

# Ateneo clínico con discusión histopatológica de biopsia de riñón

Servicio de Clínica Médica y de los distintos servicios de las especialidades del Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM)  
Alfredo Lanari

---

Versión web: <http://www.geriatriaclinica.com.ar>

## RESUMEN DEL PACIENTE Y EVOLUCIÓN

María Paz Bordón, Pablo Lavorato (residentes de Clínica Médica).

Fecha de presentación: 08/04/2016

### Paciente

Sexo femenino

Edad: 71 años

Fecha de ingreso: 28/10/2015

Fecha de egreso: 04/12/2015

### Motivo de consulta

Disnea clase funcional IV

### Enfermedad actual

Paciente con diagnóstico presuntivo de síndrome de superposición de artritis reumatoidea, esclerosis sistémica y polimiositis, con compromiso pulmonar intersticial que presenta desde 15 días antes de la internación, inicio de disnea de esfuerzo progresiva hasta clase funcional III, asociada a episodios de disnea paroxística nocturna. Relacionado con ello refiere dolor epigástrico de igual tiempo de evolución, de tipo punzante, intensidad leve, no irradiado, continuo, de minutos de

duración y sin posición antiálgica, asociado a náuseas y vómitos alimentarios, y pérdida de peso no buscada de alrededor de 2 kg en 2 meses.

Persistió con dichos síntomas hasta 30 minutos previos a la consulta, cuando agregó disnea en clase funcional IV de aparición súbita, asociada a dolor subescapular izquierdo de intensidad severa, de características punzantes, irradiado a trapecio izquierdo, que persistieron hasta la llegada al hospital.

### Antecedentes personales

Hipertensión arterial de larga data, sin daño de órgano blanco. Medicada con nifedipina 30 mg al día. Valores adecuados en los controles en domicilio.

Anemia trastornos crónicos. Perfil férrico en 2012: ferrremia: 36 µg/dl; ferritina: 153 ng/ml; TIBC: 204 µg/dl; sat: 18%.

Cefaleas de etiología no conocida, tratamiento crónico con carbamazepina. Biopsia de temporal sin evidencia de vasculitis (insuficiente, biopsia de 2 cm).

Posible síndrome de superposición, con diagnóstico de artritis reumatoidea (FR: 1/640; Ac CCP negativo), esclerosis sistémica o esclerodermia (anti-Scl 70+, *puffy hands*, fenómeno de Raynaud con capilaroscopia normal, disfagia orofaríngea, telangiectasias faciales) y dermatomiositis (debilidad muscular de miembros superiores proximal, signo de Gottron, manos de mecánico), conformando posible síndrome de superposición.

Laboratorio inmunológico (IDIM) 2012: FAN: 1/160 patrón punteado; factor reumatoideo (test de látex): 1/640; anti-CCP negativo (anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado); test de Lía: anticuer-

---

Editores: Pablo J. Landi, Enrique Dorado y Lucas G. De Feo.

Coordinadores del Ateneo: Roberto Freue y Alejandro Gimberg.

Disertantes: (en orden de aparición): María Paz Bordón, Pablo Lavorato, Ricardo Re, Pablo Landi, Victoria Collado, Enrique Dorado, Patricia Aruj, Jorge Hevia, Leonardo Paz.

pos anti-Scl-70+ y anticuerpos anti-Sm, Ro, La, RNP, Scl-70, Jo-1, P ribosomal, anticentrómero e histonas, negativos.

Laboratorio inmunológico (laboratorio externo al IDIM) 07/2015: Prot. electroforético con leve aumento fracción alfa 2 e hipergammaglobulinemia policlonal, con anti-CCP++ (17,7 U/ml).

Internación en el IDIM en 2012: diagnóstico compatible con mononeuritis múltiple sensitivomotora. Serología para hepatovirus, VIH, Chagas y VDRL negativas. Crioglobulinas-, ANCA P (anti-MPO): positivo débil; y ANCA C (anti-PR3): negativo. En relación con los antecedentes se interpreta secundaria a vasculitis relacionada con artritis reumatoidea. Realiza 3 bolos de metilprednisolona y se administra pulso de ciclofosfamida. Biopsia de nervio sural posterior con signos de arteritis reparada en arteriolas epineurales y biopsia muscular normal, que confirman diagnóstico inicial. Se indica al alta extender tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida por 6 meses y meprednisona 40 mg por día. Posteriormente la paciente se pierde de seguimiento en el Instituto.

Enfermedad intersticial pulmonar, diagnosticada en 2012. Se interpreta probable NSIP secundaria a esclerosis sistémica *vs* probable UIP en contexto de artritis reumatoidea. TAC de tórax con aumento de la trama fibrobroncovascular bilateral a predominio de segmentos inferiores con probables bronquiectasias o quistes subpleurales, sin vidrio esmerilado. EFR: VEF1=1,61 l (88%); CVF: 2,13 l (81%); VEF1/CVF: 84 (106%); DLCO: 14,68 (88% - LIN=13,23). Gases arteriales (FIO<sub>2</sub>: 21%): PO<sub>2</sub>: 96 mmHg; PCO<sub>2</sub>: 37,9 mmHg; pH: 7,41; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 24, saturación 96%. La paciente recibió tratamiento de inducción con ciclofosfamida, seguido de micofenolato como tratamiento de mantenimiento, por el compromiso neuropático y pulmonar.

### Medicación habitual

Pentoxifilina  
Nifedipina 30 mg  
Leflunomida 20 mg al día  
Pregabalina 50-75 mg al día  
AINE (ibuprofeno y diclofenac) diariamente

### Examen físico

TA: 170/100 mmHg; FC: 114 lpm; FR: 30; T: 36°C; oximetría de pulso: (FiO<sub>2</sub>: 0,21%) 97%.

Regular estado general. Normohidratada. Ingurgitación yugular 2/3, sin colapso inspiratorio, ruidos cardíacos normofónicos sin soplos ni frote pericárdico. Regular mecánica ventilatoria a expensas de taquipnea y uso de prensa abdominal con buena entrada de aire bilateral, con rales crepitantes bibasales, hasta campos medios. Signo de Hoover positivo. Abdomen blando, depresible e indoloro. RHA+. ROT: hiperreflexia en miembro inferior izquierdo. Sin asterixis.

Presenta solución de continuidad en zona dorsal de 4to dedo de pie derecho.

### Laboratorio al ingreso (Tabla 1)

ECG: ritmo sinusal, regular; FC: 110 lpm; buena progresión de R en precordiales, sin signos de sobrecarga de cavidades derechas ni evidencias de isquemia.

### Evolución

Se interpreta insuficiencia renal aguda y anemia sintomática, planteándose anemia sintomática asociada a nefritis intersticial en contexto de consumo de AINE *vs* hemorragia digestiva por el uso de AINE en forma crónica. Se desestima como causa de insuficiencia renal la crisis esclerodérmica, por el curso fluctuante y autolimitado de los episodios hipertensivos, y se desestima anemia microangiopática por la ausencia de parámetros de hemólisis en el laboratorio y ausencia de esquistocitos.

Se transfunde una unidad de glóbulos rojos, se suspenden los fármacos nefrotóxicos y se realiza VEDA, en la que se constata hernia hiatal y antropatía erosiva, sin signos de sangrado.

Por evolucionar a las 48 horas sin mejoría de la función renal tras fluidoterapia y suspensión de nefrotóxicos, y bajo la sospecha de posible vasculitis como mecanismo asociado, se programa una punción biopsia renal y se inician 3 pulsos de metilprednisolona endovenosa. Se realiza punción biopsia renal y se solicitan anticuerpos ANCA y anti-MBG. Se constata ANCA P (anti-MPO) positivo fuerte, y en la anatomía patológica: glomerulonefritis proliferativa difusa extracapilar y necrosante focal, pauci-inmune.

Se interpreta cuadro secundario a vasculitis. Se inicia ciclofosfamida (bolos mensuales 500 mg IV), recibiendo en total 3 ciclos en plan de completar un total de 6, además de 5 ciclos de plasmaféresis.

Evoluciona en buen estado general, con creatinina elevada en valores estables (entre 3 y 4 mg/dl) con hiperkalemia (6,5 mEq/l) y tendencia a la acidosis metabólica. Por refractariedad al tratamiento médico se realiza hemodiálisis de urgencia con reversión del cuadro, requiriendo solo una sesión.

Además, al ingreso presenta TAC de tórax que constata áreas de vidrio esmerilado asociadas a engrosamiento reticular bibasal (ya presente en imágenes previas), agregando leves signos de panalización izquierda y derrame pleural que impresiona loculado en pulmón derecho. Cultivos de esputo negativos para gérmenes y BAAR. Toracocentesis con líquido pleural con exudado no complicado con 4800 hemáties/mm<sup>3</sup> y leucocitos 500/mm<sup>3</sup> (neutrófilos 2%, linfocitos 55% y eosinófilos 40%), cultivo negativo y anatomía patológica negativa para células neoplásicas.

No impresiona presentar progresión de patología pulmonar por lo que, encontrándose ya bajo tratamiento

**TABLA 1.** Laboratorios de ingreso y de la evolución.

Fecha	2013	28/10/15	2/11/15	3/11/15	4/11/15	6/11/15	12/11/15	16/11/15	22/11/15	25/11/15	3/12/15
Hto	39	21	27,7	27	27	24,4	25,8	36	31,3	31,4	27
Hb		6,7	9,2	8,7	9,1	8,3	8,8	11	9,9	11	9,3
VCM		78	81	80	80	78	79	84	85	79	80
GB	4400	9800	10000	12700	12200	17100	13800	15300	7000	9400	12700
Fórm.		N73	N90	N81	N83	N83	N84	N85	N78	N71	
Plaq.	188000	342000	400000	34900	306000	368000	417000	219000	181000	292000	277000
VSG			>120								
TP	100	69					100				
KPTT		35					27,8				
Gluc.		105	124	94	99	126	140	197	80	96	82
Urea		91	189	190	170	175	184	120	123	148	174
Cr	0,91	4,2	4,89	4,42	3,82	4,24	3,5	3,36	3,48	4,02	3,51
Na <sup>+</sup>	142	137	135	135	134	126	131	129	123	122	121
K <sup>+</sup>	4,2	4,1	4,5	3,3	4,2	4,5	4,8	6,1	5	5	4,4
Cl <sup>-</sup>		112	108	112	108	101	106	111	91	84	86
A GAP											
Iono u		49/18/49						27/25/25			
GOT		15									
GPT		11									
FAL		87									
GGT		17									
LDH		223									
Bili T/D		0,2									
Calcio		7,7/									
EAB		Arterial		Arterial				Arterial	Arterial		
FiO <sub>2</sub>		0,21		0,21				Indet	<b>0,21</b>		
pO <sub>2</sub>		102		83				121	100		
pCO <sub>2</sub>		28		29				25,8	34,7		
pH		7,37		7,33				7,31	7,41		
HCO <sub>3</sub>		16,1		15				12,7	21,7		
SO <sub>2</sub>		98,7		96				98	97		
a/A									0,92		
Pa/FiO <sub>2</sub>		485		395					476		
Láctico		0,6		0,6				2,3	1,9		

inmunosupresor por la afectación renal, no se considera tratamiento adicional.

El día 04/12/2015 se decide su egreso hospitalario y continuar seguimiento ambulatorio.

### Estudios durante la internación

**Frotis sangre periférica:** anisocitosis, hipocromía. Leucocitosis con neutrofilia y leve aumento de gránulos (cayado). Macroplaquetas y acúmulos. No se visualizan esquistocitos.

**Serología** de hepatovirus (B y C) y VDRL negativas.

**Reactantes de fase aguda:** velocidad de eritrosedimentación >120 mm/hora; proteína C reactiva: 3,06 mg/dl.

**Perfil inmunológico:** anticuerpos antitransglutaminas, antiendomiso y antigliadina (IgA e IgG); complemento hemolítico total 275 (VN: 190-270); C3 y C4

normal (152 y 30 normal, respectivamente); ac anti-MBG negativo; ac anti-MPO (ANCA p): 52 UI/ml (positivo fuerte); ac anti-PR3 (ANCA c): 11 UI/ml (negativo).

**Perfil férrico:** ferremia: 11 µg/dl; ferritina: 290 ng/ml; TIBC: 186 µg/dl; Sat: 6%; reticulocitos: 1%.

**VEDA:** hernia hiatal y antropatía erosiva. Resto sin particularidades.

**Ecografía abdominal:** derrame pleural importante. Hígado normal, homogéneo. Vesícula biliar de forma, tamaño y paredes normales, presenta litiasis única de 16 mm. Vía biliar normal. Páncreas, bazo, retroperitoneo, normales. Ambos riñones levemente disminuidos de tamaño, miden RD 102 mm y RI 100 mm, parénquima conservado, con medular hipoeoica. Vejiga normal. Arterias renales con velocidades conservadas, no se observan estenosis.

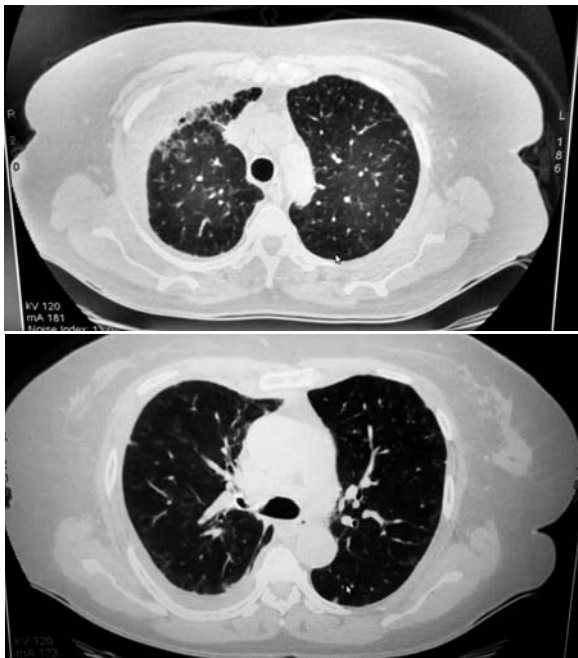


Figura 1.

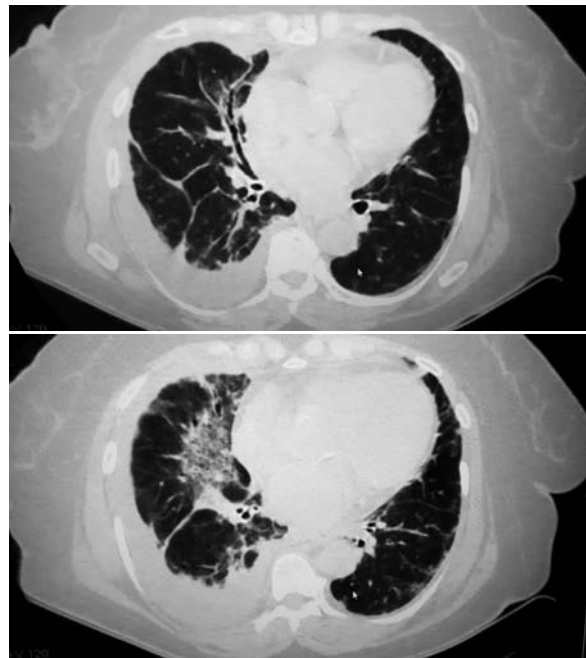


Figura 2.

**Ecocardiograma transtorácico:** con hipertrofia ventricular izquierda concéntrica leve, FSVI normal y leve hipocinesia lateral apical. Insuficiencia mitral leve e insuficiencia aórtica leve a moderada.

**TAC de tórax sin contraste:** se observa pérdida de volumen de pulmón derecho. Dos adenopatías pretraqueales sin rango adenomegálico. Derrame pleural. Áreas de vidrio esmerilado bilateral a predominio basal. Engrosamiento de tractos interlobulillares, escasas bronquioloectasias. No se observan quistes ni signos de panalización.

**Discute:** Dr. Pablo Landi (*Clínica Médica*)

**Diagnóstico de sala:** vasculitis ANCA asociada

**Tratamiento recibido:** 3 bolos de ciclofosfamida y 5 ciclos de plasmáferesis.

**Servicios invitados:**

- Nefrología
- Reumatología
- Diagnóstico por Imágenes
- Neumonología

**DISCUSIÓN CLÍNICA Y POR ESPECIALIDADES**

**Coordinador:**

**Jefe de Clínica Médica, Dr. Roberto Freue**

**Jefe de Imágenes, Ricardo Re:** En la tomografía de tórax del 10/5/13, se visualiza un aumento de la trama fibrobroncovascular bilateral en los segmentos inferiores. No se evidencian áreas en vidrio esmerilado.

En la tomografía del 21/10/15, sí se visualizan áreas de vidrio esmerilado en los segmentos inferiores.

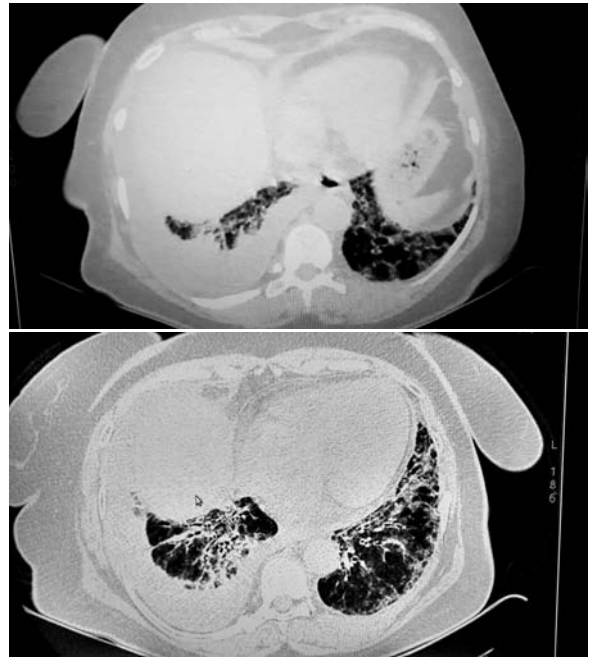
Presenta engrosamiento reticular bibasal y se visualiza también un derrame pleural loculado en el pulmón derecho. La tomografía del día 28/10/15 –siete días después– evidencia una enfermedad crónica. En la de inicio no se ve absolutamente nada, pero en las dos subsiguientes se observa la cronicidad de una patología (**Figuras 1 a 6**).

**Jefe de Sala, Pablo J. Landi:** Consideramos que la enfermedad actual tenía 20 días de evolución. Interpretamos síndrome de insuficiencia cardíaca de tipo diastólica, cuyo mecanismo no quedaba claro, pero se plantearon la hipertensión arterial como también el síndrome cardio-anémico-renal. En presencia de hipertensión arterial, anemia aguda e insuficiencia renal, y evidencia de compromiso renal glomerular, con acidificación y concentración conservada, uno planteó dos escenarios clínicos y simultáneos en su análisis: anemia microangiopática y glomerulonefritis rápidamente progresiva (GRP). Más allá de esto, se suspendieron los nefrotóxicos (AINE, cuya ingesta en altas dosis fue confirmada tanto por la paciente como por su hijo) y se planteó la punción biopsia renal (PBR) en el momento oportuno. Al examen físico no encontramos esclerodactilia, presente al inicio de los síntomas en el 2011. Tenía pigmentación distal del metacarpo y metatarso sin cumplir con criterios de pápulas de Gottron. No tenía esclerosis en piel. Sí tenía *pitting scars* y crepitantes inspiratorios bibasales. Tampoco tenía clínica en ese momento de insuficiencia cardíaca, y en el fondo de ojo no había lesiones agudas de retinopatía hipertensiva.

¿Cuál es la enfermedad del tejido conectivo que la paciente padece? No creo que pueda explicarse por una



**Figura 3.**



**Figura 4.**



**Figura 5.**



**Figura 6.**

sola enfermedad del tejido conectivo, sino que tiene superposición clínica y serológica de enfermedades. Pero puedo afirmar que tiene esclerosis sistémica en su forma cutánea difusa por la presencia de *puffy hands* –no ahora, sino al diagnóstico en el 2011–, fenómeno de Raynaud, que fue de inicio anterior –generalmente la precede en uno o varios años–, esclerodactilia y por la presencia de anti-topoisomerasa 1. Si bien tiene clínica de enfermedad mixta del tejido conectivo, la ausencia de anti-RNP en alto título excluye a esta enfermedad. Podría tener superpuesto un síndrome antisintetasa, en el contexto de debilidad mus-

cular, manos de mecánico y de fibrosis pulmonar, junto al anticuerpo PL-12. Está abierta la discusión si tiene también superposición clínica y serológica con AR. En presencia de anemia e insuficiencia renal, se plantea la anemia microangiopática. No hubo evidencias de hemólisis intravascular, ni plaquetopenia, y la bilirrubina y la LDH estuvieron siempre normales. Dentro de las anemias microangiopáticas se debe pensar en la esclerodermia. Uno de los criterios de riesgo para crisis renal esclerodérmica es tener la variedad difusa de la enfermedad. Generalmente el compromiso esplácnico se da entre los 3 y 5 años, que es el período en que las

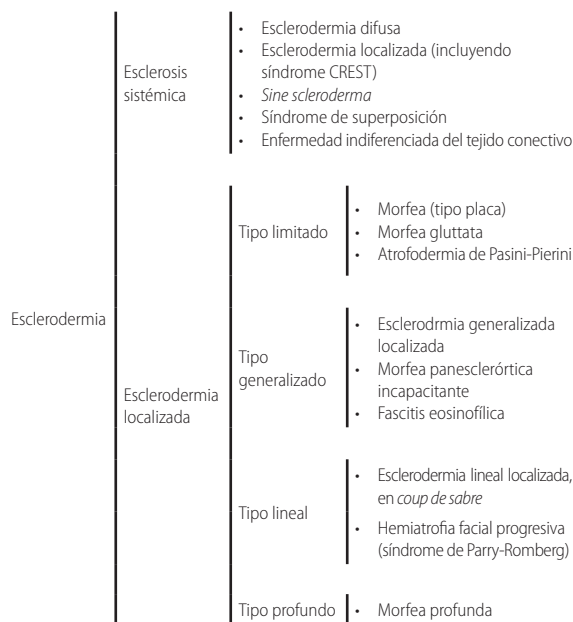


Figura 7. Clasificación de la esclerodermia.

formas difusas muestran mayor compromiso visceral, y la paciente estaba dentro de este período (Figura 7). Pero en contra de la crisis renal esclerodérmica, nunca tuvo el anticuerpo anti-RNA polimerasa 3, el más asociado con estas. Tampoco presentó un cuadro clínico de encefalopatía, ni compatible con hipertensión maligna, y en el fondo de ojo no se visualizaron cambios compatibles con este diagnóstico. No desarrolló microangiopatía trombótica, por lo antes comentado. Sabemos que la crisis esclerodérmica renal se puede dar hasta en un 11% de los pacientes con normotensión, y la desarrollan entre el 4 y el 15% de la forma difusa. Pero la normalización espontánea de la tensión arterial también va en contra de este diagnóstico. Por el cuadro clínico descrito, pensamos que la paciente no la desarrolló, por lo que se suspendieron los inhibidores de la enzima convertidora. Otras anemias microangiopáticas que se acompañan con deterioro de la función renal agudo o subagudo, anemia aguda e hipertensión, fueron descartadas, al no cumplir criterios diagnósticos de coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome urémico hemolítico (SUH) ni hipertensión maligna.

Se define a la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) como el deterioro subagudo de la función renal. En julio tenía un valor de creatinina de 1,4 mg/dl; ese valor para 55 kg de peso, la edad y el sexo corresponde a un filtrado glomerular estimado de 38 ml/min. Eso transforma al riñón en vulnerable frente a diferentes noxas. Se agrega un deterioro agudo de la función renal, con compromiso glomerular, por presencia de microhematuria glomerular (50% de glóbulos rojos dismórficos en orina) y proteinuria. La capacidad de acidificación y concentración estaba preservada.

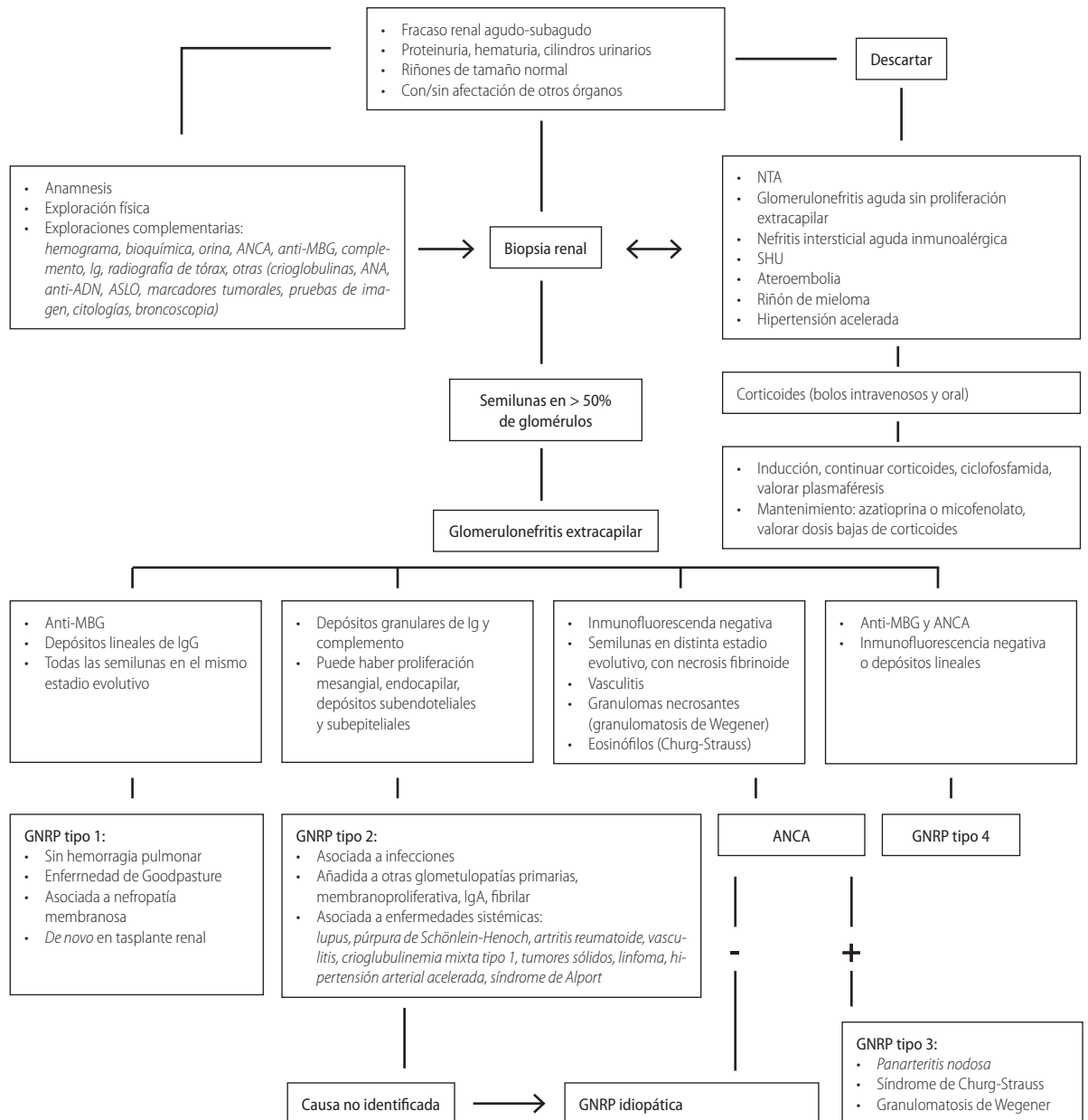
El algoritmo para GNRP obliga a buscar enfermedades que cursan con depósito de inmunocomplejos circulan-

tes y complemento bajo, como las glomerulonefritis posinfecciosas y otras enfermedades del colágeno (Figura 8). En la paciente, el nivel de complemento fue normal. Otro mecanismo a pensar sería la presencia de anticuerpos anti membrana basal glomerular, que fueron negativos, y que se puede presentar como un síndrome pulmón-riñón, que la paciente no tuvo. El otro mecanismo responsable de GNRP sería la vasculitis ANCA asociada, presente en la paciente.

En el análisis retrospectivo, el ANCA positivo antimieloperoxidasa en bajo título del año 2012 fue minimizado e interpretado en el contexto clínico como una mononeuritis múltiple asociada con la AR. Actualmente no hay dudas de que la vasculitis de pequeños vasos ANCA asociada la tiene desde hace 4 o 5 años y que se le adjudica responsabilidad en aquel episodio de mononeuritis múltiple. ¿Por qué digo que no interpretamos, al menos los primeros días, síndrome pulmón-riñón? Porque el compromiso del riñón y el compromiso del pulmón tienen velocidades diferentes –el compromiso renal así como la anemia es agudo o subagudo, y el compromiso pulmonar tiene por lo menos 5 años de evolución–, la presentación es diferente y se pueden explicar asociados a, por ejemplo, la esclerosis sistémica en su forma difusa, y frente a las características tomográficas, que no son las que tiene ahora, permiten asumir que se pudo haber tratado de una neumonía intersticial no específica.

¿Por qué decimos que es un proceso crónico y no un síndrome pulmón-riñón actual? Porque la ausencia de vidrio esmerilado en las imágenes actuales, a diferencia de imágenes de años anteriores, hace pensar en evolutividad de una enfermedad crónica. Y lo otro es que no se puede minimizar el anticuerpo antisintetasa, porque si bien el PL-12 está en bajo título, no debería estar presente, y además los síntomas pseudo-AR, y las manos de mecánico que desarrolló la paciente pueden hacer pensar que estamos frente a una fibrosis pulmonar asociada al síndrome antisintetasa. La paciente evoluciona en un momento con expectoración hemoptoica –en el resumen no figura pero sí en la evolución del residente en la historia clínica– cambiando el panorama. La expectoración hemoptoica en ese contexto, nos hace considerar el síndrome pulmón-riñón. De todos modos, este no nos cambiaría la conducta de plasmáferesis, bolos de ciclofosfamida y de metilprednisolona definida.

El tercer punto a considerar en el contexto de deterioro de la función renal y anemia es la toxicidad renal por AINE. Considero que está presente en la paciente, y más en un riñón vulnerable por enfermedad renal crónica y *clearance* de 38 ml/min en 24 horas. Entonces, pocas dosis de AINE pueden justificar la toxicidad, y esta incluye desde la nefritis intersticial hasta el compromiso glomerular; aunque creo que esto ya está a destiempo porque tenemos la histología que habla de otra cosa. También los AINE pueden justificar parte de la anemia microcítica. Se confirmó en la endoscopia una gastritis antral, pudiendo pensarse que a la anemia de los trastornos crónicos se agregó ane-



ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva. Ig: inmunoglobulina. MBG: membrana basal glomerular. SHU: síndrome hemolítico urémico.

Figura 8. Algoritmo de evaluación en glomerulonefritis rápidamente progresiva.

mia ferropénica por AINE. No puedo explicar fácilmente la disnea progresiva de esfuerzo y la disnea paroxística nocturna. Esta última es específica de la insuficiencia cardíaca. Por historia, edad, género e hipertensión, pensamos en la insuficiencia cardíaca diastólica, que fue confirmada en el ecocardiograma. En este momento debo plantear si parte del síndrome cardio-renal o cardio-anémico-renal de tipo 3, donde el órgano afectado es el riñón primeramente y compromete en forma bidireccional, podrían ex-

plicar en parte la insuficiencia cardíaca, donde la hipertensión arterial por sí sola no alcanza. Finalmente deberíamos indicar la realización de una fístula arteriovenosa dado el riesgo de requerir hemodiálisis crónica por el grado de filtrado glomerular, que se encuentra entre 15 y 20 ml/min/ en 24 horas.

**Médica reumatóloga, Victoria Collado:** Me gustaría hacer el relato desde el comienzo en el 2011. Primero hay que

decir que hay que tener cuidado con los criterios de clasificación, ya que no son criterios de diagnóstico. Si tomáramos en cuenta cada uno de los criterios de clasificación de cada una de las enfermedades que se mencionan, los cumpliría todos. Eso lo digo para entender la complejidad de evaluar pacientes reumatológicos y seguirlos en el consultorio, y tener que ir adaptándose a los cambios que se van observando. En la paciente, en un principio, predominaron las manifestaciones articulares, con artritis. Debuta con 13 articulaciones inflamadas, y en el laboratorio observamos factor reumatoide a títulos altos y FAN positivo. En ese contexto se interpretó el cuadro como artritis reumatoide (AR), con un anticuerpo anti-CCP negativo. Se sabe que el anti-CCP negativo no descarta una AR. Se inició el tratamiento con leflunomida, con buena evolución inicial. En la evolución agrega otros síntomas clínicos, como fenómeno de Raynaud muy severo con *pitting scars* o con úlceras digitales. Debí ser medicada con bloqueantes cálcicos e inhibidores de fosfodiesterasas (sildenafil), el cual no fue tolerado, y por discontinuación de seguimiento no se inició bosentan. En el contexto del Raynaud fue que se pidió también el test de Lia, confirmando un anti-esclero-70 positivo o topoisomerasa I, que nos hizo pensar si, aparte de su probable AR, tenía esclerodermia sistémica. Hablar de difusa o limitada es difícil, porque nunca tuvo compromiso proximal en piel, aunque también es cierto que recibió inmunosupresores, como por ejemplo micofenolato que tiene alto poder antifibrótico, con lo cual no puedo determinar si, de no haber tenido ese tratamiento, hubiera progresado el compromiso cutáneo y hubiéramos podido catalogar a la esclerodermia como difusa. Clínicamente tenía todas las manifestaciones para pensar en esclerodermia, como el compromiso pulmonar, el Raynaud severo y los anticuerpos en suero. En la evolución se suman otras manifestaciones clínicas como las manos de mecánico y una coloración hiperpigmentada en articulaciones metacarpianas y proximales de la mano, que en su momento nos generó dudas sobre si era el inicio del signo de Gottron o no. Esto fue descartado por la evolución clínica. El compromiso del Raynaud junto con las manos de mecánico, el compromiso pulmonar, la artritis de pequeñas articulaciones, llevó a considerar la asociación con una miopatía inflamatoria. Se solicitaron anticuerpos de miositis, estando descripta la asociación entre ANCA, esclerodermia y polimiositis. Si bien planteamos en un momento el diagnóstico de síndrome antisintetasa por la clínica y el anti-PL12, no creo que tenga esta enfermedad, porque nunca tuvo aumento de enzimas musculares, y la biopsia de nervio y músculo, no mostró histología compatible. Creo que el compromiso pulmonar y el Raynaud se pueden justificar por la esclerodermia. Presentó *foot drop* o caída del pie, interpretándose como una mononeuritis, por vasculitis asociada a AR. Esto es infrecuente, y tampoco era la paciente con AR en la que hubiésemos esperado una vasculitis como complicación. ¿Por qué? Suelen tener artritis erosiva de larga evolución, siendo más frecuente en hombres. En este contexto se solicitó ANCA P (anti-MPO) que resultó

positivo a títulos bajos. Nos planteamos en ese momento la vasculitis asociada al ANCA, pero como se instauró el tratamiento inmunosupresor, consideramos que el mismo sería adecuado independientemente de su etiología. En ningún momento del seguimiento hubo evidencia de compromiso de la función glomerular o de daño renal. Hay que remarcar que los pacientes con AR, hasta en un 12% tienen ANCA (+) y en los que hacen neuropatía por vasculitis, el porcentaje es del 50%, con lo cual tampoco se puede descartar que el ANCA pudiera estar relacionado con la AR. En ese momento la paciente discontinuó el seguimiento; estamos hablando del año 2012. Desde ese año hasta la actual internación, discontinuó el tratamiento inmunosupresor, reemplazándolo por terapias alternativas. Estuvo muy bien pensar en crisis renal esclerodérmica y descartarla. Se planteó la necesidad de una biopsia renal como herramienta diagnóstica y para poder diferenciar las distintas patologías. Creo que es la forma de hacer un diagnóstico de certeza y más en la situación de superposición clínica y serológica de varias enfermedades, y que cualquiera de ellas podría comprometer al riñón. Es infrecuente el compromiso del riñón en la AR, y si se presenta, generalmente es por amiloidosis secundaria o por drogas, y la lesión es de tipo membranoso o mesangial. El tratamiento se inició con bolos de ciclofosfamida y se decidió la plasmáferesis para evitar el ingreso a diálisis crónica, dado que hay estudios que en esos casos justifican su empleo. Para el mantenimiento se tuvo en cuenta el compromiso pulmonar además del renal. En conclusión, creo que el diagnóstico de esta paciente es esclerodermia, vasculitis ANCA y AR. La asociación entre esclerodermia y vasculitis ANCA es muy rara. Hay un estudio en el que se evaluaron 2.200 pacientes con esclerodermia entre los que había 35 pacientes con síntomas de vasculitis, pero de esos solo 8 tuvieron ANCA positivo, de los cuales 7 fueron MPO con esclerodermia limitada y 1 PR3 con esclerodermia difusa. Comento esto solo para señalar lo difícil que es establecer un diagnóstico cuando es tan infrecuente este tipo de asociación. Estos pacientes tenían mucho más compromiso pulmonar y glomerular que si hubiesen tenido esas patologías en forma separada.

**Médico consultor, Jorge Hevia:** ¿Cuáles eran las articulaciones que llevaron al diagnóstico?

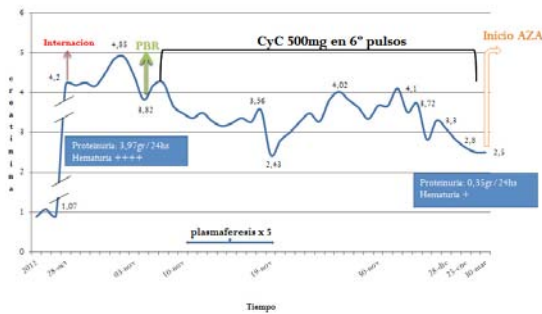
**Victoria Collado:** Tenía metacarpofalángicas e interfalángicas proximales.

**Jorge Hevia:** Es decir que los distintos fenotipos, independientemente de los anticuerpos presentes, ocurrieron casi simultáneamente.

**Victoria Collado:** Se iban superponiendo síntomas, por eso fue tan complejo el diagnóstico, porque cumplían criterios clasificatorios de varias enfermedades al mismo tiempo. Uno decía “¿lo justifica la esclerodermia?”, también lo justifica la miopatía”; pero no tiene enzimas y el



## Evolución



**Figura 9.** Evolución nefrológica de la paciente y la relación con el tratamiento instituido.

anticuerpo anti PL-12 fue positivo débil. Repito, el peso del diagnóstico debe ser clínico. No es habitual pedir un ANCA en una paciente con esclerodermia o artritis reumatoidea.

**Jefe de Nefrología, Enrique Dorado:** Voy a mostrar en un gráfico cuál ha sido la evolución nefrológica de la paciente (**Figura 9**).

En octubre del 2015, fecha de internación, tenía una creatinina de 4,2 mg%, frente a un valor previo de 1 mg%. Asociado a este deterioro grave de la función renal, tuvo como marcadores de daño renal proteinuria de 4 g/d y microhematuria 4 cruces. Como ya fue comentado, la AR y la esclerosis sistémica no explicaban esta evolución. No tuvo historia de vasculitis asociada a AR, ni historia que hiciera sospechar en amiloidosis secundaria. Tampoco recibió drogas que tuvieran toxicidad renal. Tenía antecedentes de consumo de AINE reciente y en altas dosis, como consecuencia de dolor lumbar. Esta primera lectura inicial fue atractiva porque nos permitió explicar el deterioro agudo de la función renal y la anemia. La presencia de proteinuria en rango nefrótico no es frecuente en GNRP. La acidez epigástrica referida en este contexto clínico nos llevó a pensar en la posibilidad de compromiso gástrico por AINE, suspendiéndose el tratamiento antiinflamatorio e iniciándose el tratamiento con inhibidores de bomba de protones. La endoscopia digestiva alta realizada confirmó el diagnóstico. La biopsia renal fue indicada, al no tener certeza sobre cuál enfermedad inmune podría padecer, o si tenía compromiso tubulointersticial agudo por drogas. La indicación de iniciar el tratamiento empírico con corticoides precozmente fue por el beneficio potencial de este tratamiento, en este último escenario. Finalmente se termina haciendo la biopsia renal; previo a ella había recibido metilprednisolona y ya contábamos con el informe de ANCA positivo. La biopsia renal mostró una glomerulonefritis con semilunas. La muestra fue muy representativa, había cerca de 39 glomérulos, tenía un alto porcentaje de esclerosis en estos glomérulos, cercano al 50%, sola-

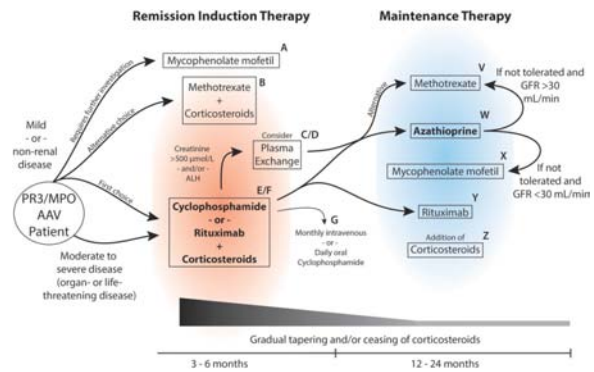
mente tenía 4 glomérulos normales y el resto, es decir los que no estaban esclerosados, tenía semilunas en su mayoría de tipo epitelial. Había poco daño tubulointersticial, y no había lesiones vasculares. Pero, por supuesto, no era una biopsia alentadora, en el sentido de que sabemos que el pronóstico está íntimamente ligado al porcentaje de glomérulos normales. El valor de corte con el cual uno parte para asumir el riesgo alto de ingreso a diálisis es contar con un porcentaje de glomérulos normales menor al 25%, y la paciente tenía 4 de casi 40, con lo cual su situación era altamente crítica desde el punto de vista histológico. Por supuesto, esto no implica no intentar recuperar o evitar revertir esta situación, por eso se indicó un tratamiento agresivo que resulta de la combinación de los bolos que ya había recibido asociándolos a terapia de inducción con ciclofosfamida y plasmaféresis que se realizó en 5 oportunidades con reposición de albúmina.

¿Qué cabe esperar? Si decimos que los principales marcadores pronósticos son el daño histológico y que, además, la función renal basal también indica pronóstico, uno esperaría desde el punto de vista del éxito terapéutico lograr la remisión y ésta habitualmente se alcanza en un 90% de los casos en los primeros 6 meses de tratamiento. Se inició el tratamiento de inducción con ciclofosfamida en noviembre y luego de 6 meses empezamos el tratamiento de mantenimiento con azatioprina. El gráfico muestra la evolución de la creatinina. Si partimos de su peor situación bioquímica de creatinina de 4,8 mg%, ahora alcanzamos un valor de 2,5 mg%. ¿Esto debe alentarnos o hacemos pensar en que haya que insistir o modificar el esquema de inducción actual? Y ahí un poco debemos basarnos en cuáles son las definiciones que uno aplica cuando trata una vasculitis asociada a ANCA.

Remisión, en este caso, no implica curación de la enfermedad ni reversibilidad de todas las lesiones de órgano blanco. Uno tiene que asumir que la remisión puede implicar la presencia de daño y para el caso de la nefropatía, el marcador de remisión más importante es la persistencia o no de un sedimento urinario activo. Por eso, en la definición de remisión completa, el paciente debería tener sedimento inactivo o ausencia de hematuria y una función renal que no se hubiese deteriorado en relación a la función renal previa al inicio del tratamiento; uno ni siquiera está pretendiendo normalizar la función renal. El valor de proteinuria, que también se redujo –partamos de que estaba en rango nefrótico, si bien no tuvo síndrome nefrótico–, alcanzó 0,3 g por día en el último control, pero la proteinuria no se utiliza para asumir remisión parcial o completa y solamente estaría indicando la posibilidad de daño secular. Por lo tanto, nosotros lo deberíamos considerar solamente como un dato de mejoría y no pensar en cambiar el tratamiento. Desde el punto de vista teórico, tenemos que decir que tuvo una remisión completa, tuvo una mejoría de la función renal, que fue parcial, pero logramos prácticamente negativizar la hematuria. La remisión parcial es aquella en la cual persiste el sedimento nefrítico y la crea-

tinina puede estar normal o puede haber descendido levemente. Falta de respuesta se explica por la persistencia del sedimento urinario activo o empeoramiento de la función renal, tomando como tiempo de corte 3 a 6 meses. Si ese hubiese sido el caso, que no lo es, uno hubiese estado obligado a considerar modificar la droga de inducción y rotar la ciclofosfamida por rituximab. Visto así, es alentador lo que le pasó a la paciente, viendo, cuando repasemos la biopsia, la magnitud de las lesiones que tenía. La **Figura 9** muestra las dos etapas en que clasificamos el tratamiento, una de inducción y otra de mantenimiento, partiendo de vasculitis asociada a ANCA, que si bien uno habitualmente las agrupa en una misma condición, sabemos que no tienen la misma progresión. El curso de las vasculitis anti-PR3 es diferente, en el cual es mucho más frecuente la recurrencia que en la anti-MPO. Igualmente se sabe que el riesgo de recurrencia sigue siendo alto para cualquiera de las dos, aunque diferente como se comentó precedentemente. Aproximadamente el 50% de los pacientes recurren en un intervalo de 5 años y para algunos es del 30% a los 2 años. La importancia de conocer el comportamiento radica en que si uno sabe que va a tener un curso recidivante, el tratamiento de mantenimiento debería prolongarse más tiempo para evitar que el paciente recaiga. El esquema inicial, como está acá bien marcado, habitualmente es de ciclofosfamida asociada a corticoides. La ciclofosfamida es la droga de elección porque en un tratamiento adecuado, definido como dosis de acuerdo al peso, y en la medida que se pudiera respetar el número de bolos, la respuesta suele ser del 90%. Solamente quedaría la instancia de utilizar como inducción rituximab en aquellos pacientes que hubiesen tenido una dosis acumulativa de ciclofosfamida muy alta que nos hagan pensar que tienen alto riesgo de enfermedad neoplásica, en pacientes que tuviesen antecedentes de tumores de urotelio, en pacientes con leucopenia, en pacientes en edad fértil que quieran tener hijos o pacientes que consideremos resistentes al tratamiento con ciclofosfamida. Fuera de esas instancias, las guías en general no recomiendan inducir inicialmente con rituximab si no hay estudios controlados de no inferioridad en cuanto al éxito de esta inducción (**Figura 10**).

El punto siguiente es por qué hicimos plasmaféresis, que acá también figura como una alternativa adicional. El tema de plasmaféresis genera cierta controversia porque hay pocos estudios aleatorizados y hay muchos estudios observacionales con resultados positivos. La presencia de hemorragia alveolar no es un criterio adicional de plasmaféresis. Es mucho más pobre la evidencia de la plasmaféresis en la hemorragia alveolar en la vasculitis asociada a ANCA, lo que uno habitualmente aplica es la extrapolación de los resultados que se encontraron cuando se la indicó para la enfermedad anti membrana basal glomerular; también es cierto que el argumento por el cual se indica plasmaféresis cuando hay hemorragia alveolar se basa en que si es efectivo para la remoción de complejos o para remoción de anticuerpos patógenos, en este caso el ANCA como mejor identificado,



**Figura 10.** Esquema terapéutico de inducción y de mantenimiento en GRP. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2314-2327.

también lo debería ser para recuperar la función pulmonar. Pero un poco a lo que iba es que el trabajo más importante en cuanto al éxito de la plasmaféresis comparándola con la metilprednisolona es el estudio MEPEX, que incluyó pacientes con daño renal muy severo, tomando como valor de corte una creatinina inicial de 5,6 mg%. La paciente no llegó tener este valor, ¿entonces, por qué la indicamos? Se pueden aplicar otros criterios de tratamiento, en un estudio randomizado pero con menor número de pacientes, se concluyó que el daño grave o rápidamente progresivo de la función renal, o el valor de creatinina que alcance más de 2,5 o 3 mg%, ya debería ser un argumento para poder indicar plasmaféresis y en eso nos hemos basado para hacerlo. Se está a la espera un estudio que actualmente se encuentra en la etapa de reclutamiento, que es el estudio PEXIVAS, que ha ampliado el margen de criterio de inclusión de pacientes con enfermedad renal incluyendo aquellos con filtrado menor de 50 ml/min, con lo cual tal vez se pueda dar el valor real a la plasmaféresis. La otra pregunta que uno se plantea es qué estrategia de plasmaféresis es la más efectiva. Existen dos recursos técnicos: en el Hospital se hace por centrifugación, pero uno podría utilizar plasmaféresis por filtración. No está demostrado que un sistema sea mejor que el otro, con lo cual desde el punto de vista del resultado es lo mismo. No es muy claro el número de sesiones de plasmaféresis que hay que realizar, en general varía entre 5 y 10. También es variable el porcentaje o volumen de remoción de plasma, algunos proponen 60 ml/kg y otros ponen un valor de corte, independientemente de la superficie corporal, de 4 litros. Se observa que no está muy estandarizado, como tampoco lo está cuál es el líquido de reposición: plasma fresco congelado *vs.* albúmina. En el caso nuestro se utilizó albúmina, se indica plasma fresco congelado cuando existe una hemorragia activa o muchas veces después de un procedimiento invasivo en el cual uno deba tener los factores de coagulación con concentraciones adecuadas. La paciente no tuvo complicaciones hemorrágicas como para modificar la reposición con albúmina. En relación con la etapa de mantenimiento, nosotros optamos por azatioprina, que es la droga de elec-

ción. Recién hace menos de una semana se alcanzó la dosis esperada, considerando el recuento leucocitario para llegar a la dosis terapéutica de 2 mg/kg, el tiempo de tratamiento que esperamos mantener es de por lo menos 2 años, algunos hablan de 18 meses consecutivos a los 6 meses de la inducción, pero veremos cómo se desarrolla. La indicación de la fistula debe ser considerada, puesto que tiene un grado de filtrado glomerular limítrofe, y es conveniente que el momento de ingreso a diálisis sea programado. Mientras espera ser evaluada por el cirujano vascular, debemos iniciar medidas de protección de lechos venosos del brazo no dominante, para un futuro acceso vascular.

**Jefa de Neumonología, Patricia Aruj:** Estoy de acuerdo en que el pulmón tiene daño crónico por una enfermedad sistémica. La esclerodermia es responsable del compromiso intersticial, la AR del compromiso pleural, y la vasculitis ANCA de la capilaritis, cuya expresión clínica fue la expectoración hemoptoica. El compromiso intersticial no tuvo repercusión funcional en los años de seguimiento y el tratamiento indicado por la mononeuritis, pudo haberla beneficiado en el compromiso pulmonar secundario a la esclerodermia. En el derrame pleural se observó un 40% de eosinófilos, que me resulta difícil explicarlos. Con más del 10% se llama derrame pleural eosinofílico, y pueden ser debidos a fármacos, al compromiso pleural por la AR, como también a la tuberculosis. El servicio está de acuerdo con el tratamiento de inducción y de mantenimiento planteado.

**Pablo Lavorato:** Me pareció interesante la asociación de esclerodermia con vasculitis ANCA. Encontramos algunos reportes con clínica compatible con una GRP que la biopsia confirmó. Lo que se discutía en uno de esos artículos son las diferentes formas de expresión renal en los pacientes con esclerodermia. Dentro de estas la más frecuente es la crisis renal esclerodérmica, siendo en el 10 u 11% crisis renales crónicas normotensivas. Acá es donde se planteaba la discusión de no catalogar tanto a los pacientes por los valores tensionales sino más bien por la clínica y por los valores de ANCA y otros anticuerpos. Esto es porque en muchos de los pacientes en los cuales se encontró ANCA P (+) y después por biopsia se confirmaron semilunas, los valores tensionales fueron variables; algunos tenían valores tensionales hipertensivos y otros normotensivos. Coincidió en que no tuvo una crisis renal esclerodérmica, y refuerzo que desde un inicio se planteó la biopsia solo en base al cuadro clínico, y que esta permitiría diferenciar entre la crisis renal esclerodérmica y la vasculitis ANCA P.

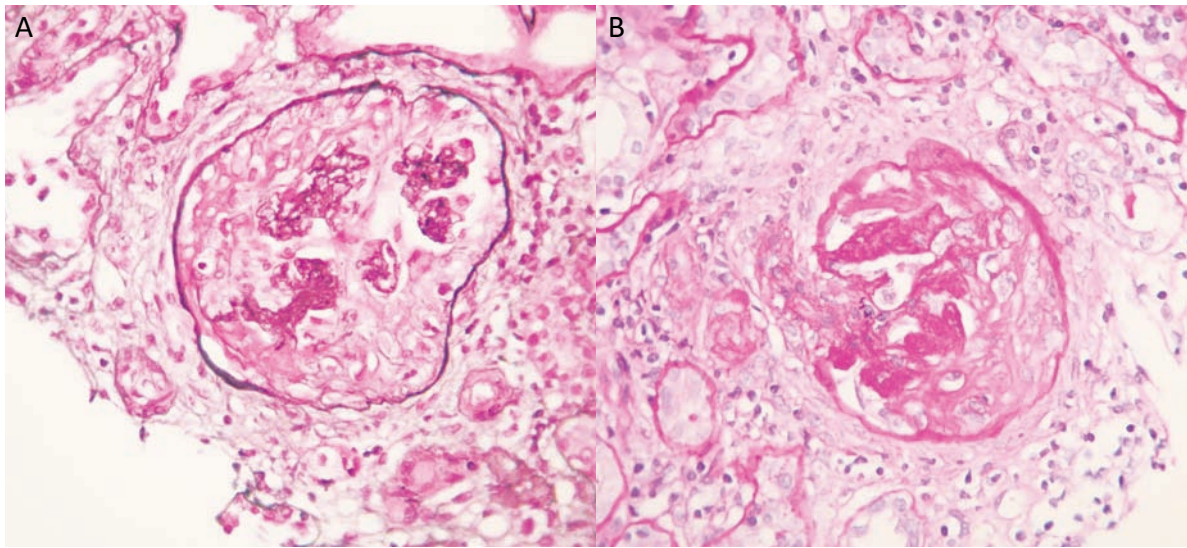
**Jorge Hevia:** Es interesante la concomitancia de fenómenos autoinmunes tanto de los fenotipos clínicos bastante definidos y de los autoanticuerpos. Con esto uno podría cambiarle el título. En vez de llamarlo síndrome de superposición, si bien es cierto que hay una superpo-

sición de esos tipos, los autores más adelantados –de alguna manera– lo llamarían un síndrome de autoinmunidad múltiple, y si bien parece un juego literario, en realidad va mucho más allá, sobre todo en la interpretación de fenómenos correspondientes a la fisiopatología de estas enfermedades. El síndrome de autoinmunidad múltiple –el primero de los cuales fue el síndrome de Smith (asociación entre Hashimoto y Addison), descrito en 1926–, se define como la simultaneidad de 3 o más enfermedades autoinmunes de la categoría definida en un mismo individuo o en un grupo familiar determinado. Esto lleva a resaltar la permanente y muy importante correlación entre 3 factores que son los que determinan el gatillo autoinmune. La estructura genética de un determinado individuo, ya sea por genes del sistema HLA y no-HLA, y todo lo que corresponde a la epigenética, que es la interacción entre el individuo y su futura genética a través de cambios en la actividad de un gen que no modifica la secuencia del ADN, entre estos la metilación del ADN y la acetilación de histonas. Estos son mecanismos que pueden darse por distintos hechos, desde fumar, tomar una droga o haber estado expuesto en Chernobyl, y cómo esto puede cambiar la respuesta inmune, desde una respuesta tolerante hasta una respuesta inmunogénica. Yo siempre insisto en un artículo de la *Dra. Melissa Arbuckle*, publicado el 16 de octubre de 2013, en *The New England Journal of Medicine*, cuyo editorial era “Los autoanticuerpos están ahí antes que ustedes lo esperen”. Esta doctora, que trabajaba en el ejército de los Estados Unidos, en determinado momento tuvo 130 pacientes con diagnóstico categórico de lupus eritematoso sistémico y como allí guardan 30 millones de muestras fue a buscar desde cuándo estos pacientes tenían autoanticuerpos. Encontró que 115, o sea el 88%, tenían anticuerpos desde por lo menos 9,4 años antes de que se estableciera el diagnóstico clínico, y entonces los estratificó: los que eran más viejos de 3 años, los que aparecían entre el tercer año y el año antes y los aparecían en el último año del diagnóstico clínico. Vieron que los más viejos eran FAN –siempre están–, anti-Ro, anti-La, antifosfolípidos; después empezaba a aparecer el anti-ADN, pero de tipo IgM y no IgG, que es el patogénico, y recién en los últimos meses antes de la definición clínica aparecían el anti-RNP y el anti-Sm. Insisto en el síndrome autoinmunidad múltiple. En otra terminología, si en lugar de todos juntos van apareciendo a través del tiempo –todos recordamos aquella paciente brasileña que empezó con un lupus y terminó con anatomía patológica de esclerodermia, por los cambios que iba teniendo– algunos lo llamarían autoinmunidad calidoscópica.

**Dr. Leonardo Paz. Diagnóstico anatómo patológico:**

Glomerulonefritis proliferativa extracapilar difusa y necrosante focal y glomerulonefritis crescética pauci-inmune.

**Anatomía patológica, Dra. Silvia Rausch:** La paciente



**Figura 11.** Semilunas epiteliales. A. PAS 400x. B. Metenamina de plata 400x.

contaba con biopsias previas en nuestro registro. En junio de 2012 se remitió una biopsia de arteria temporal de 1,5 cm de longitud que presentaba luz permeable, elástica, indemne, leve fibrosis subintimal y focos de calcificación de la media, sin lesiones inflamatorias, con cambios atribuibles al envejecimiento. Al mes siguiente se le realizó biopsia de músculo y nervio periférico. La de músculo era normal. La biopsia del nervio presentaba en arteriolas y arterias pequeñas lesiones epineurales crónicas, consistentes en engrosamiento fibroso con obliteración de las luces arteriales y recanalización, y presencia de un infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario, perivascular y en menor medida permeando las paredes vasculares. No se encontraron lesiones activas tales como necrosis fibrinoide, fragmentación o polvillo de los núcleos. Se interpretó como una arteritis o vasculitis reparada. El estudio citológico del líquido del derrame pleural (octubre de 2015) fue negativo para células neoplásicas, contenía escasas células, principalmente linfocitos y escasos neutrófilos y eosinófilos. En el mismo mes se le realizó una endoscopia digestiva alta que evidenció una gastritis crónica activa con extensa metaplasia intestinal, mientras que se descartaron atrofia vellositaria u otras lesiones en el duodeno. En cuanto a la biopsia renal, se procesó material para técnica de inmunofluorescencia directa y microscopía óptica. En esta última se contabilizaron hasta 39 glomérulos en los diferentes niveles de corte, los que en su mayoría estaban severamente dañados. Únicamente 4 glomérulos se encontraban preservados con morfología habitual, 14 presentaban esclerosis global mientras que los restantes tenían

lesiones proliferativas extracapilares, en 17 conformando semilunas epiteliales y en 4 semilunas fibrosas. Algunos glomérulos presentaban lesiones de necrosis fibrinoide asociada, de tipo focal y segmentaria. No se encontraron otras lesiones glomerulares, rasgo morfológico útil en el diagnóstico diferencial entre las vasculitis asociadas a ANCA y otras glomerulopatías que en su evolución pueden cursar con semilunas. A pesar del severo daño glomerular, el grado de atrofia tubular y fibrosis intersticial que se vio en la muestra fue leve. Había cilindros hemáticos y proteicos y gotas PAS + de reabsorción proteica en células epiteliales glomerulares y tubulares. El intersticio contenía un moderado infiltrado inflamatorio a predominio linfocitario. No se reconocieron signos de nefritis tubulointersticial. Las arteriolas presentaban hialinosis parietal y las arterias leve fibrosis subintimal. No se vio vasculitis ni lesiones granulomatosas, tampoco lesiones de tipo microangiopatía trombótica (presentes en la crisis esclerodérmica). El estudio de inmunofluorescencia directa reveló positividad leve para IgM (+/++++) mientras que el resto de los marcadores fueron negativos (IgA, IgG, C3, Kappa y Lambda). Por lo tanto el diagnóstico fue consistente con una glomerulonefritis proliferativa extracapilar difusa y necrosante focal pauci-inmune asociada a ANCA, de tipo mixto de acuerdo con la clasificación histopatológica de las glomerulonefritis asociadas a ANCA de Berden<sup>1</sup> (**Figura 11**).

1. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010 Oct;21(10):1628-36.

## LECTURA RECOMENDADA

1. Jennette JC, Falk RJ, Gasim AH. Pathogenesis of ANCA vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:263-70.
2. Luqmani RA. State of the art in the treatment of systemic vasculitides. *Front Immunol* 2014;5:471.
3. Walters G. Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2016;31:217-25.
4. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:73.
5. Moog P, Thuermel K. Spotlight on rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1749-58.
6. Hillhorst M, van Paassen P, Cohen Tervaert JW. Proteinase 3-ANCA vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2314-27.
7. Aruckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003 Oct 16;349:1526-33. DOI: 10.1056/NEJMoa021933.
8. Derrett-Smith EC, Nihtyanova SI, Harvey J, et al. Revisiting ANCA-associated vasculitis in systemic sclerosis: clinical, serological and immunogenetic factors. *Rheumatology* 2013;52:1824-31.
9. Ntatsaki E, Mooney J, Scott DGI, et al. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. *Rheumatology* 2014;53:145-52.
10. Kalluri M, Sahn A, Oddis CV, et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. *Chest*. 2009;135(6):1550-6.
11. Anand AS, Joseph PB and Vera-Vazquez E. A case of pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis, scleroderma sine scleroderma and ANCA associated vasculitis. *Springerplus* 2014;3:513.
12. Jarrot PA, Kaplanski G. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: An update. *Autoimmun Rev.* (2016), [http:// dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.007).
13. Ghossein C, Varga J, Fenves AZ. Recent developments in the classification, evaluation, pathophysiology, and management of scleroderma renal crisis. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:5.
14. Kurita N, Mise N, Fujii A, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis with rheumatoid arthritis: a comparison of patients without rheumatoid arthritis. *Clin Exp Nephrol* 2010;14:325-32.
15. Vinicki JP, Pellet SC, De Rosa G, et al. Analysis of 65 renal biopsies from patients with rheumatoid arthritis (1976-2015). *J Clin Rheum* 2015;21(7):335-40.