

Detrás de escena: vasculitis asociadas con ANCA y criterios de clasificación del ACR/EULAR 2022

Behind the scenes: ANCA-associated vasculitides and ACR/EULAR 2022 classification criteria.

Ulises Mercado

Resumen

Lo que actualmente conocemos como vasculitis asociadas con anticuerpos a citoplasma de neutrófilos (ANCA) previamente se había reconocido en 1923, 1937 y 1951 en autopsias, más tarde renombradas poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis (Wegener) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss). En 1954 se reportó por primera vez la granulomatosis de Wegener en una revista clínica y en 1964 Alarcón-Segovia la incluyó en su clasificación. Al principio no atrajo la atención el hallazgo de ANCA en pacientes con glomerulonefritis con manifestaciones extrarrenales. Van der Woude los utilizó como herramienta diagnóstica y vigilancia de pacientes con granulomatosis con poliangeítis (Wegener). La nomenclatura de Chapel-Hill revisada en 2012 subdividió a las vasculitis de vasos pequeños en dos tipos: vasculitis por inmunocomplejos y vasculitis asociadas con ANCA. En 2022 un grupo de expertos avalados por el ACR/EULAR desarrollaron y validaron los criterios de clasificación de estos tres tipos de vasculitis asociada con ANCA.

PALABRAS CLAVE: Vasculitis; vasculitis asociada con anticuerpos a citoplasma de neutrófilos; clasificación.

Abstract

What we currently know as anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis had previously been recognized in 1923, 1937 and 1951 in autopsies and later renamed microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis (Wegener) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. In 1954, granulomatosis with polyangiitis (Wegener) was reported for the first time in a clinical journal and in 1964 Alarcon-Segovia included it in its classification. At first, the finding of ANCA in patients with glomerulonephritis with extra-renal manifestations did not attract attention. Van der Woude used them as a diagnostic and monitoring tool for patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener). The Chapel-Hill nomenclature revised in 2012 subdivided small-vessel vasculitides into 2 subtypes: immune complex vasculitis and ANCA-associated vasculitis. In 2022, a group of experts endorsed by the ACR/EULAR developed and validated the classification criteria for these 3 types of ANCA-associated vasculitis.

KEYWORDS: Vasculitis; Anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis; Classification.

Investigador C ISESALUD.

Recibido: 16 de junio 2022

Aceptado: 1 de julio 2022

Correspondencia

Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Mercado U. Detrás de escena: vasculitis asociadas con ANCA y criterios de clasificación del ACR/EULAR 2022. Med Int Méx 2023; 39 (2): 370-376.

ANTECEDENTES

Lo que conocemos actualmente como vasculitis asociadas con anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) previamente se habían reconocido en 1923, 1937 y 1951 en autopsias y más tarde renombradas poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis (Wegener) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss). En 1948 y 1950 Davson y colaboradores describieron los hallazgos *postmortem* de 14 casos etiquetados como PAN. En 9/14 encontraron glomerulonefritis con crecientes epiteliales, uremia, proteinuria, cilindruria, granulomas periglomerulares (3 casos) y hemorragia pulmonar reciente. Uno de ellos tuvo sordera, lo que hizo difícil su historial, otro tuvo sinusitis severa y se sometió a cirugía de Caldwell-Luc. No tenían hipertensión ni aneurismas viscerales. Los 5 casos restantes tenían hipertensión, aneurismas y leucocitosis sin cambios glomerulares compatibles con PAN de Kussmaul-Mayer. Los investigadores concluyeron que los 9 casos eran ejemplo de la forma microscópica de PAN; sin embargo, en 3 de ellos se encontraron granulomas periglomerulares y glomerulonefritis con crecientes epiteliales. Davson y su grupo estaban enterados de los reportes de Wegener y de Wohwill, los cuales citan en sus referencias (**Figura 1**).¹⁻⁴ En mi opinión había tres tipos de vasculitis: PAN, granulomatosis con poliangeítis (Wegener) y la forma microscópica de PAN (poliangeítis microscópica). La PAN no produce hemorragia pulmonar ni glomerulonefritis y en la poliangeítis microscópica hay ausencia de granulomas.

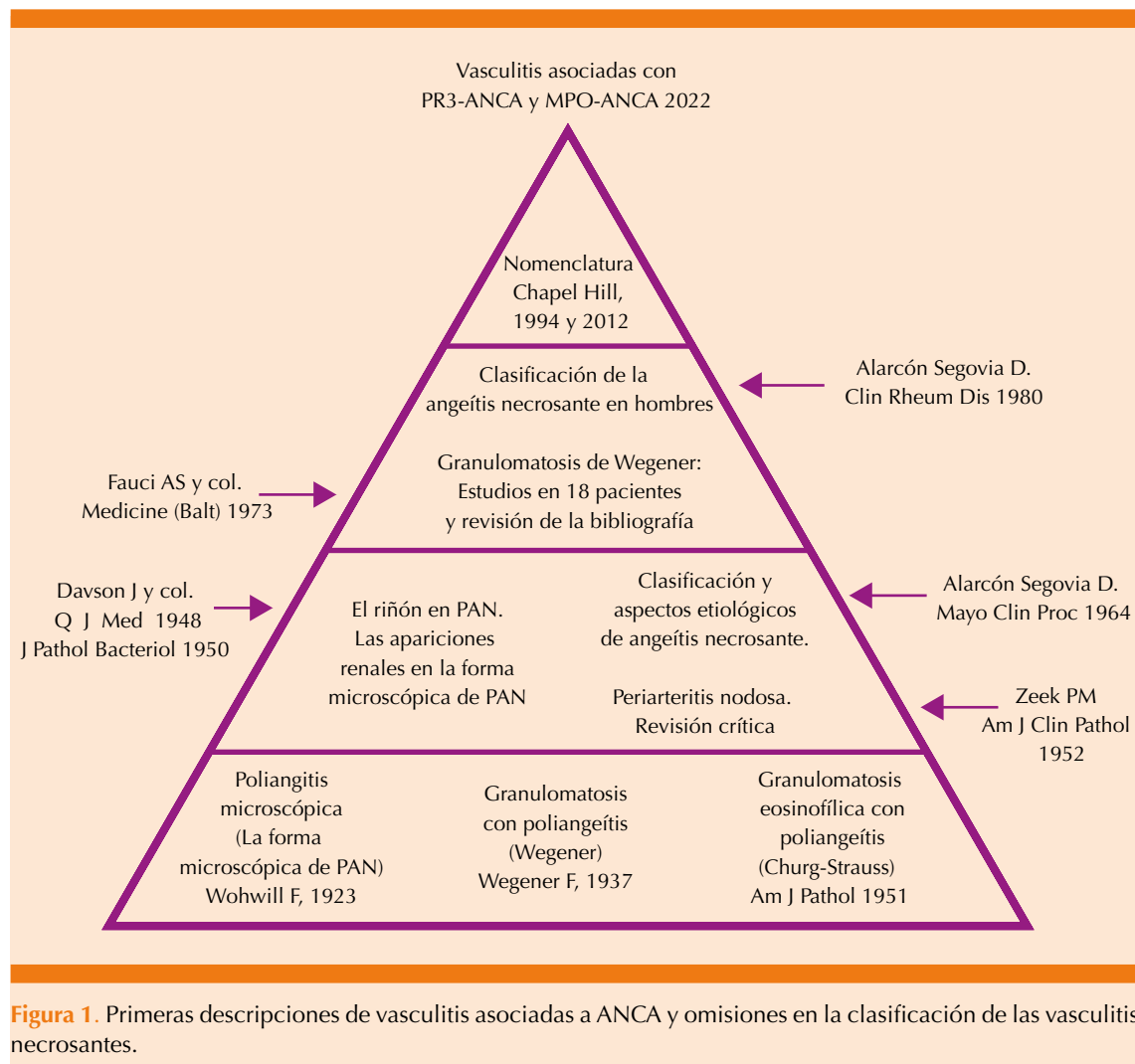
Sin embargo, la granulomatosis de Wegener y la “forma microscópica de PAN” se omitieron en la primera clasificación de las vasculitis necrosantes en 1952.⁵ Previamente, en 1951, Fahey y Leonard, entonces residentes en medicina, atendieron a dos pacientes con sinusitis severa, granulomas, vasculitis de vasos pequeños y

glomerulonefritis. Ellos tuvieron dificultad para establecer el diagnóstico debido a que este síndrome no se mencionaba en las revistas clínicas, solamente en revistas de patología. Después de una investigación y seguimiento cuidadoso, Fahey y colaboradores pudieron identificar este raro trastorno como granulomatosis de Wegener y publicado en *American Journal of Medicine* en 1954, seguido por un reporte histopatológico por Churg y Godman en el mismo año.^{6,7}

En 1964 Alarcón-Segovia extendió la clasificación de Zeek, incluyendo la granulomatosis de Wegener, pero no la poliangeítis microscópica. En 1973, Fauci y colaboradores agregaron ciclofosfamida a los corticosteroides en pacientes con granulomatosis con poliangeítis (Wegener), mejorando la supervivencia de los pacientes. En 1980, Alarcón-Segovia agrupó todas las vasculitis necrosantes en tres categorías principales: vasculitis de vasos grandes: arteritis de células gigantes, arteritis (craneal) temporal y enfermedad de Takayasu; vasculitis de vasos de tamaño mediano PAN y enfermedad de Kawasaki, y vasculitis de vasos pequeños: granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, púrpura de Henoch-Schonlein y crioglobulinemia, entre otras, que más tarde sirvió como modelo a la nomenclatura de Chapel-Hill de 1994 (la misma gata pero revolcada). **Figura 1 y Cuadro 1**

DESCUBRIMIENTO DE ANCA

En 1982 aparecieron en escena de las vasculitis los ANCAs en pacientes con glomerulonefritis segmentaria, algunos de ellos además tenían hemoptisis y hemorragia pulmonar. Los investigadores consideraron que los casos podrían corresponder a la forma microscópica de PAN o poliangeítis microscópica. Poco después, Hall y su grupo y Van der Woude y colaboradores detectaron ANCA en sujetos con vasculitis sistémica y con granulomatosis con poliangeítis y en 1989, Niles y su grupo identificaron uno de



los autoantígenos de Wegener, la proteinasa 3 (PR3) en neutrófilos, aunque también se expresa en los monocitos (**Cuadro 2**). En 1990, el ACR incluyó criterios de clasificación para 7 tipos de vasculitis, pero omitieron la poliangéitis microscópica y los ANCA reportados en 1923 y 1948 y en 1982, respectivamente. Fue muy común que los criterios del ACR de 1990 se utilizaran en la práctica clínica para el diagnóstico individual. En el **Cuadro 1** se comparan los criterios de cla-

sificación de Alarcón-Segovia de 1980, del ACR para 7 tipos de vasculitis y la nomenclatura de Chapel-Hill de 1994. En la nomenclatura revisada (**Cuadro 3**) las vasculitis de vasos pequeños se subdividen en 2 tipos: 1) vasculitis por inmunocomplejos y 2) vasculitis asociadas con ANCA.

Los autoantígenos (MPO, PR3) asociados con ANCA son genéticamente distintos. Los estudios de asociación amplios del genoma (GWAS) han iden-

Cuadro 1. Clasificación de las vasculitis necrosantes en el hombre, criterios de clasificación para siete tipos de vasculitis y nomenclatura Chapel Hill de 1994

1. Arteritis de células gigantes Craneal (temporal) Enfermedad de Takayasu	1. Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg- Strauss)	1. Arteritis de vasos grandes Arteritis temporal Enfermedad de Takayasu
2. Vasculitis de vasos de tamaño mediano PAN clásica Enfermedad de Kawasaki	2. Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)	2. Vasculitis de vasos de tamaño mediano PAN clásica Enfermedad de Kawasaki
3. Vasculitis de vasos pequeños, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, granulomatosis con poliangeítis (Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg- Strauss), otras	3. Vasculitis de hipersensibilidad 4. Púrpura de Henoch-Schönlein 5. Arteritis de células gigantes 6. Arteritis de Takayasu 7. Poliarteritis nodosa	3. Vasculitis de vasos pequeños Púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, granulomatosis con poliangeítis (Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss), poliangeítis microscópica

Fuente: Alarcón-Segovia D. The necrotizing vasculitides. A new pathogenic classification. Med Clin North Am 1997; 61 (2): 2421-260. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37 (2): 187-92.

Cuadro 2. Descubrimiento de ANCA, detección en granulomatosis con poliangeítis (Wegener) e identificación del autoantígeno de Wegener

- Davies DJ y cols. Segmental necrotizing glomerulonephritis with anti-neutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? Br Med J 1982.
- Hall JB y cols. Vasculitis and glomerulonephritis: A subgroup with an anti-. neutrophil cytoplasmic antibody. Aust NZ J Med 1984; 14: 277-278.
- Van der Woude FJ y col. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985.
- Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med 1988.
- Niles JL y col. Wegener's granulomatosis is a novel neutrophil serine proteinase. Blood 1989.

Cuadro 3. Nomenclatura de Chapel-Hill revisada en 2012*

- 1. Vasculitis de vasos grandes**
Arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu
- 2. Vasculitis de vasos medianos**
Poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki
- 3. Vasculitis de vasos pequeños asociadas con ANCA**
Granulomatosis con poliangeítis (Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss), poliangeítis microscópica
Vasculitis de vasos pequeños por inmunocomplejos
Vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein), vasculitis por crioglobulinemia, enfermedad, ant membrana basal glomerular, vasculitis urticariana e hipocomplementemia
- 4. Vasculitis de vasos variables**
Enfermedad de Behcet, síndrome de Cogan, vasculitis de órgano único, otras.

* Subtipos de vasculitis de vasos pequeños: por inmunocomplejos y vasculitis asociadas con ANCA.

Fuente: Jennette JC, Clin Exp Nephrol 2013.

tificado asociaciones genéticas con locus del HLA y no-HLA. Los subtipos ANCA están mejor ajustados con los autoantígenos PR3-ANCA y MPO-ANCA que con los síndromes clínicos, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica. El polimorfismo en los genes que codifican para HLA-DP, alpha-1 antitripsina (SERPINA), inhibidor endógeno de PR3 y PRTN3 que codifica PR3 se detectó en europeos con granulomatosis con poliangéitis, mientras que polimorfismos en el gen HLA-DQ se observaron en vasculitis MPO-ANCA. En granulomatosis eosinofílica con poliangéitis se identificaron pacientes con MPO-ANCA positivo asociado con HLA-DQ y ANCA-MPO negativo.^{8,9} La genética de estos síndromes en países latinoamericanos se desconoce.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE VASCULITIS ASOCIADAS CON ANCA

Hace poco un grupo internacional de expertos aprobados por el ACR/EULAR desarrolló y vali-

dó los criterios de clasificación de las vasculitis asociadas con ANCA y fueron publicados simultáneamente en *Annals of Rheumatic Diseases* y *Arthritis and Rheumatology* en 2022: granulomatosis con poliangéitis, poliangéitis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (**Cuadro 4**). Estos criterios tienen varios puntos para poder diferenciarlos e incorporan ANCA. Los investigadores establecen que estos criterios no son apropiados para el diagnóstico individual y deberían aplicarse a vasculitis de vasos pequeños o medianos habiendo excluido simuladores de vasculitis. Los **Cuadros 5 y 6** muestran comparación con criterios del ACR de 1990, excepto poliangéitis microscópica.

CONCLUSIONES

Muchos años han transcurrido desde la descripción de las vasculitis asociadas con ANCA en las autopsias y su difícil diagnóstico en la práctica clínica. En el decenio de 1970 el tratamiento

Cuadro 4. Comparación de los criterios de clasificación de vasculitis ACR 1990 vs ACR/EULAR de 2022

ACR 1990	ACR/EULAR 2022
Síndrome de Churg-Strauss a) Antecedente de asma b) Eosinofilia periférica > 10% en sangre periférica c) Mono o polineuropatía d) Anormalidad de senos paranasales e) Eosinófilos extravascular por biopsia	Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (síndrome de Churg-Strauss) 1. Enfermedad obstructiva de la vía aérea (+3) 2. Pólipos nasales (+3) 3. Cuenta de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ (+5) 4. Anti-PR3-ANCA + (-3) 5. Inflamación extravascular eosinofílica (+2) 6. Mononeuritis múltiple/neuropatía motora no debida a radiculopatía (+1) 7. Hematuria (-1)
4 puntos o más Sensibilidad: 85% Especificidad: 99.7%	≥ 6 puntos Sensibilidad: 85% Especificidad: 99%

La eosinofilia periférica, tisular y neuropatía siguen siendo clave en el diagnóstico. Pocos pacientes tienen glomerulonefritis y MPO-ANCA. La existencia de anti-PR3-ANCA le resta puntos.
Fuentes: Ann Rheum Dis 2022. Arthritis Rheumatol 2022.

Cuadro 5. Comparación de los criterios de clasificación de vasculitis ACR 1990 vs ACR/EULAR de 2022

ACR 1990 granulomatosis de Wegener	Granulomatosis con poliangeítis
a) Inflamación nasal u oral b) Nódulos, infiltrados o cavidades por radiografía de tórax c) Inflamación granulomatosa por biopsia d) Microhematuria o cilindros de eritrocitos en el examen general de orina 4 puntos o más Sensibilidad: 85% Especificidad: 99.7% Hay granulomas y anti-PR3-ANCA	Secreción nasal sanguinolenta, costra o congestión nasal (+ 3) Afección de cartílago (+2) Nódulos pulmonares, masas o cavitaciones en tórax por imagen (+2) Cuenta de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ (-4) Anti-PR3-ANCA + (+5) Glomerulonefritis pauciinmune (+1) Anti-MPO-ANCA positivo (-1) Granulomas o células gigantes por biopsia (+2) Pérdida de audición conductiva o sensineural (+1) Inflamación o consolidación de senos nasal/parasinusal por imagen (+1) ≥ 5 puntos Sensibilidad: 85% Especificidad: 99%

Ann Rheum Dis 2022, Arthritis Rheumatol 2022.

Cuadro 6. Comparación de los criterios de clasificación de vasculitis ACR 1990 vs ACR/EULAR de 2022

ACR 1990	Poliangeítis microscópica ACR/EULAR 2022
No incluida	1. pANCA o anti-MPO-ANCA+ (+6) 2. Glomerulonefritis pauciinmune (+3) 3. Fibrosis pulmonar o intersticial (+3) 4. Síntomas o signos nasales/sinusales (-3) 5. Anti-PR3-ANCA+ (-1) 6. Eosinofilia $\geq 1 \times 10^9/L$ (-4) ≥ 5 puntos se necesitan para la clasificación de poliangeítis microscópica

Ann Rheum Dis 2022, Arthritis Rheumatol 2022.

con prednisona y ciclofosfamida, el llamado esquema de Fauci, salvó muchas vidas, pero con recaídas y riesgo de cáncer. Hoy día se

cuenta con otras modalidades de tratamiento⁴ y biomarcadores en la práctica clínica. Si pudiera regresar el tiempo, haría las cosas mejor.

REFERENCIAS

1. Mercado U. Nomenclature and classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 147-48. doi: 10.1002/art.1780380126.
2. Mercado U. Seventy-five years of microscopic polyangiitis-what have we learned? *J Rheumatol* 1999; 10: 2081-2.
3. Mercado U. La primera descripción clínica de la granulomatosis con poliangiitis (antes granulomatosis de Wegener). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017; 55: 380-1.
4. Mercado U, Arzola E, Sepúlveda R. Lo que deberías conocer acerca de las vasculitis de vasos pequeños asociadas con ANCA. *Med Int Mex* 2021; 37 (5): 827-833. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4143>.
5. Zeek PM. Periarthritis nodosa. A critical review. *Am J Clin Pathol* 1952; 22: 777-790. doi: 10.1093/ajcp/22.8.777.
6. Fahey JL, Leonard E, Churg J, Godman G. Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1954; 17: 168-79. doi: 10.1016/0002-9343(54)90255-7.
7. Godman G, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954; 58: 533-553.
8. Lyons PA, James E, Peters JE, Federico Alberici F, Liley J, Coulson RMR, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun* 2019; 10: 5120. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12515-9>.
9. Almaani, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D. ANCA-associated vasculitis: An update. *J Clin Med* 2021; 10: 1-22. doi: 10.3390/jcm10071446.