

VASCULITIS

ANCA +

Ana Martínez Alonso

R5 Medicina Interna CAULE

Varón de 91 años. Antecedentes personales

- Sin alergias medicamentosas conocidas. Independiente para AVBD
- FRCV: Hiperuricemia
- Fibrosis pulmonar idiopática
- Claudicación intermitente
- Episodios previos de ICC
- Hiperplasia benigna de próstata
- Intervenciones quirúrgicas: Cataratas bilateral, herniorrafia inguinal izquierda



• Tratamiento habitual: Gabapentina 100mg /12h; Duodart 0.5/0.4/24h; Omeprazol 20mg/24h; Seguril 40mg/12h; Alopurinol 300mg/24h

Enfermedad actual



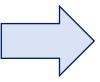
Acude por dolor en región inguinal izquierda en relación a hernia













Diarrea intermitente desde hace un mes, agudizada en los últimos días. No fiebre, nauseas, vómitos ni otra clínica acompañante.

En analítica, fracaso renal agudo → Cr: 3.18 y FG: 16

A/S 2 semanas antes... FG: $35 \rightarrow A/S$ hace 1 año: FG: 57

Exploración física

- BEG, consciente, orientado y colaborador, eupneico en reposo
- AC: rítmico a 72 lpm, tonos apagados
- AP: MVC crepitantes secos bibasales
- Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación
- EEII: no edemas, no signos de TVP. Pulsos conservados



Pruebas complementarias

- Analítica con perfil férrico, Vitamina B12, hormonas tiroideas, proteinograma y marcadores tumorales normales. Leve anemia normocítica.
- Sistematico y sedimento de orina: proteínas 75mg/dl, eritrocitos 250/mm3
- Coprocultivo: flora habitual. Toxina *Clostridium difficile* negativo
- ECG: Ritmo sinusal a 80 lpm. Sin alteraciones de la repolarización.
- Rx tórax: datos compatibles con fibrosis pulmonar y Rx abdomen: sin alteraciones de interés.
- Ecografía abdominal: No se observan alteraciones en la ecogenicidad del parénquima hepático ni lesiones focales. Los riñones conservan el tamaño normal con adelgazamiento del parénquima y aumento en la grasa del seno renal. La vía excretora del riñón derecho es prominente pero no identifico posible causa. Pequeño quiste cortical en el polo inferior. En el riñón izquierdo se identifican pequeños quistes parapiélicos. Pelvis no valorable por vejiga vacía. Sonda vesical.

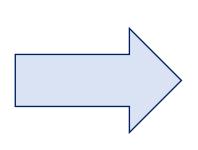


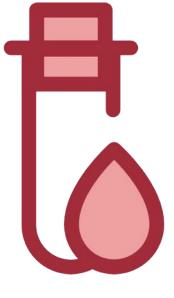
Evolución durante el ingreso



- Se inició

 antibioterapia
 empírica con
 Ceftriaxona.
- Retirada de medicación nefrotóxica.
- Fluidoterapia iv
- Deposiciones normales a las 48h



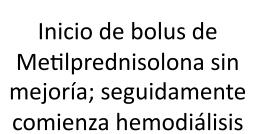


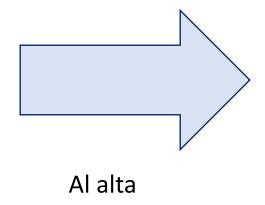
Cr: 3.69 FG: 14

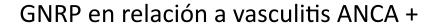
Autoinmunidad: ANA, Anti-DNA, AntiMBG negativos. **C-ANCA: 1/2560**

Paso a Nefrología...





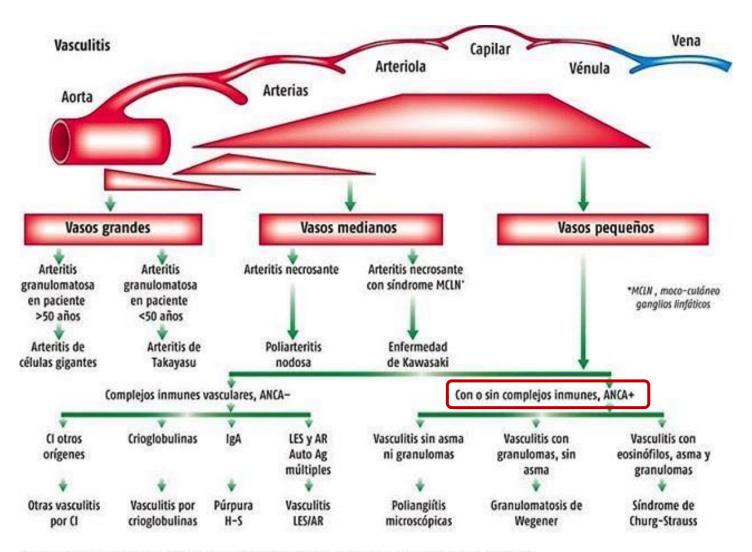








Clasificación de las vasculitis



Fuente: Pedro Francisco Valencia Mayoral, Jesús Ancer Rodríguez: Patología, www.accessmedicina.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Introducción: Vasculitis ANCA +

- Vasculitis necrotizantes con afectación predominante de pequeños vasos.
- ANCA: Auto-anticuerpos específicos dirigidos contra constituyentes de los gránulos de los neutrófilos y los lisosomas de los monocitos.
- Son pauciinmunes:
 - con pocos o ningún depósito de inmunocomplejos en la pared vascular
 - sin activación del complemento.
- IFI: técnica más empleada para su determinación.

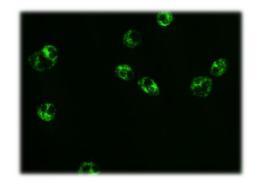


Tabla 1. ANCA: patrones de inmunofluorescencia, especificidad antigénica y enfermedades asociadas

PATRÓN IFI	ANTÍGENO	VASCULITIS	OTRAS ENFERMEDADES
C-ANCA	PR3	GPA, PAM, GEPA, GN pauciinmune	Endocarditis bacteriana subaguda Hepatitis autoinmune tipo I Diabetes mellitus tipo I Lepra, amebiasis Cromomicosis
C-ANCA ATÍPICO	(atípico) BPI solo, BPI, MPO, catepsina G		Fibrosis quística Enf. inflamatoria intestinal
P-ANCA	MPO Múltiples especificidades: Actina, catepsina G, defensina, lisozima, elastasa, lactoferrina, azurocidina, catalasa, enolasa, HMG1/2	PAM, GEPA, GN pauciinmune	Hepatitis autoinmune tipo I Enf. inflamatoria intestinal Colangitis esclerosante primaria LES, AR Vasculitis por fármacos Infecciones (VIH, hongos y parásitos)
ANCA ATÍPICO	Múltiples especificidades (ver arriba)		Vasculitis por fármacos Enf. Inflamatoria intestinal AR Malaria / VIH

PMA: Poliangeítis Microscópica. GPA: Granulomatosis con Poliangeítis. GEPA: Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis. LES: Lupus Eritematoso Sistémico. AR: Artritis Reumatoide.

Factores desencadenantes

- Infecciones:
 - S. aureus (se ha relacionado con la recurrencia de la enfermedad)
 - Citomegalovirus
 - Parvovirus.
- La exposición a sílice, hidrocarburos, vapores y partículas inhaladas
- Diversos fármacos (hidralazina, propiltiouracilo, alopurinol, penicilamina o sulfasalazina) y vacunas.



Formas de presentación clínica

PAM

Granulomatosis de Churg-Strauss (GEPA)

Granulomatosis de Wegener (GPA)

Vasculitis limitada al riñón

Manifestaciones clínicas

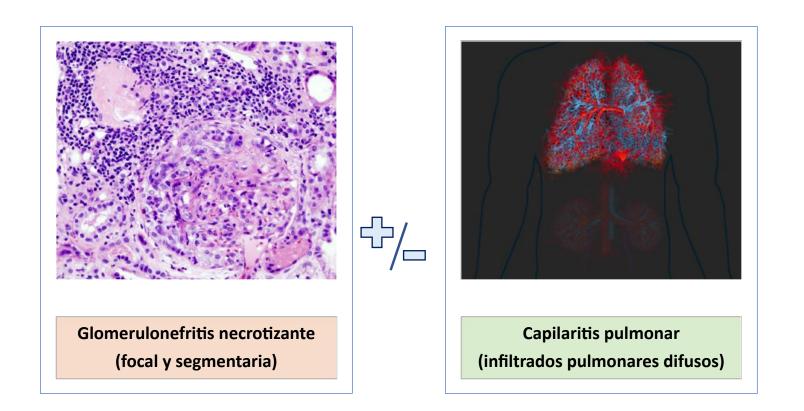
Sistemas	PAM	GPA (GW)	GEPA (SCS)
Respiratorio	Tos, hemoptisis, infiltrados pulmonares, hemorragia alveolar	Tos hemoptisis, nódulos pulmonares cavitados, hemorragia alveolar	Asma, infiltrados pulmonares
Renal	GN rápidamente progresiva Proteinuria ± hematuria ± insuficiencia renal	GN rápidamente progresiva Proteinuria ± hematuria ± insuficiencia renal	HTA ± alteración del sedimento
ORL		Rinorrea sanguinolenta, úlceras nasales, sinusitis, otitis media, estenosis subglótica	Pólipos nasales, rinitis alérgica, sinusitis
Cutáneo	Púrpura, eritema nudoso, úlceras, livedo reticular	Púrpura, eritema nudoso, úlceras, livedo reticular	Púrpura, eritema, úlceras, livedo reticular

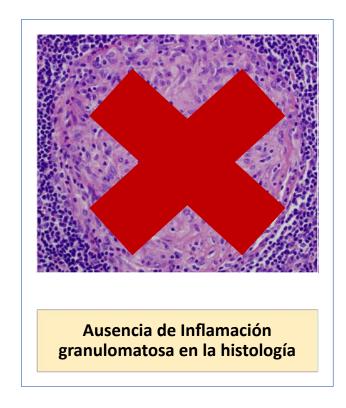




Sistemas	PAM	GPA (GW)	GEPA (SCS)
Articular	Poliartralgias/poliartritis	Poliartralgias/poliartritis	Poliartralgias/poliartritis
Ocular	Conjuntivitis, uveítis, epiescleritis	Conjuntivitis, uveítis, epiescleritis, proptosis ocular	Conjuntivitis, uveítis, epiescleritis
Nervioso	Mononeuritis múltiple, polineuropatía	Mononeuritis múltiple, polineuropatía	Mononeuritis múltiple, polineuropatía
Cardiaco	Pericarditis, miocarditis, arritmias	Pericarditis, miocarditis, arritmias	Pericarditis, miocarditis, arritmias
Síntomas Generales	Fiebre persistente, pérdida de peso	Fiebre persitente, pérdida de peso	Fiebre persistente, pérdida de peso

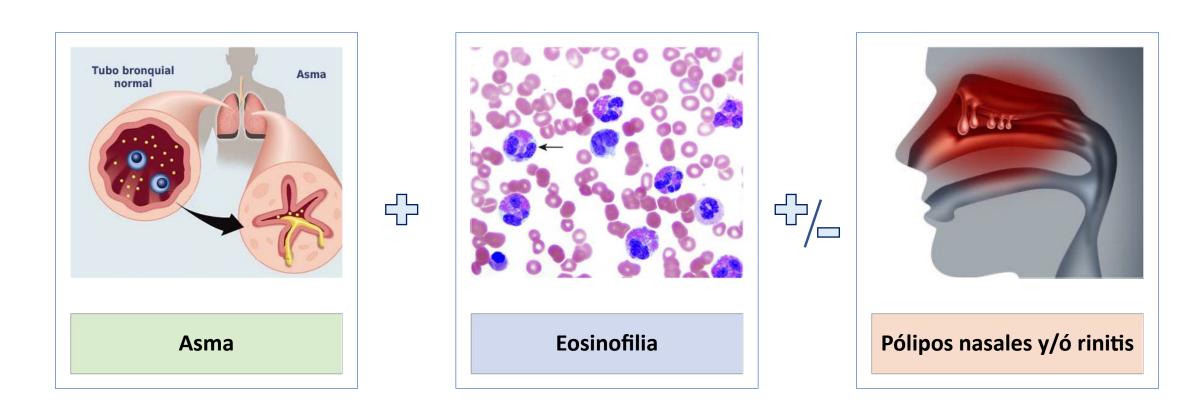
PAM: Hallazgos más característicos





- Edad avanzada al diagnóstico: 60-70 años
- En la mayoría de casos: P-ANCA y es más frecuente en los países mediterráneos
- Puede cursar con una fase indolente de semanas-meses y manifestaciones inespecíficas

Churg-Strauss: Hallazgos más característicos



- Edad media del diagnóstico: 50 años
- El asma precede a la vasculitis en varios meses o años
- Inflamación granulomatosa y no granulomatosa extravascular rica en eosinófilos

Churg-Strauss: Hallazgos más característicos



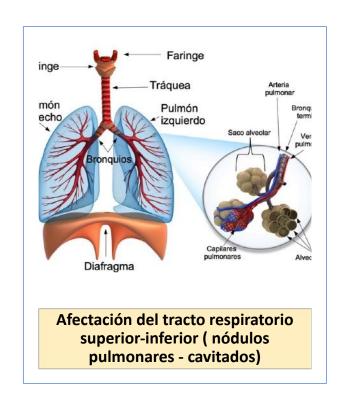


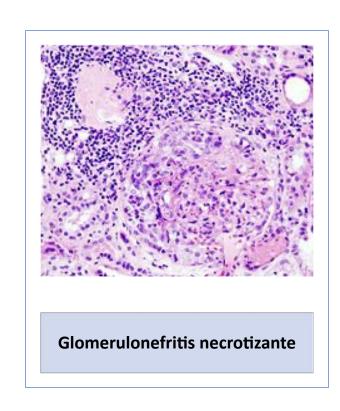




- Los ANCA son positivos en < 50% de los casos (P-ANCA) → mayor riesgo de desarrollar glomerulonefritis, hemorragia alveolar y enfermedad neurológica
 - Pacientes con ANCA negativos -> más probabilidades de presentar afectación cardíaca

Wegener: Hallazgos más característicos







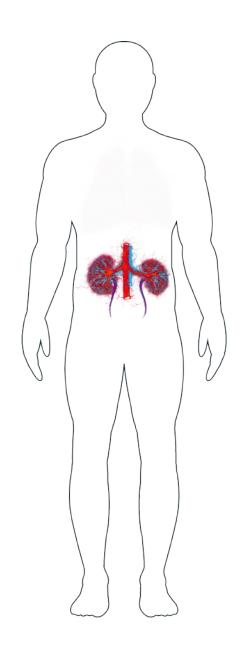
- Mayor incidencia en hombres de 60-70 años. En mujeres, la edad de inicio es más temprana.
 - Representa el 50% de todas las vasculitis ANCA +.
 - Se asocia en el 90% de los casos con C-ANCA
- Inflamación granulomatosa y no granulomatosa extravascular (reacción de hipersensibilidad retardada)

Vasculitis limitada al riñón

• Glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria con poco o ningún depósito inmune

• ANCA + \rightarrow predominio de P-ANCA (75-80%).

- Forman parte del espectro de la granulomatosis de Wegener y la PAM:
 - Los hallazgos histopatológicos en el riñón son indistinguibles
 - Algunos pacientes presentan manifestaciones extrarrenales de estas 2 entidades.



Diagnóstico

Son inespecíficas pero reflejan inflamación sistémica junto a signos de disfunción de órganos diana.

Pruebas de laboratorio

Síntomas generales y manifestaciones más específicas de afectación orgánica.

Diagnóstico diferencial con procesos: infecciosos, autoinmunes o neoplásicos Datos clínicos

Histología

Una biopsia negativa no excluye una vasculitis dado que las lesiones pueden ser segmentarias

Tabla 10. Criterios diagnósticos de la ACR para la GW (GPA)

Criterio	Definición	
Inflamación oral o nasal	Aparición de aftas orales dolorosas o no y por la presencia de secreción nasal purulenta o hemática	
Alteraciones radiológicas torácicas	Presencia de nódulos, infiltrados fijos o cavitación	
Alteraciones en el sedimento urinario	Presencia de microhematuria (> de 5 hematíes por campo) o de cilindros hemáticos	
Inflamación granulomatosa en la biopsia	Presencia de inflamación granulomatosa vascular o extravascular (arterias o arteriolas)	

La presencia de 2 o más criterios de clasificación tiene una sensibilidad del 88,2% y una especificidad del 92%

Tabla 11. Criterios diagnósticos de la ACR para el SCS (GEPA)

Debe haber 4 o más para clasificarlo, siendo la sensibilidad del 85% y la especificidad del 99,7%

Criterio	Definición
Asma	Historia de sibilancias o de estertores de tono alto en la espiración
Eosinofilia	Presencia de >10% de eosinófilos en el recuento leucocitario
Mono o polineuropatía	Presencia de mononeuritis, mononeuritis múltiple o polineuritis atribuible a la vasculitis sistémica
Infiltrados pulmonares no fijos	Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios en la radiografía de tórax (no se incluyen como criterio los infiltrados fijos), atribuibles a la vasculitis
Alteraciones en los senos paranasales	Historia de dolor sinusal agudo o crónico o presencia de alteraciones radiológicas en los senos paranasales
Eosinófilos extravasculares	Biopsia de arteria, arteriola o vénula, con acúmulos de eosinófilos en áreas extravasculares

Tratamiento

- Las vasculitis ANCA + sin tratamiento tienen una importante morbimortalidad.
- Los determinantes más importantes para la elección del tratamiento son:
 - La extensión.
 - La gravedad.
 - La rapidez de progresión de la afectación visceral.
- El tratamiento ideal es aquel con altas tasas de remisión y poca toxicidad.



Tratamiento de inducción en las formas graves









One 500 mg vial

So mt. vial (10 mg/mt.)

Rituximab
RITUXAN

Solid Rituximab
RITUXAN

Rituximab
RITUXAN

Rituximab
RITUXAN

Solid Rituximab
RITUXIMA

Solid Rituxi

- Dosis inicial 1 mg/kg/día, con disminución progresiva a 10-15 mg/día a los 3 meses o al lograr la remisión, y posteriormente a 5 mg/día a los 6 meses.
- Pulsos intravenosos de metilprednisolona x 3 días inicialmente en formas graves para conseguir un control más rápido de la enfermedad.
- Efectos 2º: HTA, hiperglucemia, obesidad, osteoporosis, cataratas.

- Ajustar por función renal, edad y peso
- Preferible en Churg-Strauss con afectación renal o cardiaca
- Efectos 2º son acumulativos:
 - Corto plazo: cistitis hemorrágica, leucopenia y sepsis
 - Largo plazo: cáncer vesical, Sd linfoproliferativo, mielodisplasia e infertilidad

- Anticuerpo monoclonal anti-CD20
- Menor toxicidad
- Efectos 2º:

 Hipogammaglobulinemia
 mas riesgo de
 infecciones)

Tratamiento de inducción en las formas no graves











- Contraindicado en insuficiencia renal significativa
- Efectos 2º: mucositis, neumonitis, mielotoxicidad y hepatotoxicidad.
- Administrar suplementos de ácido fólico
- Puede administrarse por vía subcutánea si no se tolera por vía oral ó para conseguir una respuesta más rápida.

- Se asocia a una mayor tasa de recidivas, especialmente en pacientes con C-ANCA
- Alternativa a la Ciclofosfamida como terapia de inducción en pacientes con menor riesgo de recaída (PAM)
- Pocos efectos 2º.

Tratamiento de mantenimiento: Objetivo prevenir recaídas





1 de los siguientes









GPA y PAM

A DOSIS BAJAS

No hay consenso en la duración del tratamiento.

Recomiendan mantenerlo mínimo
12 meses y entre 18 y 24 meses en
total, excepto en pacientes con
muchas recidivas (mantener
durante un periodo más
prolongado)

Durante 18- 24 meses, y en pacientes con C-ANCA (mayor riesgo de recaídas) durante al menos 36 meses y hasta 5 años.

... Asociar al tratamiento...







Los bifosfonatos están contraindicados en insuficiencia renal grave

Tratamiento de las recaídas

- Hasta el 50 % de los pacientes recaen en los 5 primeros años tras el diagnóstico.
- Las tasas de recaída son más altas en:
 - Pacientes con Wegener
 - Pacientes con C-ANCA
 - Pacientes con ANCA persistentemente positivos una vez alcanzada la remisión
 - Pacientes en los que los ANCA aparecen de nuevo.
- Recaídas menores: Intensificación del tratamiento inmunosupresor y/o aumento de la dosis de corticoides.
- <u>Recaídas mayores:</u> Introducción de uno o varios agentes adicionales al tratamiento (corticoides intravenosos, Ciclofosfamida, <u>Rituximab</u>, inmunoglobulinas) para conseguir el control de la enfermedad.
- En Churg-Strauss: inmunosupresores +/- corticoides asociado a agentes biológicos (Omalizumab y Mepolizumab)



Tratamiento de los casos refractarios

- Enfermedad refractaria: aquella que no responde al tratamiento de inducción convencional ó que no responde al tratamiento de mantenimiento estándar.
- Recomendación inicial: cambiar el tratamiento con Ciclofosfamida por Rituximab o Rituximab por Ciclofosfamida.
- Tratamiento coadyuvante con inmunoglobulinas IV.
- En pacientes con Churg-Strauss: administración de Rituximab + Mepolizumab ó Omalizumab.



Nuevas terapias con el objetivo de disminuir la dosis y duración del tratamiento corticoideo



 Posible alternativa a Rituximab en pacientes con intolerancia al mismo



- Anticuerpo monoclonal anti-IL-6
- Buenos
 resultados en una
 pequeña serie de
 pacientes con
 PAM



Avacopan (CCX168)
ADVOCATE Clinical Trial
in ANCA Vasculitis

- CTLA4-Ig
- Estudio piloto:
 eficacia para reducir
 las recaídas en
 pacientes con formas
 no graves de
 Wegener.

 Inhibidor selectivo del receptor del C5a

Monitorización

- Valoración clínica estructurada utilizando distintos índices de actividad y/o pronostico de la enfermedad (BVAS, FFS), o de daño residual (VDI).
- Seguimiento mensual durante la etapa de inducción, y posteriormente cada 3 meses los primeros 6 meses y después en función de la evolución cada 4-6 meses.
- En cada control debe realizarse analítica con: hemograma completo, función renal, hepática, determinación de RFA y ANCA (su determinación seriada durante el seguimiento es controvertida)
- Pacientes tratados con Rituximab: determinar niveles séricos de gammaglobulinas antes de cada ciclo de tratamiento.
- Vacunación para neumococo y virus influenza a todos los pacientes.



Pronóstico

 La supervivencia ha aumentado en los últimos años, especialmente para el Wegener, pero las recaídas y las lesiones orgánicas residuales aun son frecuentes.

- Factores que indican un peor pronóstico:
 - La edad



 La existencia de daño orgánico permanente en el momento del diagnóstico.



Bibliografía



- Máster GEAS-SEMI-UB en enfermedades autoinmunes sistémicas
- ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. Duvuru Geetha and J. Ashley Jefferson

