

## artículo original

## Rebiopsias en glomerulonefritis asociadas a ANCA: ¿Cuál es su utilidad en la toma de decisiones?

Valeria Scaglioni<sup>1</sup>, Marina Scolnik<sup>1</sup>, Silvia Christiansen<sup>2</sup>, Carlos F. Varela<sup>3</sup>,  
Gustavo Greloni<sup>3</sup>, Enrique R. Soriano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

## RESUMEN

## Palabras clave:

glomerulonefritis, vasculitis renal, biopsia renal, histología.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de la rebiopsia renal en pacientes con glomerulonefritis ANCA en la toma de decisiones. Se incluyeron en forma retrospectiva todos los pacientes con glomerulonefritis ANCA diagnosticados por biopsia renal entre enero de 2002 y mayo de 2017. Se revisó la histología de las rebiopsias y fue correlacionada con los hallazgos clínicos (hematuria, proteinuria y caída del filtrado) y resultados histológicos de la primera y segunda biopsia. Sesenta pacientes (77% mujeres) fueron incluidos. De ellos, 15 (25%) fueron sometidos a una rebiopsia durante el seguimiento. La media de tiempo hasta la rebiopsia fue de 38,4 meses (DS 20,4). En el grupo de rebiopsia, la presencia de hematuria, proteinuria y caída del filtrado glomerular se observó en el 73%, 73% y 60% de pacientes, respectivamente. No encontramos una correlación entre las lesiones activas (semilunas, necrosis) con la presencia de hematuria o caída del filtrado glomerular. En un gran porcentaje, la histología renal mostró progresión en términos de cronicidad y con menor frecuencia lesiones de actividad. A pesar de esto, en el 67% de los pacientes se realizó un cambio de tratamiento, iniciando una nueva terapia de inducción, alcanzando una respuesta renal en el 85% de los casos.

## ABSTRACT

## Key words:

Glomerulonephritis, renal vasculitis, renal biopsy, histology.

The aim of this study was to evaluate usefulness of renal re-biopsy in patients with ANCA glomerulonephritis in treatment decisions. We included retrospectively all patients with biopsy-proven ANCA glomerulonephritis between January 2002 and May 2017. We analysed patient's baseline characteristics at the time of re-biopsy, presence of microscopic hematuria, proteinuria and/or decline in glomerular filtration rate (GFR) and time to renal relapse/rebiopsy. Data of physicians' decisions after rebiopsy was collected. 60 patients (77% females) were included. Of those, 15 (25%) underwent renal re-biopsy during the follow up based on clinical manifestations. Mean time until re-biopsy was 38.4 months (SD 20.4). In the

re-biopsy group, 73% of patients had new onset hematuria, 73% had new onset or worsening proteinuria (40% and 33% respectively), and 60% had decline in the GFR. When analysing histological changes in the repeat biopsy we didn't find a correlation between active lesions (crescents, necrosis etc.) and hematuria. All patients that underwent repeat biopsy were considered to be active but renal histology showed progression in terms of chronicity and rare active histological lesions. Despite this, in 67% of patients, physicians made a treatment change, initiating a new induction therapy regimen and achieving renal response in 85% of patients.

Correspondencia

E-mail: valeria.scaglioni@hospitalitaliano.org.ar

## Introducción

Las glomerulonefritis asociadas a ANCA han sido caracterizadas clásicamente por sus hallazgos histopatológicos, los cuales típicamente incluyen lesiones necrotizantes y/o proliferación extracapilar, representada por la presencia de semilunas, con poca o ninguna evidencia de depósitos inmunes en la inmunofluorescencia, constituyendo la clásica glomerulonefritis "paucimune"<sup>1</sup>.

La biopsia renal es considerada el *gold standard* para realizar el diagnóstico de glomerulonefritis. Estudios publicados previamente han analizado factores pronósticos, como la presencia de semilunas, necrosis, esclerosis glomerular e intersticial y atrofia tubular, los cuales han mostrado tener valor pronóstico en la respuesta renal, y han demostrado que la combinación de las lesiones histológicas con el filtrado glomerular (GFR) es un mejor predictor de respuesta renal que el GFR solo<sup>2-6</sup>.

Hasta el año 2010, si bien el valor pronóstico de la biopsia renal era ampliamente reconocido, no había consenso en cuanto a una clasificación histológica para definir severidad o grados de afectación. Berden y colaboradores<sup>7</sup> presentaron una clasificación histopatológica para las glomerulonefritis asociadas a ANCA, desarrollada por el grupo de trabajo internacional de patólogos renales, con el objetivo de unificar el informe histológico, definir diferentes "categorías" histológicas según el grado de severidad, y eventualmente guiar la terapéutica individual de los pacientes. En el desarrollo de esta clasificación, y basados en los trabajos publicados previamente, se le asigna especial importancia al porcentaje de glomérulos normales, que demostraron tener mayor correlación con el pronóstico renal favorable, tanto a corto como a largo plazo. Asimismo, el mayor porcentaje de glomérulos globalmente esclerosados se asocia con resultado renal adverso. En cuanto a lesiones de actividad, se ha demostrado que la presencia de semilunas, sobre todo semilunas celulares, se asocia con recuperación de la función renal, independientemente del GFR al basal<sup>7</sup>.

Esta clasificación divide a las glomerulonefritis asociadas a ANCA en 4 categorías: focal, semilunas, mixta y esclerótica (Tabla 1). Este esquema de clasificación fue validado por primera vez en 100 pacientes, y demostró que el orden de la categoría corresponde con el grado de severidad renal y la caída del GFR durante el seguimiento. Los pacientes clasificados en la categoría focal presentaron mejor GFR al basal y permanecieron con buena función renal en el seguimiento. Los pacientes de categoría semilunas, presentaban mayores lesiones de actividad, lo que se relacionó con mayor caída del GFR al basal, pero presentaron mayor tasa de respuesta y "recuperación" renal en el seguimiento. Los pacientes de categoría mixta presentaron respuestas "intermedias", y los pacientes de la categoría esclerótica fueron los que presentaron la menor tasa de respuesta y recuperación renal en el seguimiento, e incluso se asociaron con mayor riesgo de muerte durante el primer año<sup>7</sup>.

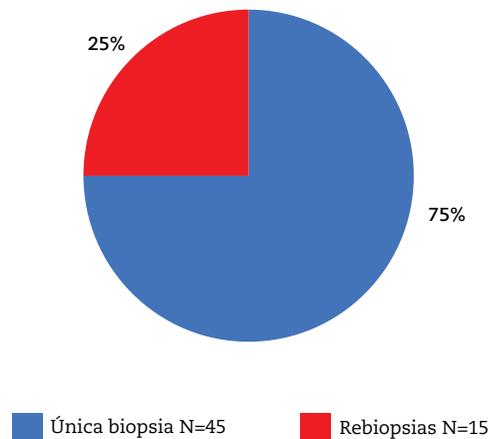
Luego de proponer esta clasificación, numerosos grupos de trabajo han publicado similares resultados y han validado este nuevo esquema de clasificación, incluso en población pediátrica<sup>8-12</sup>.

Si bien esta nueva clasificación ha mostrado buena correlación con la respuesta renal luego de 1 y 5 años de seguimiento, no hay estudios que evalúen cuál es el desempeño de esta clasificación aplicada a las rebiopsias de pacientes con glomerulonefritis ANCA. A su vez, independientemente de este esquema de clasificación, tampoco existe consenso sobre el rol de las rebiopsias en

**Tabla 1. Esquema de clasificación para glomerulonefritis asociadas a ANCA.**

Clase	Criterio de inclusión
Focal	≥50% de glomérulos normales
Semilunas	≥50% de glomérulos con semilunas celulares
Mixta	<50% de glomérulos normales, <50% de semilunas, <50% de glomérulos esclerosados
Esclerótica	≥50% de glomérulos globalmente esclerosados

**Gráfico 1. Porcentaje de pacientes sometidos a rebiopsia (N= 60).**

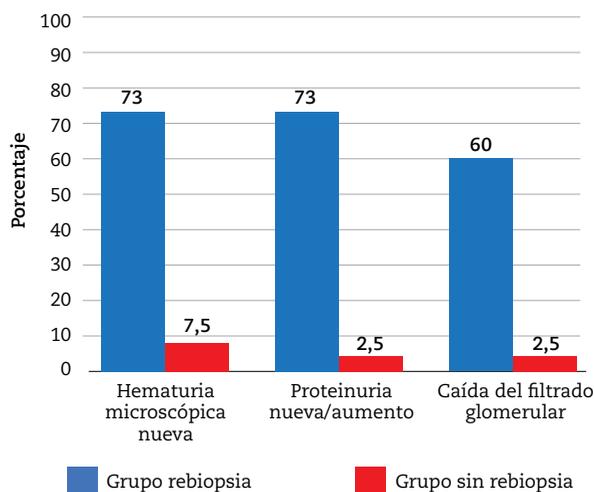


**Tabla 2. Comparación de la clasificación histológica entre la primera y la segunda biopsia renal.**

Clasificación histológica, n (%)	Primera biopsia* N=15	Segunda biopsia N=15
<b>Focal</b>	5 (33)	5 (33)
<b>Semilunas</b>	6 (40)	1 (7)
<b>Mixta</b>	4 (27)	5 (33)
<b>Esclerótica</b>	0 (0)	4 (27)

\*Solo pacientes que fueron sometidos a una segunda biopsia.

**Gráfico 2. Alteraciones analíticas que motivaron la realización de la rebiopsia.**



la toma de decisiones en pacientes con actividad clínica y serológica que son sometidos a nuevas biopsias, previo al cambio de tratamiento.

El objetivo de este trabajo fue revisar las rebiopsias de pacientes con glomerulonefritis asociadas a ANCA y evaluar su relación con la toma de decisiones y los parámetros de actividad renal.

## Materiales y métodos

Se incluyeron en forma retrospectiva todos los pacientes con glomerulonefritis ANCA diagnosticados por biopsia. Los diagnósticos clínicos fueron: granulomatosis con poliangeítis (GPA), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA), poliangeítis microscópica (PAM) y vasculitis limitadas al riñón (VLR) entre enero de 2002 y mayo de 2017. Se analizaron las características basales y tiempo hasta la recaída/rebiopsia. Se revisaron los informes histológicos de las biopsias de cada paciente, tanto de la primera como de la segunda biopsia renal, y ambas fueron reclasificadas utilizando la clasificación histológica de Berden<sup>7</sup>, y fueron correlacionadas con los hallazgos clínicos (hematuria, proteinuria y caída del filtrado glomerular). Se recolectaron los datos referidos a la decisión del médico tratante luego de la rebiopsia, tanto en la intensificación o no del tratamiento como en la interpretación de la actividad de la enfermedad luego de obtener los resultados histológicos.

## Resultados

Se incluyeron un total de 60 pacientes (77% mujeres) con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA que presentaban compromiso renal y habían sido sometidos a una primera biopsia renal. De ellos, 15 (25%) fueron sometidos a una rebiopsia durante el seguimiento (Gráfico 1). La media de tiempo hasta la rebiopsia fue de 38,4 meses (DS 20,4). Las alteraciones analíticas que motivaron la rebiopsia fueron: la aparición de hematuria microscópica en pacientes que habían logrado negativizarla; la presencia de proteinuria, ya sea en pacientes sin proteinuria previa o paciente con proteinuria residual estable que presentaron aumento considerable y sostenido de la proteinuria no explicado por otras causas; y la caída del filtrado glomerular, ya sea en pacientes con GFR previo normal, o pacientes que presentaban insuficiencia renal crónica estable que hayan cambiado su clase funcional, según clasificación de injuria renal por el índice KDIGO<sup>13</sup> no explicado por otras causas.

En el grupo de rebiopsia, el 73% de los pacientes habían presentado un nuevo episodio de hematuria microscópica después de haber logrado la remisión vs. 7,5% en el grupo no rebiopsiado. La presencia de un episodio nuevo de proteinuria o un empeoramiento de la proteinuria basal residual se observó en un 73% de pacientes en el grupo de rebiopsia (40% y 33%, respectivamente) versus sólo 2,5% en el otro grupo. La caída en el filtrado glomerular estuvo presente en el 60% de pacientes en el grupo de rebiopsia vs.

2,5% en los pacientes no rebiopsiados (Gráfico 2).

Luego del análisis de los cambios histológicos en las rebiopsias, no encontramos una correlación entre el porcentaje de lesiones activas (semilunas, necrosis) con la presencia de hematuria, proteinuria o caída del filtrado glomerular. Todos los pacientes a los que se les realizó una segunda biopsia renal fueron considerados "activos" desde el punto de vista clínico, pero la histología renal mostró progresión en términos de cronicidad y con menor frecuencia lesiones de actividad, tanto si se utiliza la clasificación 2010 como si solo se cuantifica la presencia de lesiones activas vs crónicas (Tabla 2). A pesar del bajo porcentaje de lesiones activas evidenciadas en las rebiopsias, en el 67% de los pacientes la decisión del médico a cargo fue realizar un cambio de tratamiento, iniciando una nueva terapia de inducción, alcanzando una respuesta renal en el 85% de los casos a los 6 meses de la rebiopsia.

## Discusión

En la actualidad, no hay lugar a discusión sobre la importancia de la biopsia renal en el diagnóstico de glomerulonefritis ANCA. En términos de una rebiopsia renal, el rol de la histología resulta menos claro, y no hay consenso sobre la interpretación de los resultados en cuanto a la toma de decisiones. En la literatura existen escasos trabajos que evalúen la histología de una rebiopsia en vasculitis ANCA, y hasta el día de hoy, no existen trabajos que evalúen el desempeño de la clasificación de Berden de 2010 aplicado a las rebiopsias en pacientes de la vida real. Hruskova y colaboradores<sup>1</sup> publicaron, en el año 2014, un trabajo de rebiopsias realizadas por protocolo en glomerulonefritis ANCA. Incluyeron 17 pacientes consecutivos en los que se realizó una segunda biopsia renal después de una media de 13 meses de la primera, independientemente de la respuesta a la terapia de inducción. Todos los pacientes recibieron al diagnóstico ciclofosfamida oral y corticoides. Al momento de la rebiopsia, todos los pacientes fueron considerados en remisión. En el análisis histológico, se observó una disminución significativa de las lesiones agudas (semilunas y necrosis) en concordancia con el estado clínico, pero a pesar de ello se observó un aumento en la presencia de lesiones de cronicidad (esclerosis, atrofia). Cuando aplicaron la clasificación de Berden, 11 de los 17 pacientes (65%) mostraron progresión de la categoría histológica, mayormente pasando de categoría semilunas a mixta, sugiriendo que la mayoría de los pacientes presentan cierto grado de actividad renal "ongoing" a pesar del tratamiento y la buena respuesta inicial<sup>14</sup>.

En el año 2002, Hauer y colaboradores habían publicado resultados similares en 31 pacientes con vasculitis ANCA a los que se les realizó una segunda biopsia renal; pero a diferencia del estudio de Hruskova, la indicación de rebiopsia estuvo motivada por la sospecha clínica de actividad de la enfermedad. Si bien los pacientes presentaban indicadores de actividad renal, que hacían sospechar la presencia de lesiones activas en la histología, encontraron que la histología de esos pacientes mostraba un menor porcentaje

(o ausencia) de lesiones activas y mayor evolución a la cronicidad, con mayor esclerosis glomerular<sup>15</sup>. De igual manera, otros autores publicaron resultados similares previamente a la realización de la clasificación 2010, donde independientemente de la actividad clínica, las lesiones de actividad histológica disminuían considerablemente y eran reemplazadas por lesiones de cronicidad<sup>4,16,17</sup>.

Los resultados de nuestro estudio son concordantes con los publicados previamente. Al igual que en el estudio de Hruskova, todos los pacientes se movieron hacia una categoría de mayor severidad en la clasificación de Berden, con la diferencia que en el estudio de Hruskova las biopsias fueron realizadas por protocolo y todos los pacientes se encontraban en remisión clínica, a diferencia de nuestro trabajo, en donde todos los pacientes eran considerados en actividad. Sorpresivamente, en contextos clínicos opuestos, la histología mostró similar evolución cuando se comparó la segunda biopsia con la primera, apoyando la teoría de que en las vasculitis asociadas a ANCA existe cierto grado de actividad renal que se mantiene en el tiempo, generando una lenta evolución hacia la esclerosis glomerular, y la desaparición de lesiones activas, las cuales parecen ser siempre más evidentes y significativas al diagnóstico, para luego dar lugar a un proceso de cronicidad que si bien puede ser modificado parcialmente por la intensidad del tratamiento, parecería no detenerse. El rol de la rebiopsia renal y la interpretación de los resultados en la toma de decisiones en pacientes con vasculitis ANCA aún no han sido definidos y deberán ser interpretados en forma individual.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. Pauci-immune and ANCA-mediated crescentic glomerulonephritis and vasculitis. (6th). Heptinstall's Pathology of the Kidney; 2007. (chapter 14).
- Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int.* 2002; Jan;61(1):80-9.
- Vergunst CE, Van Gorp E, Hagen EC, Van Houwelingen HC, Hauer HA, Noël LH, et al. An index for renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2003; Mar;41(3):532-8.
- Neumann I, Kain R, Regele H, Soleiman A, Kandutsch S, Meisl FT. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; Jan;20(1):96-104.
- Bajema IM, Christiaan Hagen E, Hermans J, Noël LH, Waldherr R, Ferrario F, et al. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1999; Nov;56(5):1751-8.
- de Lind van Wijngaarden R a F, Hauer H a, Wolterbeek R, Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2006; Aug;17(8):2264-74.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh

- K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1628–36.
8. Quintana LF, Peréz NS, De Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Solé M, et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1764–9.
9. Naidu GSRSNK, Sharma A, Nada R, Kohli HS, Jha V, Gupta KL, et al. Histopathological classification of pauci-immune glomerulonephritis and its impact on outcome. *Rheumatol Int*. 2014;34(12):1721–7.
10. Chang D -y, Wu L -h., Liu G, Chen M, Kallenberg CGM, Zhao M-H. Re-evaluation of the histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2018 Aug 19];27(6):2343–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22121235>
11. Noone DG, Twilt M, Hayes WN, Thorner PS, Benseler S, Laxer RM, et al. The New Histopathologic Classification of ANCA-Associated GN and Its Association with Renal Outcomes in Childhood. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Oct 7 [cited 2018 Aug 19];9(10):1684–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25147157>
12. Nohr E, Girard L, James M, Benediktsson H. Validation of a histopathologic classification scheme for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol* [Internet]. 2014;45(7):1423–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.02.017>
13. Acute Kidney Injury (AKI) | KDIGO [Internet]. [cited 2018 Aug 19]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
14. Hruskova Z, Honsova E, Berden AE, Rychlik I, Lanska V, Zabka J, et al. Repeat protocol renal biopsy in ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1728–32.
15. Hauer H a, Bajema IM, Hagen EC, Noël L-H, Ferrario F, Waldherr R, et al. Long-term renal injury in ANCA-associated vasculitis: an analysis of 31 patients with follow-up biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:587–96.
16. Asarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; May;16(5):953-60.
17. Day CJ, Howie AJ, Nightingale P, Shabir S, Adu D, Savage CO, et al. Prediction of ESRD in Pauci-immune Necrotizing Glomerulonephritis: Quantitative Histomorphometric Assessment and Serum Creatinine. *Am J Kidney Dis*. 2010; Feb; 55(2):250–258.