



VASCULITIS PRIMARIAS

CURSO UNIVERSITARIO DE MEDICINA INTERNA – CLÍNICA MÉDICA

DRA. VIVIANA FALASCO FELLOW ACP

PROF. ADJUNTA MEDICINA INTERNA UBA. PROF. TITULAR MEDICINA INTERNA FAVALORO

EX PRESIDENTE SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA DE BUENOS AIRES SMIBA

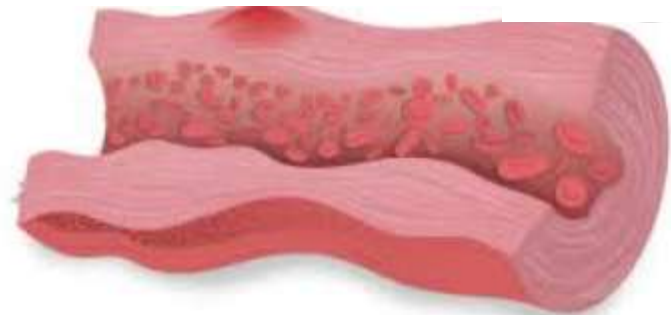
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA

JEFE SERVICIO CLÍNICA MÉDICA HIGA PEDRO FIORITO

QUE ES UNA VASCULITIS

DEFINICIÓN

- Grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por inflamación de la pared de los vasos sanguíneos
- Compromete vasos de diferente calibre, uno o varios órganos
- Produce estrechamientos, aneurismas ,trombosis y/o ruptura. Daño isquémico en los tejidos irrigados
- Clínica variable



EPIDEMIOLOGÍA



Un estudio realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires mostró que su incidencia es de 8.6 casos de ACG cada 100.000 hab mayores de 50 años

- **Incidencia:**

- global
 - Vasculitis Sistémicas reumatoidea $43 / 10^6$
 - Granulomatosis poliangéitica $12,5 / 10^6$
 - Poliangitis Microscópica $8,5 / 10^6$
 - PAN $2,4 / 10^6$

- **Edad** 50 años (16-82) **Relación hombre: mujer** 1,3:1

PATOGENIA MECANISMO INMUNE

Tipo I :Alérgica o anafiláctica

- ↑ de IgE sérico y tisular. Infiltración eosinófilos
- vasculitis alérgica, CH-S

Tipo II: Citotóxica Mediada por AC

- ANCA : granulomatosis poliangéitica ,poliangéitis microscópica.
- Ac anti-células endoteliales (AECA) Enfermedad de Behçet , Kawasaki
- Ac anti membrana basal : Goodpasture.

Tipo III: Mediado por Inmunocomplejos

- Con activación del C. Quimiotaxis de PMN vasculitis leucocitoclástica cutánea,
- Vasculitis IG A y la PAN

Tipo IV: Mediada por Linf T- Granulomas

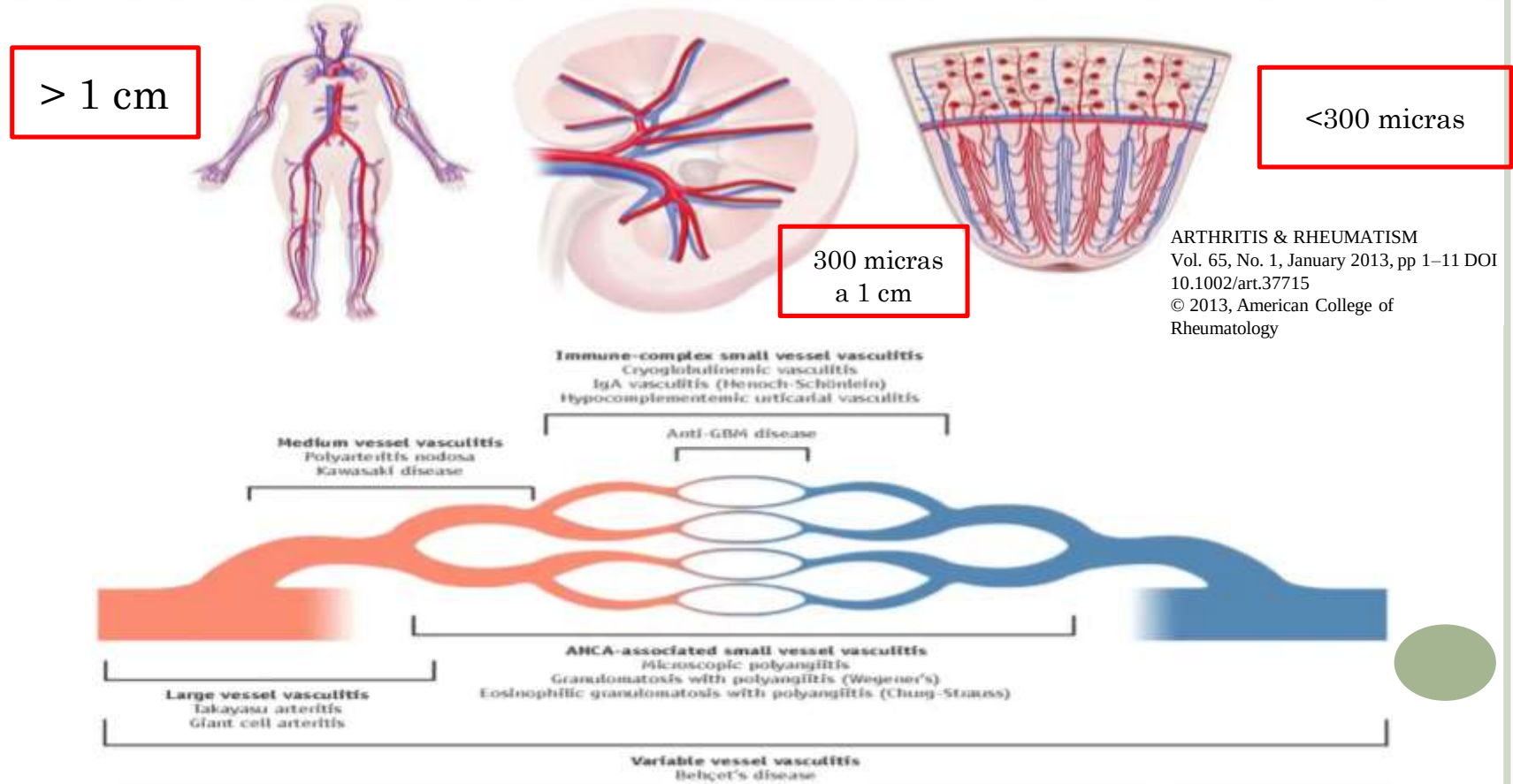
Linfocitos T (Th1) con producción de IFN γ acumulación de macrófagos formación de granuloma (ACG - AT)

Patogenia de mecanismo no inmune

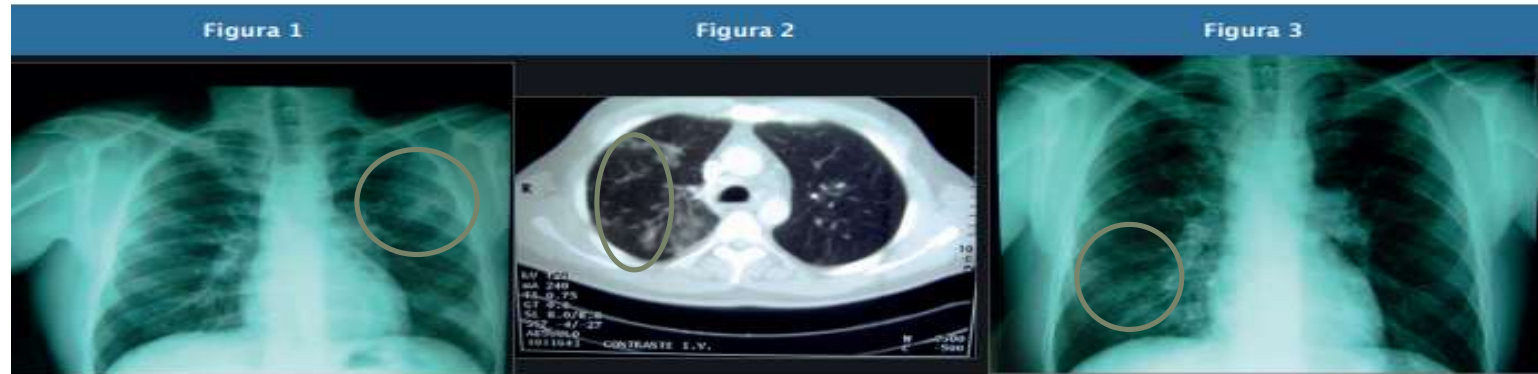
Infiltración de la pared de los vasos por microorganismos

Invasión directa de la pared del vaso por células neoplásicas

Clasificación 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides



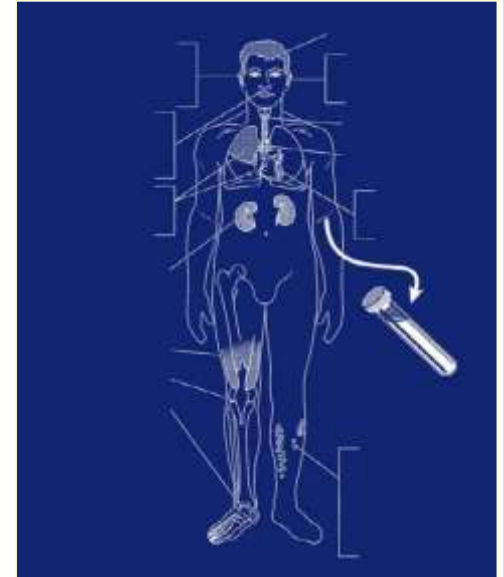
- Caso Clínico:
Mujer de 37 años con antecedentes personales de ser ex fumadora de 20 cig al día desde hace 5 años, rinitis con pólipos nasales y en estudio por una parálisis del ciático poplíteo externo derecho Usted nota parálisis radial izquierda leve
- Acude a consultorio por presentar un cuadro febril de 38 °C de 3 semanas de evolución, junto con dolor pleurítico en el costado izquierdo, astenia, tos y expectoración mucosa de 1 mes de evolución. En la exploración física se encuentran roncus en la base izquierda y sibilancias generalizadas. En el laboratorio: hemograma : Hb 12,3 g/dl, GB: 11400 mm³, N: 4900 , L: 3280,B: 180,M: 600, E: 1.520 mm³. Trae Rx de tórax realizada hace 7 días atrás. (Fig 1) En la guardia se realizan Rx y TAC de tórax(fig 2 y 3)



SÍNTOMAS FUERTEMENTE SUGESTIVOS DE VASCULITIS

Enfermedad multisistémica .Fiebre de origen desconocido

- **MONONEURITIS MÚLTIPLE- Pares craneanos**
- **PÚRPURA PALPABLE**
- **COMPROMISO DE ORGANOS ESPECIALMENTE PULMÓN -RIÑÓN**



COMPROMISO NEUROLÓGICO

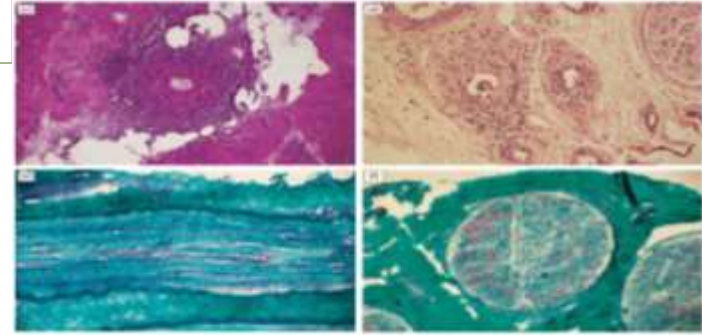
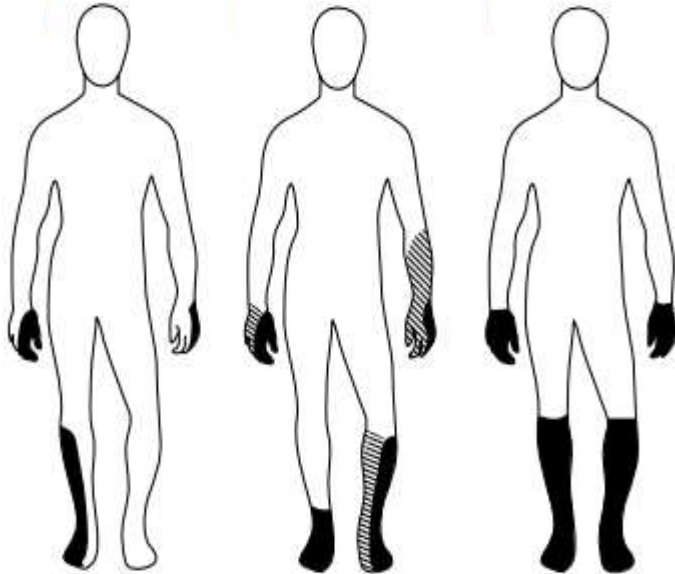


Fig. 10.4 (a) Eosinophilic infiltration of mononuclear inflammatory cells. Type II vasculitis (the small vessels in the peripheral space). There is a perivascular cuffing of inflammatory cells in the vessel lumen. (b) Neutrophilic infiltration. Type I vasculitis (the small vessels in the peripheral space). There is a perivascular cuffing of inflammatory cells and fibrin deposition in the vessel lumen. (c) Mixed infiltration. Type III vasculitis (the small vessels in the peripheral space). There is a perivascular cuffing of inflammatory cells and fibrin deposition in the vessel lumen. (d) Eosinophilic infiltration. Type IV vasculitis (the small vessels in the peripheral space). There is a perivascular cuffing of inflammatory cells and fibrin deposition in the vessel lumen.

Vasculitic (%)	Prevalence of diseases	Frequency of neuropathy
Primary vasculitic disease		
Polyarteritis nodosa	Rare	50–70
Churg–Strauss syndrome ^a	Rare	64
Wegener's granulomatosis ^b	Rare	25
Giant cell vasculitis	Common in elderly	3–14
Microscopic polyangiitis	Rare	7
ANCA-associated vasculitis	Rare	8
Rheumatoid diseases		
Rheumatoid arthritis	Common	10
Systemic lupus erythematosus	Common	2–18
Sjögren's syndrome	Common	9
Progressive systemic sclerosis	Uncommon	1.5
Behçet's syndrome	Rare	5
Hypereosinophilic syndrome	Rare	14
Hypersensitivity vasculitis	Common	10
Other conditions with vasculitis		
Cryoglobulinaemia	Rare	50
Malignancy	Common	Rare
HIV infection	Variable	2
Lyme disease	Variable	<1

^a Churg–Strauss syndrome: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA).

^b Wegener's granulomatosis: granulomatosis with polyangiitis (GPA).

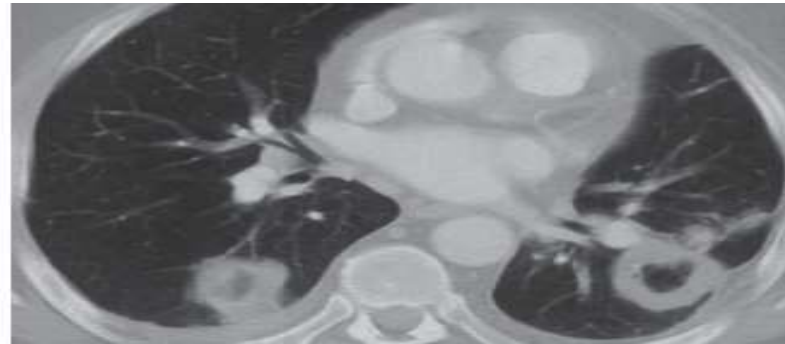
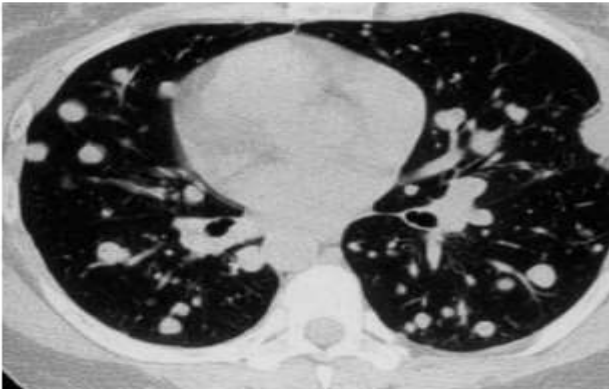
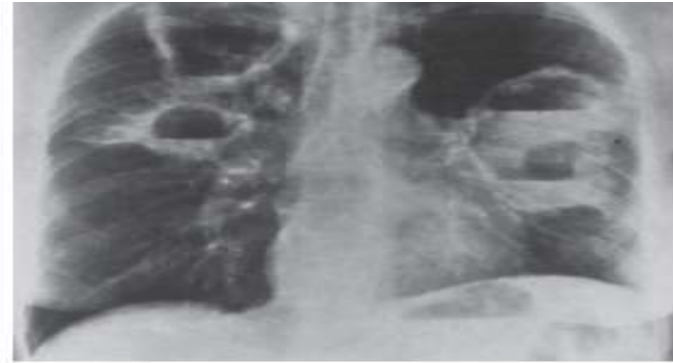
VASCULITIS CUTÁNEA



COMO SOSPECHAR UNA VASCULITIS EN AUSENCIA DE LAS MANIFESTACIONES MENCIONADAS

- **Afección multisistémica**
- **Hipertensión arterial de inicio brusco o reciente**
- **Infiltrados pulmonares , nódulos con tendencia a cavitación central**
- **Cefalea y/o pérdida de la visión, uveítis**
- **Episodios de isquemia o infarto en personas jóvenes: IAM, ACV**

COMPROMISO PULMONAR



Granulomatosis con poliangeitis

COMPROMISO OCULAR

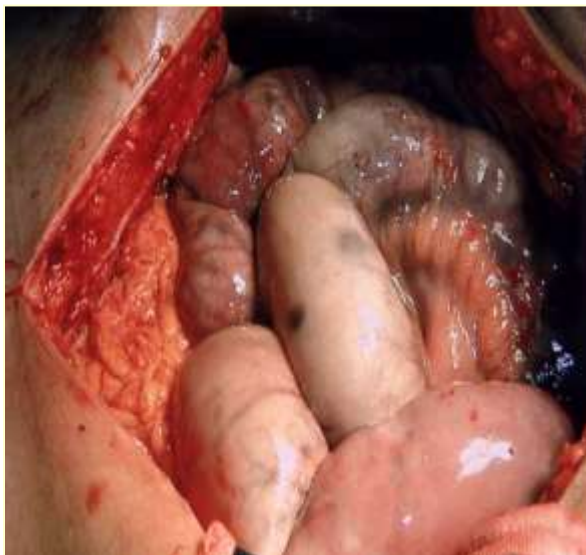


Vasculitis retiniana con hemorragia

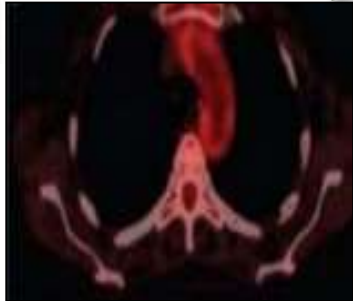
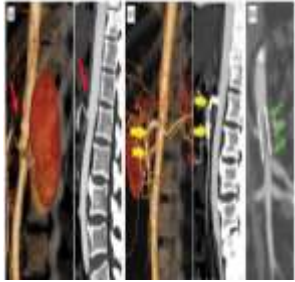
Uveítis



COMPROMISO GASTROINTESTINAL

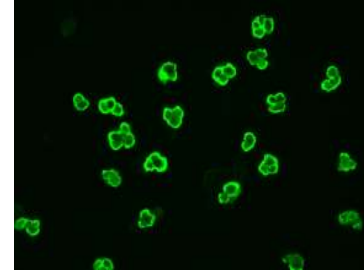


CAMBIOS EN VASCULITIS



Nuevas técnicas
de imágenes

Incorporación
de ANCA
Cambios de
criterios de
clasificación



Visión de
tratamiento
diferente y
nuevas drogas

CAMBIOS
EN LA
VISION
VASCULITIS



TRATAMIENTO VASCULITIS



CORTICOIDES

Piedra angular

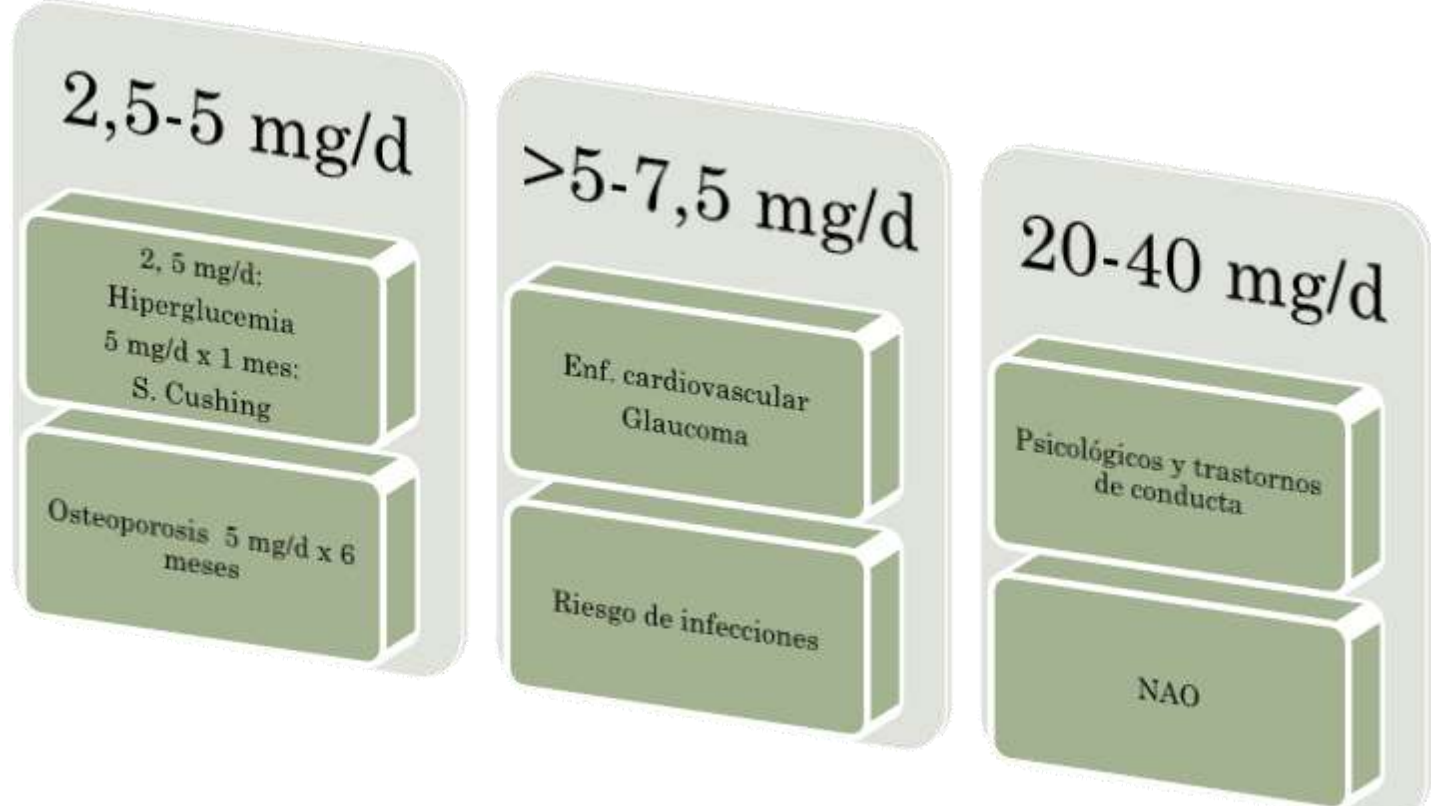
Iniciales

Disminuir precozmente



EFECTOS ADVERSOS DE CORTICOIDES

DOSIS Y TIEMPO DEPENDIENTE



El uso de glucocorticoides se asoció a un 68% de incremento de riesgo de IM. Mediante un modelo multivariado se determinó que la dosis administrada de glucocorticoides incrementa el riesgo un 24% por cada 5mg de PDN/día, 29% por cada año y 10% por cada gramo acumulado por año

Rheumatol Oxf Engl. 2013; 52 (1): 68-75

UTILIDAD DEL BVAS

Definir estadios evolutivos de la vasculitis

Remisión:	ausencia completa de actividad = BVAS 0
Respuesta:	descenso del BVAS >50% y ausencia de nuevas manifestaciones
Refractario:	BVAS igual o mayor tras 4 semanas de tratamiento estándar, o falta respuesta, descenso del BVAS <50% tras 6 semanas de tratamiento, o cronicidad, BVAS con ≥ 1 ítem mayor o ≥ 3 menores tras ≥ 12 sem de tto.
Baja actividad:	Persistencia de síntomas menores que responden a dosis bajas de CS.
Recidiva:	Reaparición o nuevo síntoma atribuible a la vasculitis (mayor o menor)

Determinar la eficacia del tratamiento durante evolución

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID: _____ Date of birth: _____ Total score: _____

Assessor: _____ Date of assessment: _____

Tick an item **only** if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.

If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the **PERSISTENT** box at the bottom right corner

Is this the patient's first assessment?		Yes ☐	No ☐	
	None	Active disease	None	Active disease
1. General	☐	☐	☐	☐
Myalgia		☐		☐
Arthralgia / arthritis		☐		☐
Fever ≥38° C		☐		☐
Weight loss ≥2 kg		☐		☐
2. Cutaneous	☐	☐	☐	☐
Infant		☐		☐
Purpura		☐		☐
Ulcer		☐		☐
Gangrene		☐		☐
Other skin vasculitis		☐		☐
3. Mucous membranes / eyes	☐	☐	☐	☐
Mouth ulcers		☐		☐
Genital ulcers		☐		☐
Adnexal inflammation		☐		☐
Significant proptosis		☐		☐
Scleritis / Episcleritis		☐		☐
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis		☐		☐
Blurred vision		☐		☐
Sudden visual loss		☐		☐
Uveitis		☐		☐
Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)		☐		☐
4. ENT	☐	☐	☐	☐
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata		☐		☐
Paranasal sinus involvement		☐		☐
Subglottic stenosis		☐		☐
Conductive hearing loss		☐		☐
Sensorineural hearing loss		☐		☐
5. Chest	☐	☐	☐	☐
Wheeze		☐		☐
Nodules or cavities		☐		☐
Pleural effusion / pleurisy		☐		☐
Infiltrate		☐		☐
Endobronchial involvement		☐		☐
Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage		☐		☐
Respiratory failure		☐		☐
6. Cardiovascular	☐	☐	☐	☐
Loss of pulses		☐		☐
Valvular heart disease		☐		☐
Pericarditis		☐		☐
Ischaemic cardiac pain		☐		☐
Cardiomyopathy		☐		☐
Congestive cardiac failure		☐		☐
7. Abdominal	☐	☐	☐	☐
Peritonitis		☐		☐
Bloody diarrhoea		☐		☐
Ischaemic abdominal pain		☐		☐
8. Renal	☐	☐	☐	☐
Hypertension		☐		☐
Proteinuria >1+		☐		☐
Haematuria ≥10 RBCs/hpf		☐		☐
Serum creatinine 125-249 µmol/L*		☐		☐
Serum creatinine 250-499 µmol/L*		☐		☐
Serum creatinine ≥500 µmol/L*		☐		☐
Rise in serum creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25%		☐		☐
*Can only be scored on the first assessment				
9. Nervous system	☐	☐	☐	☐
Headache		☐		☐
Meningitis		☐		☐
Organic confusion		☐		☐
Seizures (not hypersensitive)		☐		☐
Cerebrovascular accident		☐		☐
Spinal cord lesion		☐		☐
Cranial nerve palsy		☐		☐
Sensory peripheral neuropathy		☐		☐
Mononeuritis multiplex		☐		☐
10. Other	☐	☐	☐	☐
a.		☐		☐
b.		☐		☐
c.		☐		☐
d.		☐		☐
PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease)				☐

References:

- Version 1: Luytens, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):871-8.
 Version 2: Luytens, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 13(2): 423-46.
 Version 3: Mahrhag, C, et al. (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)." Ann Rheum Dis. 2008 Dec; 3. [Epub ahead of print]

VASCULITIS DE VASOS DE GRAN CALIBRE

FORMAN GRANULOMAS EN LA PARED DEL VASO



ARTERITIS DE TAKAYASU O ENFERMEDAD SIN PULSO

Enfermedad inflamatoria y estenosante

- Frecuencia anual 1.3 a 2.6 / millón
- Mujeres jóvenes 9/1
- Pico 2 ° década de la vida
- Etiología desconocida

Genetica HLA DR3-B52

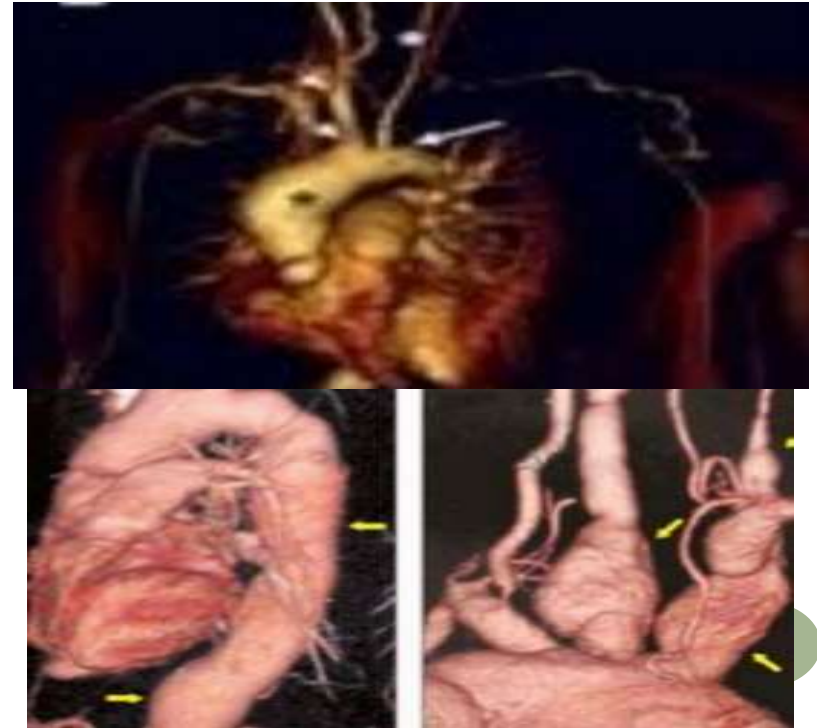
Células dendríticas inician la cascada patógena y reclutan células T y macrófagos para formar granulomas

Fibrosis intima , cicatrización en la media.

Rotura en lámina elástica



Estenosis
aneurismas



SÍNTOMAS DE AT

Etapas

Prodrómica:
Fiebre, ps de peso,
artromialgias

Inflamatoria:
angiodinia,
claudicación
miembros, ausencia
de pulsos

Fibrótica:
isquemia,
soplos, úlceras
distales

- Cefalea, mareos, vértigo postural, adormecimiento facial. AIT
- Diplopía, visión borrosa, amaurosis unilateral, retinopatía, hemorragia vítrea, atrofia óptica
- Afección cardíaca: angor, ICC, IAM, miocarditis o muerte súbita.

Tabla 1. Clasificación angiográfica de Numano

Tipo	Territorio Vascular Afectado
Tipo I	Ramas del arco aórtico
Tipo II a	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas
Tipo II b	Lesiones de II a + compromiso de la aorta torácica descendente
Tipo III	Aorta torácica descendente, aorta abdominal y arterias renales
Tipo IV	Aorta abdominal, arterias renales o ambas
Tipo V	lesiones del tipo II b + IV (aorta ascendente, arco de la aorta y sus ramas, aorta descendente, abdominal y/o arterias renales)

CLASIFICACIÓN ANGIOGRÁFICA



Fuente: Morikawa K, Hata H, Yajima M, Shima M, Numano T. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan—new classification of angiographic findings. Angiology. 1997; 48:169-174

Criterios del American College of Rheumatology (ACR) 1990 de clasificación de la arteritis de Takayasu

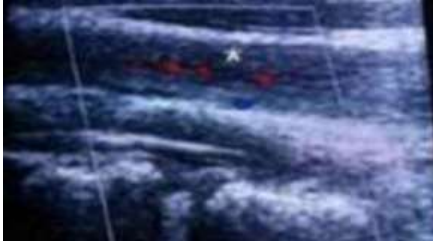
- Inicio de la enfermedad antes de los 40 años de edad
- Claudicación de miembros
- Pulso braquial disminuido
- Discrepancia en la PAD de ambos brazos > 10 mmHg
- Soplo audible en la auscultación de las arterias subclavias o de la aorta abdominal
- Anomalías de la arteriografía: estrechamiento u oclusión, habitualmente segmentario o focal, de la aorta, sus ramas principales o grandes arterias proximales de los miembros, no debidos a aterosclerosis, displasia fibromuscular ni causas similares

Es preciso cumplir al menos 3 de los 6 criterios (sensibilidad y especificidad > 90%)

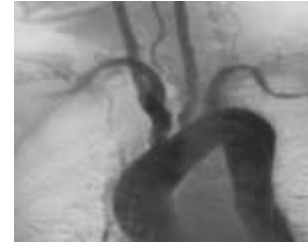
PAD: presión arterial diastólica.

DIAGNOSTICO POR IMÁGENES

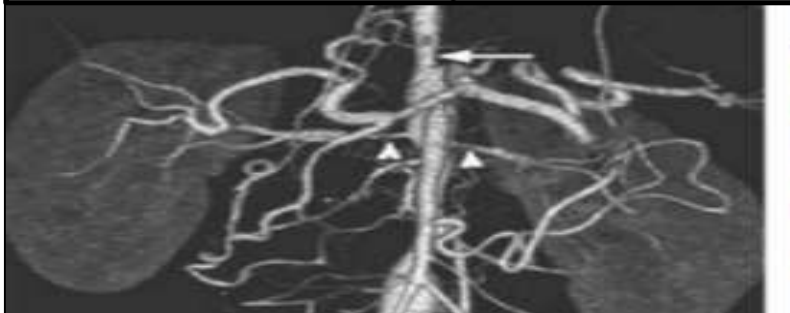
ECO DOPPLER



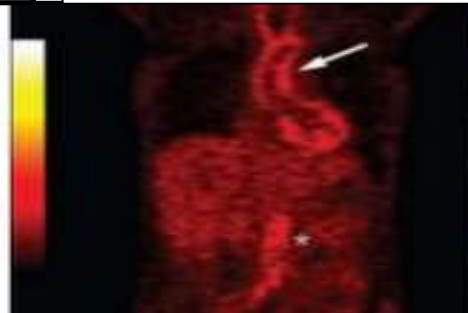
Angiografía digital
Gold estandar Diagnóstico



Angio RMN./TC
Evaluar grosor pared
trombos murales y aneurismas



A. Cabrera, A.L. Caicedo, A. Elena, M^oP. Garrastachu, F. Cañete, R. Ramírez
¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis of Takayasu's arteritis and the assessment of response to therapy
Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition), Volume 33, Issue 5, September–October 2014, Pages 302–305



PET Captación de ¹⁸fluorodesoxiglucosa



LARGE VESSEL VASCULITIS CLASSIFICATION: DRAFT CRITERIA DC ATK

≤60 años

Evidencia de vasculitis en imágenes

Criteria: ≥ 5 puntos

Caracteres Clínicos

Sexo femenino	+1
Angina o dolor isquémico cardiaco	+2
Claudicación de MS o MI	+2

Hallazgos examen vascular

Soplo arterial	+2
Disminución de pulso en MS	+2
Dism de pulso carotideo o sensibilidad	+2
Diferencia de TA ≥20 mmHg en brazos	+2

Hallazgos Angiografía y ecografía
Número de arterias afectadas
(seleccionar 1)

Una arteria +1

Dos arterias +2

Tres o mas arterias +3

Compromiso vasculitis de ramas
pareadas simétricas +1

Compromiso abdominal aórtico renal
o mesentérico +3

Sensibilidad del 94 % y una especificidad del 99 %

Merkel PA, Unizony S, Ponte C, Grayson PC, Suppiah P. ACR: Criterios de clasificación actualizados para vasculitis de grandes vasos. Presentado en: Reunión Anual ACR/ARHP 2018; 19-24 de octubre de 2018; Chicago, IL. Sesión 5T116.

○ Tratamiento vasculitis ATk



TRATAMIENTO DE LA ARTERITIS DE TAKAYASU

- Los GC (PDN 1 mg/kg) constituyen la piedra angular del tratamiento
- 50 % pacientes requiere un inmunosupresor asociado (MTX, AZA, MMF) porque no se consigue la remisión con GC solos o por recidivas al reducir la dosis
- La combinación GC + IS controla la enfermedad en el 80% de los pacientes
- El 20% restante nunca consigue la remisión completa y se produce un daño estructural progresivo a pesar del tratamiento
- Administrar terapias biológicas en los casos refractarios



Terapia DMARDs en TAKAYASU

Meta-análisis de Terapias con DMARDs

- Remisión 60% con GC + DMARDs o DMARDb  **NS**
- Reducción significativa de dosis GC con ambos  **NS**
- Tasa recidiva agregada con DMARDs (54%) > DMARDb (31%)
 - NS, pero pacientes + refractarios con DMARDb
- **Tasas de remisión**  **NS**
 - NS entre DMARDs ni entre DMARDb
 - > Supervivencia a 3 años libre de recidiva para DMARDb (TCZ o aTNF) versus DMARDs (MTX): 91% vs 59%, $p=0,0025$
- Progresión angiográfica 20% con ambos



TRATAMIENTO BIOLÓGICO DE LA ATK

ANTI TNF

Terapia biológica más empleada.

Más evidencia con Infliximab 90%

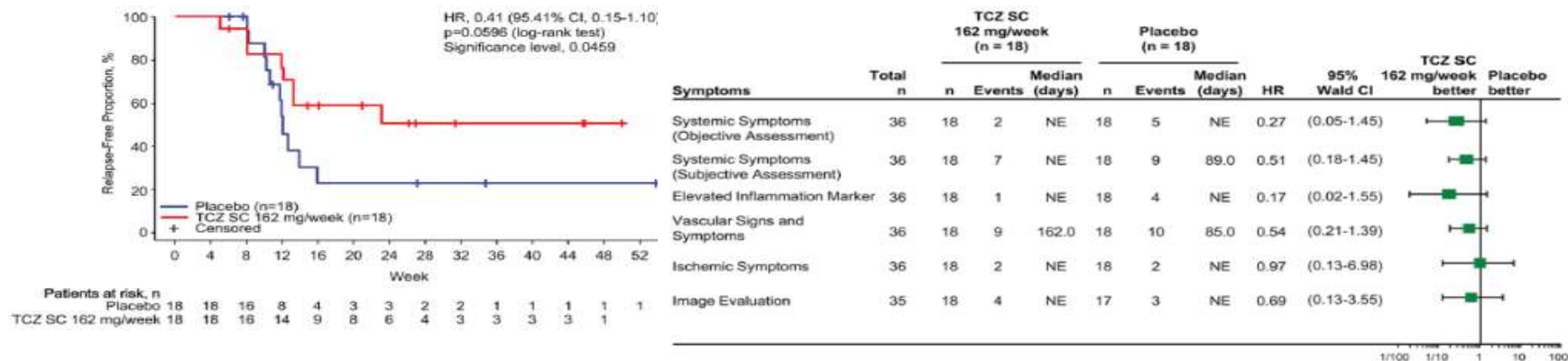
La evidencia proviene de 1 estudio abierto (NE 2b) y serie de casos

La administración de anti-TNF en combinación con GC y DMARDs consigue tasas de remisiones parciales o completas del 87 al 90% con ahorro significativo de GC y perfil de seguridad aceptable

- En el 71% de los pacientes, IFX se administró a dosis ≥ 5 mg/kg para conseguir la remisión.
- En caso de falta de respuesta a un primer anti-TNF, el switching a un segundo puede ser eficaz.

Ensayo TAKT – Tocilizumab

- Aleatorizado, DC, PBO controlado en Takayasu refractario (n=36)
- TCZ 162 mg/sem sc vs PBO (52 semanas) OP: Tiempo hasta la recidiva;
- OS: Tiempo hasta la recidiva por síntomas



- Extensión abierta a 96 semanas (28 pacientes)
- TCZ 162 mg/sem sc (28/36 pacientes) + GC a criterio del investigador

1. Dosis de prednisona: el 46.4% redujeron dosis a < 0.1 mg/kg/d

2. Pruebas de imagen: Mejoría en 17.9% y estables en 67.9%

3. Mejoría en calidad de vida

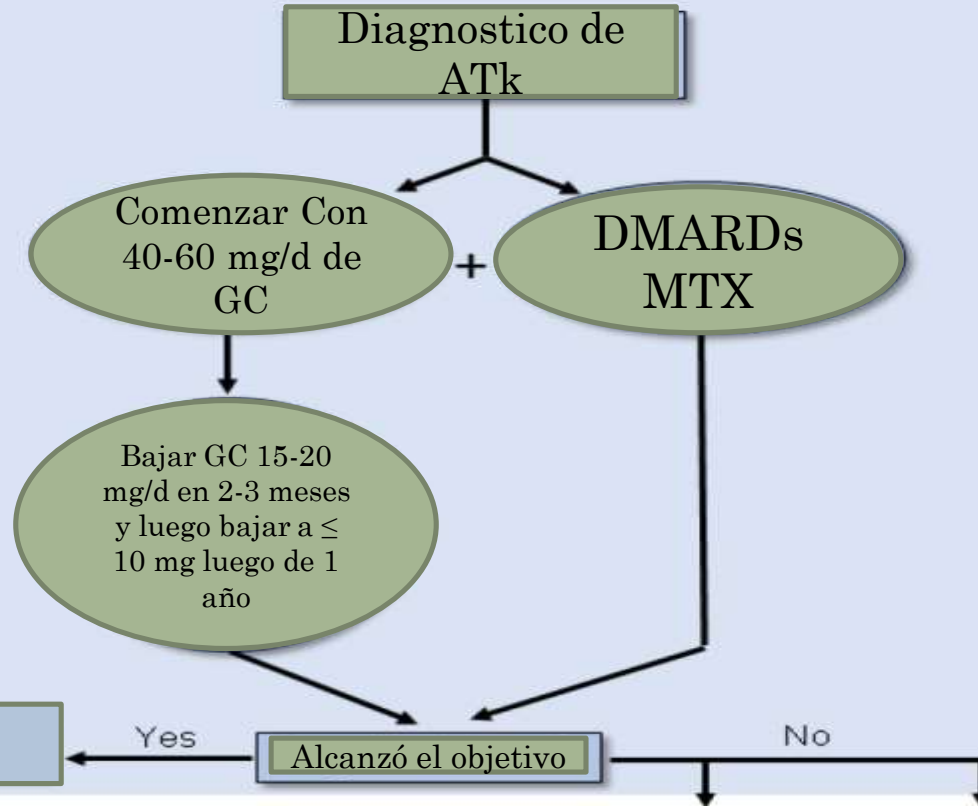
Tendencia favorable a TCZ en el tiempo hasta recidiva: HR 0,41, p=0,0596
NO Eventos Adversos inesperados

2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis

TAKAYASU

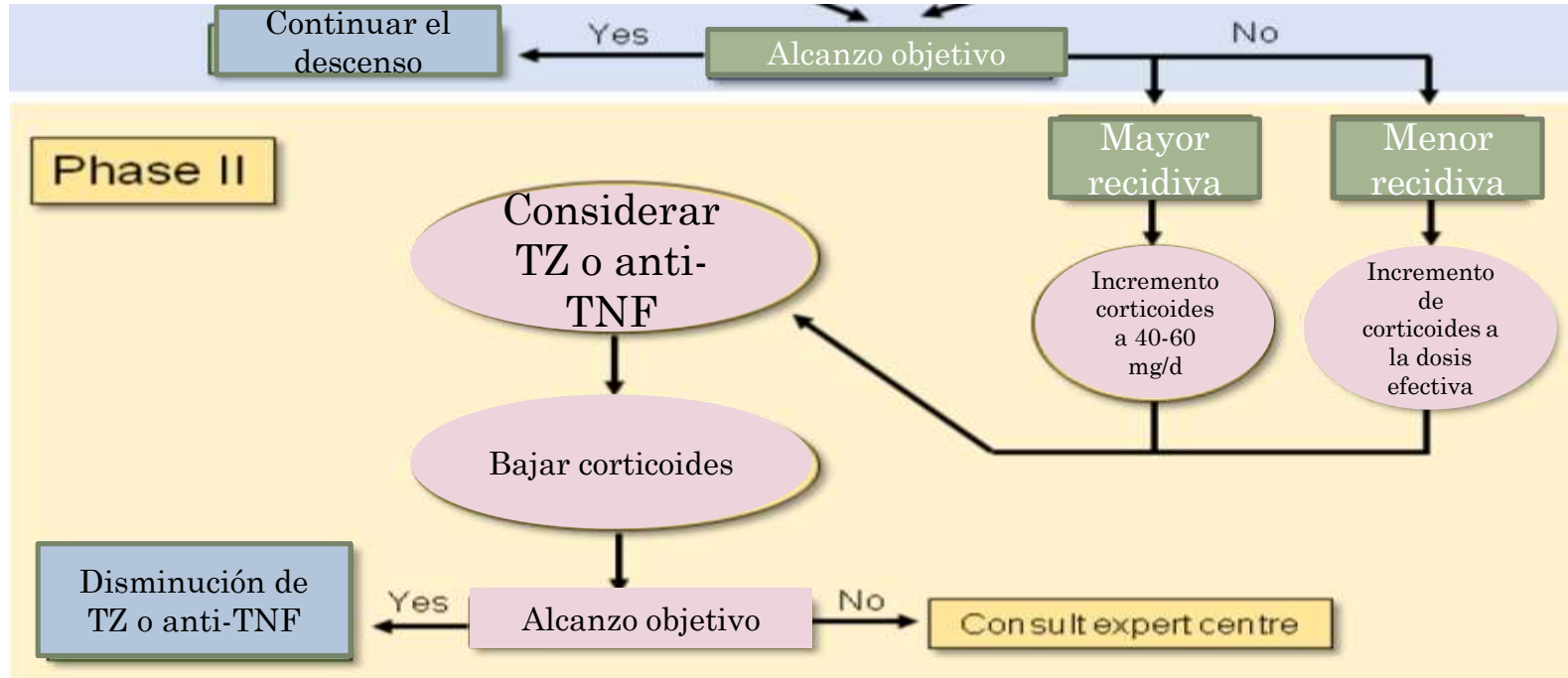
Hellmich B, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:19–30.

Phase I



2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis

TAKAYASU



CASO CLÍNICO



- Mujer de 62 años .Antecedentes: Osteoartritis. Refiere episodio de pérdida de la agudeza visual en OD y cuadro pseudogripal con tos hace 20 días

- **Motivo de consulta**
- Cefalea hemicraneana derecha
- Dolor y debilidad miembros superiores e inferiores en forma simétrica rigidez matinal de mas de 45 minutos y tumefacción de manos



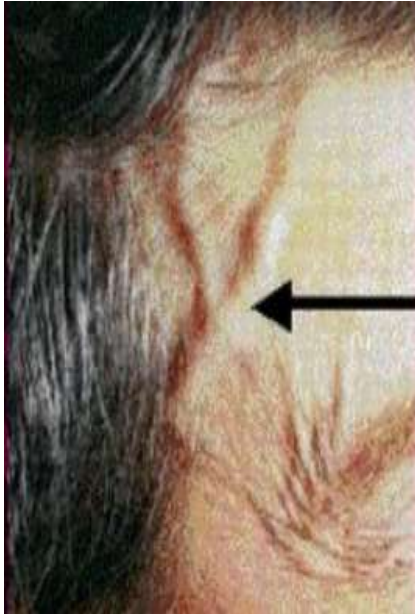
- **Ex. Físico:**
- TA 145/90 mmHg .
- Dolor a la palpación de la región cervical , músculo trapecio, y calota por encima de la oreja derecha . Limitación y dolor en movimiento de cadera
- Rx hombro signos de artrosis y osteopenia.



- **Laboratorio:**
Eritro 80 mm en 1 hora , PCR: 12,
Hb 10,4 g/dl NN,
GB : 12.000 mm³ con fórmula conservada, CPK 145 UI , FR 32 u/l. FAN patrón moteado 1/40



CASO CLÍNICO



Con diagnóstico presuntivo de ACG: por cefalea, pérdida de la agudeza visual, eritro acelerada y edad se solicita

- Eco doppler de la temporal: halo positivo
- Biopsia de la temporal:
Infiltrado inflamatorio crónico con formación de granulomas

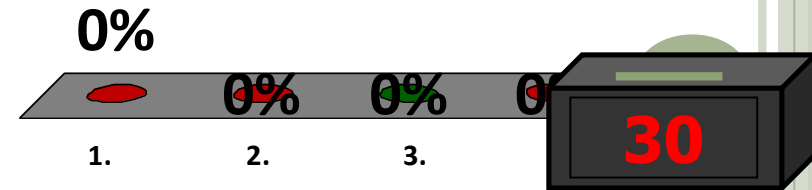
Diag: arteritis de Células gigantes



Considera que los síntomas de dolor en región de cintura escapular con rigidez matinal y edemas de manos, con FR 32 U/l, FAN 1/40, VSG de 80 mm en 1 hora son atribuibles a la asociación con :

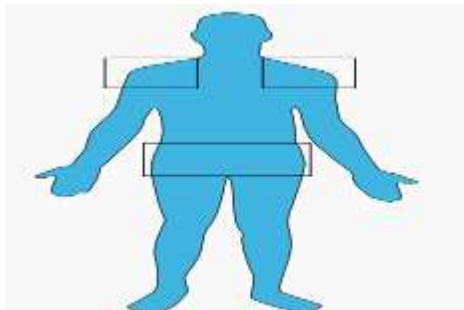
1. Artrosis cervical
2. Polimiositis
3. Polimialgia reumática
4. Artritis reumatoide

Contador
de
contestaci
ones



POLIMIALGIA REUMÁTICA

- Enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por dolor y rigidez matinal en cinturas escapular y pelviana, y cervical.
- **Se asocia en 50% en pacientes con ACG**
- Afecta mayores de 50 años (promedio 70 años)
- Prevalencia 700/100000 habitantes
- Mujeres 2-3 veces más que hombres.
- De causa desconocida .Autoinmune Factores ambientales (Mycoplasma, Parvovirus B19 ?).
- HLA DR B 1 04
- Rápida respuesta a dosis bajas de Corticoides



Criterios de clasificación ACR – EULAR para polimialgia reumática, 2012

•Criterios obligatorios:

Edad ≥50 años

Dolor en ambos hombros.

Nivel anormal de proteína C reactiva, ESR, o ambos

	Puntuación sin ecografía (0-6)	Puntuación con ecografía (0-8) **
Rigidez matutina > 45 minutos	2	2
Dolor o limitación en cadera	1	1
FR y/o anti-PCC negativo	2	2
Ausencia de otra afección articular	1	1
al menos una bursitis subdeltóidea y/o tenosinovitis bicipital y/o sinovitis glenohumeral y al menos una cadera con sinovitis y/o bursitis trocantérea	-	1
Bursitis subdeltóidea, tenosinovitis bicipital o sinovitis glenohumeral de forma bilateral	-	1

*Una puntuación de 4 o más se clasificada como PMR en el algoritmo sin ecografía y una puntuación de 5 o más en el algoritmo con ecografía.

**Criterio ecográfico opcional

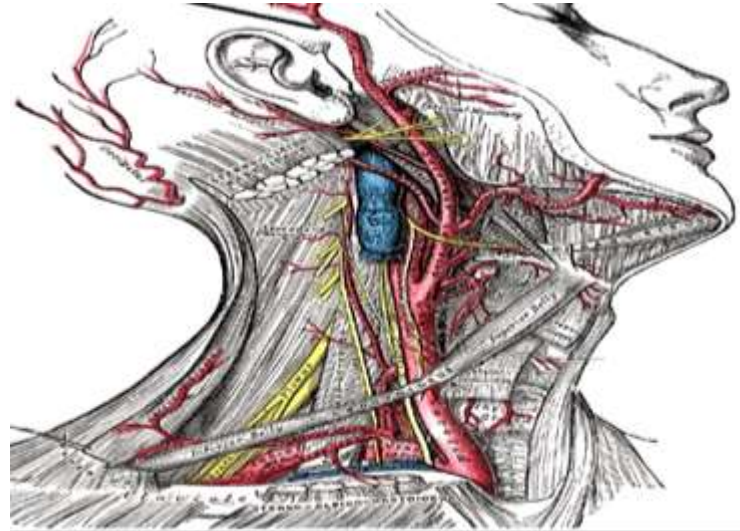
Sinovitis , bursitis y edema manos, tobillos y muñecas. síndrome de túnel carpiano (10-15%)

Limitación al movimiento que mejora al correr del día

Síntomas sistémicos: fatiga, depresión, anorexia, pérdida de peso, fiebre

VASCULITIS GRANDES VASOS

○Arteritis de células gigantes



ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES ACG

COMPROMISO DE AORTA Y SUS RAMAS, CARÓTIDA EXTERNA Y VERTEBRAL

Epidemiología

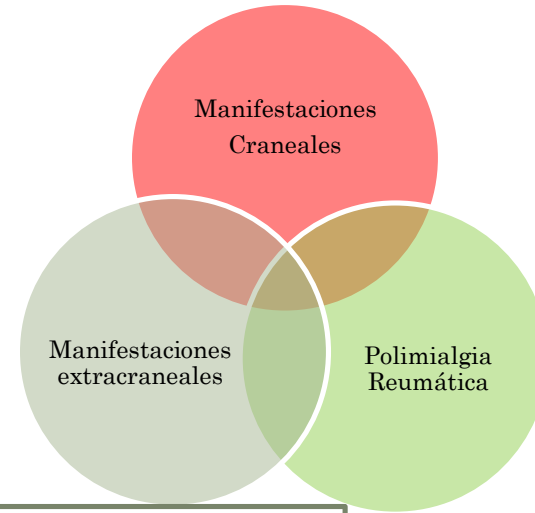
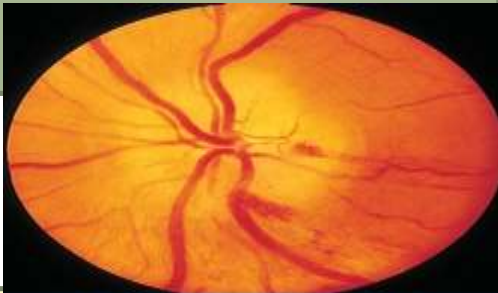
- Mayores de 50 años
- Mujeres 2:1
- Raza blanca
- Incidencia 7-33 casos/100.000 habitantes

Etiopatogenia

- Desconocida. Infecciones : Micoplasma. Parvovirus B19-Clamydia.
- Genética: HLA DR 1.HLA DR3 y 4 ,DR 57 DRB 1 04
- Las células dendríticas reclutan células T y macrófagos para formar infiltrados granulomatosos. Liberación desmedida de IL 6 e INF γ

PRESENTACIONES FENOTÍPICAS

- Manifestaciones craneales típicas
- Manifestaciones craneales típicas +PMR
- ACG oculta o enmascarada: solo manifestaciones sistémicas-FOD
- PMR con ACG silente
- Fenotipo ACG extracraneal (vasculitis grandes vasos)
- Presentaciones atípicas (formas pseudotumorales)



Dolor muscular simétrico y proximal cintura escapular o pelviana .

- Cefalea de comienzo reciente, lacerante (90%) Arteria temporal con nódulos palpables o no
- Claudicación mandibular/ lingual y músculos de la deglución (40-60%)
- Neuropatías (14%)
- Tos, disfonía (10%)

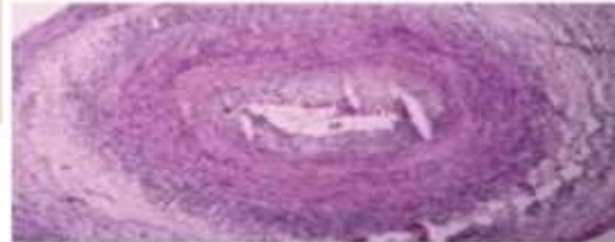


Manifestaciones oftalmológicas 25-50 % ,visión borrosa, amaurosis

DIAGNÓSTICO

- Una VSG ≥ 50 mm/h
- Anemia normocrómica
- PCR elevado.
- Perfil hepático: Fosfatasa alcalina alta 20-30%
- IgG y complemento aumentados.

BIOPSIA : GOLD ESTANDAR
infiltrado inflamatorio
granulomatoso



Biopsia de Segmento de 1,5 a 2 cm y varios cortes seriados

• Criterios Diagnósticos de ACG del ACR 1990

Edad al inicio de 50 años o mayor

Cefalea de reciente comienzo

Dolor en la zona de la arteria temporal o disminución del pulso
en la temporal

VSG ≥ 50 mm/hora

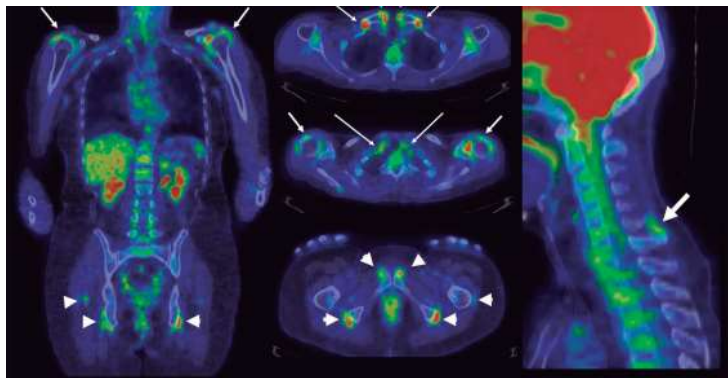
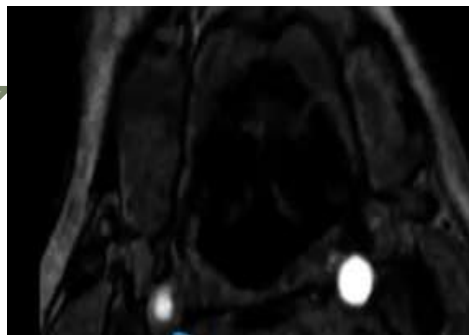
Biopsia positiva de la arteria temporal

Debe cumplir al menos 3 criterios. VSG: velocidad de sedimentación globular.

3/5 ACR

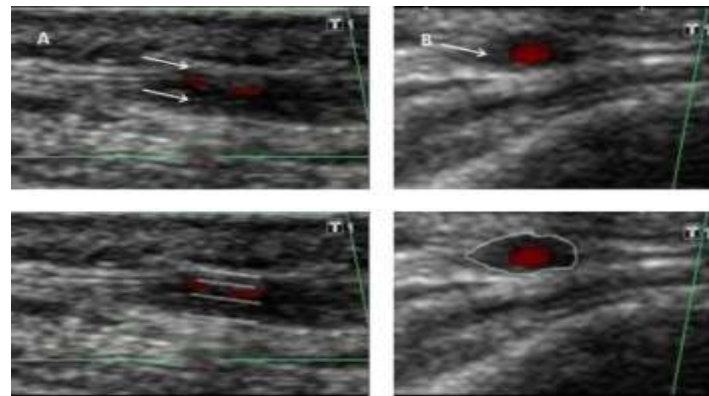
ARTERITIS CÉLULAS GIGANTES

○ TC y RM



← PET/TC PMR en ACG

Figura 4. Paciente con Polimialgia Reumática con hallazgos característicos al PET/CT: hipercaptación periarticular en hombros (uniones acromioclaviculares (flechas cortas), en relación a ligamentos costoclaviculares (flechas largas), en bursas peritrocántricas, isquiáticas y púbicas (cabeza de flechas), y en el complejo ligamentoso posterior de la columna (flecha gruesa). En la imagen de la izquierda se observa además compromiso vascular en eje subclavio-axilar a ambos lados y en aorta ascendente, compatible con asociación de PMR y ACG.



Eco doppler de la arteria temporal. Revisión 2017 por Duftner et al, mostró para el “signo del halo” una sensibilidad de 77% (IC 95%, 62%-87%) y especificidad de 96% (IC 95%, 88%-99%)

“signo del halo” :engrosamiento concéntrico e hipoeocogénico de la pared de la arteria temporal. Un espesor mayor de 0,7 mm se considera altamente predictor de ACG. Para la arteria axilar un valor mayor de 1,5 mm es diagnóstico de vasculitis

NUEVOS CRITERIOS CLASIFICACIÓN DC-VAS

Propuesta DCVAS – Nuevos Criterios Clasificación

Criterio de Inclusión

Se deben cumplir los siguientes para ser considerado para clasificación:

Diagnóstico de vasculitis

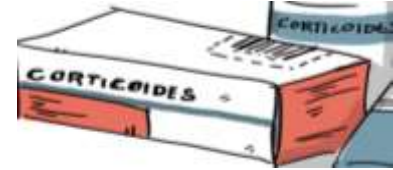
≥50 años de edad al diagnóstico

Criterio: ≥ 6 puntos alcanza umbral de clasificación

Manifestaciones Clínicas		Parámetros de Laboratorio	
Rigidez matutina en hombros o cuello	+2	VSG ≥ 50 mm/h o PCR ≥ 10 mg/L	+3
Pérdida de visión súbita	+2	Biopsia Arteria temporal (seleccionar uno)	
Claudicación mandibular o lingual	+2	Vasculitis definitiva	+5
Cefalea temporal nueva	+2	Vasculitis posible	+2
Sensibilidad en cuero cabelludo	+2	Hallazgos de imagen	
Examen Físico de la Arteria Temporal		Signo del halo en A. Temporal (US)	+5
		Afectación Axilar bilateral	+3
Pulso reducido, tipo cordón o sensible	+1	PET FDG con actividad en Aorta	+3

Grayson. “La sensibilidad fue del 87 % y la especificidad del 95 %. Superaron los criterios de 1990”.

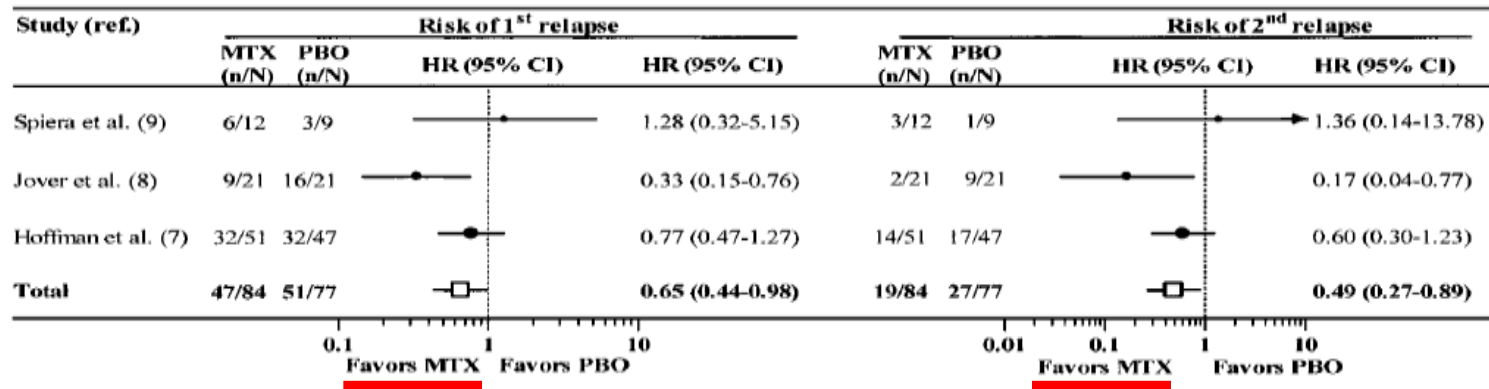
TRATAMIENTO CON CORTICOIDE ACG



- Terapia de 1ª línea. Remisión rápida y completa síntomas
- Previenen aparición de complicaciones isquémicas
- Dosis 40-60 mg/d de prednisona
- Inicio precoz (aún antes del resultado de biopsia)
- Respuesta en 48-72 horas, de lo contrario replantear el diagnóstico
- Compromiso ocular: **bolos IV** de metilprednisolona (1g x 3 d)
- Duración del tratamiento variable según la respuesta
- Asociar “**fármacos ahorradores**” de GC para reducir efectos adversos

MTX : AHORRADOR DE GC

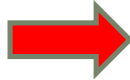
- MTX como terapia coadyuvante de GC reduce riesgo de recidiva y dosis acumulada de corticoides (NE 1 A; GR B)
- El efecto beneficioso es modesto , sin diferencias entre grupos de efectos adversos de GC
- Efecto beneficioso con Dosis $\geq$ de 10 mg/semana desde el inicio y en su mantenimiento por meses después de retirado corticoides



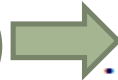
RESULTADOS CON ANTI-TNF

Tratamiento de inicio con GC

Infliximab 5
mg/kg vs
placebo
44 pacientes



Adalimumab 40
mg sc
sem0,2,4,6,8,10
vs placebo
70 pacientes



El estudio se suspendió antes de lo previsto (semana 22) ante la falta de eficacia y los efectos adversos

Previsto 54 semanas

- No se observó ningún efecto beneficioso del IFX

IFX / Placebo (semana 22)

Remisión sin recidiva: 13% / 50% ($p = 0,65$)
% pacientes con dosis > 2 mg/día: 61% / 75%
Dosis acumulada: 3,04g / 3,04g

- Infecciones: 71%

G et al. Ann Intern Med
2007

- No se observó ningún efecto beneficioso del ADA

ADA (N=34) / Placebo (semana 10)
% pacientes en remisión: 50% / 50% ($p = 0,46$)
No diferencias en dosis acumulada de PDN: 1,5g / 1,5g
% pacientes con recidivas: 50% / 50%

- Efectos adversos graves: 14.78% / 47.2%
Infecciones graves: 3 / 5 ($p = NS$)

Seror R et al ,Ann Rheum Dis 2014

Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: open-label extension phase of the Giant Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial

Prof John H Stone, MD   - Jian Han, PhD - Prof Martin Aringer, MD - Daniel Blockmans, MD - Elisabeth Brouwer, MD - Maria C Cid, MD - et al. [Show all authors](#) - [Show footnotes](#)

Published: March 19, 2021 - DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00038-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00038-2) - [Check for updates](#)

- El estudio GiACTA demostró efectividad del uso de tocilizumab en pacientes con ACG, observando que el 56 % de los pacientes tratados con tocilizumab alcanzaron una remisión de la enfermedad sin administración de corticoesteroides al cabo de un año”,



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis

John H. Stone, M.D., M.P.H., Katie Tuckwell, Ph.D., Sophie Dimonaco, M.Sc., Micki Klearman, M.D., Martin Aringer, M.D., Daniel Blockmans, M.D., Ph.D., Elisabeth Brouwer, M.D., Ph.D., Maria C. Cid, M.D., Bhaskar Dasgupta, M.B., B.S., M.D., Juergen Rech, M.D., Carlo Salvarani, M.D., Georg Schett, M.D., [et al.](#)

Article

Metrics

31 References 585 Citing Articles Letters

July 27, 2017

N Engl J Med 2017; 377:317-328

DOI: 10.1056/NEJMoa1613849

Estudio GIACTA TOCILIZUMAB

[ACG nuevas 47.7%; recaídas/corticorresistentes 52.6%]

Week 52

Week 156

SC placebo + 26-week pred taper (PBO + 26; n = 50)

SC placebo + 52-week pred taper (PBO + 52; n = 51)

TCZ 162 mg QW + 26-week pred taper (TCZ QW; n = 100)

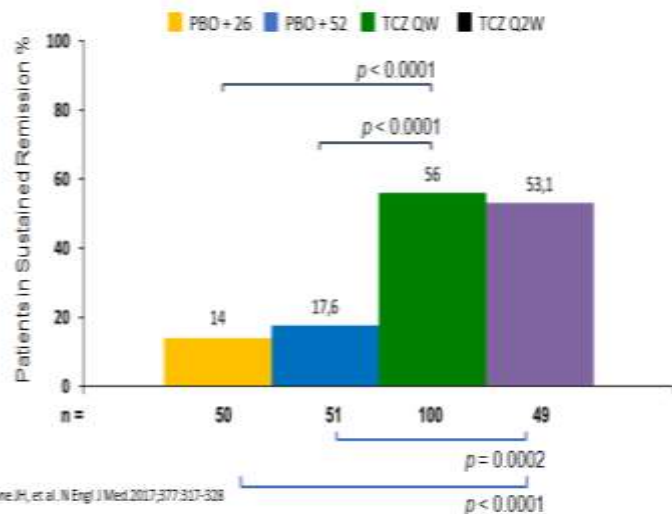
TCZ 162 mg Q2W + 26-week pred taper (TCZ Q2W; n = 49)

Open-label
TCZ if flare

Primary end point

Remisión sostenida

- Superior efficacy of TCZ + 26-week prednisone versus 26-week and 52-week prednisone alone



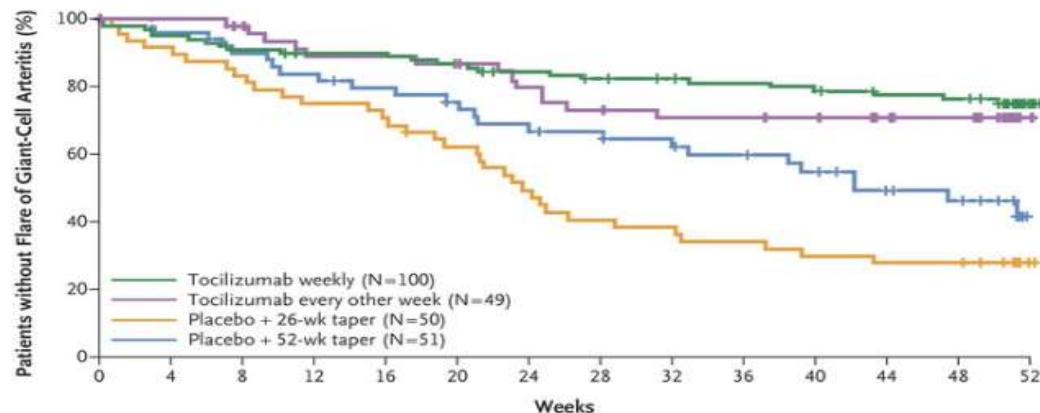


ARTÍCULO ORIGINAL

Prueba de Tocilizumab en la Arteritis de Célula Gigante

John H. Stone, MD, MPH; Katie Tuckwell, Ph.D.; Sophie Dimonaco, M.Sc.; Micki Klearman, MD; Martin Aringer, MD; Daniel Blockmans, MD, Ph.D.; Elisabeth Brouwer, MD, Ph.D.; Maria C. Cid, MD; Bhaskar Dasgupta, MB, BS, MD; Juergen Rech, MD; Carlo Salvarani, MD; Georg Schett, MD, et al.

Figura 2. Tiempo hasta el primer brote después de la remisión clínica de la arteritis de células gigantes en todos los pacientes.



No. at Risk

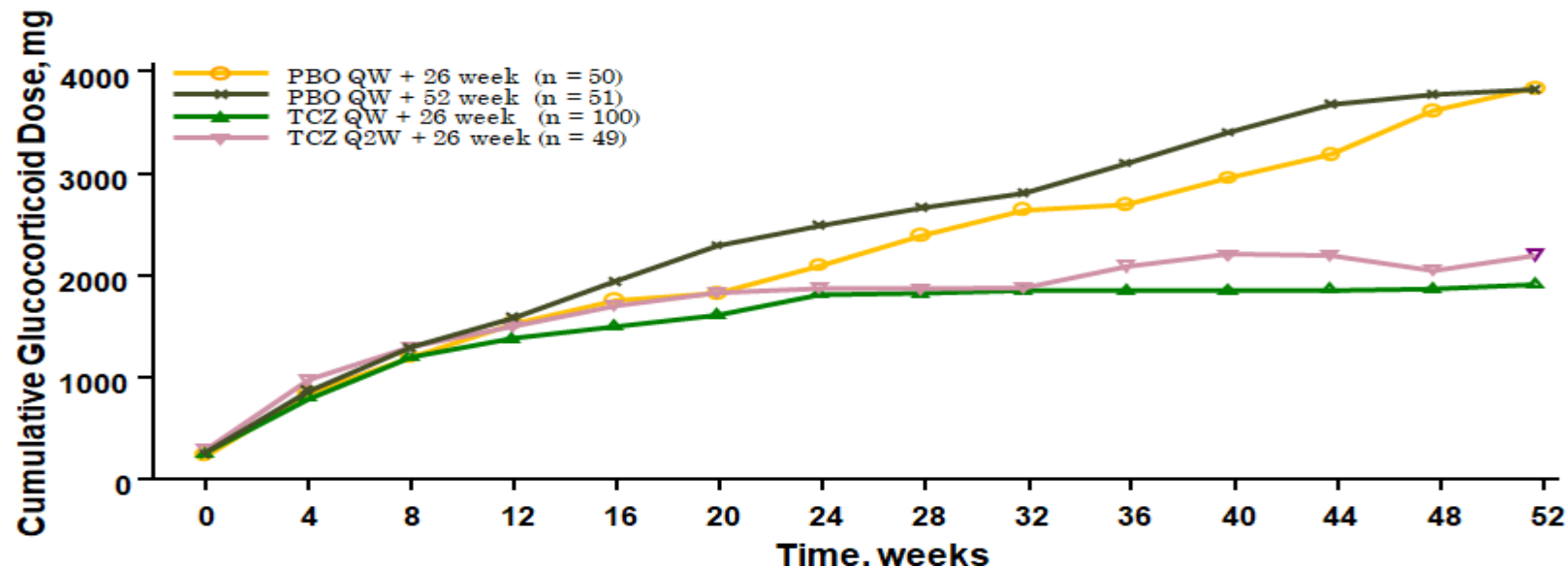
Tocilizumab weekly	100	93	88	85	85	81	77	74	71	69	67	64	63	5
Tocilizumab every other week	49	47	45	40	40	39	35	32	30	30	29	26	24	2
Placebo + 26-wk taper	50	44	40	36	34	29	23	19	18	16	14	13	13	3
Placebo + 52-wk taper	51	48	44	41	38	35	32	30	28	25	22	17	15	0

Tiempo hasta primera recaída tras la remisión clínica

Tocilizumab no ocasionó mayor toxicidad

Tocilizumab, recibido semanalmente o cada dos semanas, combinado con un ciclo de prednisona de 26 semanas fue superior a la reducción de 26 semanas o 52 semanas de prednisona más placebo con respecto a la remisión sostenida libre de glucocorticoides en pacientes con arteritis de células gigantes. Se necesita un seguimiento más prolongado para determinar la durabilidad de la remisión y la seguridad de tocilizumab.

TCZ: EFECTO AHORRADOR DE CORTICOIDES



Actual Cumulative Dose to Week 52, mg	PBO + 26 n = 50	PBO + 52 n = 51	TCZ QW n = 100	TCZ Q2W n = 49
Median	3296	3818	1862	1862

Includes prednisone received as part of the taper, escape prednisone, and concomitant steroids.

$p \leq 0.0003$ for all comparisons of TCZ to PBO.

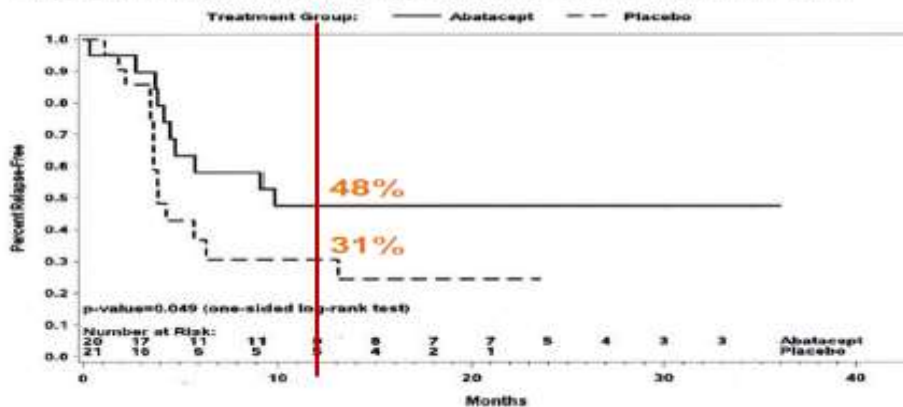
Stone JH, et al. N Engl J Med 2017;377:317-28

TRATAMIENTO ACG: ABATACEPT

Abatacept Phase II Study in GCA Results

Primary endpoint analysis

Figure 1. Relapse-free survival comparing treatment with abatacept to placebo in patients with giant cell arteritis.



Supervivencia libre de recidivas:
48% en ABA vs 31% Pbo a 12 m

Remisión más prolongada en ABT:
9.9 m vs 3.9 en pbo

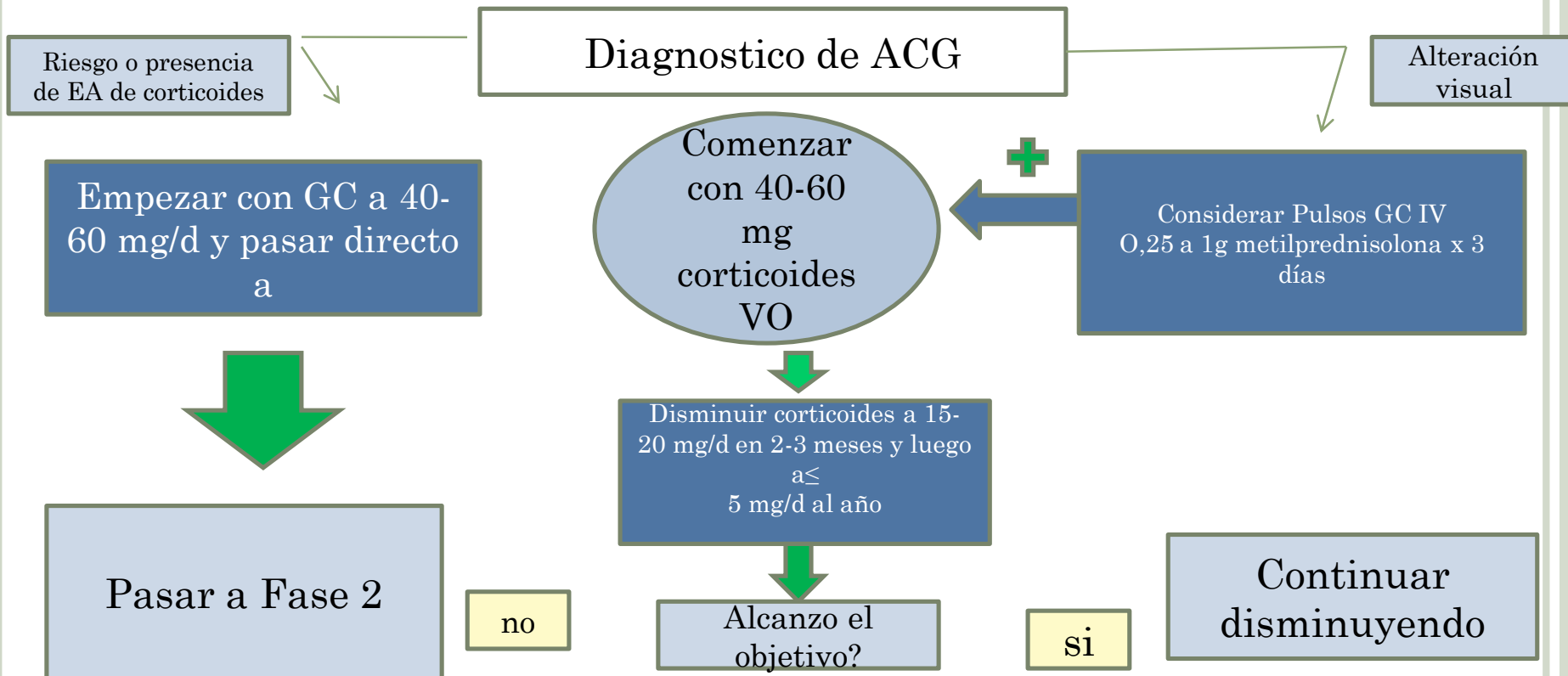
Co-variables: género, edad al dxco
y a la inclusión no modificaron
los resultados

No diferencias en toxicidad:
infecciones, malignidad ni AA

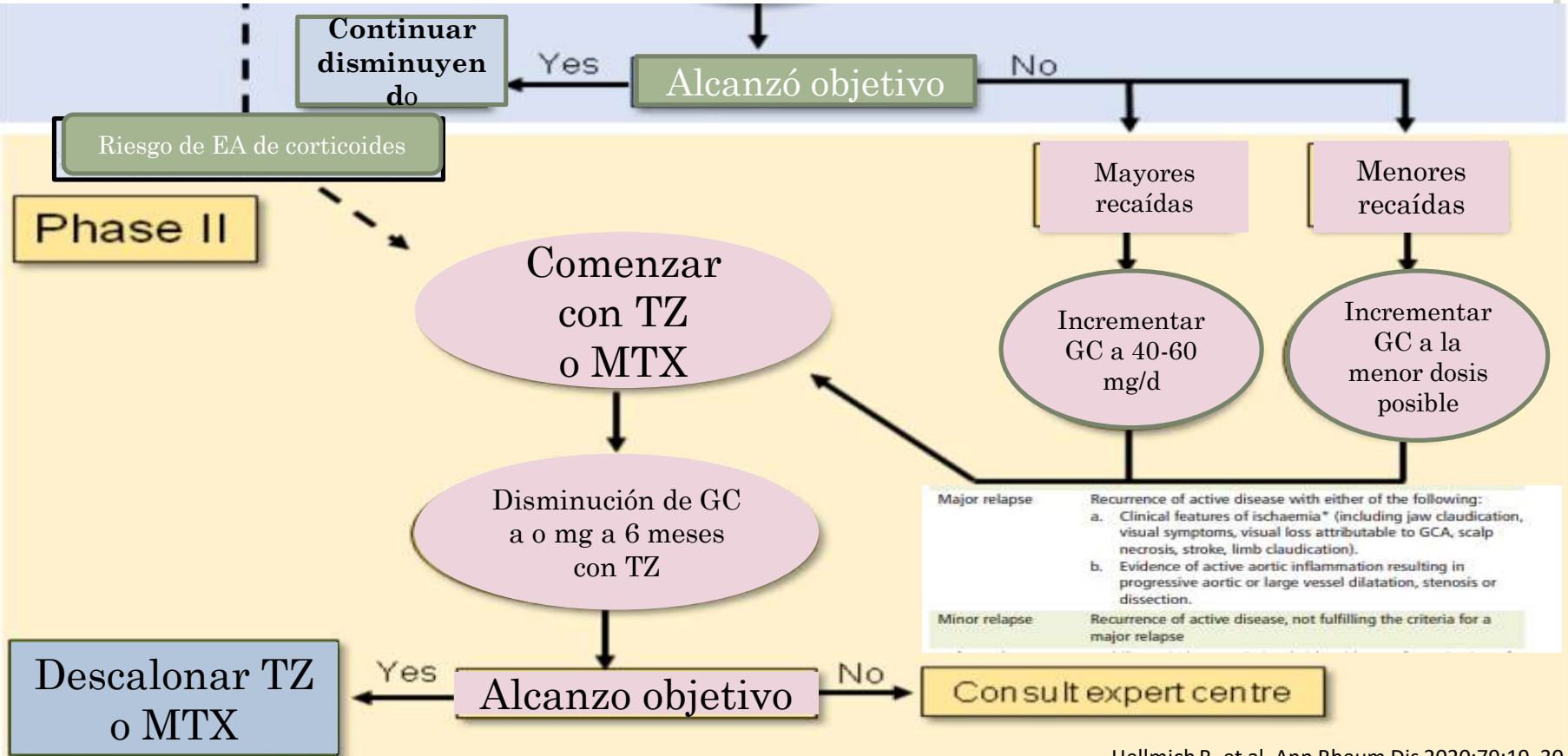
En pacientes con ACG, la adición de ABT al tratamiento estándar de prednisona redujo el riesgo de recidivas sin aumentar la toxicidad comparada con prednisona sola

2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis

FASE I



2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis



VASCULITIS DE VASOS DE MEDIANO CALIBRE



PANARTERITIS NODOSA

Etiopatogenia

- Idiopático
- Asociado al virus de la hepatitis B (30%) 6 meses de la infección.
- La vacuna ha disminuido significativamente la incidencia de VHB-PAN (8%)
- VHC, Parvovirus , CMG,HIV
- Mutaciones en gen que codifica ADA2
- Colagenopatías, neoplasias

Epidemiología

- En todas las etnias Incidencia 3-5 casos /millón
- Sexo masculino 2.5/1
- Entre los 40-60 años

Anatomía patológica

- Necrotizante pura. Predilección por las bifurcaciones. Distribución focal y segmentaria
- Lesiones en diferente estadio evolutivo



MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PAN

❖ Fiebre	80%
❖ Constitucionales	70%
Astenia, pérdida peso	
❖ Musculoesquelético	70%
Debilidad, mialgias, artralgias	
❖ Renales	70%
Infarto renal por estenosis, hemorragia por rotura aneurismas, I R	
❖ SNP	70%
Mononeuritis , polineuritis	
❖ HTA	50%
❖ Gastrointestinal	50%
Angor mesentérico, pancreatitis, isquemia hepática ,HDA , perforación	
❖ Cutáneas	50%
Livedo reticularis, úlceras, eritema nodoso	

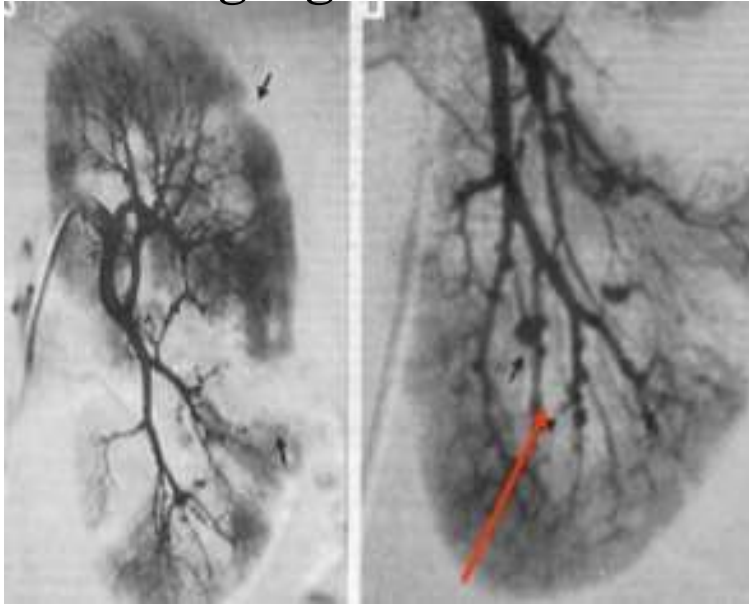
❖ Cardíaco	30%
Alt ritmo, ICC, vasculitis coronaria, pericarditis	
❖ SNC	20%
ACV	
❖ Genitourinario	15%
Dolor testicular	
❖ Ocular	15%
Uveitis, epiescleritis	

Estudios han encontrado que las manifestaciones gastrointestinales, la hipertensión maligna, el infarto renal y la orquiepididitis fueron más comunes en el VHB-PAN.

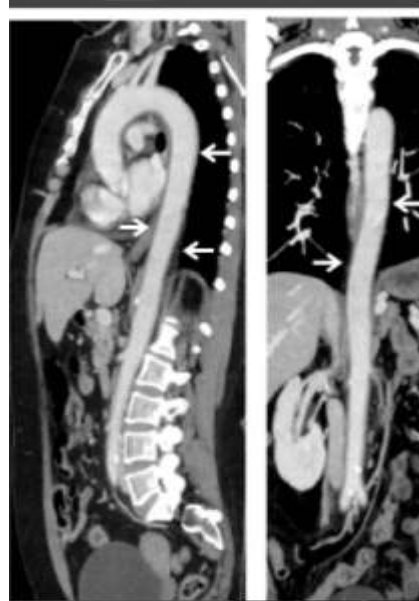


DIAGNOSTICO POR IMÁGENES

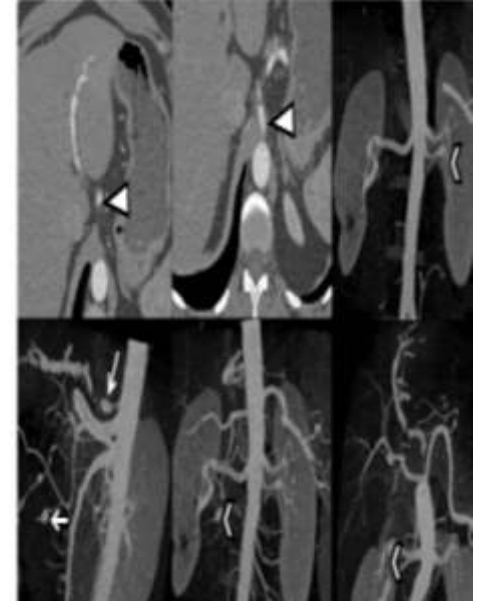
Angiografía



Angio TAC



Angio RMN



Microaneurismas Oclusiones arteriales Aneurismas excéntricos, saculares de distribución segmentaria. Pequeños, de 2 x 4 mm. Irregularidades vasculares y lesiones oclusivas que corresponden con trombosis o destrucción inflamatoria

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS PAN

- Eritro acelerada
- Anemia de los procesos crónicos/inflamatorios
- Aumento de reactantes de fase aguda
- Disminución de la albúmina sérica
- Elevación de CPK
- Aumento enzimas colestasis y citolisis
- Aumento urea y creatinina
- Serologías víricas: VHB, VHC, VIH, CMV, parvovirus B19
- Inmunología
- Biopsias tisulares según el órgano afecto: biopsia cutánea, biopsia de nervio periférico, biopsia muscular



CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA PAN

- Pérdida de peso >4 Kg
 - Lívedo reticularis
 - Dolor testicular
 - Mialgias o debilidad
 - Mono o polineuritis
 - Hipertensión arterial
(TAdiastólica>90mmHg)
 - Elevación del BUN
- (>40 mg/dl o de creatinina >1,5 mg/dl)
 - HBs-Ag o HBc
 - Arteriografía con aneurismas u oclusiones de arterias
 - Biopsia con PMN y mononucleares en pared de arteria

American College of Rheumatology 1990. La presencia de 3 criterios o más proporciona una sensibilidad del 82.2% y una especificidad del 86.6% para el diagnóstico de la PAN

TRATAMIENTO DE PAN

- Los corticoides son la base del tratamiento
- Ciclofosfamida en casos severos
- Pronostico sin tratamiento es malo
(supervivencia del 15% a los 5 años)
- Asociado a VHB : tratamiento antiviral +GC+
Plasmaféresis



INDICE PRONÓSTICO FIVE FACTOR SCORE (FFS)

Variable	p
Proteinuria>1g/d	<0,001
GI grave	<0,001
Creatinina>1,5	NS
SNC	NS
Miocardiopatía	NS

FFS	Mortalidad	RR
0	11,9%	0,62
1	25,9%	1,35
2	45,9%	2,40

342 pacientes: PAN clásica 208 (VHB- 119 VHB+ 89) PAM 52 Ch-S 82

GI grave: sangrado, perforación, infarto, pancreatitis

Guillevin et al encontraron 5 factores asociados con un mal pronóstico. Ellos diseñaron una puntuación de 5 factores (FFS) para predecir la supervivencia y ayudar a guiar las decisiones de tratamiento

TRATAMIENTO PAN

Tratamiento de Inducción a remisión

- PAN **sin** criterios de gravedad:
PD 1 mg/kg/d
- **Con criterio de gravedad**
FFS >1
CG 1 mg/Kg/d+ CF 1-2 mg/k/d
o pulsos 1g mensual x 6
Duración de 6 a 12 meses

Vasculitis refractarias

1. Inmunoglobulinas endovenosas
2. Terapia biológica: rituximab preferiblemente o antiTNF α
3. Plasmaféresis

Tratamiento de Mantenimiento

- Sin criterios de gravedad:
reducir corticoide
- Con criterios de gravedad:
AZA : 2 mg/Kg/d
MTX 0,3 mg/Kg/d



Fuente: Chan M, Luqmani R. Pharmacotherapy of vasculitis. Expert Opin Pharmacother 2009; 10:1273-1289

VASCULITIS KAWASAKI

- Criterios Mucocutáneos
- Cambios acrales
- Exantema polimorfo
- Inyección conjuntival
- Alteraciones en labios y cavidad oral
- Vasculitis coronaria



Coronavirus y enfermedad de Kawasaki

- 226 niños con enfermedad de Kawasaki
- Toman muestras nasofaríngeas para PCR viral

Viral PCR results between KD cases and control children

	KD cases (N = 226)	Control children (N = 226)	P
Any positive	514 (22.4)	57 (25.4)	<0.001
Enterovirus	38 (16.8)	39 (17.4)	<0.001
Adenovirus	18 (8.0)	4 (1.8)	0.007
Influenza B	2 (0.9)	0 (0)	0.48
Human Herpesvirus	66 (29.2)	22 (9.7)	<0.001
Human reovirus	1 (0.2)	0 (0)	0.98
Coxsackievirus	16 (7.1)	2 (0.9)	0.004

ORIGINAL ARTICLE

Viral infections associated with Kawasaki disease

VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS



VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

- Poliangieitis granulomatosa
- Poliangieitis granulomatosa eosinofílica
- Poliangieitis microscópica



ANCA

IFI

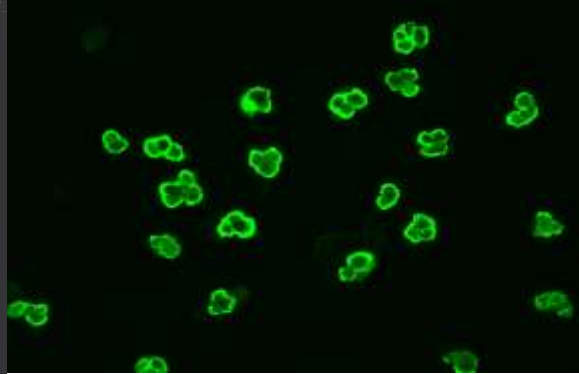
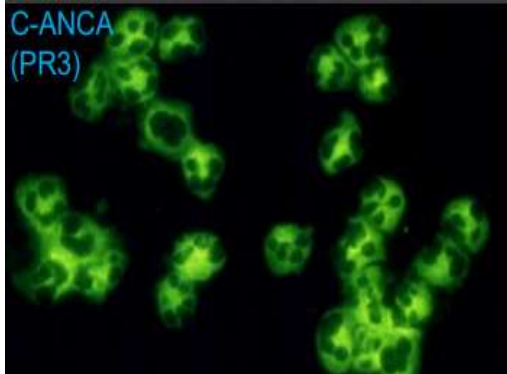
Autoanticuerpos dirigidos contra los
enzimas de los gránulos azurófilos de
los neutrófilos y los lisosomas de los
monocitos

Patrón c ANCA

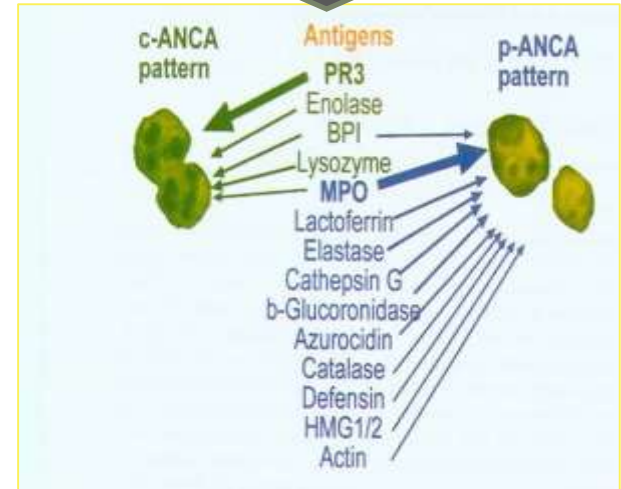
Atípico

p-ANCA

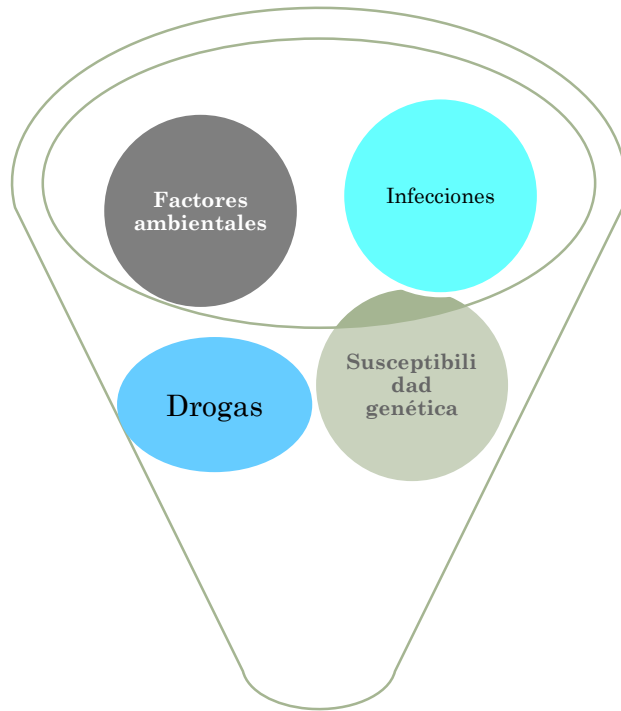
x-ANCA



ELISA



ETIOPATOGENIA



Multifactorial

- **Factores ambientales:** inhalación de polvo o la exposición a la sílice

- **Infecciones:**

Mimetismo molecular. Portación nasal de *Staphylococcus aureus* para GPA con sobreactivación del sistema inmunológico. Presentación antigénica excesiva de PR3 y / o MPO de neutrófilos, en endotelio y formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET)

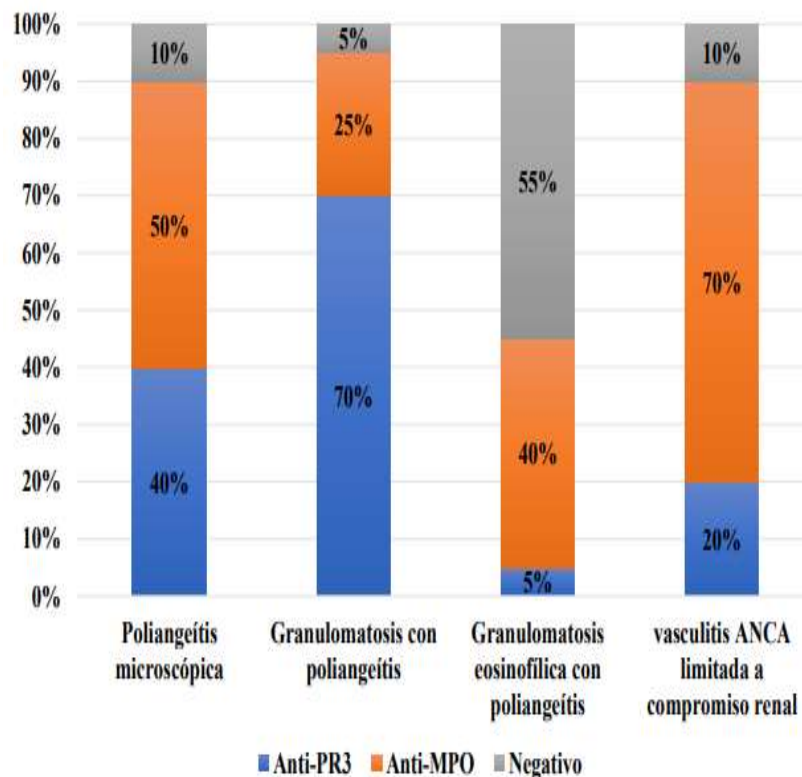
- **Susceptibilidad genética:**

anti-PR3 ANCA : genes HLA-DP, SERPINA1 (gen que codifica la antitripsina $\alpha 1$) y PRTN3 (gen que codifica la proteinasa 3).

ANCA p MPO asociación con el HLA-DQ.

- **Drogas:** medicamentos recetados y sustancias ilícitas, se han asociado con AAV, aunque faltan estudios bien diseñados que evalúen la asociación entre estas exposiciones y el riesgo de AAV :hidralazina , propiltiouracilo y levamisol (típicamente cuando se encuentra en la cocaína adulterada) . El vínculo entre estos medicamentos y AAV parece ser mucho más fuerte para MPO-ANCA+ AAV que para PR3-ANCA+ AAV con títulos extremadamente altos de MPO.

PREVALENCIA DE ANCA



	C ANCA (antiPR3)	P ANCA - A ANCA	Anti MPO
Granulom c/ poliangitis	50-90	1-30	17-58
PAN microscópica	15-50	50-80	23-58
Gn necrotizante	15-50	45-70	64-80
Colangitis esclerosante	2-25	26-86	20-50
GPE	2-25	50-70	70-80
Vasculitis inducida	<10	<10	<5
Otras vasculitis	<5	<5	<5
LES	<5	7-50	<5
Lupus por fármacos	<5	45-50	<5
AR	<5	10-50	<5
Sjogren	<5	5-10	<5
Colitis Ulcerosa	<5	40-75	<5
Enferm. de Crohn	<5	7-40	<5
HAI	<5	30-70	<5
Infecciones	<5	<5	<5
Individuos sanos	2	6	4

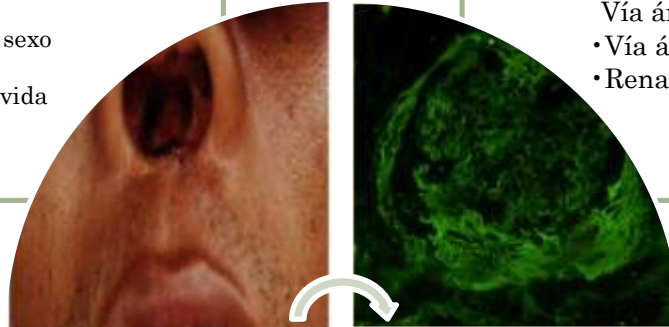
RASGOS DIFERENCIALES

Rasgo	PR3-ANCA (asociado al patrón C-ANCA)	MPO-ANCA (asociado al patrón P-ANCA)
Edad al diagnóstico	• 45–55 años	• 60–65 años
Diferencias raciales/geográficas	• ↑ Norte de Europa y América	• ↑ Asia y Sur de Europa
Diferencias genéticas	• <i>HLA-DPA1</i> y <i>DPB1</i> • <i>SERPINA1</i> • <i>PRTN3</i>	• <i>HLA-DQA2</i> y <i>DQB1</i>
Patogénesis	• Normalmente se expresa en la superficie de las células PMN • Inflamación granulomatosa común • ↑ IL-6, IL-15, IL-18, proteína de unión a IL-18, receptor a de sIL-2, gCSF y mCSF	• Normalmente no se expresa en la superficie de las células PMN • Se observan manifestaciones fibróticas (p. ej., ILD) • ↑ receptor sIL-6, receptor sTNF tipo II, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos y molécula de adhesión intercelular soluble
Factores de riesgo	• ± <i>S. aureus</i>	• Fármacos (p. ej., hidralazina, levamisol, propiltiouracilo)

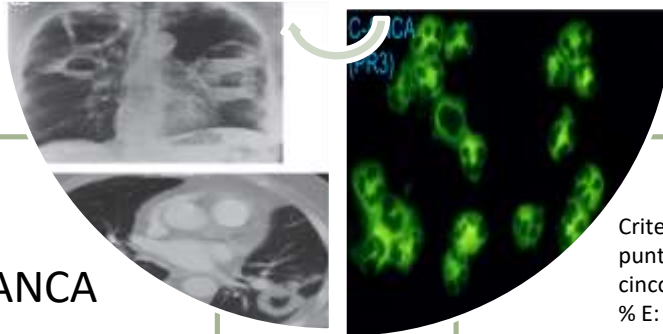


GRANULOMATOSIS POLIANGEITICA

- 3 casos/100000 habitantes
- Predomina sexo masculino
- 4-5 década vida



- Compromiso de Vía área superior
- Vía área inferior
- Renal



PR3 ANCA

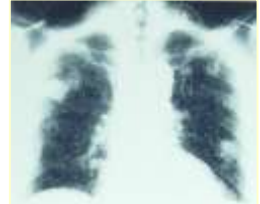
Criterios una puntuación de cinco o más S:92
% E: 94 %

Granulomatosis con poliangeitis

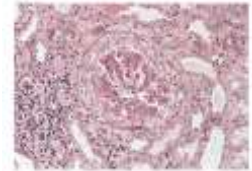
• Enfermedad Nasal	70%	Otitis media	20%
• Sordera neurosensorial	50%	Lesiones orales	14%
• Sinusitis	30%	Estenosis subglótica	5%



•Tos	Insuficiencia respiratoria
•Disnea	Nódulos pulmonares
•Hemoptisis	Infiltrados pulmonares
•Derrame pleural	



GMN Hematuria



GRANULOMATOSIS POLIANGIITICA



GRANULOMATOSIS POLIANGEITICA

Nódulos pulmonares cavitados:

Infecciosos

Abscesos

Émbolos sépticos

TBC

Quiste hidatídico

Hongos: Histoplasmosis, coccidioidiomycosis, criptococosis

Inmunológicos

Granulomatosis poliangéitica

Granulomatosis poliangéitica eosinofílica (Churg Strauss)

Artritis reumatoide

Sarcoidosis

Tumorales

Metástasis: carcinomas abscedados, sarcoma, linfoma no Hodgkin

DRAFT CLASSIFICATION CRITERIA FOR ANCA ASSOCIATED VASCULITIDES DCVAS PARA GPA

Secreción nasal con sangre, úlceras, formación de costras, congestión u obstrucción, o defecto/perforación del tabique+3

Compromiso cartilaginoso*+2

Hipoacusia conductiva o neurosensorial+1

Glomerulonefritis pauciinmune+1

cANCA o PR3-anticuerpo+5

pANCA o MPO-anticuerpo -1

Recuento de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9 / L$ -4

Granuloma, inflamación granulomatosa extravascular o células gigantes en biopsia+2

Nódulos, masa, cavitación en imagen de tórax+2

Inflamación, consolidación o derrame de los senos nasales/paranasales en las imágenes+1

Se necesita una puntuación total de ≥ 5 para la clasificación Sensibilidad 93%, Especificidad 94%

POLIANGEITIS MICROSCÓPICA (MPA)

- Variante de PAN.
- Vasculitis necrosante de capilares, vénulas o arteriolas
- Más frecuente en el sexo masculino 50 años

Poliangeitis Microscópica

- Vasculitis necrosante que se acompaña de GMN paucimune y capilaritis pulmonar
- No suele haber alteraciones pulmonares
- Predominio de p-ANCA

Johns Hopkins Vasculitis Center

Inflamación Renal	(80%)
Perdida de peso	(70%)
Lesiones en piel	(60%)
Lesión de nervio	(60%)
Fiebre	(55%)

DCVAS PAM

Glomerulonefritis pauciimmune+3
Secreción nasal sanguinolenta, úlceras, formación de costras, congestión u obstrucción, defecto/perforación del tabique -3
pANCA o MPO-anticuerpo positivo+6

Fibrosis o ILD en imágenes de tórax+3
cANCA o PR3-anticuerpo -1
Recuento de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9 / L$ -4

Se necesita una puntuación total de ≥ 6 para la clasificación

Sensibilidad 87 %, Especificidad 96 %



○ Tratamiento Vasculitis de pequeño vaso tipo ANCA

- Sin tratamiento alta morbimortalidad
- La elección del tratamiento depende del tipo de VAA
- Extensión
- Gravedad



TRATAMIENTO GRANULOMATOSIS POLIANGEITICA

Remisión Inducción:

- Corticoides: 1mg/Kg/d VO x 1-2 meses
- Ciclofosfamida: 2 mg/Kg/d VO por 3-6 meses
0,5 mg a 1g /m2 mensual por 6 meses
15 mg/Kg/ IV cada 15 días x3 y luego c
por 3-6 meses

(calcio-vit D- Bactrin)

Remisión Mantenimiento: mínimo de 2 años

- MTX : 25 mg por semana + folato
- Leflunamide: 20 mg / d
- Micofenolato Mofetil: 1,5 g por d
- Azatioprina 2 mg/K/ d VO

Biológicos:

- Anti TNF : Etanercept –Infliximab demostraron ser poco útil
- **Rituximab**

A Randomized Trial

Kirsten de Groot, MD; Lorraine Harper, MD, PhD; David R.W. Jayne, MD, PhD; Luis Felipe Flores Suarez, MD, PhD; Gina Gregorini, MD; Wolfgang I. Gross, MD; Rachid Luymani, MD; Charles D. Pusey, MD, PhD; Niels Rasmussen, MD; Renate A. Seis, MD; Vladimir Tziou, MD, PhD; Philippe Vanhille, MD; Kerstin Westman, MD, PhD; and Caroline O.S. Savage, MD, PhD, for the European Vasculitis Study Group (EUVAS)

Figure 2. Time to remission (Kaplan-Meier) for the pulse and daily oral cyclophosphamide groups.

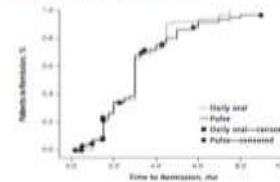
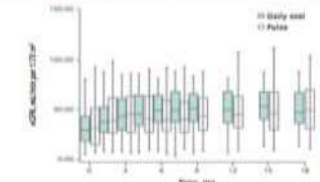


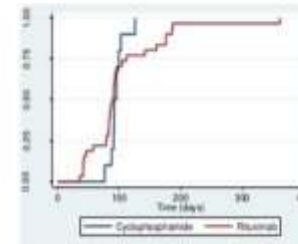
Figure 3. Sequential estimated glomerular filtration rate for the pulse and daily oral cyclophosphamide groups.



de Groot et al, Ann Int Med 2009

CYCLOPS

Time to Remission



	RTX	CYC
Sustained remission	25/33 (76%)	9/11 (82%)
No sustained remission	2 incomplete response 6 deaths	1 incomplete response 1 death

Jones, New Engl J Med 2010

ORIGINAL ARTICLE

Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

John H. Stone, M.D., M.P.H., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Robert Spiera, M.D., Philip Seo, M.D., M.H.S., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D., E. William St. Clair, M.D., Anthony Turkiewicz, M.D., Nadia K. Tchao, M.D., Lisa Webber, R.N., Linna Ding, M.D., Ph.D., Lourdes P. Sejismundo, R.N., B.S.N., Kathleen Mieras, C.C.R.P., David Weitzen, M.D., Vicki Seyfert-Margolis, Ph.D., Mark Mueller, Nancy B. Allen, M.D., Fernando C. Fervenza, Karina A. Keogh, M.D., Eugene Y. Kissin, M.D., Tobias Peikert, M.D., Coen Stegeman, M.D., and Ulrich Specks, M.D., for the RA

N Engl J Med 2010;363:221-32.

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 15, 2010

VOL. 363 NO. 3

Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

Rachel B. Jones, M.R.C.P., M.D., Jan Willem Cohen Tervaert, M.D., Ph.D., Thomas Hausen, M.D., Raashid Luqmani, D.M., F.R.C.P., F.R.C.P.(E.), Matthew D. Morgan, M.R.C.P., Ph.D., Chen Au Peh, F.R.A.C.P., Ph.D., Caroline O. Savage, Ph.D., F.R.C.P., F.Med.Sci., Mårten Segelmark, M.D., Ph.D., Vladimir Tesar, M.D., Ph.D., Pieter van Paassen, M.D., Ph.D., Dorothy Walsh, B.S.C.N., Michael Walsh, M.D., F.R.C.P.(C.), Kerstin Westman, M.D., Ph.D., and David R.W. Jayne, M.D., F.R.C.P., for the European Vasculitis Study Group

N Engl J Med 2010;363:211-20.

RITUXIMAB EN VAA



TRATAMIENTO CON RITUXIMAB

VS-ANCA: Estudio RAVE, RITUXVAS

RAVE

1,5 años

Objetivo primario:

Remisión SIN corticoides

- 12 meses: RTX 42% vs CYC 38% (p=ns)
- 18 meses: RTX 36% vs CYC 31% (p=ns)

-18 meses: No diferencias en

- Nº de rebrotes / pacientes >1 rebrote
Rebrotes PR3 > MPO
- Dosis acumulada de corticoides
- Efectos adversos

Un único ciclo de RTX es igual de eficaz que la CYC como tratamiento de inducción y de mantenimiento durante los primeros 18 meses

RITUXVAS

2 años

Objetivo primario:

Rebote, muerte o IRT (combinado)

RTX 42% vs CYC 36% (p=1)

Rebote	RTX 21% vs CYC 18% (p=1)
Muerte	RTX 18% vs CYC 27% (p=0,671)
IRT	RTX 6% vs CYC 0% (p=0,57)

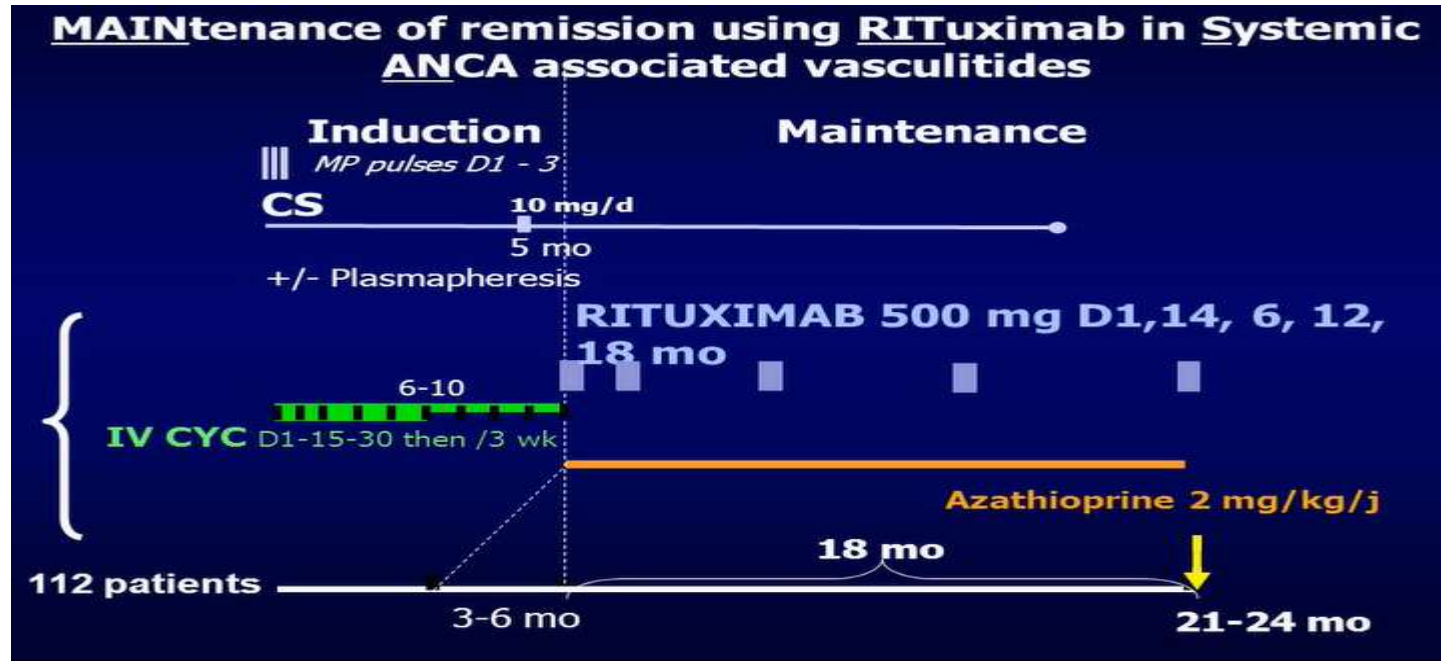
Efectos adversos graves:

RTX 61% vs CYC 36% (p=0,64)

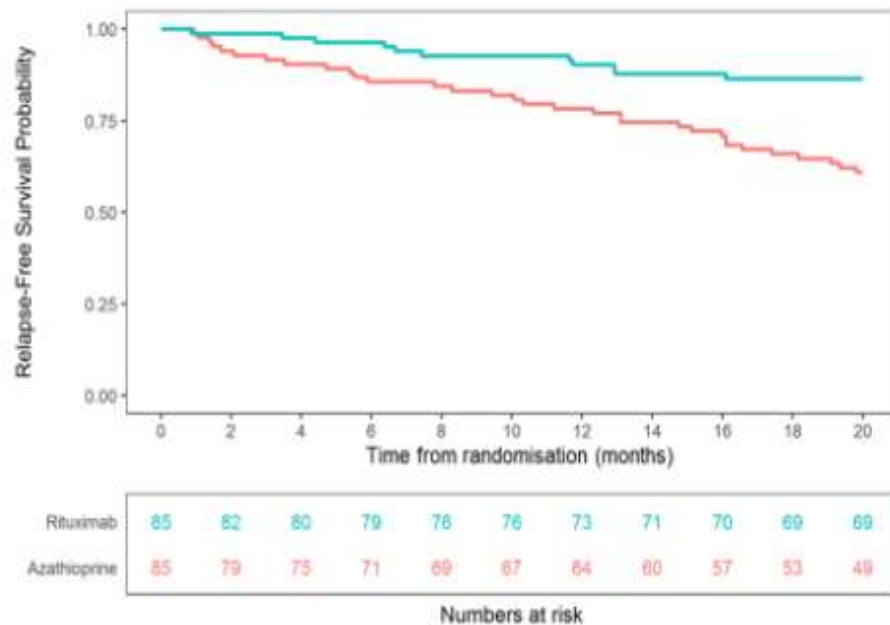
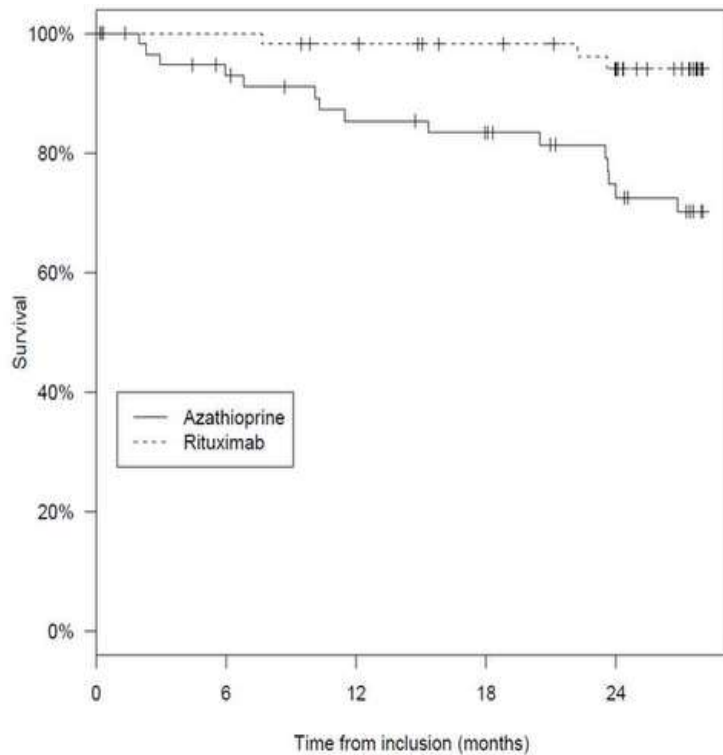
Función renal: No diferencias

El RTX como inducción a la remisión es eficaz pero no superior a la CYC en rebrote, mortalidad y evolución a IRT durante los primeros 2 años

MAINRITSAN



MAINRITSAN: event free survival



RTX –AZT libre de recaídas

TRATAMIENTO

VS-ANCA: Estudio MEPEX



137 pacientes con ANCA-vasculitis de debut con:

- confirmación histológica (biopsia renal)
- creatinina > 5.8 mg/dl

Resultados

- A los 3 meses: No diálisis: 69% RP vs. 49% MPDN ($p=0,02$)
 - A los 12 meses: No diálisis: 59% RP vs. 43% MPDN
- Progresión a IRC: 14% RP vs. 33% MPDN
- Supervivencia: 73% RP vs. 76% MPDN
- Efectos adversos graves: 50% RP vs. 48% MPDN

Jayne D et al. J Am Soc Nephrol 2007

VS-ANCA: Estudio MEPEX

Seguimiento a largo plazo

137 pacientes. Seguimiento medio 4 años

IRT: 70 (51%)

Muertes: 56 (41%)

Rebotes: (≥ 1) 26 (19%)

NO DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS

No beneficio a largo plazo de los RP respecto a MPDN en relación a IRT, muerte ni rebotes

Casian A. Clin Exp Immunol 2011;164(Suppl1):52

IRT: insuf. Renal terminal

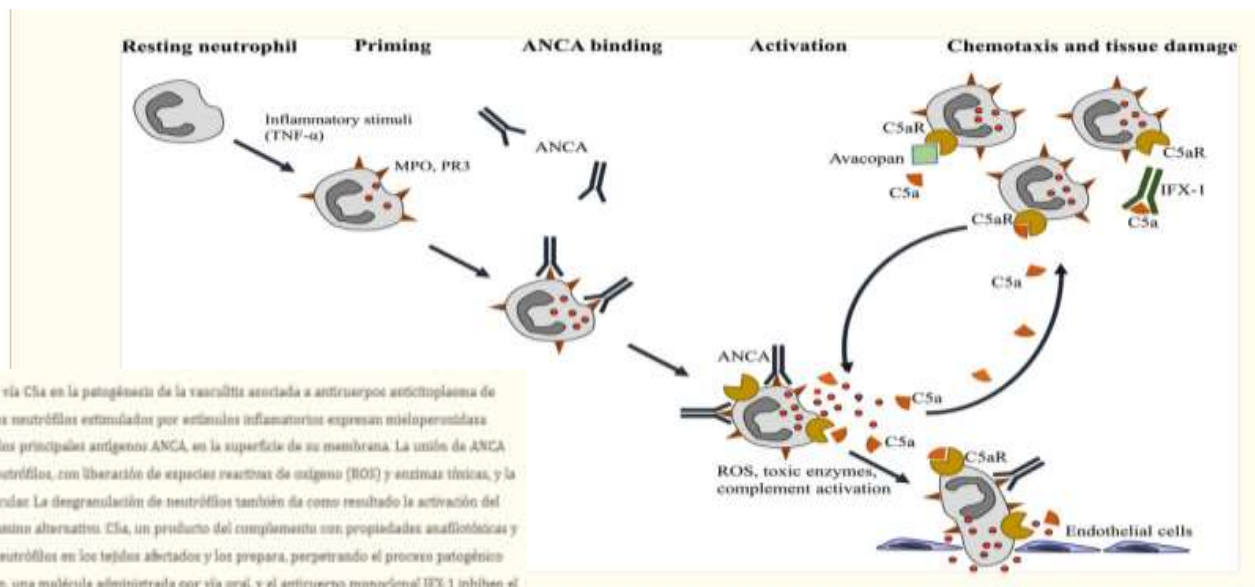
RP: recambio plasmático

MPDN: meprednisona



El auge del complemento en la vasculitis asociada a ANCA: de jugador marginal a objetivo de la terapia moderna

G. Travioli^{1, 2} y A. Vaglio^{1, 2}



Activación de neutrófilos y la vía C5a en la patogénesis de la vasculitis asociada a antiruerpos anticuerpos de neutrófilos (ANCA) (AAV). Los neutrófilos estimulados por estímulos inflamatorios expresan mieloperoxidasa (MPO) y proteinasa 3 (PR3), los principales antígenos ANCA, en la superficie de su membrana. La unión de ANCA conduce a la activación de neutrófilos, con liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y enzimas tóxicas, y la consiguiente inflamación vascular. La degranulación de neutrófilos también da como resultado la activación del complemento a través del camino alternativo. C5a, un producto del complemento con propiedades anafiolíticas y quimiotácticas, recluta más neutrófilos en los tejidos afectados y los prepara, perpetuando el proceso patogénico inducido por ANCA. Avacopan, una molécula administrada por vía oral, y el anticuerpo monoclonal IFX-1 inhiben el bucle de amplificación mediado por la vía C5a, dirigiéndose, respectivamente, al receptor C5a (C5aR) y al propio C5a.

ADVOCATE TRIAL

EL AVACOPAN PUEDE REEMPLAZAR A CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE VASCULITIS TIPO ANCA



Journal Club | Open Access | CC BY-NC-ND

Journal Club Review of "Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis"

William Daniel Soulsby

First published: 15 February 2022 | <https://doi.org/10.1002/acr2.11412>

Author disclosures are available at <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Facr2.11412&file=acr211412-sup-0001-Disclosureform.pdf>.
No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

METHODS				
143 medical centers				
331 patients included				
All received CYC or RTX ± rescue steroids				
Randomized to either avacopan or 21 week prednisone taper				
	Remission at Week 26	Sustained Remission at Week 52	Mean Daily Steroid Dose (Weeks 1-52)	Severe Adverse Events
Prednisone	70 %	55 %	12 mg	25 %
	NS	P=0.007		
Avacopan	72 %	66 %	4 mg	24 %

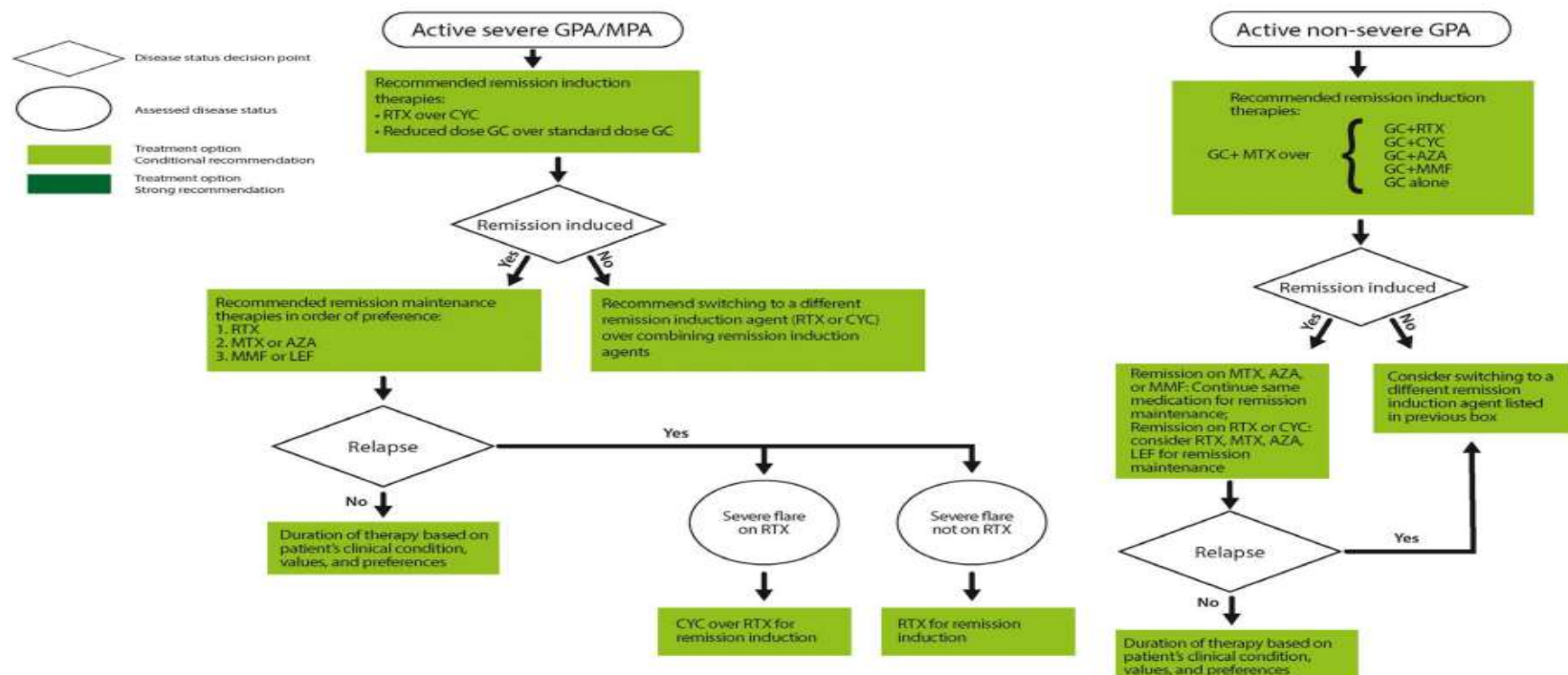
Jayne O. et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. NEJM (2021)



Conclusión: Avacopan fue no inferior a prednisona en descenso a semana 26 y fue superior en semana 52

2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Sharon A. Chung,¹ Carol A. Langford,² Mehrdad Maz,³ Andy Abril,⁴ Mark Gorelik,⁵ Gordon Guyatt,⁶ Amy M. Archer,² Doyt L. Conn,⁸ Kathy A. Full,⁹ Peter C. Grayson,¹⁰ Maria F. Ibarra,¹¹ Lisa F. Imundo,⁸ Susan Kim,¹ Peter A. Merkel,¹² Rennie L. Rhee,¹³ Philip Seo,¹³ John H. Stone,¹⁴ Sangeeta Sule,¹⁵ Robert P. Sundel,¹⁶ Omar I. Vitobaldi,¹⁷ Ann Warner,¹⁸ Kevin Byram,¹⁹ Anisha B. Dua,² Nedaa Husainat,²⁰ Karen E. James,²¹ Mohamad A. Kalot,²² Yih Chang Lin,²³ Jason M. Springer,²⁴ Marat Turgunbaev,²⁴ Alexandra Villa-Forte,² Amy S. Turner,²⁴ and Reem A. Mustafa²⁵



RECOMENDACIONES TRATAMIENTO GPA Y PAM

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN FORMAS GRAVES



- 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.



- Anticuerpo monoclonal anti-CD20
- Menor toxicidad
- Efectos 2º:
Hipogammaglobulinemia (mas riesgo de infecciones)

ó

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



TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN FORMAS MENOS GRAVES



ó



- 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 DURACIÓN : VARIABLE

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



1 de los
siguientes



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)

BIOLÓGICOS



- Anticuerpo monoclonal anti-IL-6
- Buenos resultados



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



- Inhibidor selectivo del receptor del C5a

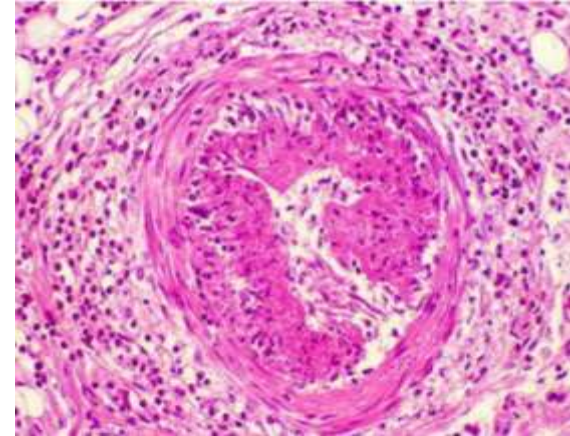
VASCULITIS GPAE

Prevalencia :7-14 pac/ millón /hab/año
Incidencia: 0.5 -6 pac/ millón/hab/año
Inicio síntomas aproximadamente 40 años
Menor mortalidad

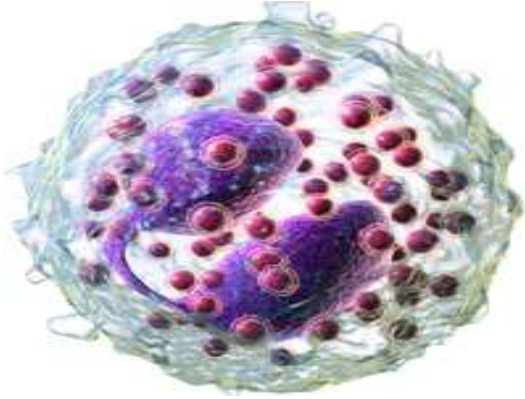
1. Historia de asma
2. Eosinofilia >10%
3. Neuropatía, mononeuropatía o polineuropatía
4. Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios
5. Sinusitis aguda o crónica
6. Eosinófilos extravasculares o vasculitis eosinofílica en biopsia

Pólipos nasales

MP0 ANCA difiere la clínica pero no las recaídas o la mortalidad



CITOTOXICIDAD POR PROTEÍNAS CATIÓNICAS DE EOSINÓFILOS



Proteína
Básica
Mayor

Promueve
inflamación

Peroxidasa

Especie
reactiva de O₂.
Endotelitis

Neurotoxina

neurotoxicidad

Proteínas
catiónicas

Toxicidad
cardiaca



DCVAS GPAE

Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias+3
Polipos nasales+3
Mononeuritis múltiple o neuropatía motora+1

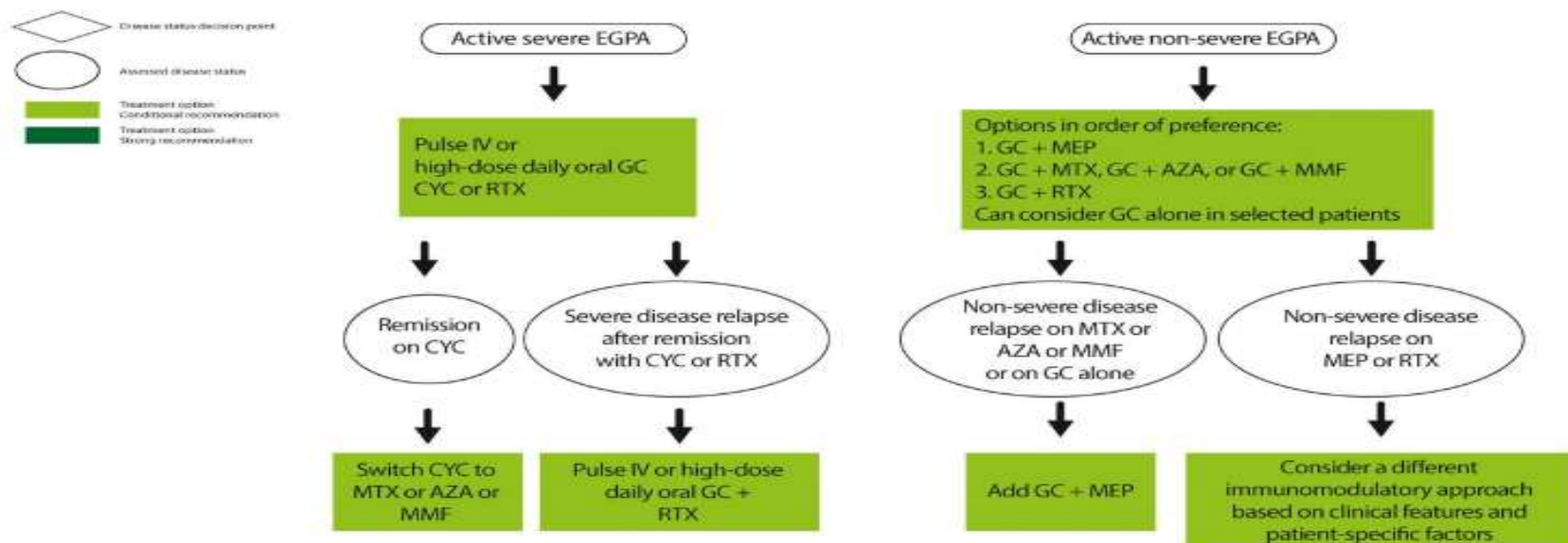
Recuento de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9 / L + 5$
Inflamación predominante eosinofílica extravascular/eosinófilos en médula ósea+2
cANCA o PR3-anticuerpo -3
Hematuria microscópica -1

Se necesita una puntuación total de ≥ 5
para la clasificación
Sensibilidad 88%, Especificidad 98%



2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Key recommendations for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)



AZA = azathioprine, CYC = cyclophosphamide, GC = glucocorticoids, IV = intravenous, MEP = mepolizumab, MMF = mycophenolate mofetil, MTX = methotrexate, RTX = rituximab

Figure 2. Key recommendations for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.



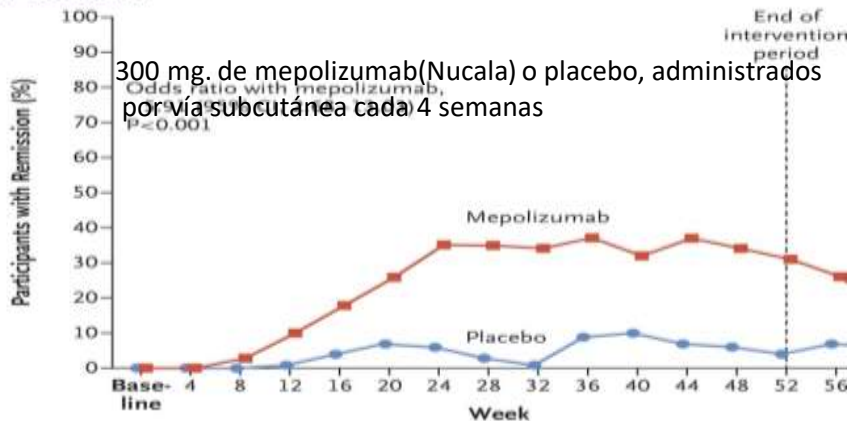
Anticuerpo monoclonal totalmente humanizado anti-interleuquina-5

ARTÍCULO ORIGINAL

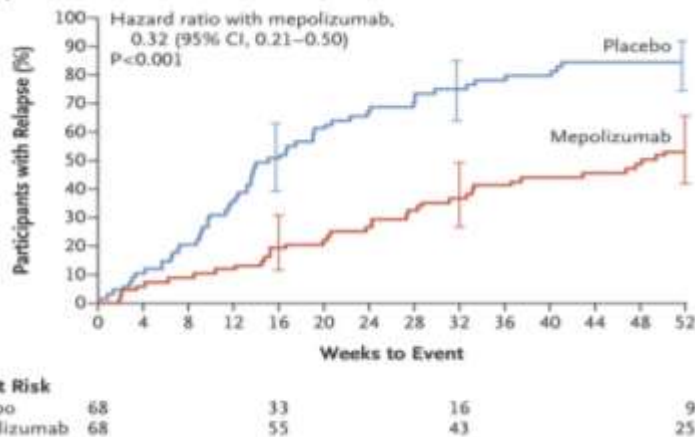
Mepolizumab o Placebo para la granulomatosis eosinofílica con poliangitis

Michael E. Wechsler, MD, Praveen Akuthota, MD, David Jayne, F.Med.Sci., Paneez Khoury, MD, MHS, Amy Klien, MD, Carol A. Langford, MD, MHS, Peter A. Merkel, MD, MPH, Frank Moosig, MD, Ulrich Specks, MD, Maria C. Cid, MD, Raashid Luqmani, DM, Judith Brown, Ph.D., *et al.*, para el equipo de estudio EGPA Mepolizumab[®]

A Remission



B Relapse



Induce remisión
Previene recaídas Permite reducción de GC

VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

Compromiso	GPA	GPAE	PAM
Respiratorio	Tos, hemoptisis nódulos cavitados, hemorragia alveolar	Asma, infiltrados pulmonares	Tos, hemoptisis infiltrados , hemorragia alveolar

Renal	Compromiso	GPA	GPAE	PAM
ORL	Articular	Poliartralgias/artritis	Poliartralgias/artritis	Poliartralgias/artritis
Dérmico	Ocular	Conjuntivitis, uveítis	Conjuntivitis, uveítis	Conjuntivitis, uveítis
	SNP	Mononeuritis multiple.PNP	Mononeuritis multiple.PNP	Mononeuritis multiple.PNP
	Corazón	Pericarditis, miocarditis, arritmias	Pericarditis, miocarditis, arritmias	Pericarditis, miocarditis, arritmias
	General	Fiebre, perdida de peso Lab: VSG GB y N:	Fiebre, perdida de peso Lab: VSG GB y E:	Fiebre, perdida de peso



CASO CLÍNICO

Historia clínica: Paciente masculino de 22 años de edad, que consulta por

*cefalea, otorrea e
inyección conjuntival*

Hipoacusia Bilateral

*sinusitis de 2
semanas de evolución*

Registros febriles



Hipertensión arterial





- **Causas de uveitis**

- **Inmunológicas**

Espondilitis anquilosante ,Artritis psoriásica,
EII, Sarcoidosis, Behcet, Kawasaki, Sjögren
LES, Granulomatosis poliangéitica

- **Infecciosas**

CMV, Toxoplasmosis, Sífilis, TBC, Herpes simplex
HVZ

- **Otras**

Hipersensibilidad a drogas ,Sme de Reconstitución Inmunológica , Esclerosis múltiple



CASO CLÍNICO

pH	7,39	Glucemia	88 mg/dl
PCo ₂	43,8 mmHg	Urea	23 mg/dl
PO ₂	102.7 mmHg	Creatinina	0,96 mg/dl
HCO ₃	27.3 mEq/l	FAL	286 U/l
SPO ₂	99,7%	GPT	28 U/l
Na ⁺	150 mmol/l	GOT	23 U/l
K ⁺	3.4 mmol/l	Bilirrubina	0,53 mg/dl
Ca ⁺⁺	0.72 mmol/l	CP	90%
Leucocitos	13900/mm ³	KPTT	27 seg
Linfocitos	3300/mm ³	Eosinófilos	700/mm ³
Neutrófilos	9300/mm ³		
Hemoglobina	15,8 g/dl		
Hematocrito	46,5%		
Plaquetas	345000/mm ³		



Orina: Células escasas, leucocitos escasos, **hematíes abundantes**, proteínas negativa, glucosuria negativa, densidad 1005





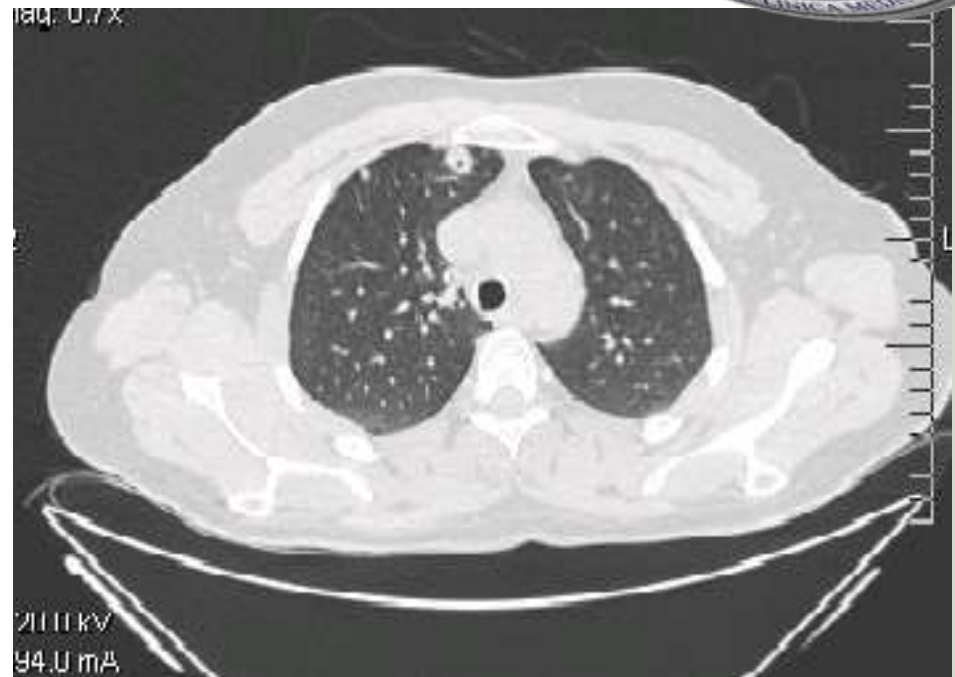
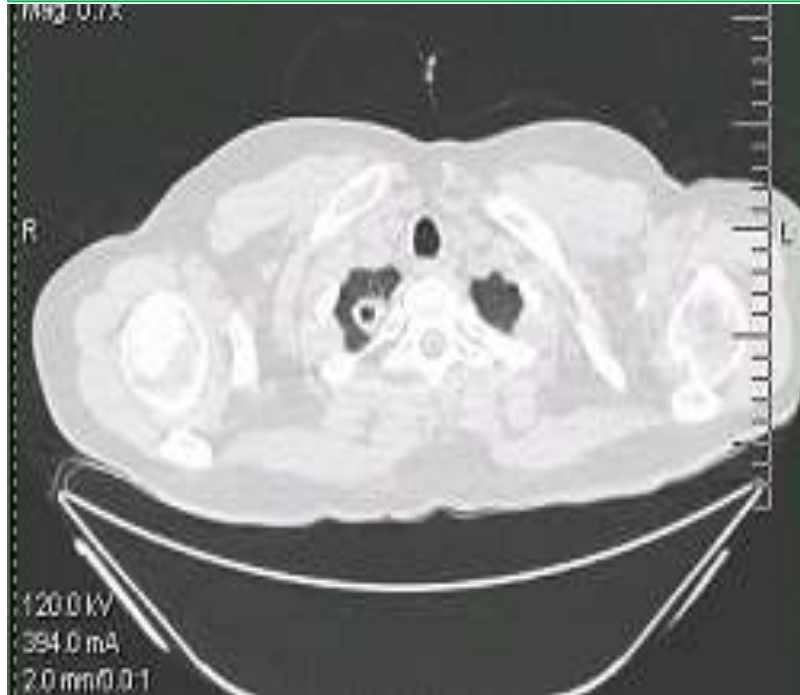
Examen ORL: Otitis media aguda supurada persistente

Audiometría: hipoacusia mixta a predominio conductivo moderada a severa en frecuencias agudas.

Timpanometría: curva plana en oído izquierdo por ocupación, realizándose timpanocentesis, granuloma en membrana tímpano OI

Fibrolaringoscopia: abundante secreción mucosa y congestión Cavum: hipertrofia del tejido adenoideo, mucosa congestiva y edematosa

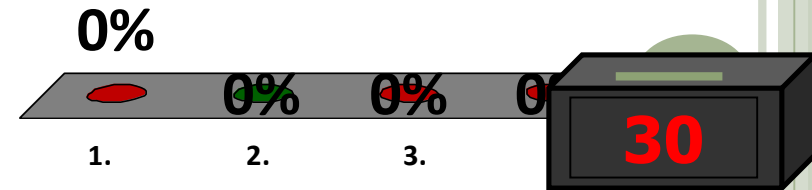
TAC DE TÓRAX



UD CONSIDERA QUE EL PACIENTE CUMPLE CRITERIOS

1. Poliangeitis microscópica y le pido un p-ANCA
2. Poliangeitis granulomatosa y le pido un c-ANCA proteinasa 3
3. Poliangeitis granulomatosa y le pido un c-ANCA MPO
4. Poliangeitis granulomatosa eosinofílica y le solicito un p-ANCA

Contador
de
contestaci
ones





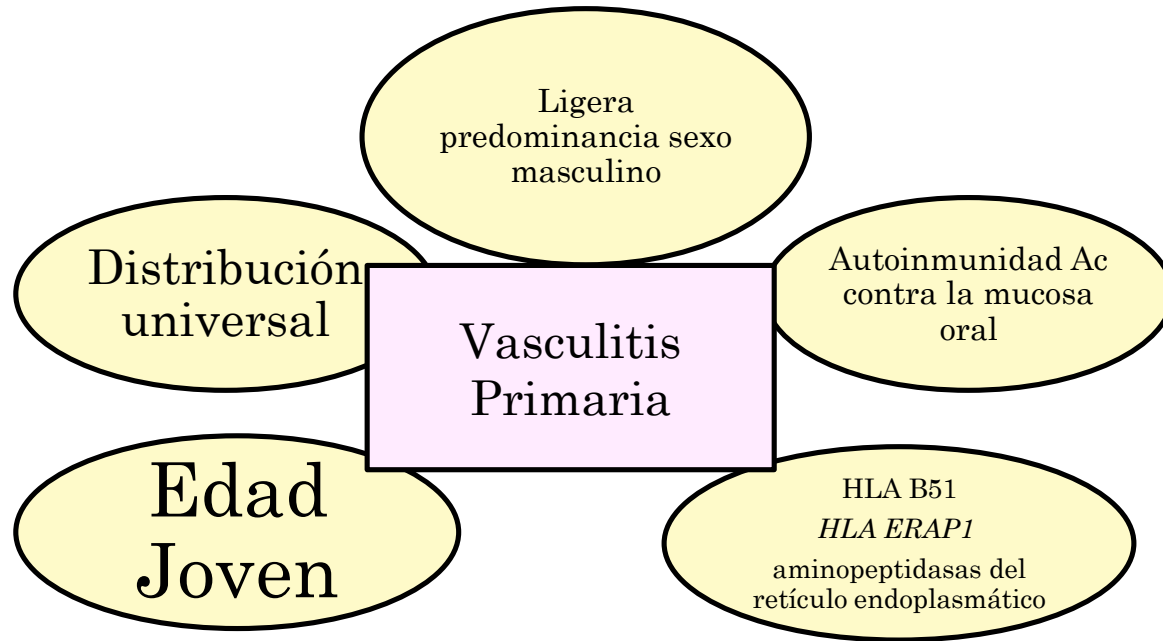
- ANCA c positivo por IFI 1/40
Proteinasa 3 por LIA positivo
- MPO negativo
- Anticuerpos anti MBG negativo
- FAN positivo 1/40 patrón moteado
- Anticardiolipinas: GPL 23 U/ml; MPL 45 U/ml
(positivo bajo-medio)
- β_2 glicoproteína negativa
- Biopsia pulmonar : granulomas con áreas de
necrosis, vasculitis en vaso de pequeño tamaño



VASCULITIS DE VASO VARIABLE



EPIDEMIOLOGÍA BEHÇET



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

✓ Ulceraciones orales recurrentes

Aftas menores, mayores o herpetiformes observadas por el paciente, que ocurren 3 veces en 12 meses

✓ Úlceras aftosas genitales recurrentes

Observadas por el médico o reportadas por el paciente

Enfermedad de Behçet

Tabla 2.

Criterios internacionales para la enfermedad de Behçet

Síntoma	Puntuación*
Aftosis genital	Dos puntos
Lesiones oculares	Dos puntos
Aftosis oral	Dos puntos
Lesiones de la piel	Un punto
Lesiones vasculares	Un punto
Pathergy	Un punto

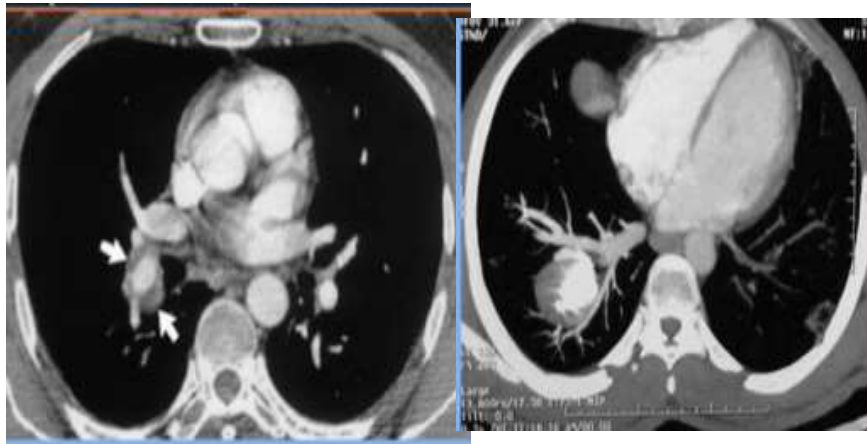
- * 3 o más puntos satisfacen los criterios



COMPROMISO SEVERO BEHÇET

Vascular: 12-30%

- Trombosis venosas
- Aneurismas de la arteria pulmonar y Aorta.
- Tromboflebitis superficial, trombosis venosa intracraneal, Oclusión de la vena cava inferior o superior
- Síndrome de Budd-Chiari.



- **Neurológico:** Complicación grave . 10%

- **Enfermedad parenquimatosa :**

Neuropatía craneal intraaxial, Oftalmoplejias
lesiones cerebrales focales y multifocales
Síndromes del tronco

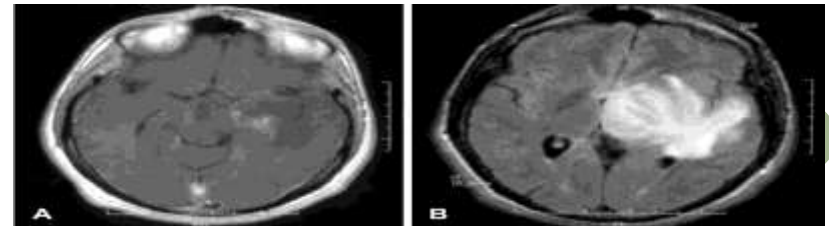
- **Enfermedad no parenquimatosa :**

Trombosis del seno venoso cerebral

Hipertensión endocraneana

Meningoencefalitis recurrente

Migraña

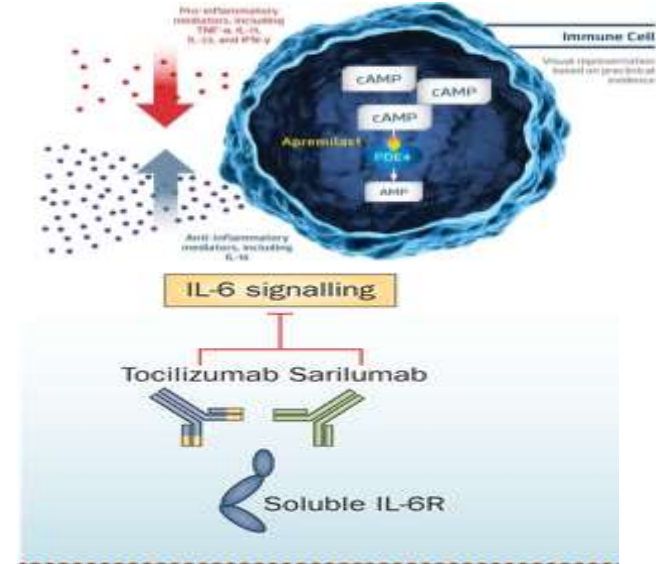


TRATAMIENTO BEÇHET

- a) Colchicina: artritis y eritema nodoso
- b) Corticoides: VO: ocular, vascular, articular
Pulsos de esteroides: SNC
Tópicos : úlceras orales y genitales externos,
colirio
- c) Inmunosupresores
- d) Antiagregantes y anticoagulantes: afectación vascular
- e) Terapia Anti TNF
- f) Talidomida y Dapsona: úlceras orales recurrentes

NUEVAS DROGAS

- Apremilast: Inhibidor fosfodiesterasa 4
- Tocilizumab: inhibidor de IL 6
- Alemtuzumab: anti CD 52
- CanaKinumab : Inhibidor de IG G1 monoclonal humana IL 1 B
- Ustekinumab: IL 12/23



CASO CLÍNICO



- Paciente de 19 años que consulta a la guardia por dolor abdominal localizado en FID, fiebre y dolores articulares en ambas rodillas
- Refiere vómitos, impresiona deshidratado
- Laboratorio: hemograma: Hb: 13,9 g/dl, GB: 13600 mm³ con neutrofilia, plaquetas: 250000 mm³, creatinina: 1,6 mg/dl, urea 56 mg/dl
- Se decide realizar intervención quirúrgica con diagnóstico de apendicitis aguda

LESIONES PURPÚRICAS EN AMBOS MII

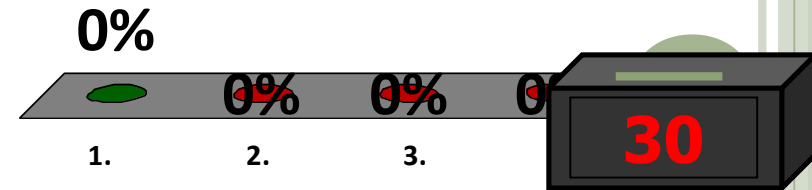


Laboratorio:
orina: proteínas +
hematíes:++
Manifestaciones
cutáneas con púrpura
palpable

USTED CONSIDERA QUE ES

1. Vasculitis IG A
2. Crioglobulinemia
3. Vasculitis urticariante hipocomplementemica
4. Ninguna

Contador
de
contestaci
ones



VASCULITIS ASOCIADA A COMPLEJOS INMUNES

- Vasculitis IG A
- Crioglobulinemia
- Vasculitis anti MBG . Síndrome de Goodpasture
- Vasculitis urticariante hipocomplementemica



VASCULITIS IG A.PSH

Vasculitis necrotizante con depósito de IG A en pared de vasos sanguíneos

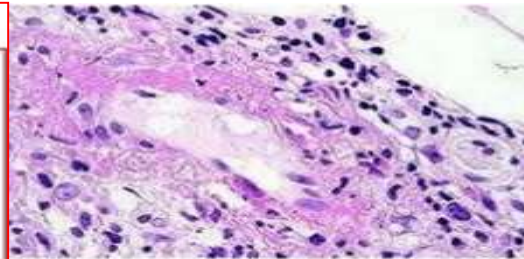
- Pacientes jóvenes, adolescentes
- Varones 1,5/ 1
- Incidencia 10-20/100000
- Tras infección de vías respiratorias alta o GI, toxinas alimentarias, vacunas , fármacos
- COVID

Laboratorio

- Elevación de IgA
- Leucocitosis
- Eosinofilia
- Anemia
- VSG y plaquetas elevadas
- En orina:
- Hematuria
- Proteinuria.
- Urea y creatinina elevadas en caso de fallo renal.

Biopsia cutánea

- Vasculitis leucocitoclástica
- Depósito de IgA (IFD)
 - o lesiones de la piel
 - o mesangio renal



Criterios de clasificación (Ankara 2008)

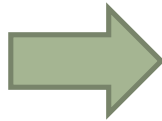
Púrpura palpable en una distribución de miembros predominantemente inferior con al menos 1 de 4 de:

- Dolor abdominal difuso con o sin HD
- Cualquier biopsia que muestre deposición de IgA (criterio obligatorio si la erupción es atípica);
- Artritis y / o artralgia
- Hematuria y / o proteinuria Compromiso renal es tardío (1-6 meses)

▪ Existe una variedad limitada al riñón o cutánea. Puede preceder a la forma de vasculitis sistémica

FORMAS MAS FRECUENTES DE VASCULITIS COVID 19

- Enfermedad de Kawasaki
- Vasculitis leucocitoclástica
- Vasculitis a IG A.

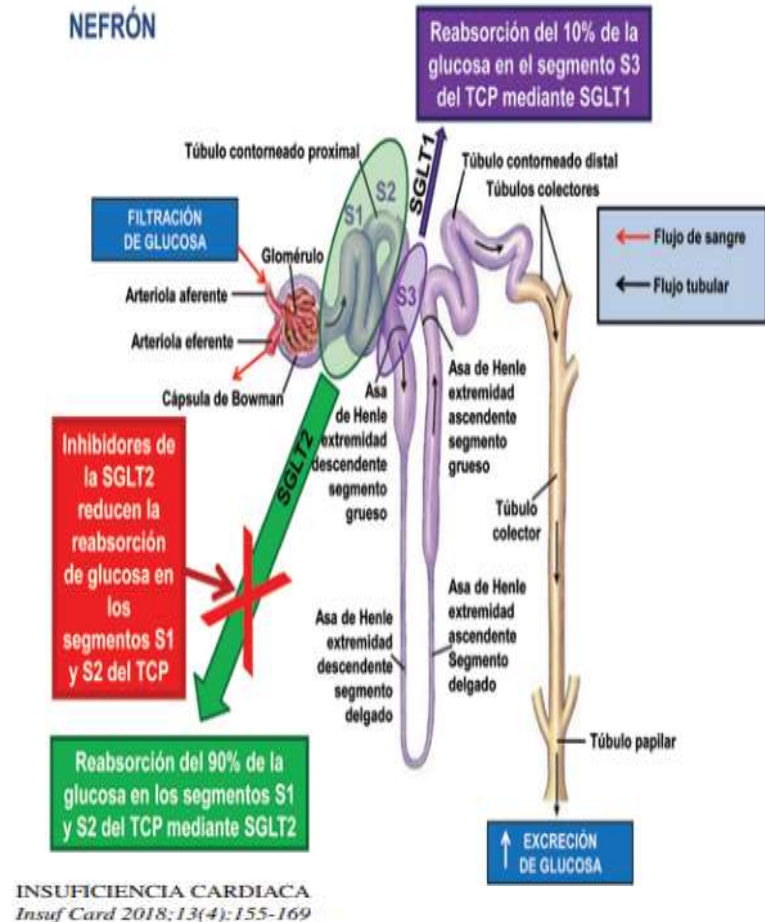


- Las citoquinas liberadas en COVID-19 (como IL-1, IL-6 y TNF) pueden conducir potencialmente a la proliferación y maduración de estas células B productoras de IgA1.
- Hay lesión endotelial como resultado de componentes virales que afectan directamente a las células endoteliales a través de los receptores ACE2, así como indirectamente a través de la inflamación que se produce debido a los mecanismos de defensa del huésped.

TRATAMIENTO

- Corticoides
- Inhibidores de SGLT2
(Proteinurias > 1g)?

- The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin [EMPA-KIDNEY], NCT03594110
- Dapagliflozina en pacientes no diabéticos con proteinuria [DIAMOND], NCT03190694;
- Dapagliflozina sobre los resultados renales y la mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica [DapaCKD], NCT03036150).

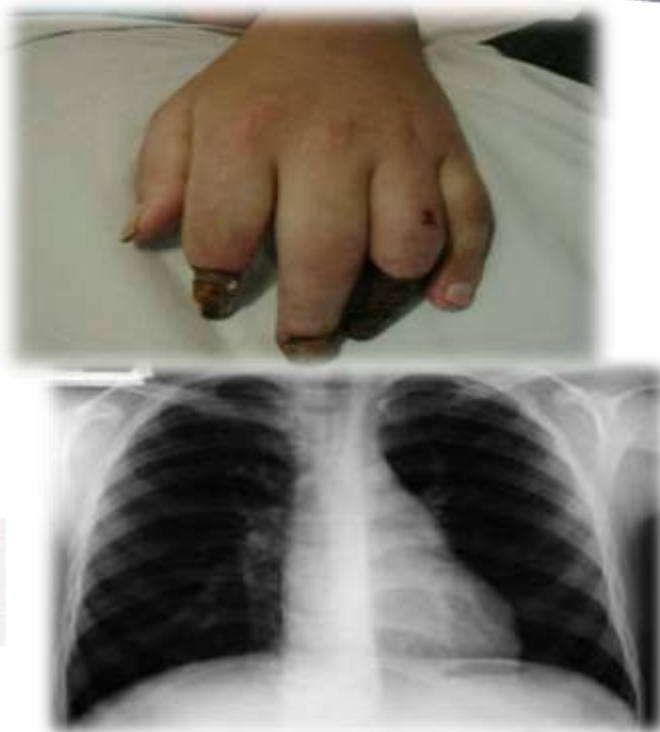


CASO CLÍNICO



- Masculino 43 años
 - Necrosis seca/húmeda en falanges distales de ambas manos
- Antecedentes: HIV en el 2011, abandonó TARV.
Anemia hemolítica autoinmune secundaria a patología de base.

Glóbulos blancos: 5300/L	B. Total: 0,36 mg/dl
Linfocitos: 1400/L	GOT: 25 U/l
Neutrófilos: 3500/L	GPT: 13 U/l
Hemoglobina: 9,7 gr/dl MCV 72,8 fL MCH 26 pg RDW 15,8 %	Albumina: 2,6 gr/dl
Hematocrito: 27 %	P. Totales: 6,2 gr/dl
Plaquetas: 258000/mm	T de P: 11 seg
Glucemia: 49 mg/dl	C de P: 100%
Urea: 52 mg/dl	RIN: 1
Creatinina: 2,042 mg/dl	Orina completa
	Ph 7
	Densidad 1010
	Proteínas ++



Serologías Virales: negativas

Ecografía abdominal: bazo aumentado tamaño de 145 mm, resto s/p.

Ecocardiograma: **HTP, Miocardiopatía dilatada.**

EVOLUCIÓN

Registros de HTA

Disminución de ritmo diurético

Ascenso de niveles de urea 112 mg/dl y creatinina: 4,56 mg/dl

Prueba de Coombs indirecta +++

Se interpreta GMN
anemia hemolítica inicia corticoides a 1 mg/Kg/d
Se programa biopsia renal

Biopsia Renal: GMN Membrano Proliferativa

Tratamiento: Metilprednisona 1mg/kg/día.

Lopenavir/Ritonavir y Abacavir ajustado a función renal

Plasmaferesis



Examen de orina

Densidad 1020, Proteínas ++ y hematíes regulares
GR dismórficos, Leucocitos 12- 15 por campo. Cilindros
granulosos 2-4 por campo

**Complement C3 78 (84-193)
c4 15 (20-40)**

ANCA y FAN negativos

Anticardiolipinas
indeterminadas
Ig G 20 U/ml
IgM 21 U/ml

PCR 6,26 (0,6)
VSG: mayor a 120 mm

B2 glicoproteína negativa

Proteinograma electroforético

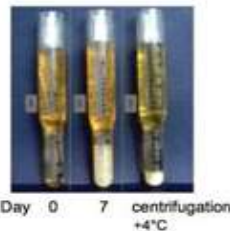
Crioglobulinas 1/256 (1/32)

FR menor a 20

Crioglobulinemia mixta tipo II – III



CRIOGLOBULINEMIAS



Clasificación de Brouet (1974)

Tipo I (10% a 15%) se asocia, sobre todo, a neoplasias hematológicas.

Tipo II (50% a 60%)

Tipo III (25% a 30%)

Abarcan la gran mayoría y se denominan **crioglobulinemia mixta**, se asocian estrechamente con el VHC.

Epidemiología

Prevalencia 1/100.000 - M/H 3/1

Niveles detectables de CG:

- HIV 15-20%
- Hepatitis C 40-65%
- HIV+Hepatitis C 64%
- E.T.C 15-25%



Enfermedad Waldenström
Mieloma
LLC

Sind. Linfoproliferativos
Conectivopatías
Idiopáticas
Infecciones VHC

Conectivopatías
Infecciones : VHC, HIV
Idiopáticas



Tipo	Composición	Porcentaje
I	Inmunoglobulinas monoclonales aisladas	10-15%
II	Inmunocomplejos formados por IgM monoclonal	50-60%
III	Inmunocomplejos formados por IgM policlonal	25-30%

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Artralgia/Artritis	+	+++	+++
Púrpura	+ gen No palpable	+++ palpable	+++ palpable
Gangrena/acrocianosis	+++	++	++
Hiperviscosidad	+++	+	+
Hematológicas	++	+	+
Renales	+	++	+
Neurológicas	+	++	++

- Detección de crioglobulinas en suero. Presencia de **CRIOCITO** lo más importante del laboratorio (40% de indiv sanos tienen Crioglobulinas detectables en concentraciones que no generan criocito detectable).
- Complemento : ↓ de C₃, CH₅₀ y C₄
- Reactantes fase aguda: VSG ↑, PCR ↑.
- Hipergammaglobulinemia de IgM, IgG y/o IgA.
- AutoAc ANA, ENA, AMA.
- Demostrar Infección viral: Serologías : VHC, VHB, VIH, VEB

TRATAMIENTO CRIOGLOBULINEMIAS

- Interferón alfa más ribavirina/ Nuevos antivirales de acción directa aumenta y mejora la respuesta (HVC) + esteroides
Mazzaro C, J Rheumatol 2003; 30:1775-1781.
- VHC - con síntomas no controlados : ciclosporina, azatioprina o ciclofosfamida como monoterapia o en combinación con esteroides sistémicos
- Rituximab
- Plasmaféresis

Safety and efficacy of rituximab in non-viral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French AIR registry. Arthritis Care Res 2010; 62: 1787-1795.

VASCULITIS URTICARIFORME HIPOCOMPLEMENTÉMICA (HUV)

VASCULITIS ANTI-C1q.

2 CRITERIOS MAYORES:

Lesiones cutáneas de urticaria vasculítica >6 meses , persisten por mas de 24 horas

Hipocomplementemia

2 criterios Menores

Venulitis dérmica por biopsia

Artralgias o artritis

Uveítis o epiescleritis

GMN leve

Dolor abdominal recurrente

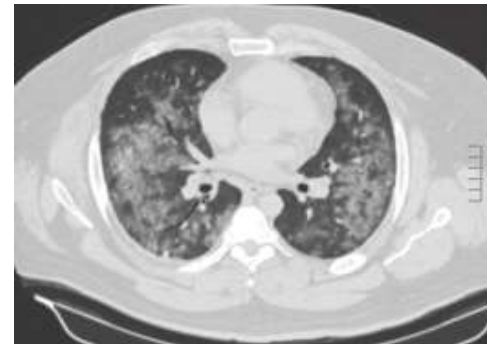
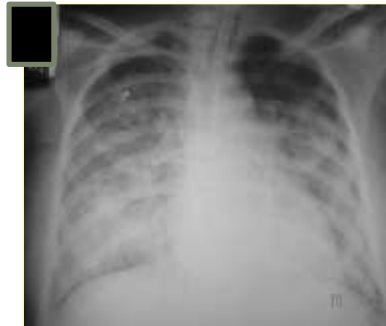
Anticuerpos anti. C1 q asociados a niveles séricos disminuidos de C1q



CASO CLÍNICO



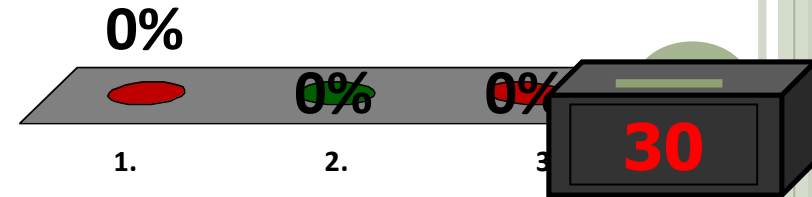
- Paciente de 48 años antecedentes de consumo de drogas ilícitas. Consulta por cuadro de tos productiva no efectiva, disnea grado II-III de 3 días de evolución Ex físico: TA 159/90 mmHg FC: 132 X', FR32 X', T°37,6 C°. Hipoventilación generalizada. Gasometría: ph 7.45, po2: 57 mmHg. PCO2 21 mmHg, HCO3 17 mEq/l, Sat 82 %. Hemograma: Hb :6,8 g/dl NN, GB 13450 mm3. Linf 1850 mm3. Plaquetas: 211000 /mm3. Sedimento urinario: leucocitos 2-3 x campo. Hematíes 5- 8 x campo. Función renal normal Se solicita una Rx de tórax y TACAR con infiltrados en vidrio esmeril bilaterales



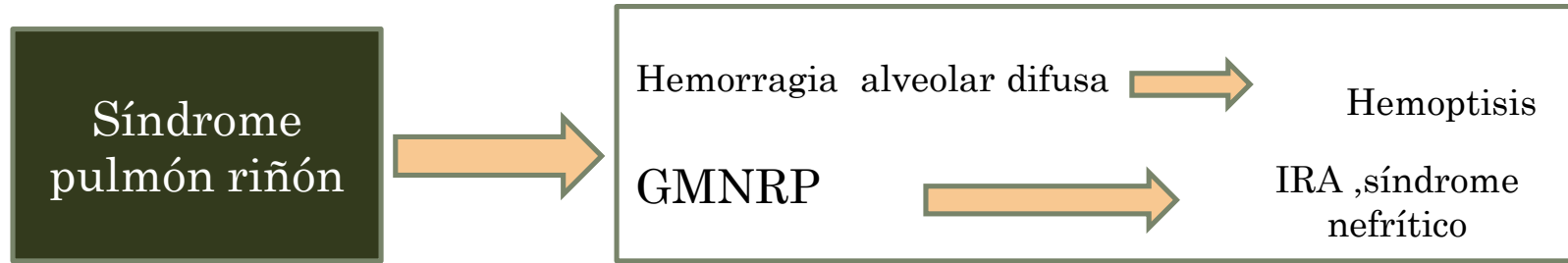
CASO CLÍNICO

1. Usted cree que es un Covid por el cuadro clínico y TACAR solo le solicita hisopado para SARS COV 2
2. Usted piensa que podría ser un síndrome pulmón riñón y le solicita ANCA,ANA, anti MBG
3. Usted no cree que sea un síndrome pulmón riñón ante la falta de hemoptisis y falla renal pero le solicita anticuerpos ANCA , ANA,anti MBG

Contador
de
contestaci
ones



SÍNDROME PULMÓN- RIÑÓN (SPR)

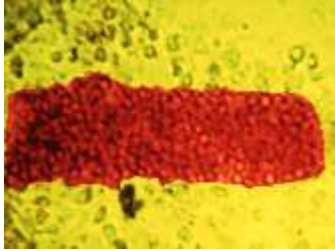


- **Hemorragia Alveolar Difusa (HAD)**
- Presencia de sangre en los espacios alveolares distales sin que se pueda identificar anormalidad endobronquial
- Hemoptisis, anemia ,disnea
- Infiltrados en la radiografía de tórax
Respeto vértices y ángulos costofrénicos
- Hipoxemia , Insuficiencia respiratoria

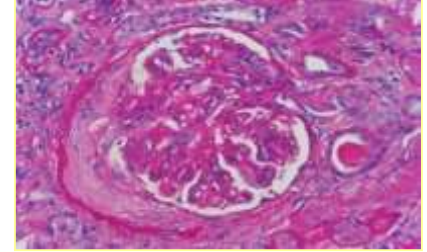
•Lavado broncoalveolar que demuestre:

- Líquido sanguinolento proveniente de 3 segmentos separados
- o más del 20 % de macrófagos cargados con hemosiderina
- o sangre en al menos el 30 % de la superficie alveolar en una muestra de tejido pulmonar.

Cuadros nefríticos que se presentan con GMN rápidamente progresiva



GNF EXTRACAPILAR Formación de semilunas

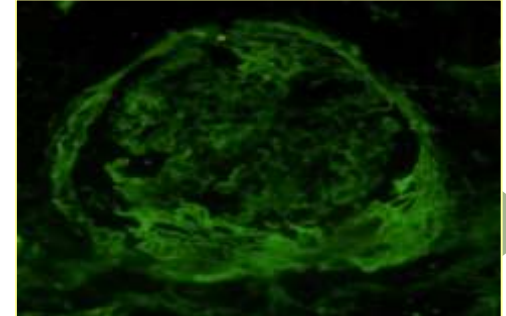
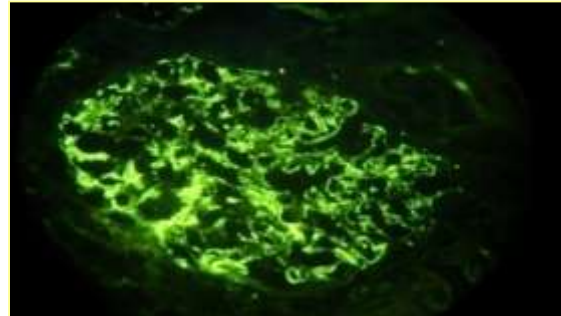
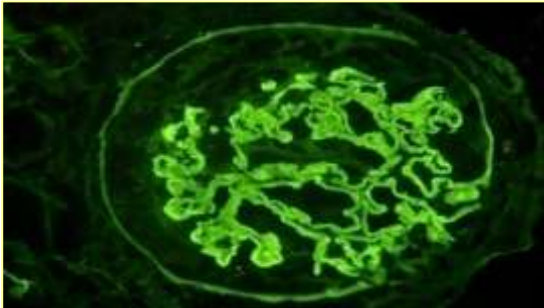


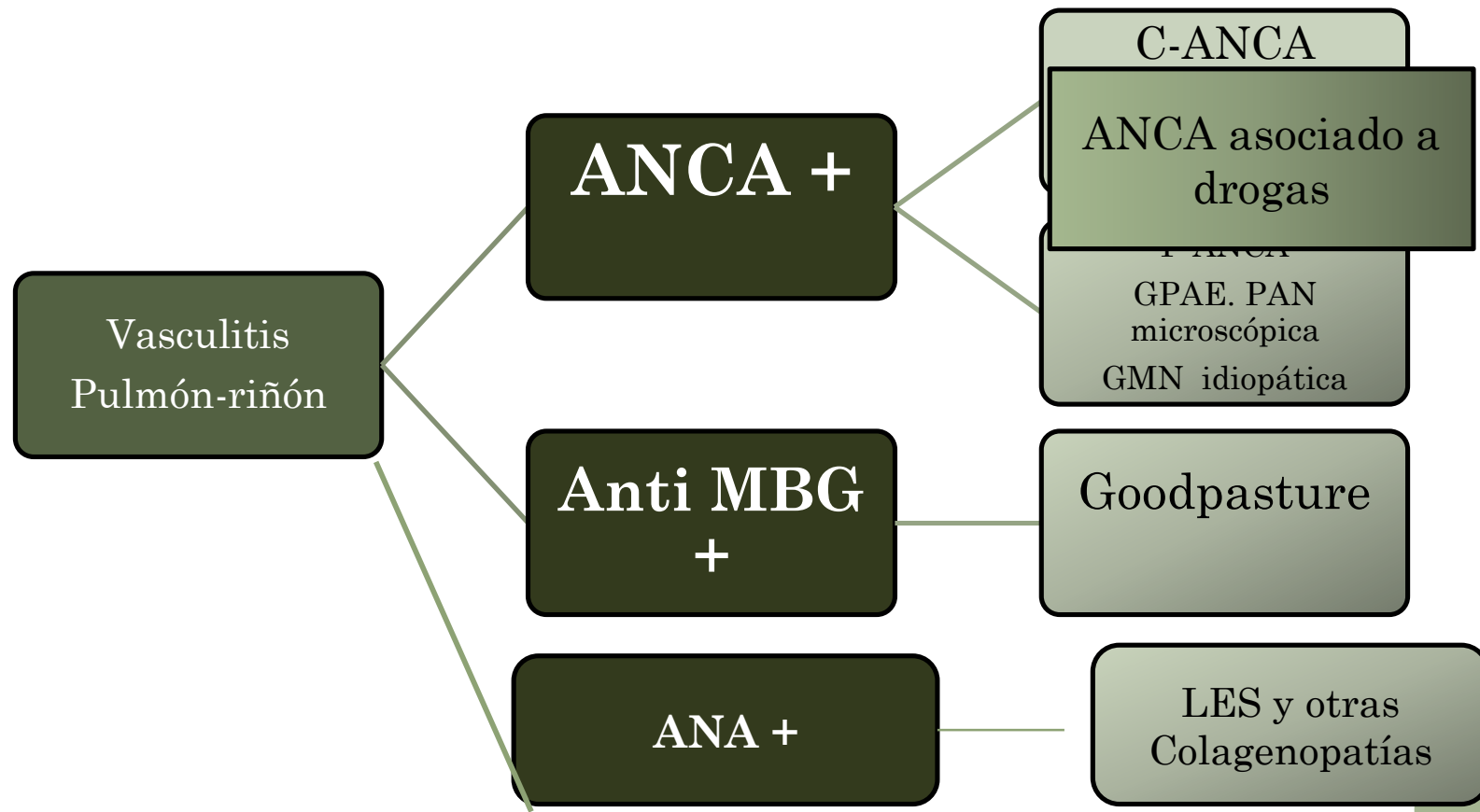
ANTI MBG
(Goodpasture)

Por IC
post infecciosa
, LES, IgA,
Crioglobulinemia

Pauci inmune
(ANCA+)
Poliangeitis granulomatosa

Poliangeitis granulomatosa
eosinofílica





HEMORRAGIA PULMONAR

Síndrome antifosfolípido
Síndrome de Goodpasture
Lupus eritematoso sistémico
Granulomatosis poliangéitica
Panarteritis microscópica
Síndrome pulmón riñón idiopático
Enfermedad de Behçet

Enfermedades infecciosas
(leptospirosis y neumonía
necrotizante), uremia, ICC,
infarto pulmonar, desórdenes de
la coagulación, CID, secundaria a
drogas (D-penicilamina,
infiximab, cocaína)

Dano alveolar difuso
Con edema septos y
membranas hialinas



SÍNDROME DE GOODPASTURE (SGP)

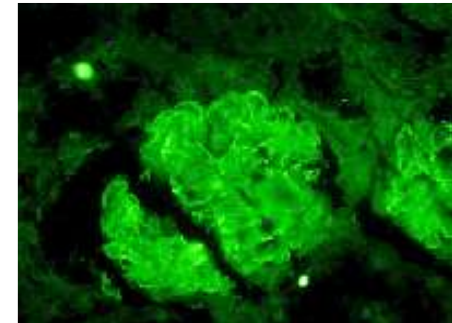
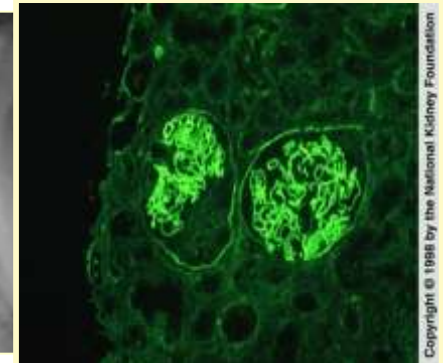
Descrito en 1919 por Ernest Goodpasture durante la pandemia de Influenza.

Incidencia : 1 caso por millón de habitantes/año Presentación 20-60 años. Sexo masculino

- ❖ Fiebre con pródromos gripales
- ❖ Tos –Hemoptisis precede a GMN
- ❖ Insuficiencia renal

Triada Goodpasture:

- ❖ Hemorragia pulmonar (HP)
- ❖ Glomerulonefritis (GNRP)
- ❖ Los anticuerpos anti-MBG dirigidos contra la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV
y/o IFI lineal para IgG en la membrana basal renal
o pulmonar por biopsia



Enfermedad Anti-membrana basal
glomerular (Ac anti-MBG)

```
graph TD; A[Enfermedad Anti-membrana basal glomerular (Ac anti-MBG)] --> B[Con Hemorragia pulmonar]; A --> C[Sin Hemorragia Pulmonar]; B --> D[Síndrome de Goodpasture]; C --> E["Nefritis con Ac anti MBG<br/>GMN necrotizante con proliferación extracapilar y depósitos lineales de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal glomerular"];
```

Con Hemorragia
pulmonar

Síndrome de
Goodpasture

Sin Hemorragia Pulmonar

Nefritis con Ac anti MBG
GMN necrotizante con proliferación
extracapilar y depósitos lineales de IgG y
C3 a lo largo de la membrana basal
glomerular

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME PULMÓN RIÑÓN SGP

- Soporte ventilatorio
- Bolos de metilprednisolona 1 g /d por 3 días
continuar con GC a 1mg/Kg/d +Bolos de
ciclofosfamida (GMN)

Plasmaféresis +inmunosupresión
Gammaglobulinas IV
corticoides + ciclofosfamida vs
corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis



VASCULITIS DE ÓRGANO ÚNICO

Vasculitis leucocitoclástica
cutánea

Vasculitis del SNC



VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

- Púrpura multifocal con ulceración
- Se localiza en la presión.
- Depósito de quimiocinas produce
- Origen: enfermedad

CONCEPTO

ANATOMOPATOLÓGICO

Engrosamiento e infiltración de pared por PMN, en vénulas postcapilares, que se extienden perivascularmente y degeneran con formación de polvillo nuclear (leucocitoclasia)





Texto del artículo



Información del artículo



Herramientas de citas



Costa

Asociación inusual de enfermedades/síntomas
Reporte de un caso

Vasculitis leucocitoclástica en paciente con COVID-19 con PCR SARS-CoV-2 positivo en biopsia de piel GRATIS

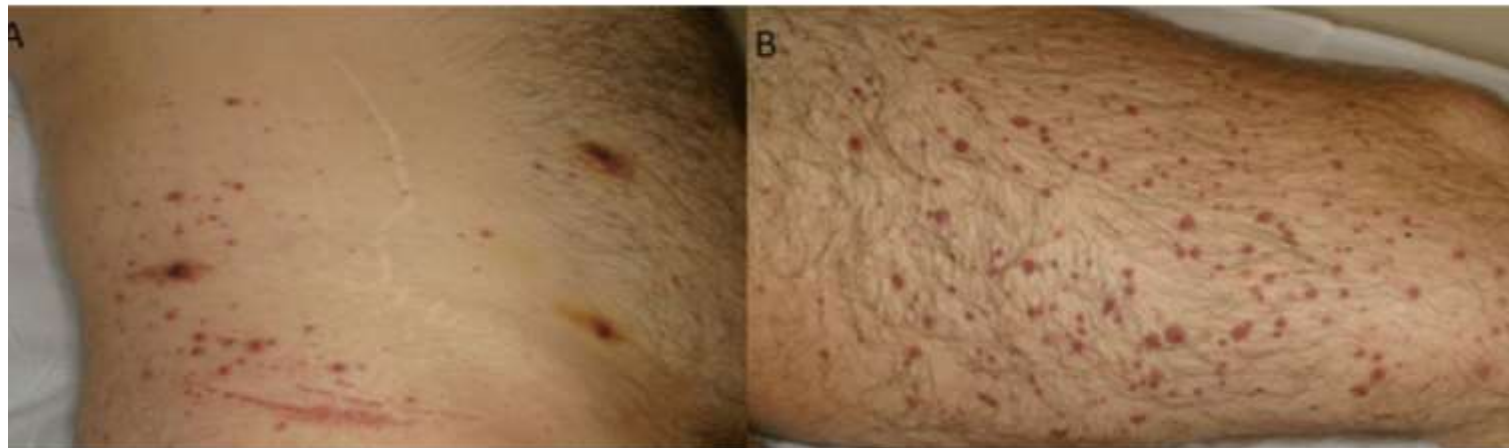
María Campredón Gómez¹, Carlos González-Cruz², Berta Ferrer³ y María Jesús Barberá⁴
Correspondencia a la Dra. María Campredón Gómez: campredon.90@gmail.com

Resumen

Recientemente se han clasificado las principales manifestaciones cutáneas de la COVID-19. Sin embargo, poco se sabe sobre los patrones histopatológicos cutáneos y la presencia de SARS-CoV-2 en estas lesiones cutáneas. Presentamos un varón sano de 29 años que desarrolló una vasculitis leucocitoclástica por COVID-19 con PCR positivo para SARS-CoV-2 en biopsia de piel.



PDF



Pápulas palpables de color púrpura, algunas de ellas con centro necrótico y ampollas serohemáticas en abdomen (A) y pantorrillas (B). Los fenómenos de Koebner se pueden observar debido a la presión de la ropa interior ajustada.

Tabla 1. Etiología de la vasculitis leucocitoclástica.

(Modificado de: García-Porrúa C, 1999a; García-Porrúa C, 1999b; García-Porrúa C, 1999c; García-Porrúa C, 1998).

1. Primarias (22%)*:

- ▶ **Poliarteritis nodosa.**
- ▶ **Vasculitis asociada a ANCA:**
 - ▶ Poliangeítis microscópica.
 - ▶ Granulomatosis con poliangeítis (Wegener).
 - ▶ Granulomatosis eosinófilica con poliangeítis (Churg-Strauss).
- ▶ **Vasculitis de vaso pequeño por inmuno-complejos:**
 - ▶ Angeítis leucocitoclástica cutánea.
 - ▶ Vasculitis crioglobulinémica.
 - ▶ Vasculitis IgA (Schönlein-Henoch)(15%).
 - ▶ Vasculitis urticariforme.

2. Secundarias:

- ▶ **Fármacos (23,9%):**
 - ▶ Antibióticos.
 - ▶ Antiinflamatorios no esteroideos.
 - ▶ Inmunosupresores.
 - ▶ Fármacos psicoactivos.
 - ▶ Diuréticos.
 - ▶ Antihipertensivos.
 - ▶ Antiarrítmicos.
 - ▶ Anticonvulsivantes.
 - ▶ Anticoagulantes.
 - ▶ Vacunas.
- ▶ **Infecciones (11%):**
 - ▶ Bacterias, micobacterias, virus y parásitos.
- ▶ **Enfermedad inflamatoria crónica (30%):**
 - ▶ Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas:
 - ▶ Lupus eritematoso sistémico.
 - ▶ Artritis reumatoide.
 - ▶ Síndrome de Sjögren.
 - ▶ Enfermedad inflamatoria intestinal.
 - ▶ Hepatitis crónica activa.
- ▶ **Neoplasias (4%):**
 - ▶ Hematológicas.
 - ▶ Sólidas.

Vasculitis primaria de SNC

Se presenta en edad media vida .Más frecuente en hombres

Afectación inflamatoria segmentaria de cualquier vaso cerebral o espinal, con predilección por los vasos leptomenígeos de pequeño tamaño, Etiología desconocida. Desencadenantes: Virus Varicela Zoster. Proteína β Amiloide

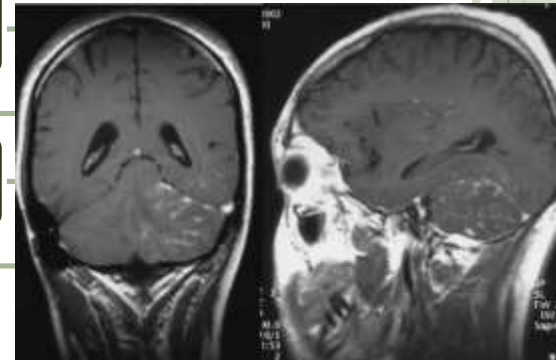
SÍNTOMAS

Cefalea, SHE, Convulsiones

ACV isquémicos/hemorrágicos

Síndrome confusional trastornos cognitivos

RMN: signos inespecíficos : infarto cortical y subcortical generalmente múltiples, bilaterales, con aumento parenquimatoso y leptomenígeo, hemorragia intracraneal, lesiones tipo tumorales.



Vasculitis

Vasculitis asociada con enfermedad sistémica

- Vasculitis reumatoide, vasculitis lúpica, vasculitis asociada a Sarcoidosis, asociada a Policondritis Recurrente

CASO CLÍNICO



Paciente femenina BC 47 años

Antecedentes: - Ex-tabaquista: 10cig/día desde los 25 años hasta los 40 años. HTA

- Disnea CF IV. Cianosis+ Equivalentes febriles+ artralgias generalizadas/artritis.
- Púrpura palpable
- Dolor e inflamación en pabellones auriculares



Laboratorio

GB: 18.700 mm³
Neu: 86.6% (16200 mm³)
Lin: 8.7% (1600 mm³)

COLAGENOGRAMA

- FAN 1/160 moteado
- FR: 21.7
- C₃: 164
- C₄: 50
- PCR: 3.82 ..
- PCC: 24 ..
- ERS: 54 mm 1 Hora



CASO CLÍNICO



Biopsia pabellón auricular
:infiltrado inflamatorio PMN
con una pérdida de la basofilia.

FBC : laringe normal, cuerdas vocales
móviles, subglotis y tráquea de calibre
disminuido con malacia laterolateral dejando
luz del 70% con la tos. Los cartílagos dejan
impronta sobre la mucosa



POLICONDRITIS RECIDIVANTE

- Enfermedad inflamatoria sistémica infrecuente
- Etiología desconocida .Raza caucásica en la 3ª y 6ª décadas de la vida.
- Lesiones recurrentes en las estructuras cartilaginosas :pabellón auricular, tabique nasal, laringe, tráquea y articulaciones
- Cardiovascular :vasculitis de vasos VARIABLE, aneurismas de aorta
- Puede relacionarse con otras enfermedades autoinmunes sistémicas.

Diagnóstico:

Laboratorio :

Anticuerpos anticolágeno tipo II
ANCA p

Reactantes de fase aguda↑

Biopsia : infiltrado inflamatorio PMN con pérdida de la basofilia de la matriz cartilaginosa.

Tratamiento

Colchicina .Corticoesteroides

MTX, azatioprina, ciclosporina

Grave: realización de traqueotomía temporal o permanente, stent

VASCULITIS DE LEO BUERGER

TROMBOANGEITIS OBLITERANTE



EPIDEMIOLOGÍA

Vasculitis de peq y mediano vaso. Frec en varones, 3 a 4º década de la vida

Población mediterránea-caucásica

Consumo de tabaco

CLÍNICA

Afecta paquete vasculo-nervioso de manos y pies. Isquemia distal antes de los 45 años



Claudicación ,dolor , necrosis dedos, úlceras, gangrena. S. de Raynaud
Tromboflebitis migratoria



Para recordar.....



APROXIMACIÓN DIAGNOSTICA



Journal of not approved in the proceedings in public. All World agree 2 statements either are public, are confidential. However, do a statement, otherwise a statement do not.

Laboratorio:ANCA

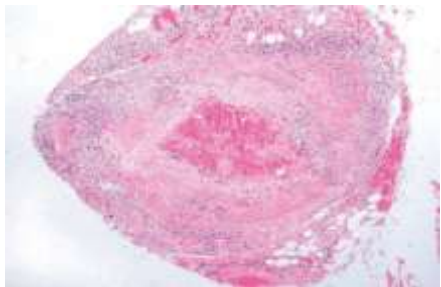
Crioglobulina ,Ig A

Estudios imagenológicos

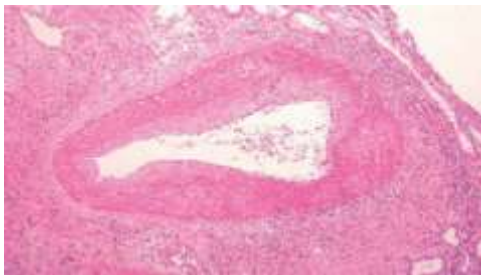
Sospecha clínica

Anatomía Patológico

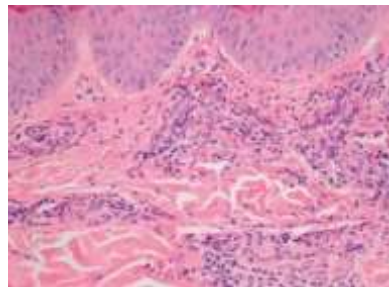
CONFIRMACIÓN : ANATOMÍA PATOLÓGICA



Arteritis células gigantes
inflamación granulomas

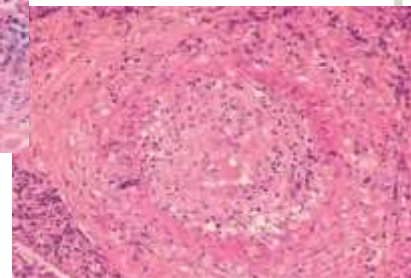


PAN necrosis
fibrinoide



Leucocitoclastica

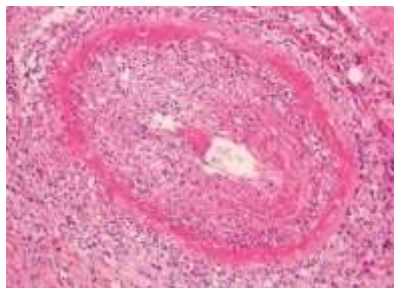
A ciegas poco
rentable



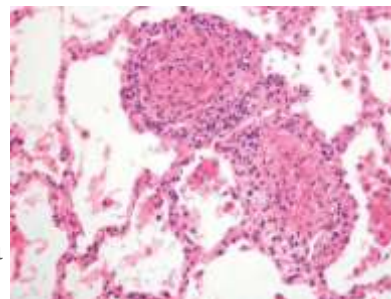
Poliangeitis
granulomatosa



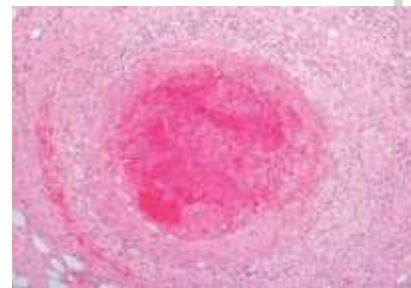
Arteritis de Takayasu
Granuloma no
caseificante



Poliangeitis microscópica
Necrosis fibrinoide,
leucocitoclastia



Crioglobulinemia



Poliangeitis eosinofílica
granulomatosa

“Un buen médico es un científico, amigo del saber y un humanista respetuoso de la persona humana. “

“La educación medica nace en el primer día universitario y concluye con la misma vida.”

Prof. Dr Miguel Falasco



○ ***Muchas Gracias....***

