

ARTÍCULO ORIGINAL

# Vasculitis asociadas a ANCA en pacientes ANCA positivos en el Hospital Dr. Oscar Alende de Mar del Plata

Paradela, Julieta<sup>1</sup>; Domínguez, Laura<sup>1</sup>; Uez, María Eugenia<sup>1</sup>; Zamora, Marcelo<sup>1</sup>; Motta, Estela Leonor<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Central, Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar Alende". Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata. Buenos Aires, Argentina.

\*Contacto: Motta, Estela Leonor, Corrientes 3182 [C.P.7600], Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina; estemotta@gmail.com

**Resumen** Introducción: las vasculitis asociadas a anticuerpos anti - citoplasma de neutrófilos (ANCA): granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM) se caracterizan por inflamación de pared de pequeños y medianos vasos, con incidencia anual mundial de 1,3-2,0/100.000 y prevalencia de 4,6-18,4/100.000. Un 90% de los pacientes tienen autoanticuerpos contra mieloperoxidasa (MPO) o proteínasa-3 (PR3). Objetivos: determinar prevalencia e incidencia anual de vasculitis asociadas a ANCA y conocer presentación y predominio de especificidad ANCA en H.I.G.A. "Dr. Oscar Alende" de Mar del Plata entre 2015 y 2018. Materiales y Métodos: se buscaron pacientes ANCA positivos, entre 2015 y 2018, y en aquellos con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA se registraron: sexo, patrón/especificidad ANCA, edad, presentación al diagnóstico y año de diagnóstico. Se calcularon prevalencia e incidencias anuales utilizando el número de pacientes atendidos en el hospital. Resultados: se encontraron 15 pacientes con vasculitis; 10 con GPA, 8 de ellos con patrón citoplasmático (C-ANCA) y anti-PR3; 1 con patrón perinuclear (P-ANCA) y anti-PR3 y 1 con C-ANCA sin especificidad. Cuatro pacientes presentaron PAM, 1 con P-ANCA sin especificidad PR3/MPO, 2 con P-ANCA y anti-MPO y 1 con anti-PR3 y anti-MPO (sin resultado de IFI). Un solo paciente presentó vasculitis sin clasificar con ANCA atípico. La mayoría mostró mayor compromiso renal que pulmonar. La prevalencia fue de 16,5/100.000 pacientes. Las incidencias anuales cada 100.000 pacientes fueron: 4,9 [2018], 4,4 [2017], 11 [2016] y 19,9 [2015]. Conclusiones: la prevalencia coincidió con reportes de Argentina y el mundo. Las incidencias variaron en comparación con otros autores. Predominaron GPA y PR3 (especificidad asociada). El compromiso renal fue la presentación frecuente.

**Palabras clave:** vasculitis, ANCA, prevalencia, incidencia, PR3, MPO.

## ANCA-associated vasculitis in ANCA-positive patients at the Dr. Oscar Alende Hospital in Mar del Plata, Argentina

**Abstract** Introduction: Anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA) are characterized by the inflammation of small and medium blood vessels, with a worldwide annual incidence of 1.3-2.0/100,000 and a prevalence of 4.6-18.4/100,000. About 90% of patients have autoantibodies against myeloperoxidase (MPO) or proteinase-3 (PR3). Objectives: To determine the prevalence and annual incidence of vasculitis associated with ANCA, and the presentation and predominance of ANCA specificity at the Dr. Oscar Alende Hospital of Mar del Plata (Buenos Aires, Argentina) between 2015 and 2018. Materials and Methods: In patients with a diagnosis of ANCA-associated vasculitis, we recorded the following: sex, ANCA pattern/specificity, age, presentation at diagnosis, and year of diagnosis. Prevalence and annual incidences were calculated using the number of patients seen in the hospital. Results: Fifteen patients presented ANCA-associated vasculitis. Ten of them had GPA (eight with cytoplasmic pattern (C-ANCA) and anti-PR3, one with perinuclear pattern (P-ANCA) and anti-PR3, and one with C-ANCA without specificity); four had MPA (one with P-ANCA without PR3/MPO specificity, two with P-ANCA and anti-MPO and one with anti-PR3 and anti-MPO (no IFI result)); and one presented unclassified vasculitis with atypical ANCA. Most showed renal rather than lung involvement. The prevalence was 16.5/100,000 patients. The annual incidences per 100,000 patients were: 4.9 [2018], 4.4 [2017], 11 [2016] and 19.9 [2015]. Conclusions: The prevalence coincided with reports from Argentina and other countries. The incidences varied from that reported by other authors. GPA and PR3 [associated specificity] predominated. Renal involvement was the frequent presentation.

**Keywords:** vasculitis, ANCA, prevalence, incidence, PR3, MPO.

## Introducción

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anti - citoplasma de neutrófilos (ANCA) comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por la inflamación de la pared de pequeños y medianos vasos, entre las cuales se encuentran la granulomatosis con poliangeítis (GPA), la poliangeítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) [1-4].

Estas vasculitis tienen como característica, con una prevalencia variable, la presencia de ANCA. Un 90 % de los pacientes presentan ANCA con especificidad para proteinasa 3 (PR3) o mieloperoxidasa (MPO). Se ha observado que la distribución geográfica de las vasculitis es distinta según los países, posiblemente asociada a factores genéticos, ambientales e inmunológicos. En general, las vasculitis de pequeños vasos son raras, con una incidencia anual mundialmente reportada que varía de 1,3 - 2,0 casos por 100.000 individuos y una prevalencia de 4,6 - 18,4 casos por 100.000 individuos [5,6]. A la fecha, son escasos los datos de incidencia y prevalencia de vasculitis asociadas a ANCA en la Argentina.

Las manifestaciones clínicas son variadas y pueden limitarse solo al riñón o comprometer la vía aérea superior, los pulmones, la piel y otros órganos, en diferentes combinaciones. El compromiso renal ocurre en el 70 % de los pacientes y se suele manifestar como una glomerulonefritis rápidamente progresiva. El compromiso pulmonar se observa en aproximadamente la mitad de los pacientes y puede variar desde cuadros clínicos con infiltrados pulmonares o nódulos hasta formas severas como la hemorragia pulmonar [1-4].

El objetivo del presente trabajo fue determinar en el Hospital de adultos H.I.G.A. "Dr. Oscar Alende" de Mar del Plata, la prevalencia y las incidencias anuales de vasculitis asociadas a ANCA, su forma de presentación y el predominio de especificidad de ANCA.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal en el período comprendido entre los años 2015 y 2018. En el mismo, se buscaron, mediante el sistema de gestión del laboratorio, *Plexus Lab.*, todos los pacientes con resultados de ANCA positivos por IFI (inmunofluorescencia indirecta) y/o ELISA. Luego, se analizaron sus historias clínicas y se seleccionó solo a aquellos que presentaron diagnóstico de vasculitis realizado por un médico reumatólogo o clínico, teniendo en cuenta el consenso de Chapel Hill.

Se registraron los siguientes datos de los pacientes con vasculitis: sexo, patrón/especificidad de ANCA, edad al diagnóstico, formas de presentación al diagnóstico y año de diagnóstico.

Para obtener el número total de pacientes atendidos necesario para los cálculos posteriores, se solicitó al Departamento de Cómputos del hospital el número total de consultas realizadas en todos los servicios y el de las altas de internación por año. Luego, se utilizó la tabla dinámica del programa *Microsoft Excel* para obtener el número de pacientes por año necesario para calcular las incidencias anuales (Tabla I) y el número de pacientes atendidos, que fue de 78765 en todo el período analizado, para

**Tabla I.** Pacientes atendidos en el Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar Alende".

Año	Número de pacientes atendidos
2015	20093
2016	18245
2017	22912
2018	40595

calcular la prevalencia a diciembre 2018.

El estudio recibió la aprobación del Comité de Investigación y del Comité de Bioética de la institución.

## Resultados

Se encontraron 15 pacientes con vasculitis asociadas a ANCA, 8 de sexo masculino y 7 de sexo femenino. La edad promedio al diagnóstico fue de  $41 \pm 14$  años (rango: 6 a 58). De la totalidad de los pacientes, 10 presentaron diagnóstico de GPA: de ellos, 8 correspondieron a un patrón citoplasmático (C-ANCA) con especificidad PR3, 1 con patrón perinuclear (P-ANCA) y anticuerpos anti-PR3 y 1 con C-ANCA sin especificidad. Por otro lado, 4 pacientes fueron diagnosticados con PAM, de los cuales había 1 con P-ANCA sin especificidad PR3 o MPO, 2 con P-ANCA con especificidad MPO y 1 con anticuerpos anti-PR3 y anti-MPO. Por último, se encontró un paciente con vasculitis sin clasificar (ANCA atípico) (Tabla II).

La mayoría de los pacientes presentó compromiso renal y pulmonar, pero predominó el renal en un 60 % de los casos.

La prevalencia estimada de vasculitis - ANCA fue de 16,5/100.000 pacientes (IC 95%: 7,6 - 25,4). En el 60 % de casos, la especificidad de ANCA correspondió a la presencia de anticuerpos anti-PR3, mientras que en el 13,3 %, a anticuerpos anti-MPO.

Las incidencias anuales calculadas de vasculitis asociadas a ANCA se describen en la figura 1.

**Figura 1.** Incidencias anuales de vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA).



**Tabla II.** Datos recolectados de los pacientes con vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos durante el período considerado (2015-2018)

Sexo	Patrón ANCA	Especificidad	Diagnóstico	Año de diagnóstico	Edad al Diagnóstico	Forma de presentación
F	P-ANCA	PR3 Y MPO NEGATIVOS	PAM	2003	57	Afectación renal y pulmonar
M	C-ANCA	PR3	GPA*	2003	54	Afectación renal y ocular, epistaxis, proctorragia y lesiones necróticas en piel
M	C-ANCA	PR3	GPA	2005	42	Sin información
M	C-ANCA	PR3 Y MPO NEGATIVOS	GPA	2006	6	Afectación renal y pulmonar
M	C-ANCA	PR3	GPA	2011	47	Afectación renal y polimialgia reumática
F	C-ANCA	PR3	GPA	2013	31	Afectación renal
M	C-ANCA	PR3	GPA	2015	40	Afectación renal y ocular, cianosis de dedos y astillas en uñas
F	C-ANCA	PR3	GPA	2015	42	Afectación renal y pulmonar
M	P-ANCA	PR3	GPA	2015	32	Afectación renal y pulmonar
M	P-ANCA	MPO	PAM	2015	49	Afectación pulmonar y lesiones necróticas en piel
F	ANCA atípico	SIN INFORMACION	VASCULITIS SIN CLASIFICAR	2016	44	Afectación renal y pulmonar
F	C-ANCA	PR3	GPA**	2016	55	Afectación renal y pulmonar, lesiones necróticas en piel
F	P-ANCA	MPO	PAM	2017	37	Afectación pulmonar
M	C-ANCA	PR3	GPA	2018	58	Afectación pulmonar, dolor en MMII, cianosis de dedos y petequias
F	-	PR3 Y MPO	PAM	2018	17	Afectación renal y petequias

► \*Falleció en el año 2015; \*\*Falleció en el año 2016; MMII, miembros inferiores; GPA, granulomatosis con poliangeítis; PAM, poliangeítis microscópica; C-ANCA, patrón citoplasmático de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos; P-ANCA, patrón perinuclear de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos. PR3, proteinasa 3; MPO, mieloperoxidasa.

## Discusión

La epidemiología de las vasculitis asociadas a ANCA se ha documentado cada vez más en las últimas dos décadas, en distintas poblaciones, y se ha observado que existen diferencias importantes en la distribución de la prevalencia de GPA, PAM y EGPA entre distintos países o zonas continentales [7].

En este estudio, la vasculitis predominante fue GPA con su asociación clásica de anticuerpos anti-PR3. Esto coincide con lo descrito para Europa del norte y otras poblaciones caucásicas como EE.UU, Australia y Nueva Zelanda, donde la incidencia de GPA es mayor que la de PAM [7-10]. Por el contrario, la vasculitis más común en China y Japón es PAM, con la preponderancia de anticuerpos anti-MPO [7, 8, 10]. Las diferencias observadas podrían deberse a diversos antecedentes genéticos [7, 8]. La ausencia de pacientes con diagnóstico de EGPA en este trabajo indicaría que esta patología es menos común que GPA y PAM [7-9].

La distribución por género fue equivalente, igual a la publicada por otros autores [9, 10]. Por otro lado, la edad promedio al diagnóstico obtenida fue menor que la reportada en otros trabajos, en los cuales se detalla que las vasculitis asociadas a ANCA se presentan principalmente en la sexta a séptima década de la vida [9-11]. Esta diferencia encontrada pudo deberse a que

un paciente fue diagnosticado a la edad de 6 años. Sin embargo, en el trabajo publicado por Di Benedetto y col. se encontró una edad promedio de aparición de la patología de 45 - 50 años, similar a la aquí presentada [12].

Las formas clínicas halladas fueron el compromiso renal, pulmonar, otorrinolaringológico y oftalmológico. Dentro de ellas, la de mayor presentación fue la de afectación renal, en concordancia con lo reportado en el trabajo publicado por el Hospital Italiano, con un 84,2 % en GPA y 100 % en PAM [11], y por el Hospital Durand, donde dicha manifestación se observó en el 87 % de los pacientes [1], mientras que en otros trabajos se encontraron mayoritariamente manifestaciones pulmonares [1, 12, 13]. De acuerdo con lo informado por Di Benedetto y col., las formas de comienzo más frecuentes fueron, en orden decreciente, compromiso respiratorio, renal, del sistema nervioso periférico y otorrinolaringológico. Esta última ha sido descrita clásicamente como la forma de inicio en la mayoría de los pacientes con GPA [12]. Sin embargo esto no coincide con lo hallado en nuestra población, lo cual podría atribuirse a la situación socio-cultural y a las dificultades en el acceso al sistema de salud de los pacientes que acuden al hospital público, quienes llegan a la consulta por cuadros más severos.

Con respecto a la prevalencia calculada [16,5/100.000], la misma se encontró dentro del rango mundial reportado de 4,6 - 18,4 casos por 100.000 individuos [5, 6], aunque resultó ser ligeramente superior a la publicada por Pierini y col. [11] en Argentina, la cual fue de 12,6 por 100.000 (7,4/100.000 para GPA y 5,2/100.000 para PAM).

En cuanto a la incidencia anual, se observó que, en los años 2017 y 2018, fue aproximadamente del doble que la reportada a nivel mundial, de 1,2 - 2,0 casos por 100.000 individuos, y por Pierini y col., de 23 por 1.000.000 (9/1.000.000 para GPA y 14/1.000.000 para PAM) [11], mientras que en los años 2015 y 2016, los valores de incidencia fueron considerablemente superiores a la de los dos últimos años estudiados y a la de los trabajos publicados en nuestro medio. Las diferencias encontradas en las incidencias entre los distintos años pueden estar asociadas al bajo número de pacientes incluidos en el estudio.

Si bien se compararon los valores obtenidos con la información de la población mundial, es importante aclarar que la población de este estudio es hospitalaria y a esto pudo deberse la discrepancia hallada con el dato de incidencia mundial. En el futuro, se debería ampliar este trabajo y, en lo posible, determinar las incidencias cada 5 años en lugar de anualmente, considerando que se trata de una enfermedad de baja prevalencia.

Algunas de las limitaciones del presente trabajo fueron el corto período de tiempo estudiado, debido a que el sistema de gestión actual comenzó a funcionar a partir de agosto del 2014, y el bajo número de pacientes incluidos por tratarse de patologías poco comunes.

La bibliografía consultada para la comparación de resultados utiliza otros criterios, además de la presencia de anticuerpos para definir una vasculitis, como la clínica, el tratamiento y la histología. Nuestro trabajo parte del laboratorio y es por ello que sólo se tuvieron en cuenta las vasculitis con resultados ANCA positivos. Por estas cuestiones, sería indispensable continuar este estudio para incluir aquellos posibles casos de vasculitis de pequeños y medianos vasos ANCA negativas.

En conclusión, la prevalencia encontrada fue coincidente con la reportada recientemente en nuestro país y en el mundo, mientras que las incidencias anuales fueron variables en comparación con otros autores. GPA así como PR3, su especificidad más frecuentemente asociada, predominaron entre las vasculitis asociadas a ANCA, al igual que en el norte de Europa, y en cuanto a la forma de presentación de las vasculitis, el compromiso renal fue la más frecuente.

### Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al Sr. Norberto Molina de Cómputos por proporcionar los datos de consulta e internación y al Sr. Miguel Morán de Archivos por su colaboración en la búsqueda de historias clínicas.

### Referencias bibliográficas

- [1]. Paolini M, Ruffino J, Fernandez Romero D. Vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrofilos. Clínica y tratamiento. Medicina (B. Aires) 2013; 73: 119-26
- [2]. Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. Semin Nephrol. 2000; 20: 233-43
- [3]. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides. Am J Med. 2004; 117: 39-50
- [4]. Niles JL, Böttinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins B et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA associated condition. Arch Intern Med. 1996; 156: 440-5
- [5]. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suarez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) - associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30 (1): 14-22
- [6]. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The epidemiology of ANCA associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota (USA): a 20 year population-based study. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (12): 2338-50
- [7]. Watts RA, Scott DG. ANCA vasculitis over the world. What do we learn from country differences? Presse Med. 2013; 42 (4): 591-3
- [8]. Pearce FA, Craven A, Merkel PA, Luqmani RA, Watts RA. Global ethnic and geographic differences in the clinical presentations of anti -neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology 2017; 56 (11): 1962-69
- [9]. Salvadori M, Tsalouchos A. Epidemiology and pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. SM Journal [serial on line]. 2018 [1 de agosto 2019]; Disponible en: <https://smjournals.com/ebooks/reviews-in-immunology/chapters/R11-18-03.pdf>
- [10]. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG et al. Comparison of the epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. Rheumatology. 2011; 50: 1916-20
- [11]. Pierini F, Scolnik M, Scaglioni V, Mollerach F, Soriano E. Incidence and prevalence of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in a health management organization: a 15-year study. Clin Rheumatol. 2019;38(7): 1935-40
- [12]. Di Benedetto N, Lopez Mujica M, Fernandez M, Touron M, Muñoz S, Allievi A. Características generales de 29 pacientes con vasculitis de pequeños vasos. Medicina (Buenos Aires) 2010; 70: 127-32
- [13]. Cervera-Castillo H, Blanco-Favela F, Silva-López YF, Paredes-Rivera GE, Torres Caballero V. Vasculitis asociadas a ANCA en la zona metropolitana oriente de la Ciudad de México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2017; 55 (4): 430-4