

## **Entendimiento actual de los mecanismos fisiopatológicos de lesión renal aguda asociada a enfermedad anti-membrana basal glomerular y vasculitis ANCA**

### **Introducción**

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome heterogéneo (o de forma más precisa un grupo de síndromes), caracterizados por una disminución abrupta en la filtración glomerular.

De forma inicial la LRA fue clasificada tomando en cuenta la morfofisiología (pre, intra y post), sin embargo, posteriormente se volvieron evidentes las limitaciones de esta clasificación, por lo que en años recientes hemos evolucionado hacia una clasificación basada en etiologías y endotipos (síndrome cardio-renal, nefrotoxinas, asociada a sepsis, entre otras), siendo cada vez más evidente que cada endotipo posee una fisiopatología y tratamiento específicos.

Por lo tanto, el objetivo principal de esta clasificación es mejorar los desenlaces y disminuir las complicaciones asociadas (mortalidad y enfermedad renal crónica terminal)

De acuerdo con esta clasificación etiológica, la LRA asociada a enfermedades glomerulares, referida en este trabajo como LRA-Glom, representa el 10% de todas las causas de LRA.

El objetivo principal de esta revisión es mostrar el entendimiento actual de los mecanismos fisiopatológicos en el campo de la LRA-Glom y su impacto en el adecuado diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las y los pacientes, además de realizar un breve repaso de las siguientes entidades: enfermedad anti-membrana basal glomerular y vasculitis ANCA desde el punto de vista de la medicina de precisión.

### **Enfermedad anti-membrana basal glomerular**

Se trata de una causa rara pero sumamente severa de LRA-Glom, es un tipo raro de vasculitis de pequeño vaso (prevalencia: 10 casos x millón de pacientes hospitalizados en EUA), se manifiesta como una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) (deterioro severo de la función renal en días o semanas), hemorragia pulmonar y autoanticuerpos circulantes; representa el 5% de todas las causas de GNRP, con una distribución bimodal: primer pico en los 30 años, afectando principalmente a hombres y segundo en los 60 años, afectación primordial en mujeres.

#### *Fisiopatología*

Es una enfermedad autoinmune, en la cual los autoanticuerpos se dirigen contra epítomos de un autoantígeno localizado en el colágeno 4 (principal componente de las membranas basales en riñones y pulmones).

Existen 6 subunidades del colágeno 4: alfa 1 - alfa 6, las cuales se ensamblan para formar 3 diferentes tipos de hélices. La MBG humana contiene una triple hélice formada por alfa 3, alfa 4 y alfa 5.

La patogénesis se relaciona con la formación de auto anticuerpos contra el dominio NC1 de la cadena  $\alpha 3$  del colágeno tipo IV localizado en las membranas basales glomerulares y alveolares.

El antígeno identificado es la cadena  $\alpha 3$  de colágeno tipo IV, también expresada en los alveolos, la respuesta inmune pudiera tratarse de una conformeropatía; en condiciones normales los epítomos están ocultos, sin embargo factores como infecciones, exposición a hidrocarburos, consumo de tabaco entre otras exposiciones ambientales pueden causar cambios en la estructura cuaternaria del hexámero NC1 de la cadena alfa 3, 4 o 5 (IV), lo que incluye un cambio patogénico en la estructura de las subunidades NC1 alfa3(IV) y alfa5(IV), volviéndolas accesibles para los anticuerpos.

Existen dos tipos de epítomos: lineales (secuencia lineal de aminoácidos) y conformacionales con una secuencia de aminoácidos discontinua.

Los anticuerpos en general se unen a dos epítomos diferentes: EA y EB en el monómero NC1 alfa 3(IV). Los pacientes con muchas semilunas en la biopsia renal tienen niveles mayores de anticuerpos anti-MBG. Los anticuerpos contra EA, EB y NC1 alfa 3(IV) fueron mayores cuando las biopsias mostraron medias lunas en más del 85% de los glomérulos, además, niveles mayores de los 3 anticuerpos se asociaron significativamente con el desenlace compuesto de ERC terminal o muerte a 1 año.

Los anticuerpos usualmente son de la subclase IgG1, el suero de los pacientes con enfermedad anti-MBG también reconoce los NC1 de colágenos alfa1, alfa 2, alfa 4 y alfa 5 (IV) en 35% a 84% de las muestras analizadas.

Los niveles de anticuerpos anti NC1 alfa 3(IV) constituyen un factor de riesgo independiente para niveles más altos de creatinina o dependencia de diálisis en varios trabajos.

De forma notoria la tasa de hemorragia alveolar fue mayor en los pacientes con NC1 alfa 1(IV), por lo que probablemente la forma de presentación clínica dependa de la presencia de diferentes perfiles de anticuerpos.

Además, para extender el daño contribuyen el depósito de complemento, acumulación de fagocitos y reclutamiento de células T posterior al depósito de inmunocomplejos, vías asociadas fuertemente con el HLA clase II, especialmente con los alelos DRB1\*1501 y DR4, mientras que DR1 y DR7 confieren protección.

Recientemente se ha descrito la peroxidasina (una hemo peroxidasa) como un antígeno nuevo, con casi un 50% de homología con la MPO. En 24 pacientes con

enfermedad anti-MBG, 46% tuvieron anticuerpos anti-peroxidasa, 33% anti-MPO y 100% anti-MBG. Un subgrupo de pacientes MPO positivos también tuvieron anti-peroxidasa y se asociaron con mayores índices de actividad, mientras que estuvieron ausentes en vasculitis PR3 + o inducida por fármacos.

Otro estudio más reciente investigó el rol de la laminina-521 (LM521), componente de la MBG madura. En 101 pacientes chinos, 33% tuvieron anticuerpos IgG vs LM521, asociándose con menor edad, mayor prevalencia de historia de tabaquismo, hemoptisis/hemorragia pulmonar y hematuria macroscópica; además de menor frecuencia de doble positividad para ANCA y peor pronóstico con un desenlace combinado de ERC terminal o muerte más frecuente (87.9% vs 67.6%).

Por lo anterior queda claro que existe una gran área de oportunidad para incrementar el conocimiento y caracterización de los perfiles de anticuerpos en estos pacientes, ya que de esto pudiera depender que se trate de un peor fenotipo, además de esta forma se puede realizar una estratificación del riesgo al momento del diagnóstico.

#### *Presentación clínica y diagnóstico*

Generalmente se presenta una fase prodrómica seguida de características clínicas severas con hematuria macroscópica y/o LRA-Glom.

El involucro pulmonar generalmente se caracteriza por hemoptisis y disnea (característicos del síndrome de Goodpasture).

El deterioro de la función renal y pulmonar es más abrupto que en cualquier otra forma de GNRP y la mortalidad generalmente se debe al fracaso renal que requiere terapia de sustitución de la función renal (TSFR) o a hemorragia alveolar masiva.

La sospecha clínica se basa en el involucro simultáneo renal y pulmonar, misma que es de suma importancia para mejorar el pronóstico del paciente.

#### **Glomerulonefritis y vasculitis asociada a ANCA**

Representan la forma más común de GNRP en adultos mayores de 50 años, aunque pueden ocurrir a cualquier edad, el Consenso de Chapel Hill de 2012 define a la vasculitis ANCA como una vasculitis necrotizante, con depósitos inmunes escasos o inexistentes, que afecta predominantemente los vasos pequeños (capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas).

Se asocian con la presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) en más del 90% de los casos y actualmente sabemos que se trata de enfermedades autoinmunes diferentes según el tipo de anticuerpo (anti PR3, anti MPO entre otros), por lo que la clasificación clínico-patológica (granulomatosis con poliangiítis,

poliangiítis microscópica y limitada a riñón) cada vez es menos útil desde el punto de vista clínico, comparada con la clasificación serológica.

Si tuviésemos que hacer una correlación clínico-serológica la vasculitis PR3-ANCA corresponde más frecuentemente al diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis y la MPO-ANCA a poliangeítis microscópica

En años recientes conocer el subtipo de ANCA se ha vuelto más relevante que el diagnóstico fenotípico, pues nos ayuda a predecir presentación clínica, evolución de la enfermedad, asociaciones genéticas, patrones de regulación de biomarcadores, respuesta a tratamiento con rituximab y comorbilidades, a continuación, exponemos los últimos avances en el entendimiento de su fisiopatología y vías futuras de investigación.

### *Fisiopatología*

El entendimiento de la fisiopatología ha mejorado en los últimos años, sin embargo, no deja de ser compleja y en constante desarrollo; actualmente sabemos que incluye factores genéticos, ambientales e infecciosos.

El mecanismo exacto que conduce a un exceso en la producción de ANCA no está claro. Se han detectado PR3 y MPO-ANCA en individuos sanos.

### *Factores genéticos*

Respecto a los factores genéticos se han identificado asociaciones con loci del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y distintos a este.

Polimorfismos en los genes codificantes de HLA-DP, SERPINA1 (codifica alfa 1 anti-tripsina), el mayor inhibidor endógeno de PR3) y el gen PRTN (codifica PR3) se han asociado con AAV-PR3 en europeos, mientras que polimorfismos en el HLA-DQ con AAV-MPO. En afroamericanos el HLA-DRB1 y el HLA-D55 en asiáticos.

### *Factores epigenéticos*

Se ha asociado con vasculitis ANCA a una baja metilación del DNA que regula la transcripción de MPO y PR3.

En relación con los factores ambientales los principales son: tabaquismo, exposición a polvo de sílice y solventes.

### *Mecanismos patogénicos*

Kressenbrock et al demostraron que las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) son liberadas por los neutrófilos estimulados por ANCA y contienen los antígenos

objetivo PR3 y MPO, los componentes de los NETs son capaces de activar células dendríticas e inducir autoinmunidad con la consecuente producción de ANCA

Los neutrófilos con las células efectoras más importantes en la patogénesis de la vasculitis asociada a ANCA, los cuales bajo ciertas condiciones sufren un proceso conocido como “priming” en el cual los neutrófilos en reposo expresan antígenos (MPO y PR3) en la superficie de su membrana.

El priming es causado por reacciones relacionadas con fármacos, infecciones y activación de la vía alternativa del complemento.

Las infecciones juegan un rol importante en desencadenar actividad de la enfermedad, en pacientes con GPA, los portadores nasales de *Staphylococcus aureus* tienen mayor riesgo de recaídas, el mecanismo por el cual incrementan la actividad no está del todo esclarecido, sin embargo en ratones existe evidencia de que un péptido que forma parte del plásmido que codifica la deshidrogenasa 6-fosfogluconato induce inmunidad anti MPO, además los pacientes con anticuerpos anti LAMP-2 tienen homología completa con la molécula de adhesión bacteriana FimH, tratándose de un mecanismo de mimetismo molecular.

El factor transformador de crecimiento beta (TGF) y la interleucina 6, son liberados por las células dendríticas después de la detección de agentes infecciosos, e inducen diferenciación de linfocitos T naive a linfocitos T helper 17 (TH17). Subsecuentemente la IL-17 de los TH17 estimula a los macrófagos para producir factor de necrosis tumoral alfa (TNF) e IL-1 beta, los cuales con factores primordiales para el priming. Además, la activación de la vía alterna del complemento resulta en la generación de C5a, el cual genera más priming de neutrófilos al unirse al receptor C5a en éstos.

Los mecanismos iniciales para la generación de ANCA no están del todo esclarecidos. Se sugiere que se requiere la hiperactivación de las células T y B para iniciar la producción de ANCA. Los antígenos expuestos interactúan con los ANCA lo que resulta en una activación excesiva de los neutrófilos que se adhieren a las células endoteliales. Esta hiperactivación es seguida por una producción anormal de citocinas, liberación de especies reactivas de oxígeno y enzimas líticas, lo que resulta en daño vascular endotelial.

Las NETs previamente mencionadas contienen antígenos PR3 y MPO, la elevación crónica de estas enzimas en la circulación conlleva a su reconocimiento por las células dendríticas, subsecuentemente por células T y células plasmáticas como neoantígenos, con la continua producción de PR3-ANCA y MPO-ANCA por los linfocitos lo que resulta en un círculo vicioso de hiperactivación de neutrófilos, actividad inflamatoria y vasculitis

En un estudio por Brink et al diseñado para ampliar el conocimiento de las vías moleculares implicadas en la fisiopatogenia, se buscaron de forma intencionada en 5

biobancos registros de pacientes con diagnóstico de vasculitis ANCA, utilizando muestras de sangre realizadas 5 y 1 año antes del inicio de los síntomas en 85 pacientes y validándolas con 2 controles por cada caso positivo, se analizaron PR3-ANCA y MPO-ANCA por ELISA y se incluyó un panel de 73 proteínas utilizando un panel de inflamación Olink, además se replicaron los datos en una segunda cohorte de 48 pacientes pre-sintomáticos y 96 controles.

Los autores lograron identificar 11 vías en ambas cohortes, de las cuales 7 correspondieron a vías relacionadas con el metabolismo, 2 con la inflamación y 1 con el tromboxano A2

Además, en las muestras de 5 años previos al inicio de síntomas, identificaron las siguientes proteínas: CCL23 una serina proteasa similar a la tripsina asociada con sinusitis crónica y pólipos nasales, además promueve la quimiotaxis de células T, monocitos y neutrófilos, factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGFA), posiblemente debido a daño vascular inicial y factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), además de incremento en CCL20, involucrada en el reclutamiento de células T en articulaciones inflamadas (artritis reumatoide).

En las muestras de 1 año previo al inicio de los síntomas identificaron un patrón de citocinas que indicó progresión de la enfermedad, con persistencia de CCL20, VEGFA y HGF, además de sobre-regulación de CXCL1 (promotora de la quimiotaxis de leucocitos), MMP10 (involucrada en la degradación de matriz extracelular e IL-6 (crucial para la inflamación mediada por citocinas)

El análisis por subgrupos PR3-ANCA y MPO-ANCA demostró subfenotipos mutuamente excluyentes basados en la asociación con citocinas. La positividad MPO-ANCA se asoció con CSF-1, TNFSF14, MCP-1, uPA, FGF-19 y CD244. De los cuales CSF-1 es una citocina pleiotrópica con efecto en el desarrollo de macrófagos y ha sido involucrada en diferentes enfermedades renales (32), lo cual sería consistente con el particular involucro renal en pacientes MPO +, mientras que CD244, TNFSF14 y MCP-1 son importantes para la regulación de linfocitos T durante procesos infecciosos y daño tisular y traducen el involucro de células T en vasculitis MPO-ANCA +.

Para el subgrupo PR3, existió una asociación inversa entre la positividad para PR3-ANCA y los niveles de CXCL5 y DNER, ambas proteínas involucradas en la respuesta de macrófagos, sugiriendo su posible disfunción en este subgrupo; consistente con la observación de que los pacientes PR3-ANCA + se han asociado con infecciones previas, particularmente por Staph. Aureus. Además, identificaron TGF alfa producido en macrófagos y el cual estimula a las células epiteliales. OSM, un factor pro-inflamatorio potente en el endotelio y S100A12 (ENRAGE) asociado con inflamación sistémica.

Por último, identificaron una asociación recíproca para FGF-19: con incremento de su expresión en pacientes MPO-ANCA y disminución en aquellos PR3-ANCA. Se ha reportado incremento de esta en pacientes con enfermedad renal en etapas

avanzadas. Los pacientes pre-sintomáticos MPO-ANCA presentaron más frecuentemente manifestaciones renales, por lo que esta proteína pudiera ser el reflejo de un mecanismo fisiopatológico adicional que los pacientes PR3-ANCA no presentan

### *Diagnóstico*

Los patrones de anticuerpos detectados por estudios de inmunofluorescencia en suero (patrón perinuclear p-ANCA y patrón citoplasmático c-ANCA) tienen un valor predictivo considerablemente menor comparados con los anticuerpos detectados por inmunoensayos enzimáticos (MPO-ANCA o PR3-ANCA)

Es poco probable que estemos ante un paciente con una forma primaria de vasculitis asociada a ANCA, en contraposición con imitadores como lupus, sarcoidosis o infecciones, si la única evidencia serológica de ANCA se basa en un resultado de inmunofluorescencia directa, sin la confirmación de PR3-ANCA o MPO-ANCA por inmunoensayos.

Además, en la vasculitis ANCA primaria, es bien conocida la correlación entre patrones: p-ANCA corresponde a MPO-ANCA y c-ANCA a PR3-ANCA, por lo que la discordancia entre estos generalmente sugiere una condición inducida por fármacos.

Respecto a las manifestaciones clínicas, existen sobreposiciones significativas entre la vasculitis PR3-ANCA y la MPO-ANCA: involucro de piel, articulaciones y nervios periféricos; sin embargo, existen otras características que son específicas de cada una.

Respecto a las manifestaciones pulmonares, la neumonía intersticial casi siempre ocurre en asociación con MPO-ANCA y los nódulos pulmonares cavitados con PR3-ANCA.

A nivel renal existen diferencias entre ambas, los pacientes con GN por MPO-ANCA tienen un espectro más amplio de manifestaciones clínicas que van desde un fenotipo lentamente progresivo caracterizado por esclerosis extensa al diagnóstico, hasta una presentación más agresiva caracterizada por GNRP. Mientras que en la vasculitis PR3-ANCA la GNRP es la presentación clínica más frecuente.

### *Diagnóstico diferencial*

30 a 50% de los pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (GEPa) tienen positividad para ANCA (usualmente MPO) y comparten características clínicas y una asociación con HLA-DQ, sin embargo, tradicionalmente se ha estudiado y considerado una entidad diferente por el rol predominante del eosinófilo, además de que el tratamiento difiere de forma sustancial, por lo que es de suma importancia diferenciarla.

La vasculitis ANCA inducida por fármacos generalmente ocurre en el primer año de exposición al agente causal, afecta más a mujeres (80%). El uso de hidralazina, propiltiouracilo y tiamazol inducen positividad para ANCA en 20% de los pacientes, sin embargo, raramente ocurre el cuadro de vasculitis y cuando se presenta suele ser MPO-ANCA.

El uso de cocaína adulterada con levamisol frecuentemente se presenta con vasculitis de la piel que afecta comúnmente los lóbulos de las orejas, en un estudio de 42 pacientes con vasculitis inducida por cocaína, fue clave la discordancia de patrones por inmunofluorescencia e inmunoensayos, además el 56% de los pacientes fueron PR3 +, ninguno MPO +.

Los pacientes con vasculitis ANCA secundaria frecuentemente presentan positividad para otros anticuerpos (ANAs, anti DNA de doble cadena)

Otras causas de falsos positivos de ANCA son pacientes con otras enfermedades autoinmunes, infecciones, malignidad, sin dejar atrás a la endocarditis infecciosa, la cual puede ser particularmente difícil de distinguir de una forma primaria, pues 8% de estos pacientes tienen positividad para MPO o PR3, incluso con títulos altos.

## **Conclusiones**

La LRA-Glom es un síndrome que agrupa diferentes entidades, cada una con mecanismos patogénicos particulares y en constante caracterización.

Resulta de suma importancia para el campo de la nefrología el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos causantes de LRA asociada a enfermedad anti-membrana basal glomerular y asociada a ANCA, pues esto impactará en el adecuado diagnóstico, tratamiento e impacto pronóstico para los pacientes.

Gracias a los avances en los métodos y estudios para el conocimiento de la fisiopatología de la LRA-Glom, actualmente contamos con una descripción molecular más precisa de las diferentes vías y mecanismos de daño, lo cual ha impactado en mejorar el arsenal terapéutico disponible, sin embargo debemos considerar que en Latinoamérica existen pocos trabajos enfocados en describir dichas vías por lo que nos encontramos ante la gran oportunidad de generar conocimiento original, en beneficio de las y los pacientes.



## Bibliografía

- Fenoglio, R., Sciascia, S., Baldovino, S., & Roccatello, D. (2019). Acute kidney injury associated with glomerular diseases. *Current Opinion in Critical Care*, 25(6), 573–579. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000675>
- Pesce, F., Stea, E. D., Rossini, M., Fiorentino, M., Piancone, F., Infante, B., Stallone, G., Castellano, G., & Gesualdo, L. (2021). Glomerulonephritis in Aki: From pathogenesis to therapeutic intervention. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.582272>
- Kellum, J. A. (2016). Why are patients still getting and dying from acute kidney injury? *Current Opinion in Critical Care*, 22(6), 513–519. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000358>
- Shin, J. I., Geetha, D., Szpirt, W. M., Windpessl, M., & Kronbichler, A. (2021). Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture disease): From pathogenesis to plasma exchange to ides. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 26(1), 24–31. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13718>
- Ponticelli, C., Calatroni, M., & Moroni, G. (2023). Anti-glomerular basement membrane vasculitis. *Autoimmunity Reviews*, 22(1), 103212. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103212>
- Jia, X., Cui, Z., Yang, R., Hu, S., & Zhao, M. (2012). Antibodies against linear epitopes on the goodpasture Autoantigen and kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(6), 926–933. <https://doi.org/10.2215/cjn.09930911>
- Jennette, J. C., & Nachman, P. H. (2017). Anca glomerulonephritis and Vasculitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(10), 1680–1691. <https://doi.org/10.2215/cjn.02500317>
- Morris, A. D., Rowbottom, A. W., Martin, F. L., Woywodt, A., & Dhaygude, A. P. (2021). Biomarkers in anca-associated vasculitis: Potential Pitfalls and future prospects. *Kidney360*, 2(3), 586–597. <https://doi.org/10.34067/kid.0006432020>
- Brink, M., Berglin, E., Mohammad, A. J., Lundquist, A., Gjertsson, I., Alexeyenko, A., Lejon, K., & Rantapää-Dahlqvist, S. (2023). Protein profiling in presymptomatic individuals separates myeloperoxidase–antineutrophil cytoplasmic antibody and proteinase 3–antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitides. *Arthritis & Rheumatology*, 75(6), 996–1006. <https://doi.org/10.1002/art.42425>
- Kitching, A. R., Anders, H.-J., Basu, N., Brouwer, E., Gordon, J., Jayne, D. R., Kullman, J., Lyons, P. A., Merkel, P. A., Savage, C. O., Specks, U., & Kain, R. (2020). Anca-associated vasculitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y>
- Kronbichler, A., Bajema, I. M., Bruchfeld, A., Mastroianni Kirsztajn, G., & Stone, J. H. (2024). Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *The Lancet*, 403(10427), 683–698. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01736-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01736-1)

Kronbichler, A., Lee, K. H., Denicolo, S., Choi, D., Lee, H., Ahn, D., Kim, K. H., Lee, J. H., Kim, H., Hwang, M., Jung, S. W., Lee, C., Lee, H., Sung, H., Lee, D., Hwang, J., Kim, S., Hwang, I., Kim, D. Y., ... Shin, J. I. (2020). Immunopathogenesis of anca-associated vasculitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7319. <https://doi.org/10.3390/ijms21197319>

