

## La hemorragia pulmonar y riesgo de muerte en enfermedad renal asociada a ANCA

Cristina Di Gioia<sup>(1)</sup>, Ana M. Cusumano<sup>(4,5)</sup>, Rosa M. Scuteri<sup>(2)</sup>, Adriana Marcuzzi<sup>(2)</sup>, Sergio Liderman<sup>(1,3)</sup>, Silvina Darré<sup>(2)</sup> y Rodolfo Piscitelli<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Clínica Independencia (Munro), <sup>(2)</sup>Hospital Alemán (Buenos Aires), <sup>(3)</sup>Policlínico Central UOM (Buenos Aires), <sup>(4)</sup>CEMIC (Buenos Aires), <sup>(5)</sup>Clínica Pergamino (Pergamino).

### ABSTRACT

Small vessel vasculitis, usually associated with positive antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA ab) can cause pulmonary-renal syndrome.

Clinical data of 15 patients (pts) (from 05/91 to 05/98) (9 women, mean age 52±11.6 years old, follow up 39.5±28.1 months) with renal failure (RF) because of systemic vasculitis, ANCA associated, and/or lung haemorrhage (LH) and/or extracapilar glomerulonephritis (GN) or necrotizing vasculitis were obtained retrospectively from clinical records.

ANCA ab were positive in 14/15 pts. 11/15 (73.3%) required chronic hemodialysis (CHD). Histology was obtained through lung biopsy in 1 and renal biopsy in 10 (5 extracapilar GN, 4 necrotizing GN (two with crescents) and 1 malignant nephroangiosclerosis).

10/15 (66%) presented LH: 3 before, 2 simultaneously and 5 (56%) after (6-8-30-48-72 months) beginning CHD; they all required dialysis, only one recovered partially renal function. Two had begun CHD with non known aetiology, and presented ANCA+ ab at the moment of the LH.

Six pts (60%) with LH died, versus no patient without LH (OR 7,5).

**Conclusion:** LH can appear in any moment during the evolution of pts with ANCA associated vasculitis (months and even years after they start CHD), and its presence increase death risk (OR 7.5). Usually, simultaneously ANCA+ ab are detected,

We suggest to determine periodically ANCA ab in pts that begin hemodialysis with diagnosis of small vessel vasculitis, and to do so any time a lung disease appear. ANCA+ vasculitis must be investigated in any case a CHD patient with unknown aetiology suffer a LH.

*Key words:* ANCA, lung hemorrhage, small vessel vasculitis.

### RESUMEN

Las vasculitis de pequeños vasos, usualmente asociadas con anticuerpos a estructuras citoplasmáticas de los neutrófilos (ANCA), pueden causar síndrome pulmón riñón.

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 15 pacientes (ptes) (9 mujeres, edad media de 52±11.6 años, tiempo de seguimiento de 39.5±28.1 meses) con insuficiencia renal (IR) por vasculitis sistémica, asociada a ANCA+ y/o hemorragia pulmonar (HP) y/o glomerulonefritis (GN)

extracapilar o vasculitis necrotizante desde 05/91 a 05/98.

Los ANCA resultaron positivos en 14/15 ptes. 11/15 (73.3%) requirieron hemodiálisis crónica (HDC). El diagnóstico histológico se obtuvo por biopsia pulmonar en uno y renal en 10 (5 GN extracapilar, 4 GN necrotizantes (dos con semilunas) y 1 nefroangiosclerosis maligna).

10/15 (66%) presentaron HP: 3 antes, 2 simultánea y 5 (56%) posterior (6-8-30-48-72 meses) al ingreso a HDC; todos requirieron diálisis, recuperando parcialmente función uno. Dos habían ingresado a diálisis por IR de causa desconocida, y presentaron ANCA+ al momento de la HP. Fallecieron 6 (60%) con HP, y ninguno de los que no la presentaron. (OR 7,5).

**Conclusión:** La HP puede aparecer en cualquier momento de la evolución en ptes con vasculitis asociada a ANCA (aún meses o años posterior al ingreso a HDC). Coincide con la positividad del anticuerpo, y aumenta el riesgo de muerte (OR 7.5).

Se sugiere: Monitoreo periódico de ANCA en ptes. que ingresan con diagnóstico de vasculitis a pequeños vasos, y su determinación ante la presencia de un cuadro pulmonar. Debe sospecharse vasculitis ANCA+ en pte en diálisis sin etiología de ingreso clara que sufre una HP.

*Palabras clave:* ANCA, hemorragia pulmonar, vasculitis de pequeños vasos.

### INTRODUCCIÓN

Las vasculitis de pequeños vasos y particularmente la Granulomatosis de Wegener (GW), la poliangeitis microscópica (PAM) y el síndrome de Churg Strauss (CS) pueden causar Síndrome Pulmón Riñón, definido como una combinación de hemorragia pulmonar masiva y glomerulonefritis, representando un grave síndrome con escasos datos en la literatura en relación a su evolución<sup>(1-2)</sup>. Las entidades mencionadas se asocian, en más del 90 % de los casos, a la presencia de anticuerpos a estructuras citoplasmáticas de los neutrófilos (ANCA)<sup>(3-4)</sup>.

La afectación renal por vasculitis de pequeños vasos asociada a ANCA produce una glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria, con o sin semilunas y escasos o nulos depósitos a la inmunofluorescencia (paucimune)<sup>(4)</sup>. El compromiso respiratorio usualmente se presenta con hemoptisis, a veces masiva, o insuficiencia respiratoria aguda que requiere asistencia respiratoria mecánica<sup>(5-6)</sup>, aunque puede presentar-

se con un cuadro de inicio más indolente con tos, disnea y fiebre, lo cual puede demorar el diagnóstico final de la enfermedad<sup>(2)</sup>.

El objetivo de este trabajo fue mostrar que la hemorragia pulmonar puede manifestarse no sólo al inicio de la enfermedad, sino meses e incluso años después del compromiso renal, y que su aparición es concomitante con la positividad del ANCA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revieron retrospectivamente las historias clínicas de quince pacientes que habían presentado insuficiencia renal con cuadro clínico compatible con vasculitis sistémica, asociada a ANCA positivo y/o hemorragia pulmonar y/o histología renal con glomerulonefritis extracapilar o vasculitis necrotizante desde mayo de 1991 a mayo de 1998.

Se tabuló edad, sexo, forma de presentación, tiempo de seguimiento, hemorragia pulmonar previa, simultánea o posterior a la insuficiencia renal (IR), determinación de ANCA por Inmunofluorescencia indirecta (IFI), biopsia renal y biopsia pulmonar, necesidad de diálisis, tipo de tratamiento inmunosupresor recibido, y mortalidad durante el seguimiento y causa de muerte.

El análisis de los datos descriptivos se efectuó mediante Microsoft Excel y Statistix 9.0. Asumiendo una distribución no paramétrica, se optó por expresar los mismos en función de la mediana y su error estándar. Para la comparación de grupos, cuando se consideró necesario, se aplicaron los test de Mann-Whitney para comparación de muestras independientes, o test exacto de Fisher para la comparación de proporciones.

## RESULTADOS

Los 15 pacientes eran 9 mujeres y 6 varones con una edad media de  $52 \pm 11.6$  años (rango 40 a 77 años), con un tiempo de seguimiento de  $39.5 \pm 28.1$  meses (rango 0-84).

La enfermedad renal se presentó como IR aguda en 2 pacientes, insuficiencia renal rápidamente progresiva en 7, y como IR crónica en los 6 restantes.

Los anticuerpos ANCA resultaron positivos en 14 de los 15 pacientes. En 5, resultó positivo el ANCA-P, en 6 el ANCA-C, y en los 3 restantes no estaba identificada la patente; en 10 el resultado positivo se registró al momento del compromiso renal. Una paciente, que se presentó con un cuadro clínico de IR rápidamente evolutiva presentó anticuerpos antimembrana basal (Anti GBM) en la biopsia renal y anticuerpos anticardiolipinas circulantes simultáneos, y posteriormente positivizó el ANCA-C.

Diez pacientes (66%) presentaron hemorragia pulmonar en algún momento de su evolución, los 10 requirieron diálisis; en 3 la hemorragia se presentó previo al ingreso a tratamiento dialítico, en dos fue simultánea y en los 5 restantes fue posterior.

De los 15 pacientes, en 12 el diagnóstico de vasculitis renal se realizó al inicio de la enfermedad; dos habían ingresado a hemodiálisis como etiología desconocida, y el restante tenía

diagnóstico de esclerodermia. El diagnóstico histológico se obtuvo en 11 pacientes por biopsia: en uno pulmonar y en 10 renal (5 Glomerulonefritis (GN) extracapilar, 4 glomerulonefritis necrotizantes (en dos con semilunas) y uno nefroangioesclerosis maligna).

11/15 pacientes (73.3%) requirieron tratamiento dialítico crónico. De los 12 pacientes en quienes el compromiso renal se adjudicó de entrada a una vasculitis, sólo 3 no requirieron hemodiálisis (HD), persistiendo con deterioro funcional renal (*Tabla I*).

A partir de ahora, nos referiremos sólo al grupo de pacientes que presentó en algún momento de su evolución hemorragia pulmonar.

Este grupo estuvo constituido por 10 pacientes, seis mujeres y 4 varones, con una edad media de  $53.3 \pm 13.1$  años; el tiempo de seguimiento fue de 0.25 a 84 meses con una mediana de 18.

Los 10 requirieron tratamiento dialítico, recuperando función sólo un paciente, que fallece por hemorragia pulmonar 6 meses después. De los 9 que continuaron tratamiento dialítico, 5 (56%) presentaron la hemorragia pulmonar después del ingreso, en tiempos que variaron de 6 a 72 meses (6-8-30-48 y 72). La paciente que presentó su primera hemorragia a los 72 meses, fallece a los 84 meses en su segunda hemorragia pulmonar.

El ANCA fue positivo en 9/10; el restante tenía diagnóstico de granulomatosis de Wegener por biopsia pulmonar y una GN Proliferativa extracapilar Tipo III en la biopsia renal. Se observó patente citoplasmática (C-ANCA) en 5 pacientes, perinuclear (P-ANCA) en tres, patente no tipificada en uno.

En cuanto al diagnóstico histológico, dos (pts 5 y 8) tenían diagnóstico de Granulomatosis pulmonar por biopsia pulmonar y en cuanto a la histología renal, siete pacientes tuvieron biopsia renal: tres con diagnóstico de glomerulonefritis extracapilar Tipo III, dos glomerulonefritis necrotizante, uno nefroangioesclerosis maligna (paciente con diagnóstico de esclerodermia), y en una paciente no había glomérulos en la muestra de la biopsia renal, pero sí se observó marcada infiltración intersticial. (ver *Tabla II*)

La hemorragia pulmonar se presentó anterior al ingreso a diálisis en tres pacientes, simultánea en dos y posterior en cinco. En los 5 en que la hemorragia pulmonar se presentó posterior al ingreso a hemodiálisis, la insuficiencia renal crónica terminal fue el cuadro clínico de presentación. Tres de ellos tenían histología renal, siendo los diagnósticos: glomerulonefritis necrotizante con semilunas, glomerulonefritis extracapilar Tipo III y nefroangioesclerosis maligna. Los dos pacientes restantes no tuvieron biopsia renal ya que habían ingresado a diálisis por insuficiencia renal de causa desconocida. Estos 5 pacientes presentaron ANCA positivo al momento de la hemorragia pulmonar. (ver *Tabla II*)

En cuanto al tratamiento inmunosupresor recibido, ocho pacientes fueron tratados con ciclofosfamida y corticoides, uno recibió sólo corticoides y el restante no recibió tratamiento inmunosupresor por estar cursando cuadro séptico. Ninguno fue tratado con plasmaféresis.

Como ya se mencionó, de los 15 pacientes iniciales, 10

**Tabla 1** Datos demográficos, histología renal, ANCA, requerimiento dialítico, evolución y tiempo de seguimiento de los pacientes analizados.

Paciente	Edad	Sexo	Biopsia Renal	Recupera Función	Requiere Diálisis	Hemo. Pulm.	Fallece Hemo. Pulm.	ANCA	Situación actual	Tiempo Seguimiento (en meses)
1	56	M	GNPE III	No	Si	Si	No	P 1/160	HDC	23
2	55	M	GNN Focal y Segmentaria	Si	No	No	No	P 1/160	IRC sin diálisis	72
3	56	F	Material Insuficiente	No	Si	No	No	P 1/80	HDC	84
4	40	F	GPNE I	No	Si	No	No	C 1/1280	Trasplante	36
5	44	F	Material insuficiente	No	Si	Si	Si	C 1/160	Fallece por hemorragia	0,25
6	41	F	GNN con semilunas	No	Si	Si	No	C	IRC sin diálisis	36
7	77	F	Nefroangio-esclerosis Maligna	No	Si	Si	Si	C 1/1300	Fallece en diálisis por hemorragia pulmonar	8
8	42	F	*	Si	Si	Si	Si	C1/640	Fallece con IRC por sepsis	7
9	54	M	GNPE III	No	Si	Si	No	P	HDC, perdido seguimiento	48
10	40	F	GNN	No	No	No	No	+Indeterminado 1/100	IRC perdido seguimiento	1
11	54	M	GNN	No	Si	Si	Si	C	Fallece HDC TBC diseminada	12
12	56	M	GNPE III	Si	No	No	No	+Indeterminado	IRC sin diálisis, perdido seguimiento	8
13	51	M	GNPE III	No	Si	Si	No	Negativo	Trasplante	60
14	40	F	**	No	Si	Si	Si	+Indeterminado	Fallece HDC, 2da. hemorragia pulmonar	84
15	74	F	**	No	Si	Si	Si	P 1/80	Fallece en HDC por sepsis	6

GN: glomerulonefritis, GNPE: glomerulonefritis proliferativa epitelial; GNN: Glomerulonefritis necrotizante; HDC: Hemodiálisis crónica; IRC: Insuficiencia renal crónica.

\*\* No se efectuó biopsia; los pacientes ingresaron a diálisis crónica con etiología no determinada, y luego sufrieron hemorragia pulmonar y se detectó el anticuerpo ANCA+

\* En esta paciente el diagnóstico se realizó por biopsia pulmonar, no efectuándose biopsia renal.

presentaron hemorragia pulmonar en algún momento de su evolución. Al momento del corte, no se habían presentado óbitos entre aquellos sin hemorragia pulmonar, mientras que entre los que sí la presentaron fallecieron 6 (60%) (OR 7,5) (tres por la hemorragia pulmonar propiamente dicha, dos por sepsis, y el otro por tuberculosis diseminada), evidenciándose que la hemorragia pulmonar en cualquier momento de la evolución, es un factor de mal pronóstico.

De los 4 pacientes restantes, sólo uno recuperó parcialmente función renal no requiriendo diálisis hasta 36 meses de seguimiento; los tres restantes continuaron bajo tratamiento dialítico crónico, y dos de ellos fueron trasplantados con éxito con donante cadavérico a los 36 y 60 meses.

### DISCUSIÓN

Las vasculitis de pequeños vasos asociadas al ANCA comprenden la Granulomatosis de Wegener, la poliangeitis microscópica, el síndrome de Churg Strauss y la vasculitis limitada al riñón (Glomerulonefritis necrotizante pauci-inmune)<sup>(1)</sup>.

Los ANCA (anticuerpos a antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos) fueron descritos por primera vez en el suero de pacientes con glomérulo nefritis necrotizante en 1982<sup>(7)</sup>. Estos anticuerpos interactúan con enzimas lisosomales presentes en los gránulos azurofílicos de los neutrófilos. En 1985 se describió que los ANCA podían producir una patente citoplasmática granular difusa por Inmunofluorescencia indirecta (IFI) en la fijación de los neutrófilos con etanol (C-ANCA),

**Tabla 2** Pacientes con hemorragia pulmonar: Momento de presentación en relación al requerimiento dialítico, biopsia renal y serología para ANCA.

	Hemorragia Pulmonar	Biopsia renal	Fallece por Hemorragia Pulmonar	ANCA
Previo a Hemodiálisis	3	2 GNPE Tipo III 1 GNN	0	2/3 P-ANCA 1/3 C-ANCA
Simultánea	2	1 Diagnóstico de G W por Biopsia pulmonar 1 PBR sin glomérulos. Marcada infiltración intersticial	2	2 C- ANCA
Posterior a Hemodiálisis	5	1 GNN 1 GNPE 1 Nefroangioesclerosis maligna por Esclerodermia 2 sin diagnóstico histológico. IRC de causa desconocida	3	2/4 C-ANCA 2/4 P-ANCA 1 ANCA patente no determinada

siendo esta patente sensitiva para GW<sup>(8)</sup>. Posteriormente se describió la patente citoplasmática perinuclear por IFI en la fijación de los neutrófilos con etanol (P-ANCA), la cual fue descrita en pacientes con glomerulonefritis necrotizante (GNN) y PAM<sup>(9)</sup>.

La patente C-ANCA se asocia con anticuerpos dirigidos a la proteinasa 3 (PR3) y la patente P-ANCA con la presencia de anticuerpos dirigidos contra un grupo de enzimas de las cuales la mieloperoxidasa (MPO) es la más frecuente, siendo otras la lactoferrina, la elastasa, la cathepsina G, etc., las cuales pueden causar un tinte atípico por inmunofluorescencia indirecta. Usando estos antígenos especialmente PR3 y MPO la especificidad de un test por inmunofluorescencia puede ser certificada y cuantificada. Esto se logra por radioinmunoensayo, enzimoimmunoensayo, Western Blotting, dot-blotting, etcétera.

El Consenso Internacional sobre Testeo y Reporte de ANCA, publicado en 1999, requiere como requisito que todas las muestras sean determinadas por IFI y ELISA (enzyme linked immunosorbent assays) para anticuerpos contra PR3 y MPO<sup>(10)</sup>. El 10 % de los sueros pueden ser positivos solo por IFI. Cuando la IFI es positiva y se realiza ELISA, la sensibilidad aumenta al 73 % para GW y al 67 % para PAM con una especificidad diagnóstica de 99 %. En presencia de compromiso renal el valor predictivo para GW es del 95 % y 85 % para PAM<sup>(11)</sup>. El valor predictivo del test es máximo cuando se utiliza para pacientes con signos clásicos de Wegener, menor para pacientes con síndrome pulmón riñón inespecífico, vasculitis y glomérulo nefritis rápidamente progresiva y menor aún en screening de pacientes asintomáticos<sup>(12)</sup>.

La presencia de anticuerpos ANCA positivos se ha descrito en una serie de afecciones: nefritis asociada a hidralazina, neoplasias, HIV, tuberculosis, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, esclerosis sistémica, artritis reumatoidea y en algunos pacientes en diálisis crónica sin vasculitis<sup>(12)</sup>.

La aparición de la hemorragia pulmonar puede ser tardía (hasta 72 meses en nuestra serie), en pacientes con o sin diagnóstico previo de vasculitis asociada a ANCA. En nuestra experiencia 2 pacientes que ingresaron a HD sin diagnóstico

etiológico claro sufrieron hemorragia pulmonar masiva; la misma llevó a la sospecha de vasculitis a través del hallazgo de ANCA+.

En un estudio de corte transversal, diseñado para evidenciar si hay subdiagnóstico de vasculitis se examinó la prevalencia de ANCA por IFI y ELISA en 1277 pacientes en hemodiálisis crónica, utilizando como grupo control 150 dadores de sangre y 152 pacientes con enfermedad renal primaria e insuficiencia renal crónica (creat > 1.4 mg/ %). Se encontró un 7.6% de ANCA+ en el grupo de pacientes en hemodiálisis, presentado el 31% de éstos síntomas compatibles con vasculitis. Los autores interpretaron que en el 5% de los casos los ANCA serían falsos positivos, dada la ausencia de clínica compatible con vasculitis. Concluyeron que la serología posibilita el reconocimiento de casos no diagnosticados de vasculitis sistémicas por lo que recomiendan el chequeo de ANCA usando IFI y ELISA en todo paciente con insuficiencia renal de causa desconocida que ingrese a diálisis<sup>(13)</sup>.

En otro estudio, también de corte transversal, en donde se determinó la presencia de ANCA en pacientes en hemodiálisis crónica, diálisis peritoneal y hemodiafiltración, se encontró una mayor prevalencia de ANCA positivo en pacientes tratados con la última modalidad, especulándose que esto pudiera deberse a retrodifusión de dializado contaminado, con el consiguiente incremento en la generación de citocinas, que expondrían los componentes intracitoplasmáticos al reconocimiento antigénico<sup>(14)</sup>.

Se ha descrito que no es frecuente la aparición de hemorragia pulmonar ANCA positivo luego del ingreso a diálisis crónica, si bien se han publicado casos aislados. Así, se ha comunicado el caso de una paciente que, estando bajo tratamiento con diálisis peritoneal por una glomerulonefritis asociada a ANCA MPO desarrolla síntomas pulmonares simultáneamente a la reaparición del anticuerpo, remarcando la necesidad del seguimiento serológico en estos pacientes a fin de diagnosticar previamente las recaídas<sup>(15)</sup>. En otro caso publicado la presencia de resistencia a la Eritropoyetina<sup>(16)</sup> fue la primera manifestación de una hemorragia intra-alveolar ANCA positiva en una paciente que había ingresado a hemodiálisis por insuficiencia renal de causa desconocida y en

quien la determinación de ANCA fuera negativa al ingreso a tratamiento dialítico. Tuvimos ocasión de observar un caso similar, en una paciente que había ingresado a diálisis crónica con diagnóstico de GN por anticuerpos antimembrana basal glomerular. ANCA negativo, y en quien años después, al estudiarla por resistencia a la acción de la eritropoyetina se encuentra sangrado intra-alveolar, se detecta ANCA- P positivo, y por Biopsia pulmonar se diagnostica enfermedad de Wegener (paciente no incluida en la presente revisión).

En este trabajo incluimos una paciente con diagnóstico de Esclerodermia que presentó hemorragia pulmonar y positividad del ANCA posterior al ingreso a hemodiálisis. Similar experiencia ha sido publicada, con ANCA positivos para MPO y PR3 en pacientes con esclerodermia, sugiriendo la presencia de epitopes distintos de los reconocidos en las vasculitis, mostrando una patente por IFI no característica, siendo luego positiva para PR3 o MPO, lo que subraya la importancia de combinar la IFI con ELISA para la detección de ANCA<sup>(17)</sup>. También se ha descrito la presencia de hemorragia pulmonar en pacientes con esclerodermia con valores levemente elevados de ANCA MPO con diagnóstico histológico de neumonía intersticial<sup>(18)</sup>.

En nuestra serie pudimos observar que la hemorragia pulmonar puede presentarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad renal, y que es un factor de mal pronóstico ya que al momento del corte, no se habían presentado óbitos entre aquellos sin hemorragia pulmonar, mientras que los que sí la presentaron fallecieron el 60% (OR 7,5).

En un interesante trabajo retrospectivo de 23 pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada al ANCA admitidos por compromiso respiratorio se analizó el rol de éste en el pronóstico de la enfermedad, observando que el fallo respiratorio fue el responsable del 73 % de las muertes al final del seguimiento y del 88 % de las muertes ocurridas durante los primeros 6 meses. La tasa de mortalidad por hemorragia alveolar fue del 30 a 57 % durante el primer año y más del 60 % requirió asistencia mecánica respiratoria en la fase aguda. No encontraron correlación entre el nivel de compromiso renal y severidad de la enfermedad pulmonar, evidenciando la posibilidad de que la enfermedad pulmonar y renal progresen de manera independiente en vasculitis asociada al ANCA, quedando aún por determinar cómo realizar el seguimiento de la patología pulmonar en estos pacientes<sup>(19)</sup>.

Las limitaciones de esta recopilación son, en primer lugar, que el análisis es retrospectivo, y en segundo lugar que en todos los pacientes incluidos en esta serie la determinación se realizó sólo por IFI, por ser la técnica disponible. Como ya fue mencionado, al momento actual se considera que siempre deben realizarse simultáneamente la determinación de ANCA por IFI y por ELISA, ya que de esta forma se aumenta la especificidad<sup>(10)</sup>.

Sin embargo, por todo lo antedicho, creemos que en pacientes que ingresan a hemodiálisis con diagnóstico de patología renal o extrarrenal asociada a ANCA sería recomendable un estricto seguimiento clínico e inmunológico, ya que la hemorragia pulmonar puede aparecer tardíamente, y su aparición aumenta el riesgo de mortalidad. Asimismo, sería útil con-

trolar con ANCA a todo paciente cuya etiología de la insuficiencia renal se desconoce al ingreso y ante interurrencias clínicas o hematológicas no explicables por otras causas.

## CONCLUSIONES

La hemorragia pulmonar puede aparecer en cualquier momento de la evolución en pacientes con vasculitis asociada a ANCA, siendo de mal pronóstico vital (OR 7.5).

Su aparición luego del ingreso a diálisis crónica no es infrecuente, habiéndola observada en el 56% de los pacientes que requirieron tratamiento dialítico.

Por tal motivo, se sugiere el monitoreo periódico de estos anticuerpos en los pacientes que ingresan con diagnóstico histológico de vasculitis a pequeños vasos o patrón con anti GBM, así como su determinación sistemática ante la presencia de un cuadro pulmonar o hematológico, ya que la hemorragia pulmonar coincide habitualmente con la positividad del ANCA. Además, debe sospecharse el diagnóstico de vasculitis ANCA+ en todo paciente sin etiología de ingreso clara que sufre una hemorragia pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
- Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 42-7.
- Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: A review. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 517-29.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-23.
- ter Maaten JC, Franssen CF, Gans RO, van Schijndel RJ, Horntje SJ. Respiratory failure in ANCA-associated vasculitis. *Chest* 1996; 110: 357-62.
- Rodriguez W, Hanania N, Guy E, Guntupalli J. Pulmonary-renal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18: 881-95.
- Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody. Possible arbovirus aetiology? *Br. Med. J.* 1982. 285: 606.
- van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A. Autoantibodies to neutrophils and monocytes. A new tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985, 2: 425-429.
- Falk RJ, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1988. 318: 1651-57.
- Savige J, Gillis D, Benson E *et al.* International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-513.
- Hagen EC, Daha MR, Hermans J *et al.* Diagnostic value of standardized assays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998 53: 743-753.
- Savige J, Davies D, Falk R, Jennette C *y col.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases. A review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int.* 2000; 57: 846-862.
- Weidemann S, Andrassy K, Ritz E. ANCA in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 839-845.
- Adreini B, Panichi V, Cirami C *et al.* ANCA in dialysis patients: a role for bioincompatibility? *Int J Artif Organs* 2000; 23 2 97-103.

15. Nakahata T, Suzuki K, Tanaka H, Tatcyama T, Waga S. A case of ANCA associated glomerulonephritis without extrarenal symptoms with disease flare after starting dialysis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 2002; 44: 483-486.
16. Sirvent A E, Arenas MD, Egea JJ, Gil MT. Erythropoietin resistance as initial presentation of ANCA-positive intra-alveolar hemorrhage in a hemodialysis patient. *Nefrologia* 2004; 24: 296-297.
17. Ruffatti A, Cínico R, Radice A *et al*. Autoantibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J. Rheumatol*. 2002; 29: 918-23.
18. Toyoshima M, Chida K, Enomoto N, Nakamura Y, Imokawa S, Suda T. A case of diffuse alveolar hemorrhage associated with interstitial pneumonia and systemic sclerosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2005;43:437-41.
19. Stangou M, Asimaki A, Bamichas G *et al*. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: A single-center experience. *J Nephrol* 2005; 18: 35-44.

---

Recibido en su original: 18 de septiembre de 2006

En su forma corregido: 20 de septiembre de 2006

Aceptación Final: 25 de septiembre de 2006

Dra. Cristina Di Giogia

Nefrología Sanatorio Güemes

Francisco Acuña de Figueroa 3933

Buenos Aires - Argentina

Tel.: (54 11) 4780-3976

e-mail: mcdigiogia@fibertel.com.ar