). El estudio MEPEX comparo el uso de metilprednisolona versus plasmaféresis como terapia adjunta en pacientes con vasculitis severa asociada a ANCA encontrando una diferencia significativa en recuperación de función renal a 3 meses en favor de plasmaféresis sin encontrar diferencias significativas en mortalidad ni en supervivencia renal global (6).

**3.1.3 Síndrome de Churg Strauss o angitis y granulomatosis alérgica,** se caracteriza por vasculitis sistémica de pequeños vasos con granulomas extravasculares e hipereosinofilia en pacientes con historia de asma y alergia atópica. Es una enfermedad rara con incidencia que varia entre 0.11- 2.66 casos nuevos/ millón de habitantes/ año y una prevalencia global de 10.7-14 casos/ millón habitantes, siendo ligeramente mas frecuente en hombres con edad de inicio que varia entre los 15 y 70 años con promedio alrededor de los 38 años de edad (7). Usualmente se describe como una enfermedad de 3 estadios caracterizada por una fase prodrómica de asma, rinosinusitis y poliposis nasal seguido de una segunda fase de eosinofilia sérica y tisular y finalmente una tercera fase propiamente la fase vasculítica (7). La latencia típica entre el inicio de asma y la fase vasculítica ha sido estimada entre 3-9 años pero ha sido reportada tan larga como 30 años. En comparación con los casos de asma atópica, en el síndrome de Churg Strauss típicamente los pacientes tienen asma de inicio en la edad adulta que usualmente se vuelve mas severa con el tiempo y a menudo refractaria a los tratamientos convencionales. Existe asociación con rinitis alérgica en 47-93%, pólipos nasales o sinusitis recurrente 62-77% de los casos. La neuropatía periférica es la característica más importante del proceso vasculítico ocurriendo en 75-81% de los casos habitualmente en forma de mononeuritis múltiple (7).

**Compromiso renal:** la frecuencia de compromiso renal no se conoce exactamente; se estima entre 25% -40% de los casos, mucho menos frecuente que en granulomatosis de Wegener o en poli-angitis microscópica. Clínicamente se presenta como hematuria microscópica, proteinuria nefrótica o falla renal progresiva. La presentación con falla renal aguda no es tan frecuente y se encuentra hipertensión arterial moderada en 37% de los pacientes (2). En el estudio de patología se encuentra vasculitis necrotizante, granulomas necrotizantes extravasculares e infiltrados eosinofílicos. El hallazgo histológico más común en el riñón es glomerulonefritis focal y segmentaria con características necrotizantes indistinguibles de las otras vasculitis asociadas a ANCA (7). El otro hallazgo consiste en nefritis intersticial eosinofílica (2).

Laboratorio: eosinofilia constante usualmente mayor al 10% del recuento leucocitario total, p-ANCA en más del 60% de los pacientes, niveles elevados de IgE en el 75% de los casos mientras que el AgsVHB es negativo prácticamente en todos los pacientes. La angiografía renal casi siempre es normal, aunque pueden detectarse pequeños aneurismas (2).

Curso y pronóstico: antes del uso de los glucocorticoides la tasa de mortalidad por Síndrome de Churg Strauss era aproximadamente 50% a los 3 meses del diagnóstico. Actualmente se considera un desorden benigno con tasas de remisión entre 81-91%, similar a granulomatosis de Wegener y superior a poli-angitis microscópica 75-89%. La tasa de recaída ha sido estimada en 20-30% y la supervivencia global a 5 años de 62%.

### 3.2 VASCULITIS POR DEPÓSITO DE INMUNOGLOBULINAS

#### 3.2.1 PURPURA DE HENOCCH SCHONLEIN

Es una vasculitis sistémica caracterizada por el depósito de complejos inmunes de IgA en vénulas, capilares y arteriolas. El compromiso renal es indistinguible de la nefropatía idiopática por IgA, siendo la diferencia el compromiso de otros órganos como piel, tracto gastrointestinal, sistema nervioso periférico. Clásicamente es una entidad pediátrica, sin embargo el compromiso renal es más frecuente en los adultos. El agente etiológico es desconocido aunque usualmente empieza

posterior a un episodio de infección del tracto respiratorio superior. Se ha planteado que la exposición a virus como adenovirus puede disparar una respuesta de complejos inmunes llevando al depósito de IgA subtipo I en arteriolas, vénulas y capilares. En el riñón el depósito de IgA se ve mediante coloración de inmunofluorescencia, acompañado de expansión de matriz mesangial e hiper celularidad. La presentación clínica de PHS es variable; la tetrada clásica comprende rash purpúrico, artralgias simétricas de pequeñas articulaciones, dolor abdominal difuso y enfermedad renal clásicamente con hematuria y proteinuria. La insuficiencia renal se presenta en 10-20% de los pacientes. En muy raros casos ocurre enfermedad pulmonar y neuropatía periférica.

El pronóstico para la mayoría de pacientes con PHS es bueno. Casi 90% de los adultos tienen recuperación completa, siendo por tanto el manejo de soporte suficiente. El progreso a insuficiencia renal terminal ocurre en menos del 5% de los pacientes. El tratamiento inmunosupresor con corticosteroides, ciclofosfamida y azatioprina se indica en aquellos pacientes con compromiso renal progresivo o compromiso gastrointestinal difuso.

#### 3.2.2 OTRAS

En la nefritis lúpica los cambios glomerulares tienen un amplio espectro desde ninguna alteración en la microscopia de luz hasta proliferación difusa, engrosamiento de membranas basales o esclerosis global. Las lesiones glomerulares se acompañan de vasculitis necrotizante en muchos casos. En las vasculitis crioglobulinémicas la expresión glomerular más común es una glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I y la inmunofluorescencia demostrará depósitos de diferentes Igs y complemento (5). La microangiopatía trombótica comprende un grupo de enfermedades vasculares oclusivas caracterizadas por daño endotelial de diversos orígenes, agregación plaquetaria sistémica o intrarenal, trombocitopenia y daño mecánico eritrocitario. El trombo plaquetario contiene grandes cantidades de factor de Von Willebrand pero sin fibrina ni fibrinógeno; ocurre engrosamiento difuso de la íntima. Las microangiopatías trombóticas clásicas comprenden la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico. Todas estas enfermedades suelen manifestarse como falla renal aguda y pueden causar necrosis cortical aguda la cual es irreversible.

Tabla 1. Clasificación enfermedades vasculares sistémicas con compromiso renal

Grandes vasos	Medianos vasos	Pequeños vasos
Arteritis Takayasu	Poliarteritis nodosa	Vasculitis asociadas a ANCA
Arteritis Células Gigantes	Enfermedad Kawasaki	Vasculitis asociadas a depósitos inmunes
		Enfermedad anti membrana basal glomerular



Tabla 2. Compromiso renal en Vasculitis

Síndrome	Compromi-so Renal (%)	GN*	Compromiso Arterias Parenquimato-sas	HTA*	IRC*	Patología renal
Arteritis takayasu	65-75	Rara	Estenosis arteria renal	Si	Infrecuente	Panarteritis focal de arterias renales
Arteritis células gigantes	10	No	infrecuente	Si	Raro	Arteritis células gigantes de vasos parenquimatosos
PAN*	40-90	No	Microaneurismas arteria renal	Si	>30%	Vasculitis necrotizante focal segmentaria transmural
PAM*	80-90	Si	Vasculitis 15-35% microaneurismas 0-25%	20-35%	10-45%	Glomerulonefritis pauciinmune
S Churg Strauss	25-40	Si	Raro	Raro	5-10%	Glomerulonefritis pauciinmune
Granulomatosis Wegener	75-85	Si	8%	Raro	40%	Glomerulonefritis pauciinmune
Púrpura Henoch Schonlein	50-85	Si	Raro	40-70%	10-35%	Glomerulonefritis focal mesangial con atrofia tubular, fibrosis intersticial

\* GN= glomerulonefritis, HTA= Hipertensión arterial, IRC= insuficiencia renal crónica, PAN= poliarteritis nodosa, PAM= poliangeítis microscópica

## BIBLIOGRAFÍA

1. **KSHIRSAGAR A.V;** Falk Ronald: *Vascular disease of the kidney. ACP Medicine Nephrology VII, 2004.*
2. **SAMARKOS M, LOIZOU S, VAIPOULOS G, ET AL.;** *The clinical spectrum of primary renal vasculitis. Semin Arthritis Rheum 35:95-111, 2005*
3. **LANGFORD CA, BALOW J.;** *New insights into the immunopathogenesis and treatment of small Wessel vasculitis of the kidney. Curr Opin Nephrol Hypertens 12: 267-272, 2003*
4. **ADU D, HOWIE AJ. VASCULITIS IN THE KIDNEY.;** *Current Diagnostic Pathology 2:73-77, 2005*
5. **ARIAS L, GONZÁLEZ L, ALVAREZ T ET AL.;** *Patología renal en vasculitis sistémicas. Problemas diagnósticos en la biopsia renal. Rev Esp Patol Vol 35 No 3 247-258, 2002*
6. **CHUNG S, SEO P.;** *Microscopic Polyangiitis. Rheum Dis Clin N Am 36: 545-558, 2010*
7. **BALDINI CH, TALARICO R, DELLA ROSA A ET AL.;** *Clinical manifestations and treatment of Churg Strauss syndrome. Rheum Dis Clin N Am 36: 527-543, 2010*
8. **HOLLE J, LAUDIEN M, GROSS W.;** *Clinical Manifestations and treatment of Wegener's Granulomatosis. Rheum Dis Clin N Am 36: 507-526, 2010*
9. **WALTERS G, WILLIS NS, CRAIG J.;** *Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. BMC Nephrology 11: 1-23, 2010*
10. **WALTERS G, WILLIS NS.;** Craig JC. *Interventions for renal vasculitis in adults. The Cochrane collaboration, 2009.*