



Curso Universitario Trienal de Medicina Interna – Clínica Médica

VASCULITIS SISTEMICAS



Dra. Viviana Falasco Fellow ACP

Profesora. Adjunta Regular Medicina Interna Universidad de Buenos Aires

Profesora Titular Medicina Interna Universidad Favaloro

Ex Presidente Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires SMIBA

Especialista en Medicina Interna y Reumatología

Directora de Carrera de Especialista Medicina Interna UBA

Sub Directora Curso Trienal Universitario Medicina Interna Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires

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

Vasculitis epidemiologia

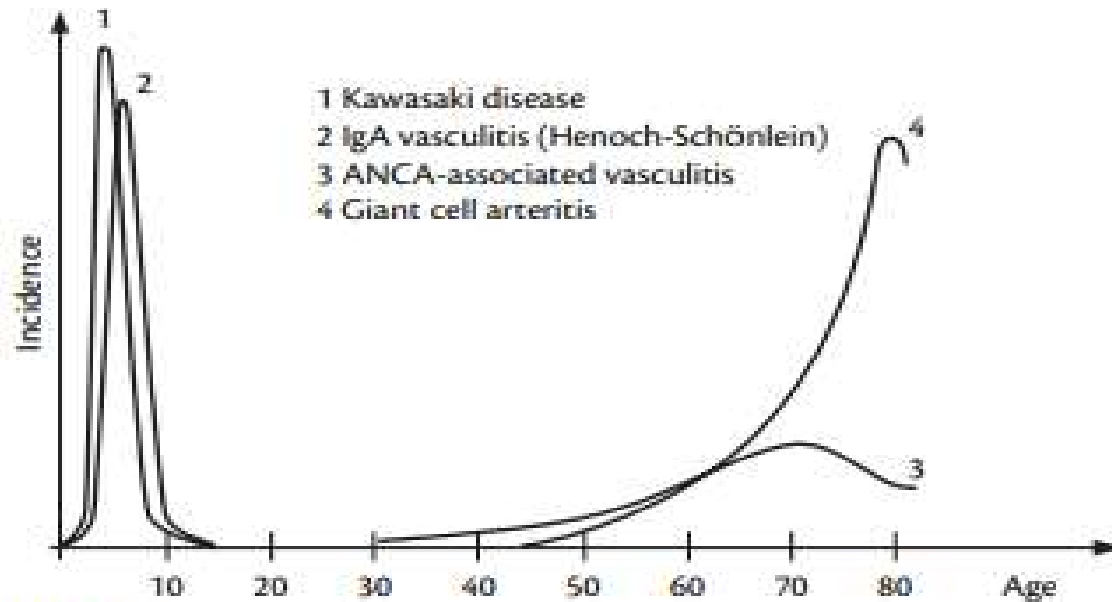


Fig. 2.1 Relative incidence of vasculitis by age.

• **Incidencia:** Global primarias 10--20 / 10⁶

- Vasculitis sistémicas reumatoideas 12,5 / 10⁶
- Granulomatosis poliangéitica 8,5 / 10⁶
- Poliangeitis Microscópica 2,4 / 10⁶
- PAN 2,4 / 10⁶

• **Edad:** 60 años (16-82)

• **Relación hombre: mujer** 1,3:1

Vasculitis Primarias

Vasculitis Secundarias

Enfermedades del tejido

conectivo:

AR, LES, S. Sjögren

Infecciones

Neoplasias

Drogas

Vasculitis más frecuente :

Leucocitoclástica . vasculitis IgA, ACG

Patogenia Mecanismo Inmune

Tipo I :Alérgica o anafiláctica

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

Tipo II: Citotóxica Mediada por AC

- ANCA : granulomatosis poliangéitica ,poliangeítis 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

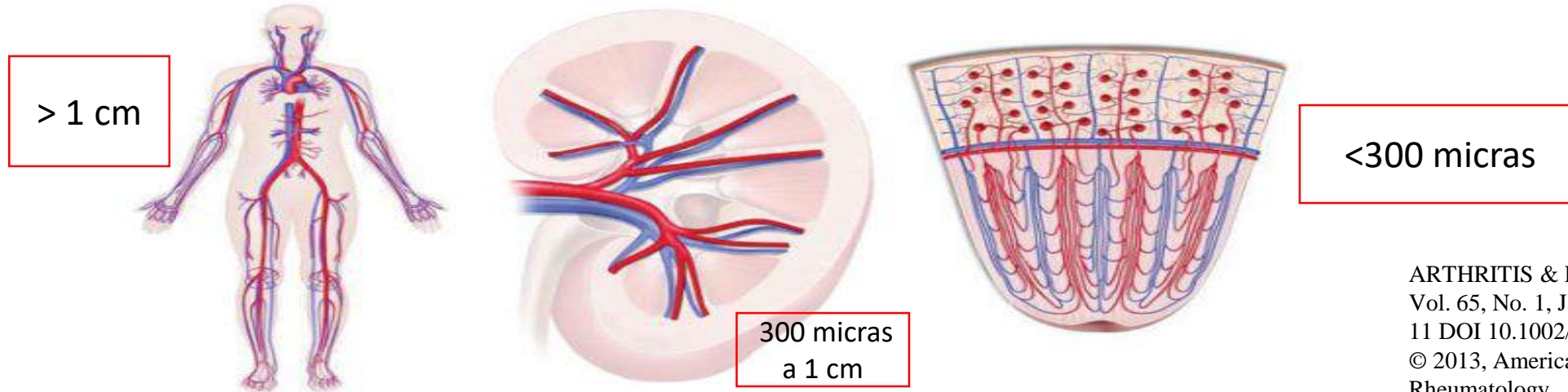
Linfocitos T (Th1) con producción de IFN γ acumulación de macrófagos formación de granuloma (ACG - AT)

Patogenia de mecanismo no inmune

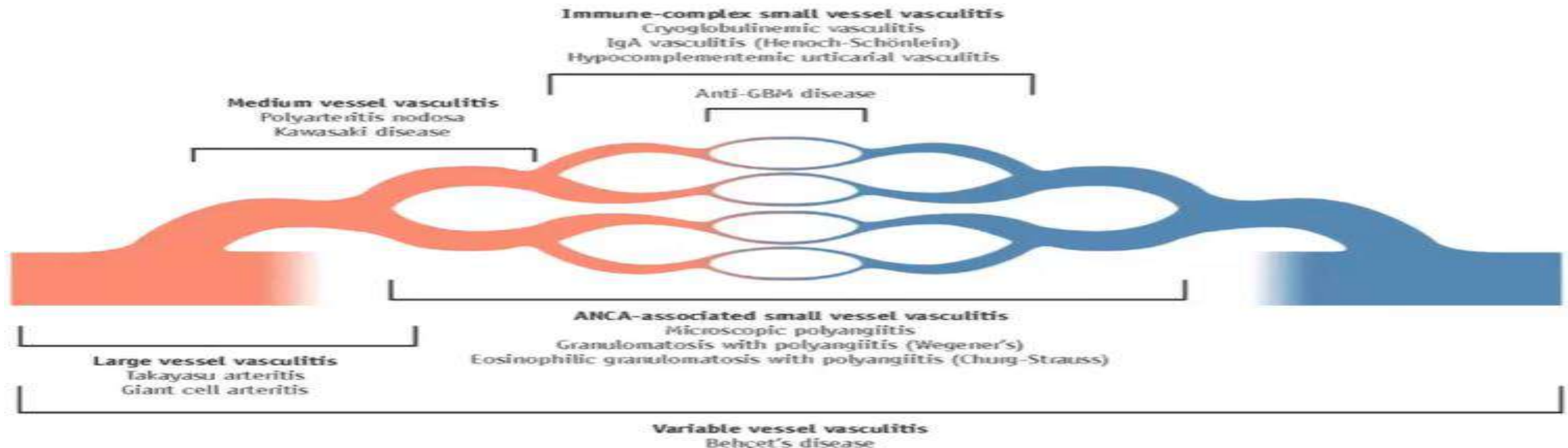
Infiltración de la pared de los vasos por microorganismos

Invasión directa de la pared del vaso por células neoplásicas

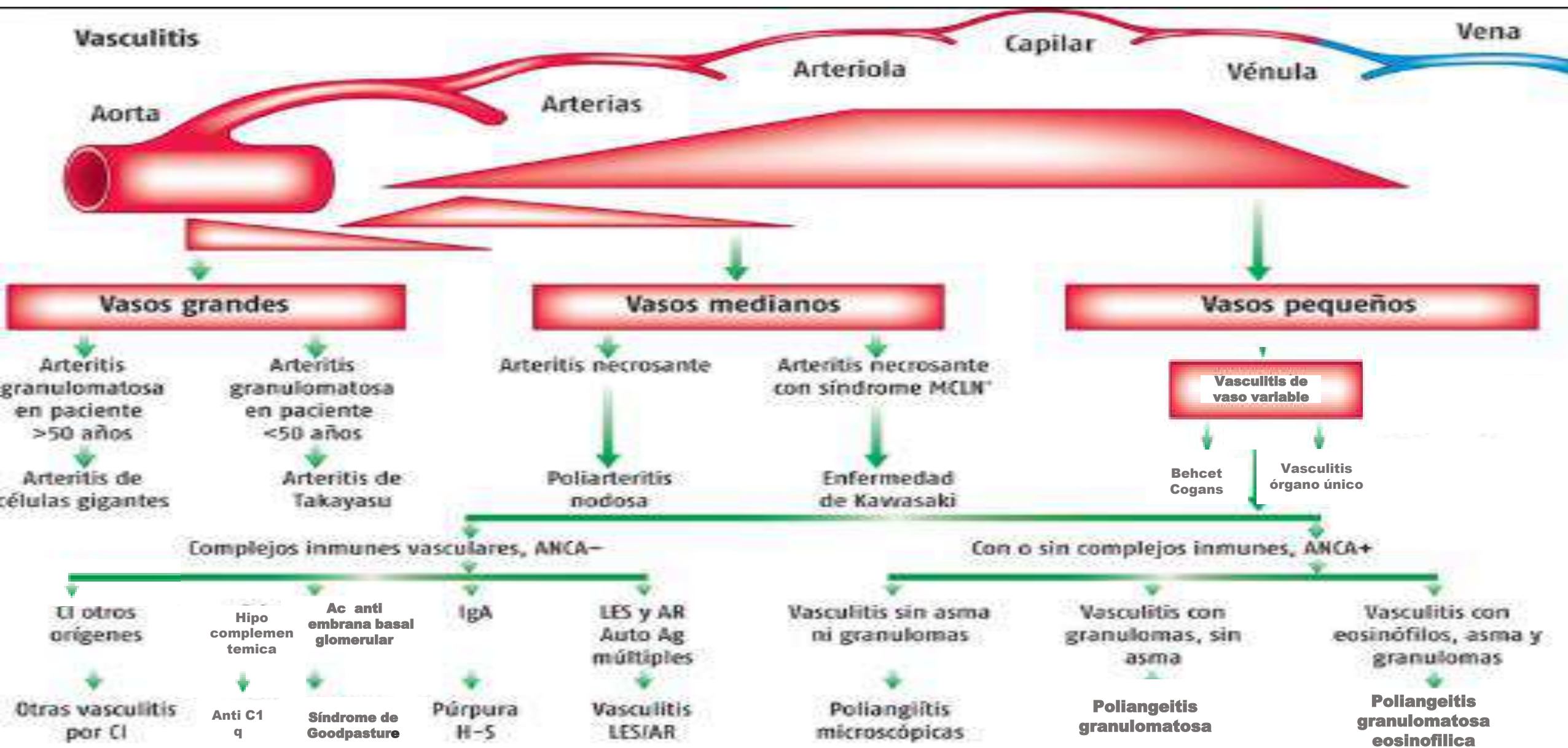
Clasificación 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides



ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 65, No. 1, January 2013, pp 1–11
DOI 10.1002/art.37715
© 2013, American College of Rheumatology

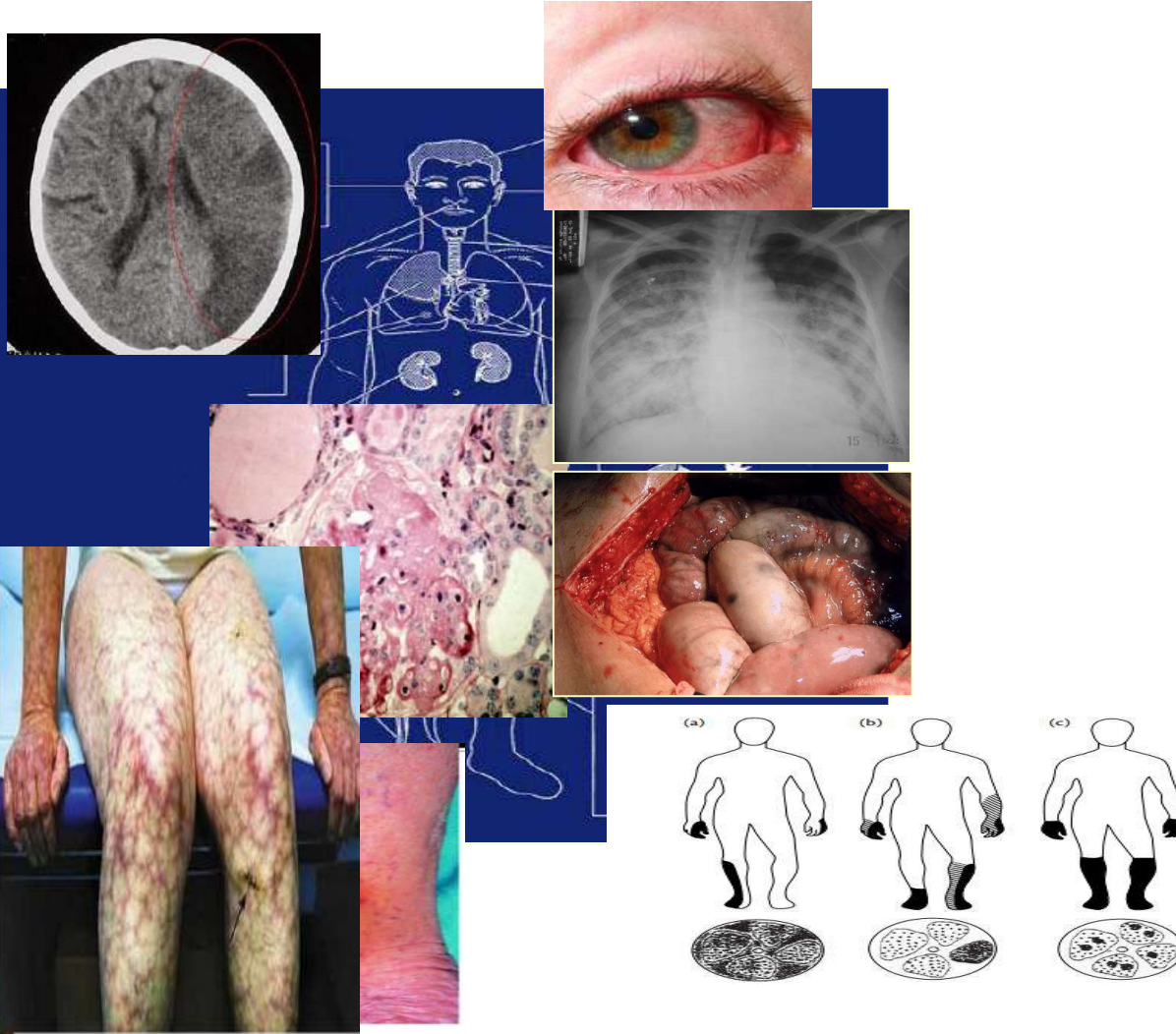


CLASIFICACION VASCULITIS



Cuando sospechar una vasculitis

Signos y síntomas que sugieren vasculitis



- Fiebre de origen desconocido
- Mono-polineuritis, compromiso de pares craneales
- GMN con hematuria
- Infiltrados pulmonares, hemorragia pulmonar
- Ulceras en sacabocados, púrpura palpable, necrosis digital livedo reticularis
- Isquemia inexplicable en varios territorios : IAM ,oclusión mesentérica, ACV, pérdida aguda de la visión
- Enfermedad autoinmune

Síntomas fuertemente sugestivos de vasculitis

Enfermedad multisistémica .Fiebre de origen desconocido

- **MONONEURITIS- MULTIPLE- POLINEURITIS-PARES CRANEANOS**
- **PURPURA PALPABLE**
- **COMPROMISO DE ORGANOS ESPECIALMENTE PULMON -RIÑON**



Compromiso neurológico

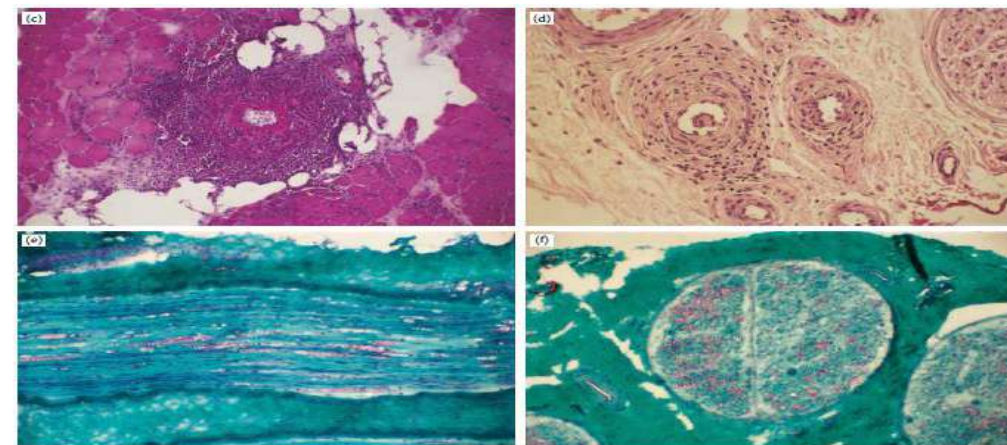
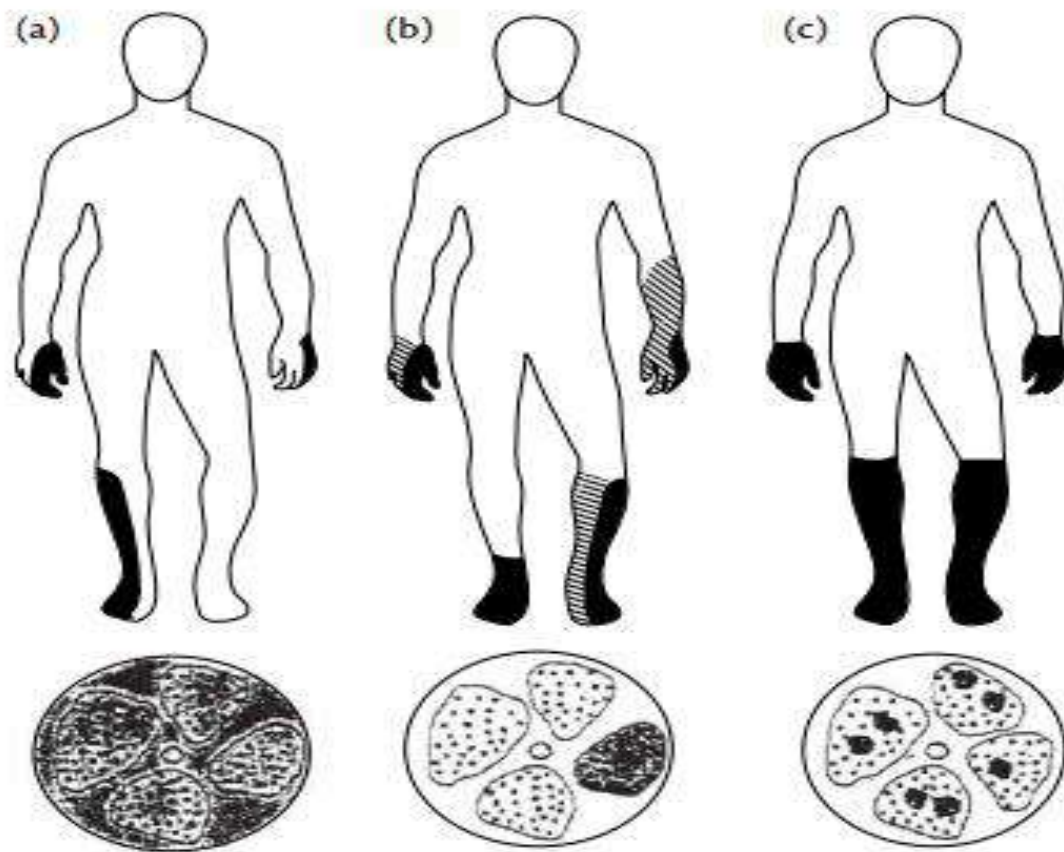


Fig. 13.1 (a) Perivascular collection of mononuclear inflammatory cells (Type III) in the small arteriole in the epineurial space. There is no intramural infiltration of inflammatory cells or fibrinoid necrosis. Paraffin section H & E, 250 x. (b) Active vasculitis (Type I) in the larger arteriole in the epineurial space. Intramural infiltration of mononuclear cells and fibrinoid necrosis of muscular and adventitial layers and near occlusion due to an intimal thickening. The arteriole is enlarged due to active vasculitic process. Paraffin section H & E, 100 x. (c) Active vasculitis (Type I) in the arteriole in the perimysial space in muscle. Intimal thickening, intramural infiltrations of

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 arteritis	Common in elderly	5–14
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
^b Wegener's granulomatosis: granulomatosis with polyangiitis

Vasculitis cutánea



Síndrome pulmón- riñón (SPR)

SÍNDROME PULMÓN RIÑÓN



Hemorragia alveolar difusa



Hemoptisis

GMNRP



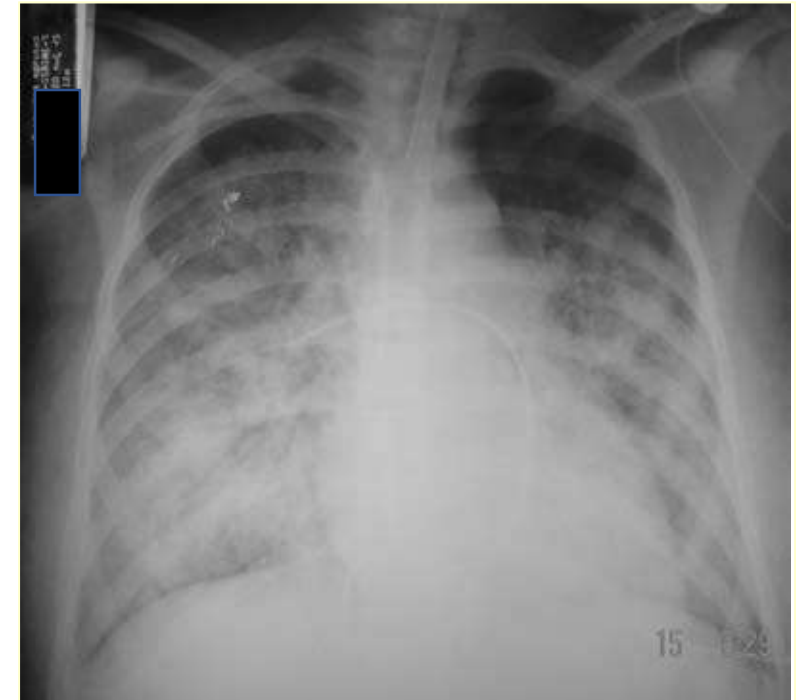
IRA , hematuria ,síndrome nefrítico
(hematuria, HTA, proteinuria en rango
nefrítico < 3,5 g/24 hs, edemas),

• Hemorragia Alveolar Difusa (HAD)

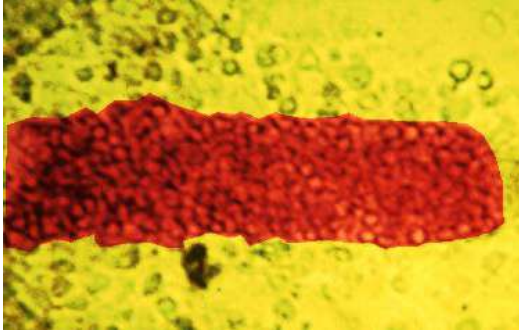
- Injuria alveolar con Rx infiltrados pulmonares multilobares. Respeta vértices y ángulos costofrénicos TACAR: Vidrio esmeril
- Defecto ventilatorio restrictivo con aumento del A- a de oxígeno.
- Hipoxemia , Insuficiencia respiratoria hipocapnica
- Disnea. hemoptisis, anemia

•Fibroendoscopia y BAL que demuestre:

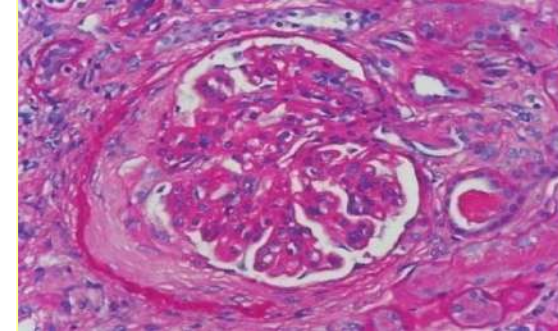
- Líquido sanguinolento proveniente de 3 subsegmentos separados
- o más del 20 % de macrófagos cargados con hemosiderina
- o sangre en al menos el 30 % de la superficie alveolar en una muestra de tejido pulmonar.



Cuadros nefríticos que se presentan con GMN rápidamente progresiva



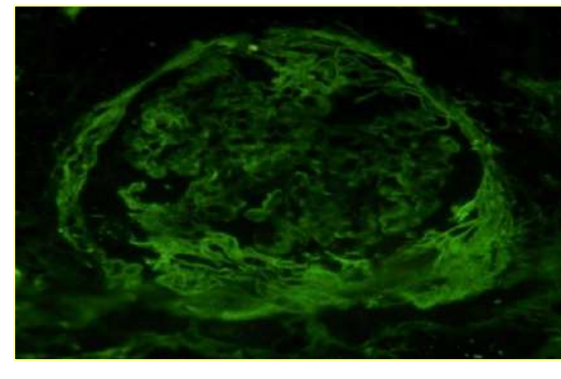
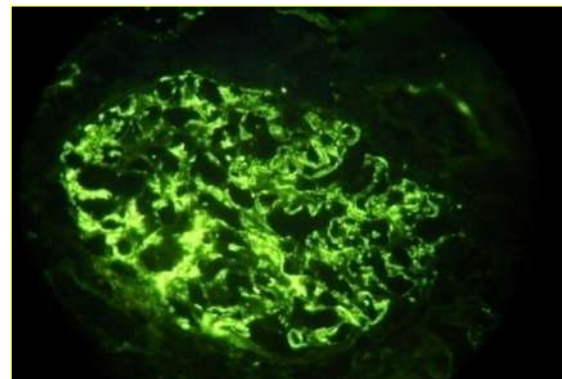
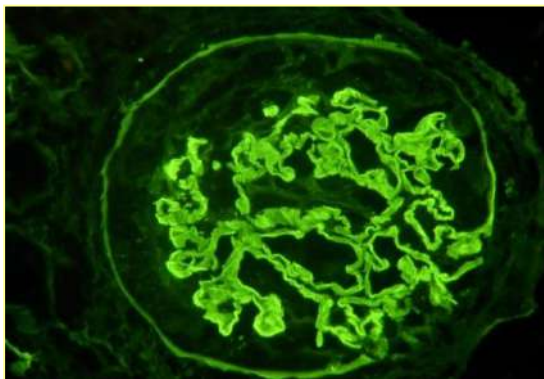
GNF
EXTRACAPILAR
Formación de *semilunas*



ANTI MBG
(Goodpasture)

Por IC
post infecciosa
, LES, IgA,
Crioglobulinemia

Pauci inmune
(ANCA+)
Poliangeitis granulomatosa
Y la eosinofílica

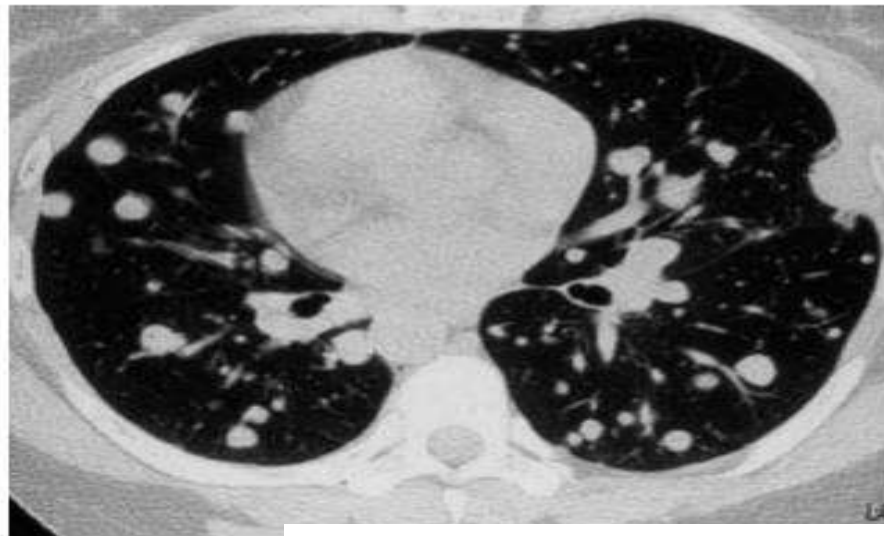
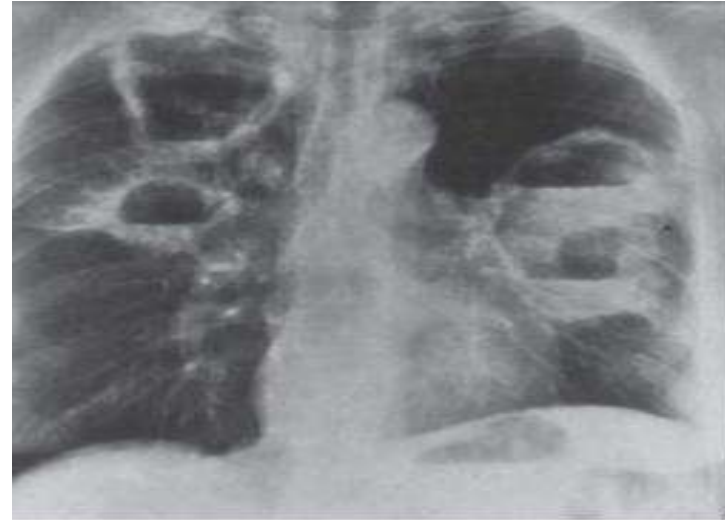


elq

Como sospechar una vasculitis en ausencia de las manifestaciones mencionadas

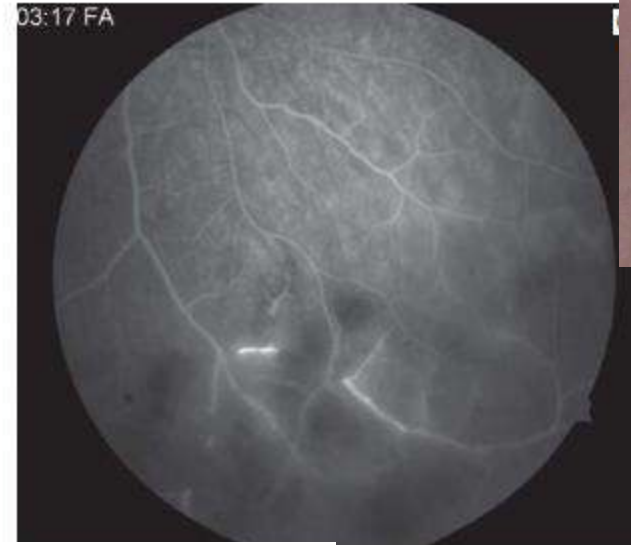
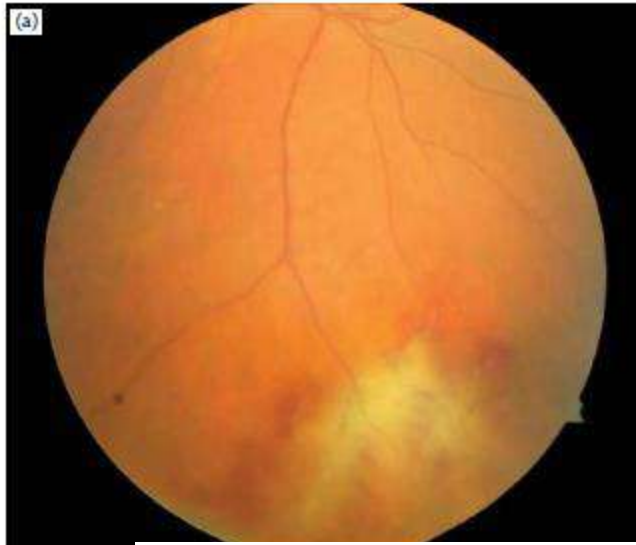
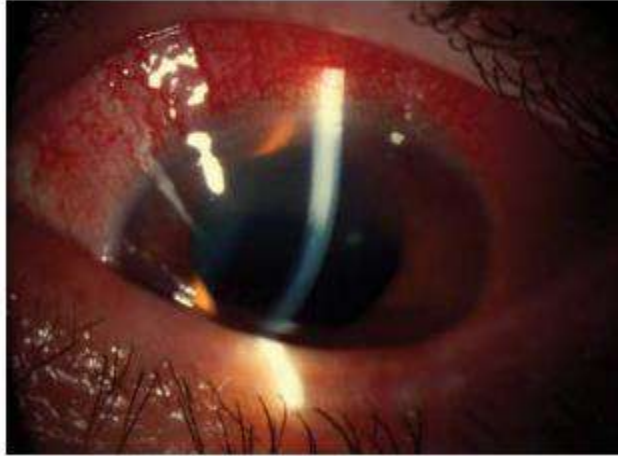
- **Afección multisistémica**
- **Hipertensión arterial de inicio brusco o reciente**
- **Sinusitis crónica, infiltrados pulmonares , nódulos con tendencia a cavitación central**
- **Cefalea y/o pérdida de la visión, uveítis**
- **Episodios de isquemia o infarto en personas jóvenes: IAM, ACV, vasculitis mesentérica**
- **Vasculopatía retiniana en ausencia de diabetes o hipertensión**

Compromiso pulmonar



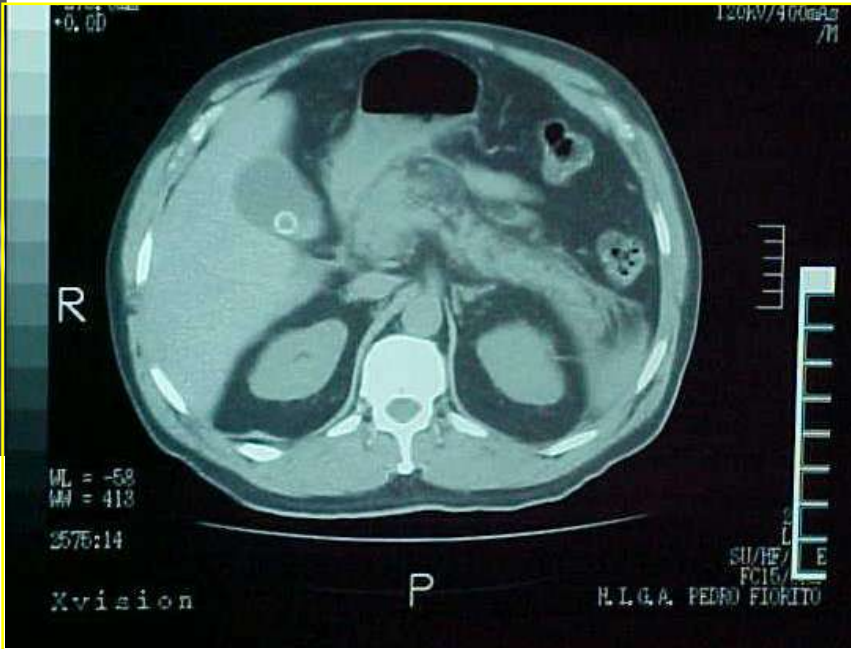
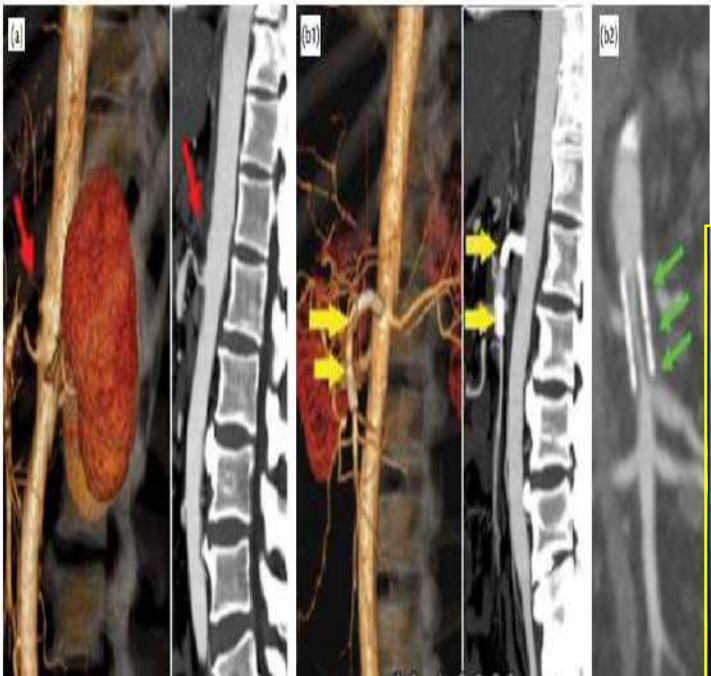
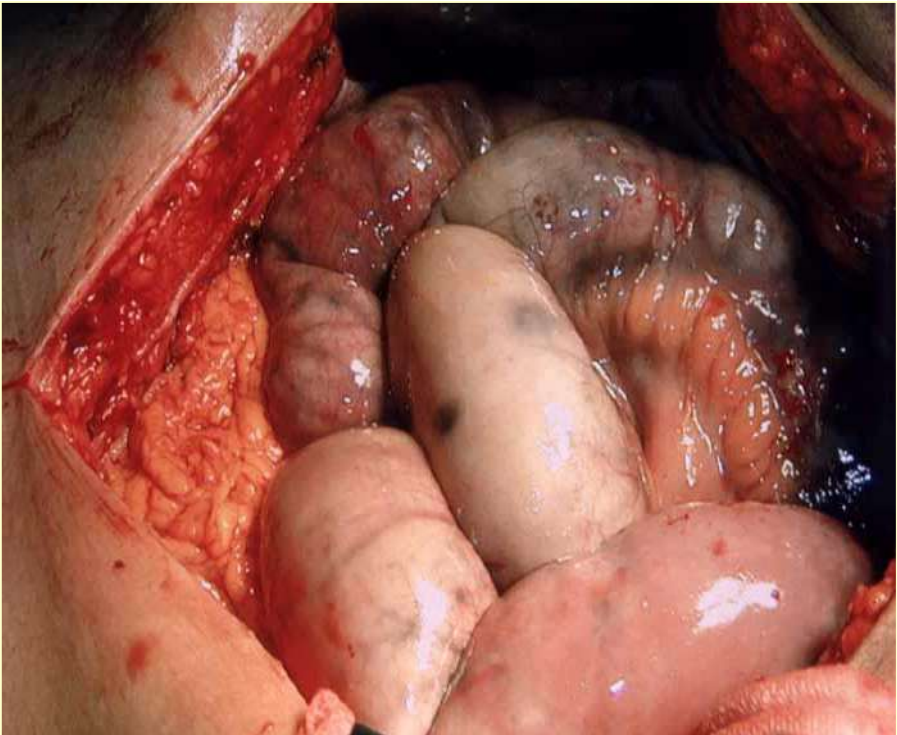
Granulomatosis con poliangeitis

COMPROMISO OCULAR

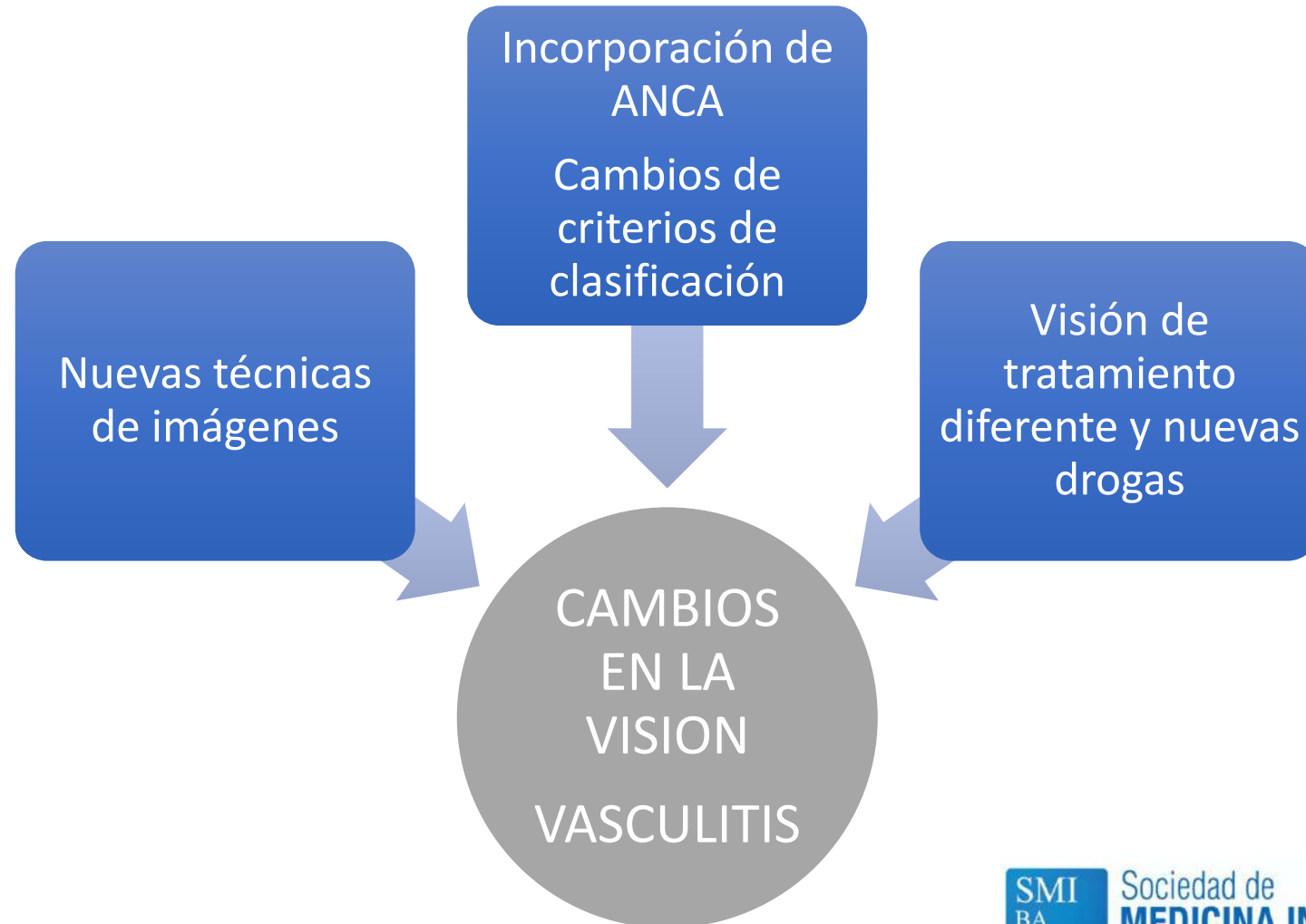


Vasculitis retiniana con hemorragia

Compromiso Gastrointestinal



Cambios en el enfoque de las Vasculitis



Diagnostico por imágenes

ECO DOPPLER



Angiografía digital

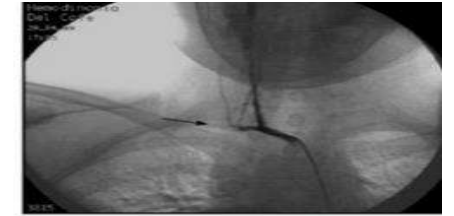
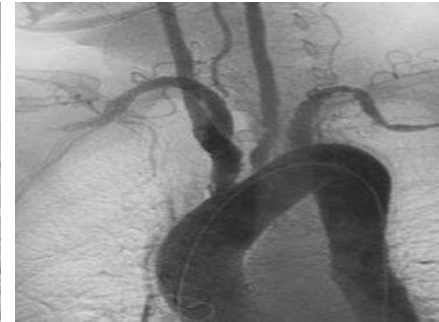
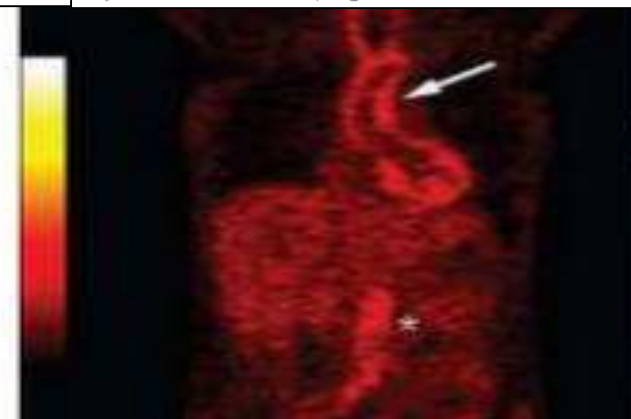
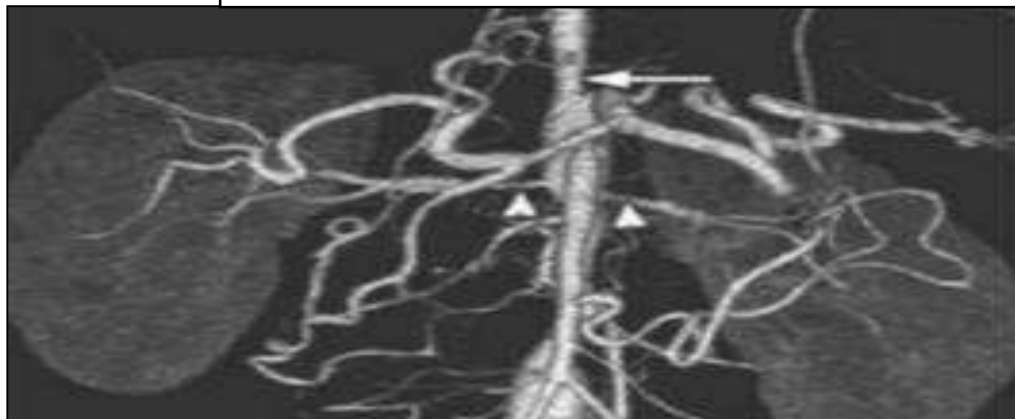


Figura 3. Angiografía con compresión de la arteria subclavaria izquierda.

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



PET Captación de 18
fluorodesoxiglucosa



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*

EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update

Christian Dejaco ^{1,2} Sofia Ramiro ^{3,4} Milena Bond ² Philipp Bosch ¹
 Cristina Ponte ^{5,6} Sarah Louise Mackie ^{7,8} Thorsten A Bley ⁹
 Daniel Blockmans ^{10,11} Sara Brolin ^{12,13} Ertugrul Cagri Bolek ¹⁴
 Rebecca Cassie ¹⁵ Maria C Cid ¹⁶ Juan Molina-Collada ¹⁷
 Bhaskar Dasgupta ^{18,19} Berit Dalsgaard Nielsen ^{20,21} Eugenio De Miguel ²²
 Haner Direskeneli ²³ Christina Duftner ²⁴ Alojzija Hočevar ^{25,26}
 Anna Molto ^{27,28} Valentin Sebastian Schäfer ²⁹ Luca Seitz ³⁰
 Riemer H J A Slart ^{31,32} Wolfgang A Schmidt ³³

1. La ecografía de las arterias temporales y axilares debe considerarse como la primera modalidad de diagnóstico por imágenes para investigar cambios inflamatorios murales en pacientes con sospecha de ACG.
2. La resonancia magnética de alta resolución o la FDG-PET* se pueden utilizar como alternativas a la ecografía para la evaluación de las arterias craneales† en pacientes con sospecha de ACG.
3. La FDG-PET*, alternativamente la MRI o la TC, se puede utilizar para la detección de inflamación mural o cambios luminales de arterias extracraneales en pacientes con sospecha de ACG.
4. En pacientes con sospecha de TAK, la resonancia magnética para investigar la inflamación mural o los cambios lumbales debe utilizarse como la primera prueba de diagnóstico por imágenes para realizar un diagnóstico de TAK.
5. La FDG-PET, la TC o la ecografía pueden utilizarse como modalidades de diagnóstico por imágenes alternativas en pacientes con sospecha de TAK. La ecografía tiene un valor limitado para la evaluación de la aorta torácica.
6. No se recomienda la angiografía convencional para el diagnóstico de ACG o TAK, ya que ha sido reemplazada por las modalidades de imágenes mencionadas anteriormente.
7. En caso de sospecha de recaída de ACG o TAK, en particular cuando los marcadores de laboratorio de la actividad de la enfermedad no son fiables, se puede considerar la realización de una ecografía, una FDG-PET o, alternativamente, una resonancia magnética para evaluar las anomalías vasculares. No se recomiendan las técnicas de diagnóstico por imagen de forma rutinaria en pacientes en remisión clínica y bioquímica.
8. En pacientes con ACG o TAK, se pueden utilizar la angiografía por resonancia magnética, la angiografía por tomografía computarizada o la ecografía de los vasos extracraneales para el seguimiento a largo plazo del daño estructural, en particular en los sitios de inflamación vascular previa. La frecuencia de la detección, así como el método de diagnóstico por imágenes aplicado, deben decidirse de forma individual.

La FDG-PET se combina comúnmente con TC o ATC en dosis bajas, opcionalmente con MRI o MRA. Arterias craneales: la resonancia magnética de la cabeza puede visualizar las ramas temporal superficial, auricular posterior, occipital superficial y las arterias vertebrales, y la PET con FDG de la cabeza puede visualizar las ramas temporal superficial, facial, maxilar, occipital superficial y las arterias vertebrales. ATC, angiografía

- 1-El eco Doppler de arteria temporal es el método de elección para ACG. Alternativa de 2º opción : RMN , PET-TC 18FDG
- 2.-Para Takayasu primera opción RMN. Alternativa: PET-TC 18 FDG
- 3-Para estudio de remisión : PET-TC 18FDG
- 4. La angiografía convencional no debe realizarse ante los nuevos métodos de diagnósticos

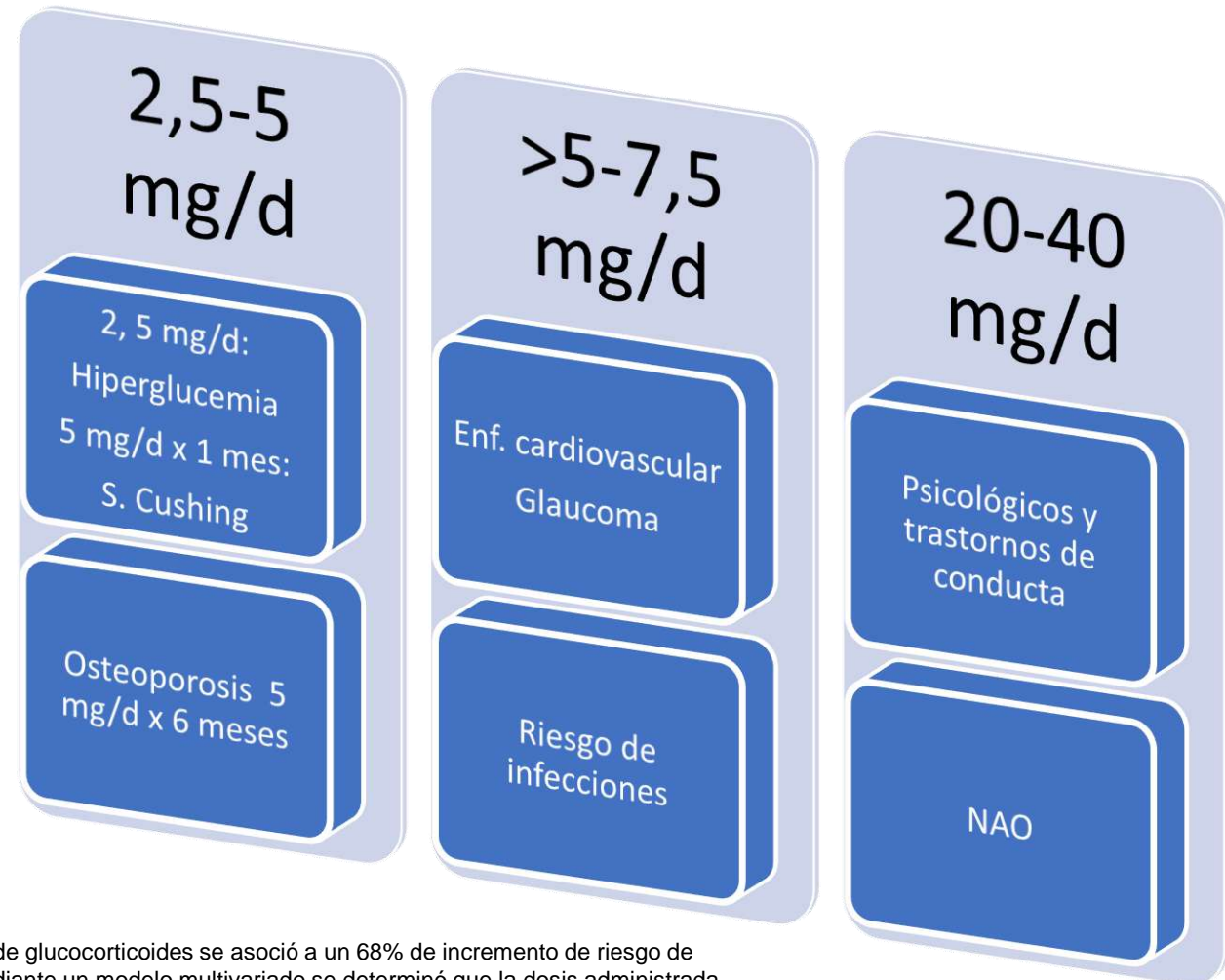
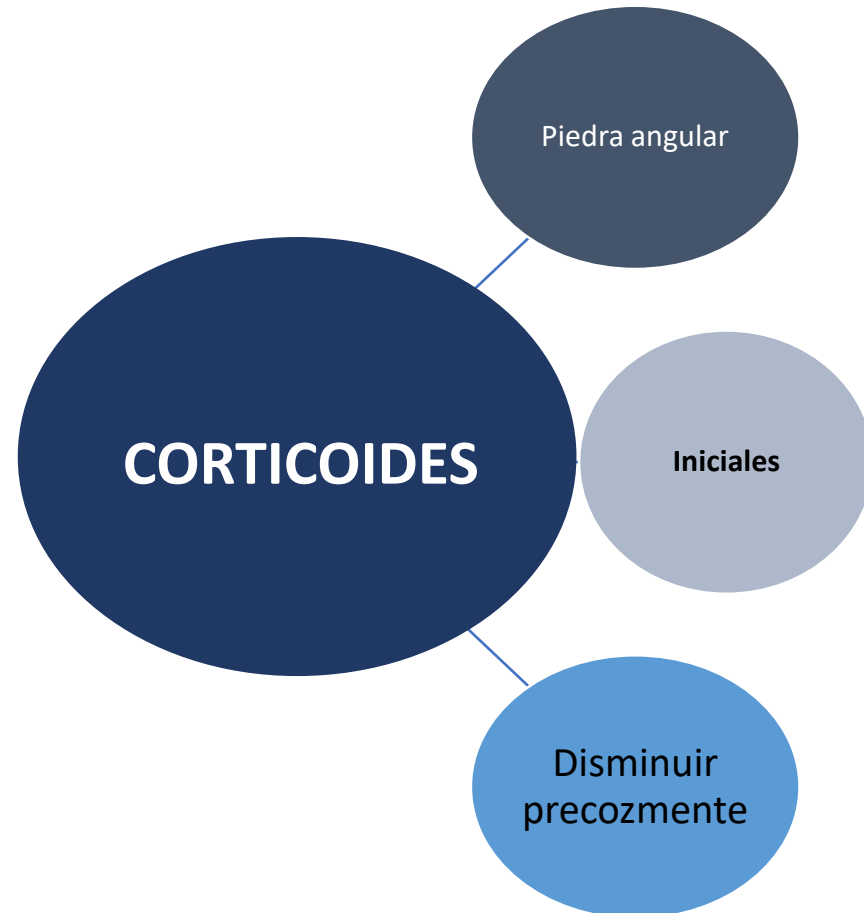
Tratamiento Vasculitis

Ahorro de GC

Efectos adversos de corticoides

Dosis y tiempo dependiente

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



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

Vasculitis de Vasos de Gran Calibre

Forman granulomas en la pared del vaso

ARTERITIS DE TAKAYASU o enfermedad sin pulso

Enfermedad inflamatoria y estenosante que compromete la pared de aorta y sus ramas

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

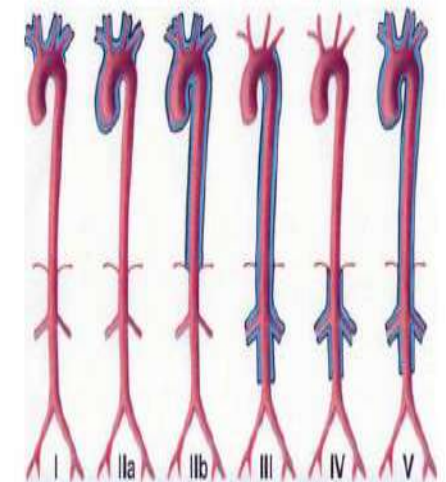
Tabla 1. Clasificación angiográfica de Numano

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)

+ compromiso de arterias pulmonares

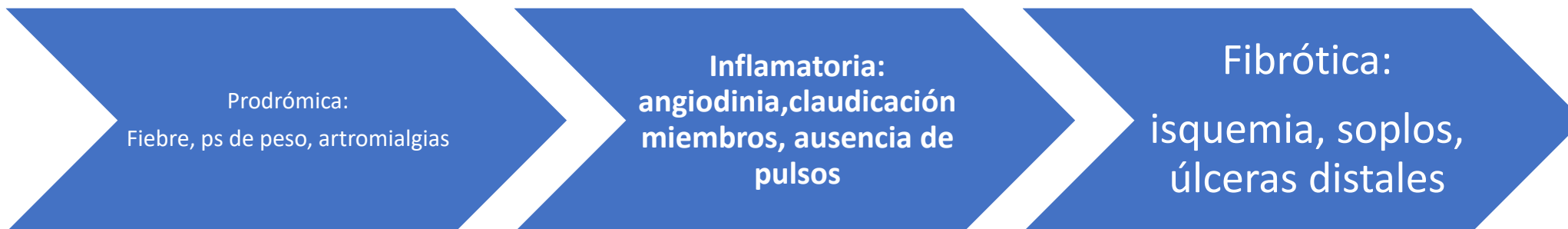


CLASIFICACIÓN ANGIOGRAFICA.



Fuente: Moriwaki R, Node M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan—new classification of angiographic findings. *Angiology* 1997; 48:369-379

Criterios de clasificación Takayasu:



≤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	+2
Diferencia de TA ≥20 mmHg en brazos	+2

Hallazgos de imágenes 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

- Síntomas clínicos
- Cefalea, mareos, vértigo postural, adormecimiento facial. AIT
- Diplopía, visión borrosa, amaurosis unilateral, retinopatía
- Hipertensión pulmonar. TEP.
- .VSG y PCR ↑

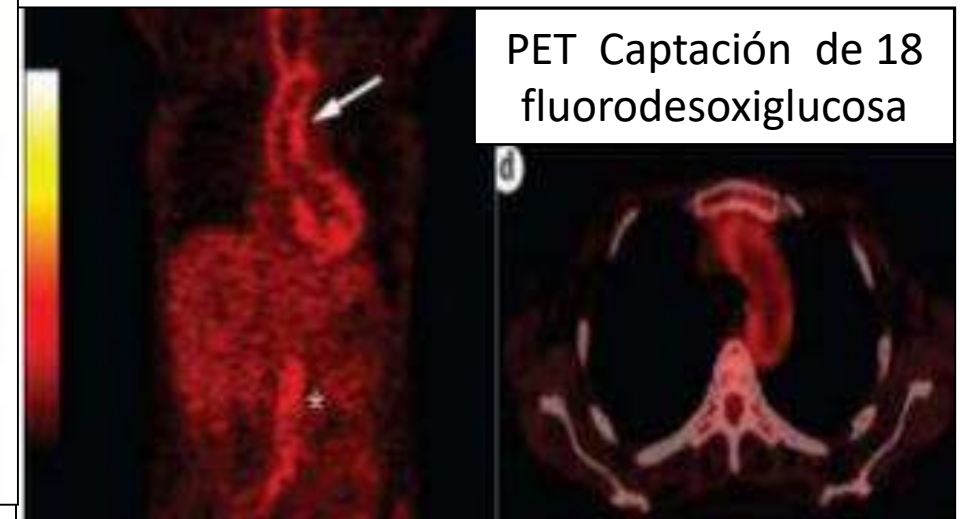
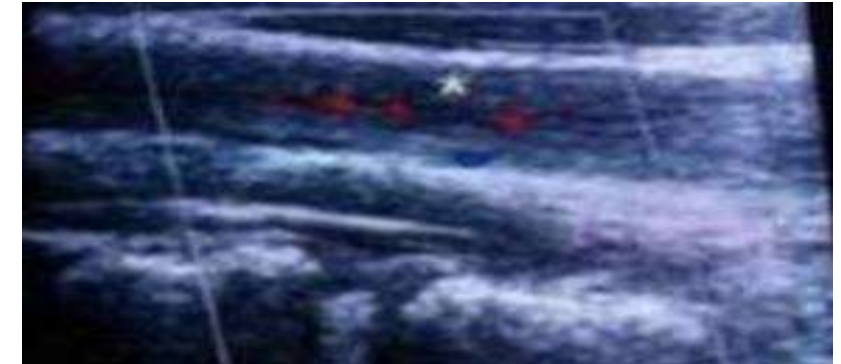
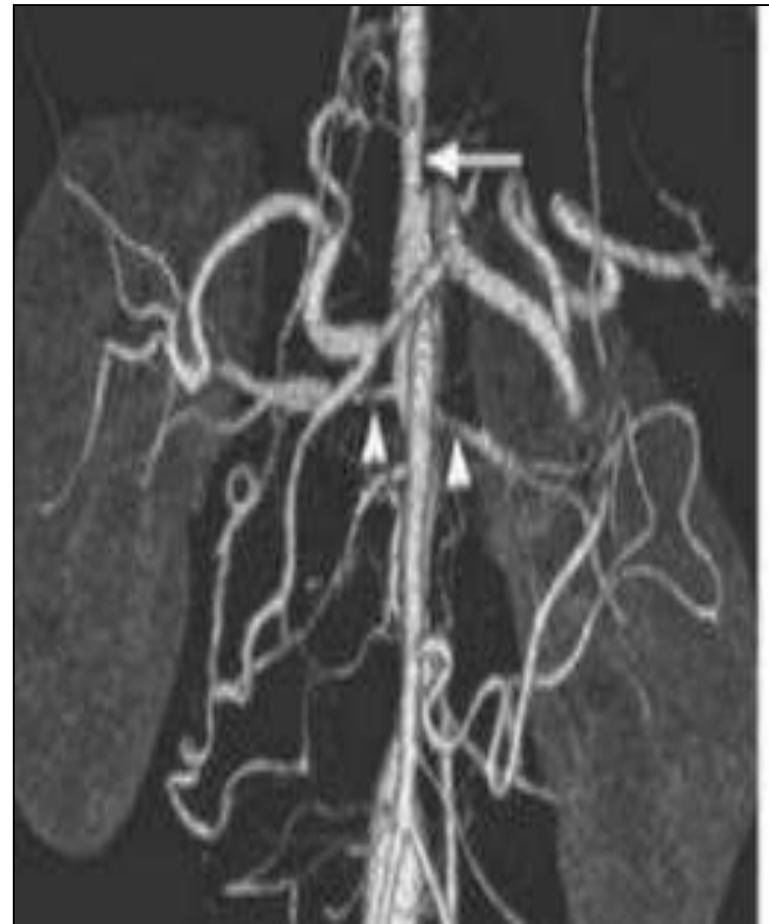
Sensibilidad del 94 % y una especificidad del 99 %

Diagnostico por imágenes

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

ECO DOPPLER

Angiografía digital





Tratamiento de la Arteritis de Takayasu



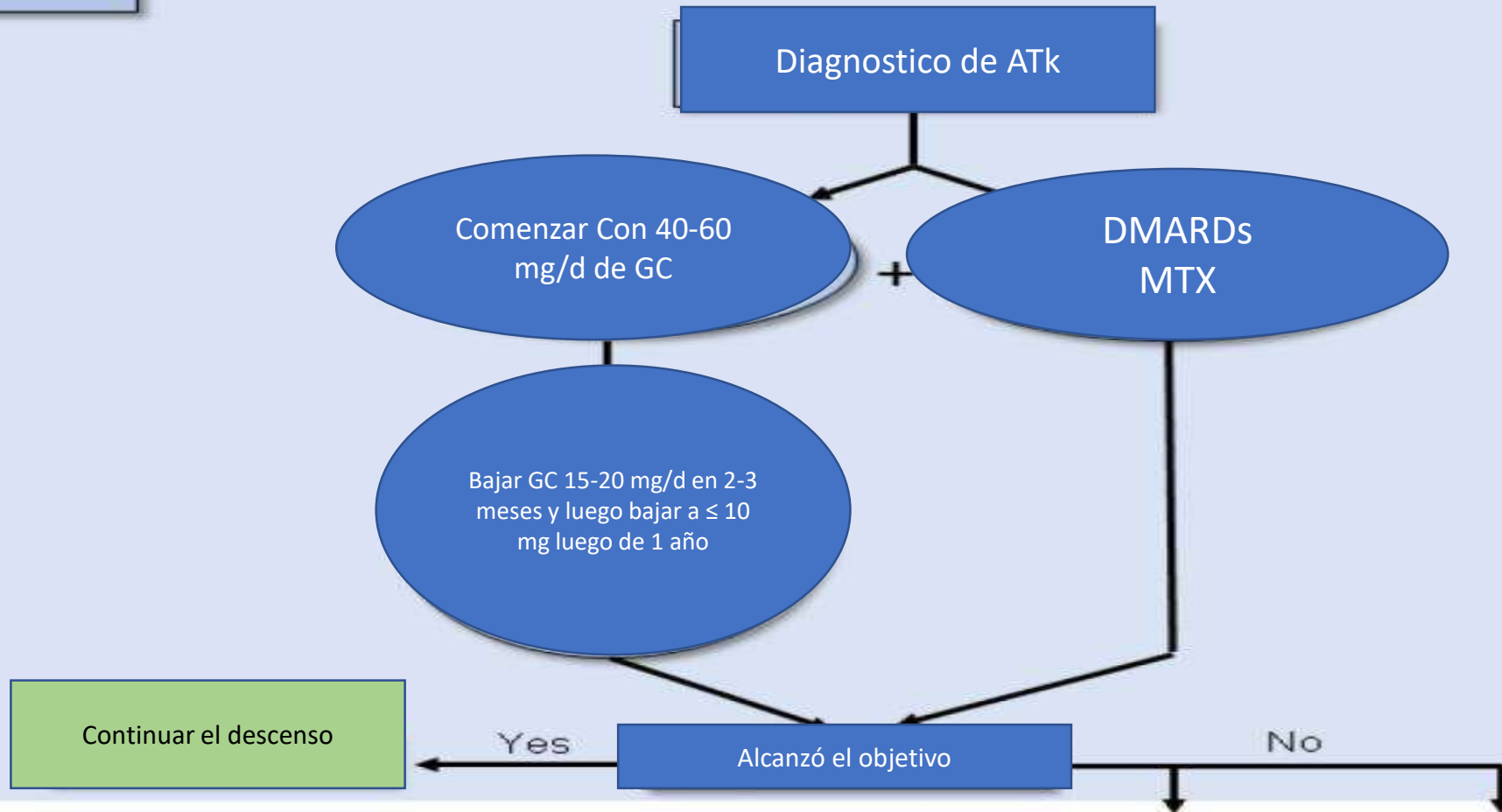
- Los GC (PDN 1 mg/kg no más de 60 mg/d) constituyen la piedra angular del tratamiento
- 50 % pacientes requiere un inmunosupresor asociado (MTX, AZA, MMF) para conseguir la remisión o por recidivas al reducir la dosis
- GC + Inmunosupresores controla la enfermedad en el 80% de los pacientes
- El resto sin la remisión completa produce un daño estructural progresivo a pesar del tratamiento
- Terapias biológicas en los casos refractarios

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

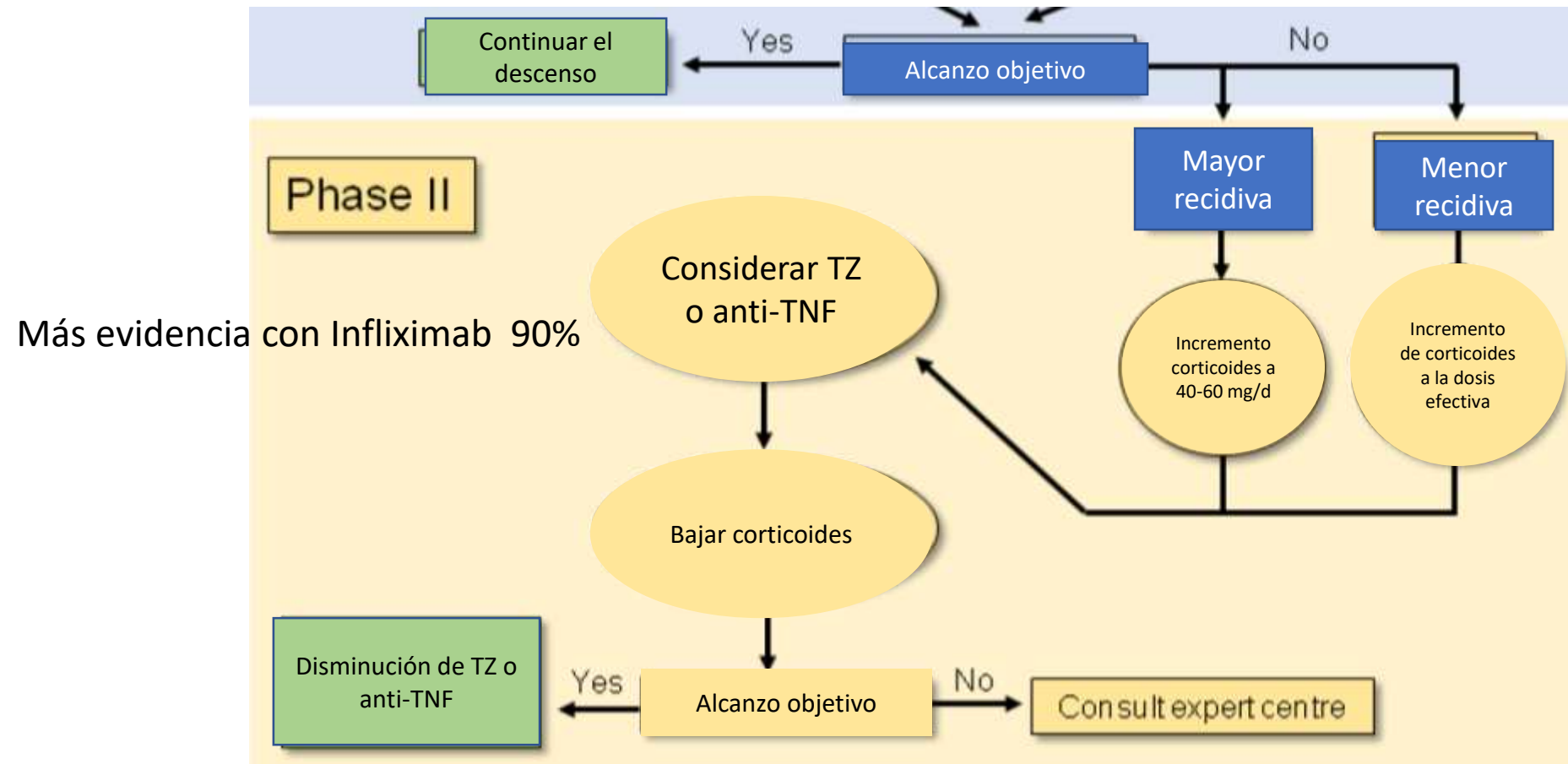
Hellmich B, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:19–30.

TAKAYASU

Phase I



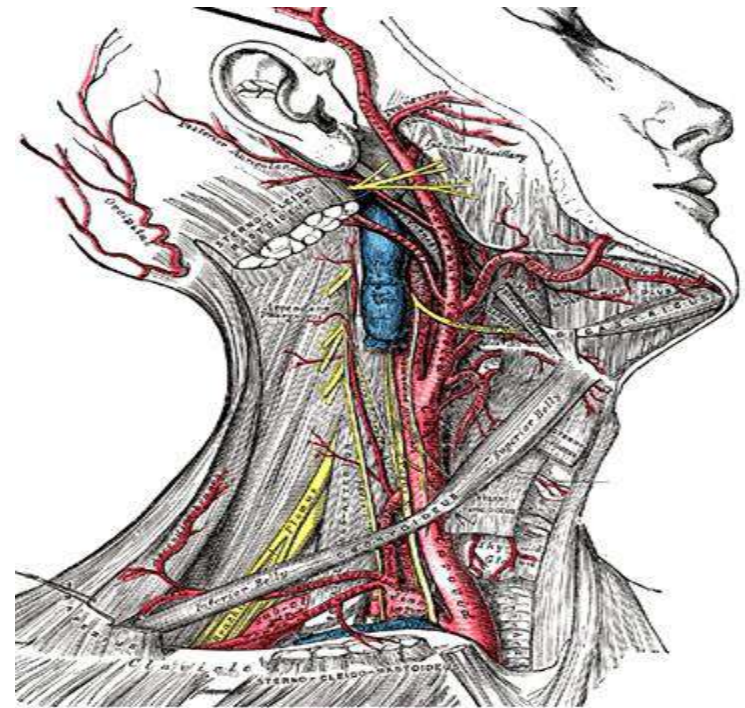
2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis



Vasculitis grandes Vasos

- Vasculitis de células gigantes

ACG



Arteritis de células gigantes ACG

Compromiso de aorta y sus ramas, carótida externa y vertebral

Epidemiología

- Mayores de 50 – 70 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 INT γ

PRESENTACIONES FENOTÍPICAS

- Manifestaciones craneales típicas
- Manifestaciones craneales típicas +PMR
- ACG oculta o enmascarada : solo manifestaciones sistémicas +FOD
- PMR con ACG silente (recidiva arterítica)
- Fenotipo ACG extracraneal (vasos grandes)
- Presentación atípica (formas pseudotumorales)



Espectro clínico de ACG / PMR

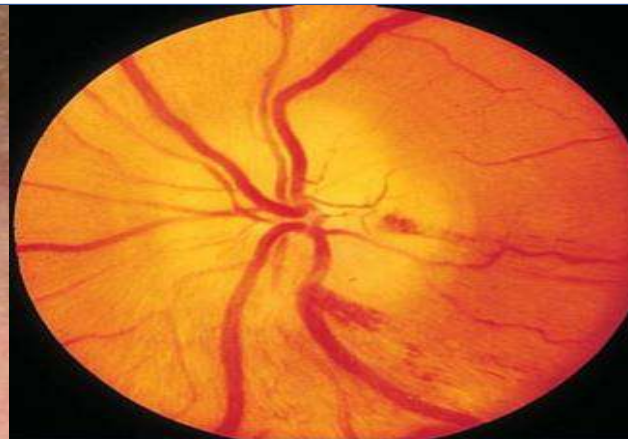


Manifestaciones Clínicas y Laboratorio

- Sistémicos: astenia, pérdida peso, fiebre
- Cefalea de comienzo reciente, lacerante (90%), mayormente dolor nocturno.
- Arteria temporal con nódulos palpables o no
- Claudicación mandibular/ lingual y músculos de la deglución (40-60%)
- Dolor muscular simétrico y proximal(cintura escapular o pelviana) **Polimialgia reumática 50%**
- Neuropatías (14%)
- Tos, disfonía (10%)

▪ **MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS 25-50 % ,VISIÓN BORROSA, AMAUROSIS**

Laboratorio



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

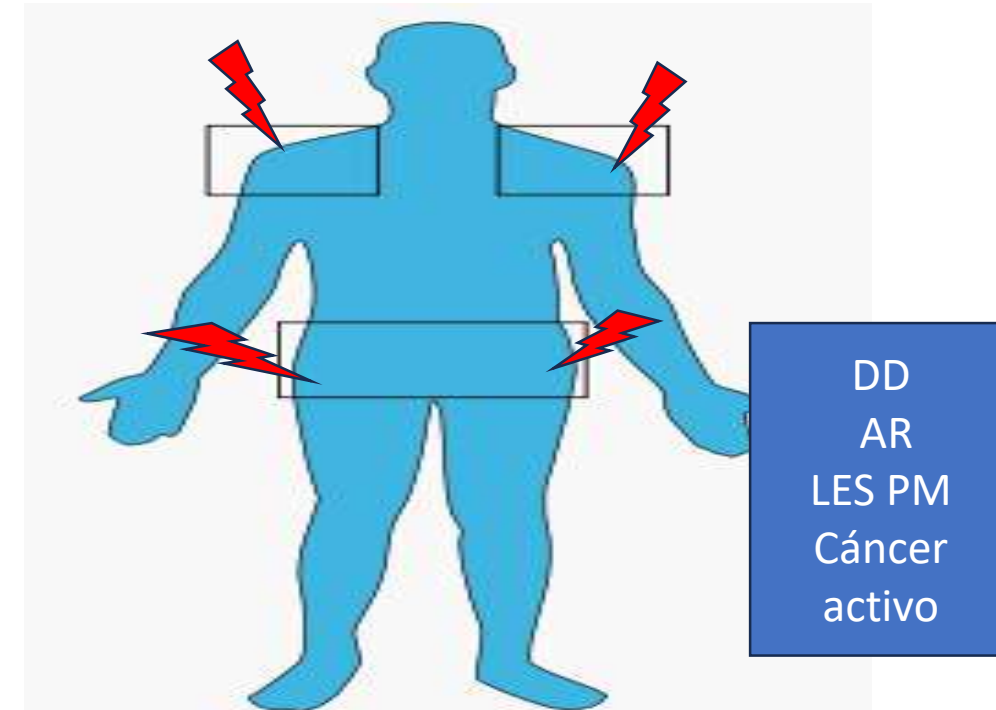
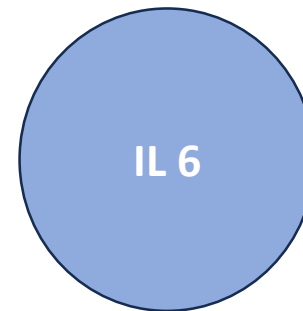
Polimialgia Reumática

- Enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por dolor y rigidez matinal en cintura escapular , cintura pelviana, y región 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).

Genética HLA DR B 1 04

Los casos nuevos tienden a presentarse en ciclos y manifestarse de manera estacional

- Rápida respuesta (48 hs) a dosis bajas de Corticoides 15-20 mg/d



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, perdida de peso, fiebre

Criterios provisionales de clasificación ACR – EULAR para polimialgia reumática, 2012

•Criterios obligatorios:

Edad ≥ 50 años

Dolor en ambos hombros.

Nivel anormal de proteína C reactiva, ESR > 50 mmm/1h, o ambos

Respuesta rápida a dosis bajas de corticoides

•Criterios adicionales	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 subdeltoidea y/o tenosinovitis bicipital y/o sinovitis glenohumeral y al menos una cadera con sinovitis y/o bursitis trocantérea	-	1
Bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bicipital o sinovitis glenohumeral de forma bilateral	-	1

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

**Criterio ecográfico opcional

Con solo criterios clínicos una puntuación ≥ 4 tiene una S: 68% y una E 78% para diferenciar PMR de otras patologías
Con combinación de criterios clínicos y ecográficos una puntuación ≥ 5 tiene una S:66% y una E:81 %

Diagnóstico anatomopatológico

Vasculitis ACG

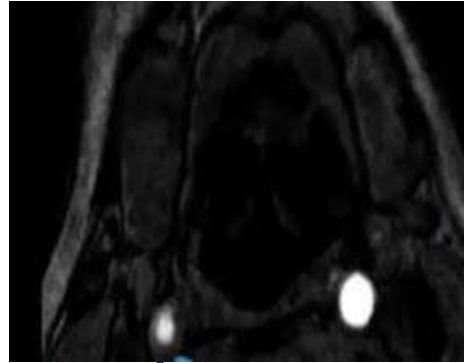
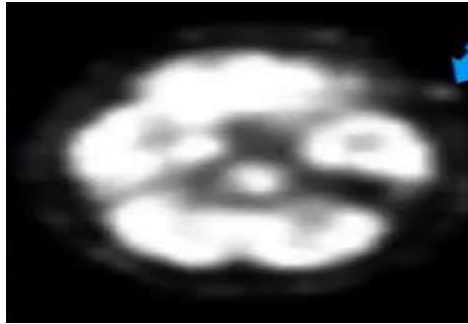


Biopsia: infiltrado inflamatorio granulomatoso
Segmento de 1,5 a 2 cm y varios cortes seriados

SIGUE SIENDO
GOLD
STANDART?

Arteritis células gigantes

TC y RM



Eco Doppler

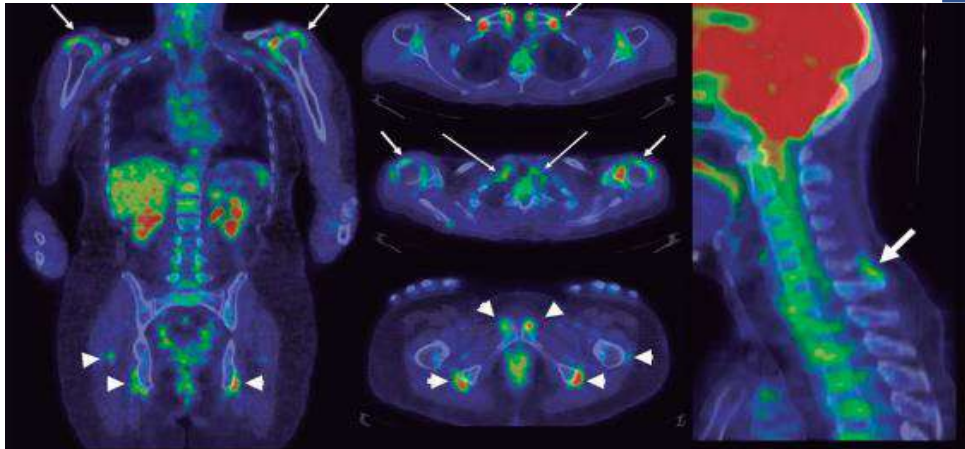
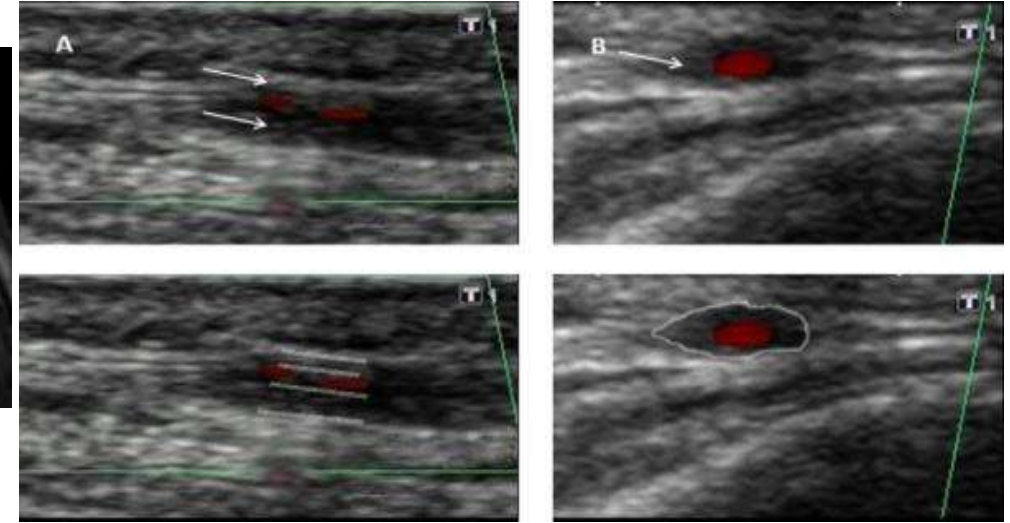


Figura 4. Paciente con Polimialgia Reumática con hallazgos característicos al PET/CT: hipercaptación periarticular en hombros (uniones acromioclaviculares (flechas cortas), en relación a ligamentos costoclaviculares (flechas largas), en bursas peritrocánteras, isquiáticas y pubianas (cabeza de flechas), 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.

Rev Med Chile 2020; 148: 1619-1629

← PET/TC PMR en 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 hipoecogénico 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

El signo del halo zona hipoecoica periarterial edema en la pared del vaso; segmentaria, ocasionalmente es bilateral

Nuevos Criterios Clasificación DC-VAS ACG

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

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
Pulso reducido, tipo cordón o sensible		Afectación Axilar bilateral	+3
		PET-FDG con actividad en Aorta	+3

[RMD abierto](#). 2019; 5(2): e001003.

Publicado en línea el 16 de septiembre de 2019. doi: [10.1136/rmdopen-2019-001003](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001003)
Artículo original

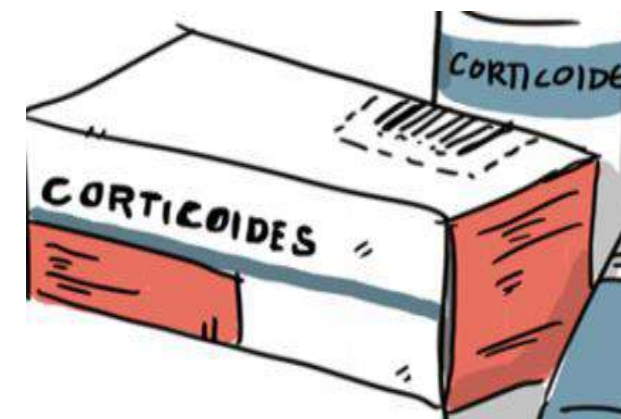
IDPM: PMC6803016

PMID: 31673411

Revisión sistemática de la literatura que informa la actualización de 2018 de la recomendación EULAR para el tratamiento de la vasculitis de grandes vasos: enfoque en la arteritis de células gigantes

Sara Monti . ^{1, 2} Ana F. Águeda . ³ Raashid Ahmed Luqmani . ⁴ Frank Buttgereit . ⁵ Maria Cid . ⁶ Christian Dejaco . ^{7, 8} Alfred Mahr . ⁹ Cristina Ponte . ^{10, 11} Carlo Salvarani . ¹² Wolfgang Schmidt . ¹³ y Bernhard Invernizzi ¹⁴✉

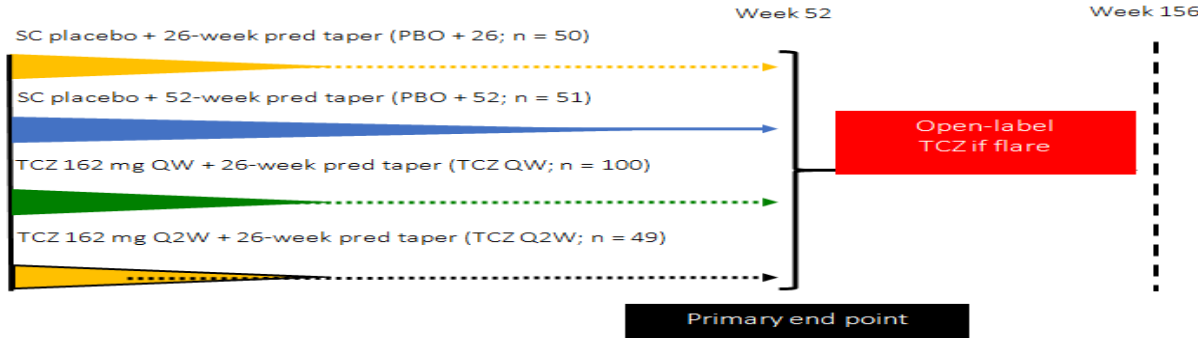
- Terapia de 1ª línea. Remisión rápida y completa síntomas
- Previenen aparición de complicaciones isquémicas
- Dosis 40-60 mg/d de prednisona . Inicio precoz (aún antes del resultado de biopsia)
- Respuesta en 48-72 horas, de lo contrario replantear el diagnóstico
- Compromiso ocular: **bolos IV** de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



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

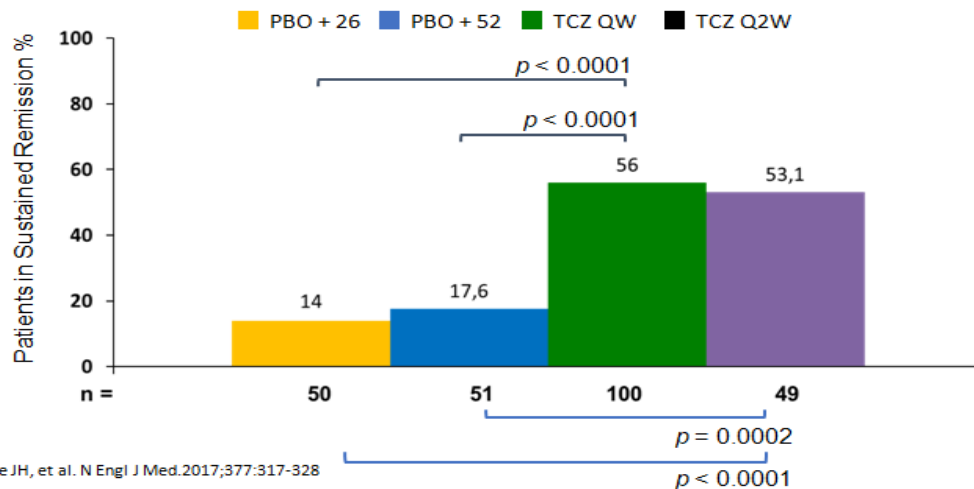
Estudio GIACTA TOCILIZUMAB

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



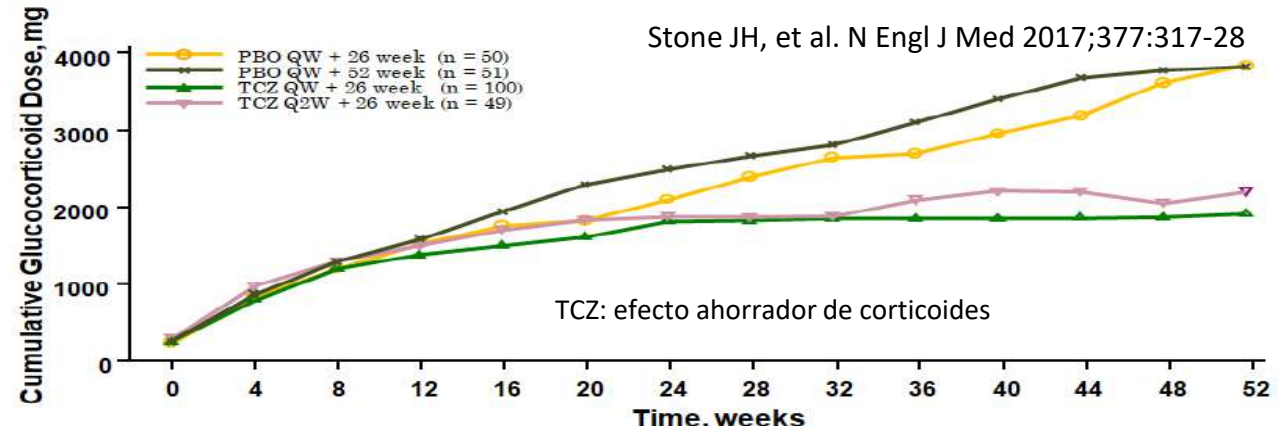
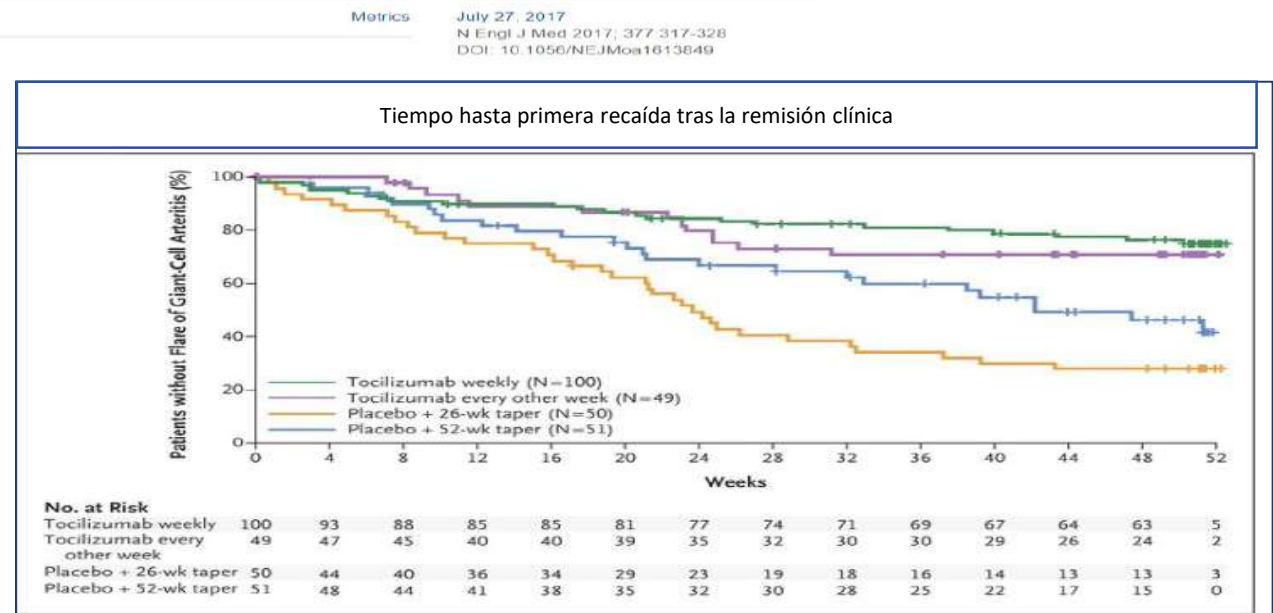
Stone JH, et al. N Engl J Med. 2017;377:317-28 // Tuckwell K. Semin Arthritis Rheum 2017;46:657-64

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



Stone JH, et al. N Engl J Med. 2017;377:317-328

Remisión sostenida



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


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



OPEN ACCESS

CLINICAL SCIENCE

Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Maria C Cid ¹, Sebastian H Unizony,² Daniel Blockmans,³ Elisabeth Brouwer ⁴, Lorenzo Dagna ^{5,6}, Bhaskar Dasgupta,⁷ Bernhard Hellmich ⁸, Eamonn Molloy,⁹ Carlo Salvarani ^{10,11}, Bruce C Trapnell,¹² Kenneth J Warrington,¹³ Ian Wicks,^{14,15} Manoj Samant,¹⁶ Teresa Zhou,¹⁶ Lara Pupim,¹⁶ John F Paolini,¹⁶ For the KPL-301-C001 Investigators

Ann Rheum Dis: first published
Protected by copy

Bloqueador del receptor del Factor
estimulante de colonias
granulocíticas

- **SECUKINUMAB** (TitAiN) – (ACG de novo o refractarias)
- **USTEKINUMAB** (ULTRA) – (ACG refractarias)
- **UPADACITINIB** (SELECT-GCA) – (ACG de novo o refractarias)

Annals of the Rheumatic Diseases 2022;**81**:524-536.



OPEN ACCESS

TRANSLATIONAL SCIENCE

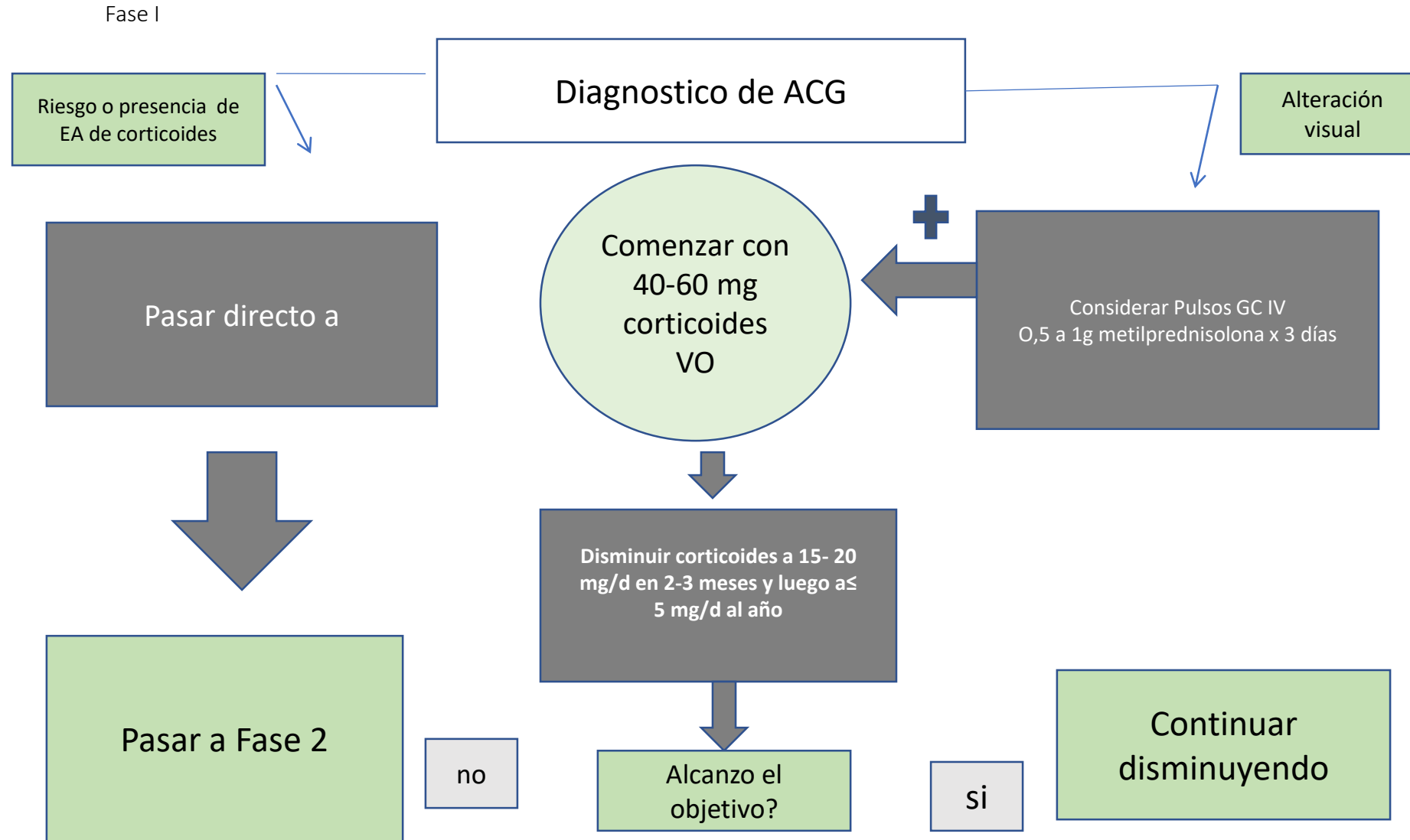
Blocking GM-CSF receptor α with mavrilimumab reduces infiltrating cells, pro-inflammatory markers and neoangiogenesis in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis

Marc Corbera-Bellalta,¹ Roser Alba-Rovira ¹, Sujatha Muralidharan,² Georgina Espígol-Frigolé,¹ Roberto Ríos-Garcés ¹, Javier Marco-Hernández,¹ Amanda Denuc,³ Farah Kamberovic,¹ Patricia Pérez-Galán,⁴ Alexandra Joseph,² Annalisa D'Andrea,² Kent Bondensgaard ², Maria C Cid ¹, John F Paolini²

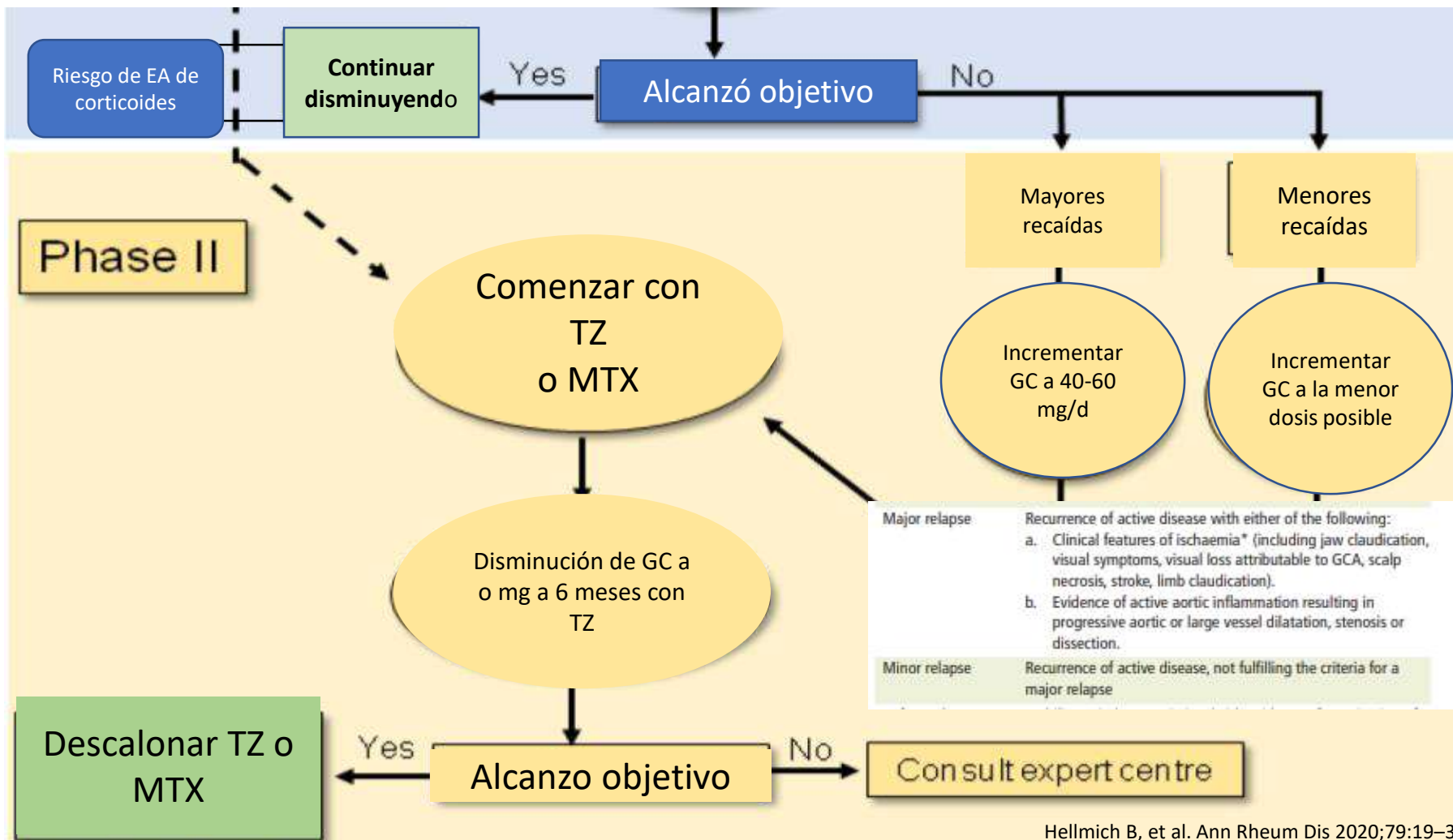
Ann Rheum Dis: first published as 10.1
Protected by copy

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

ACG



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, Covid
- Mutaciones en gen que codifica ADA2(DADA)
Mutación del gen MEFV codifica pirina en FMF
Mutación del gen UBA 1 en la enf. autoinflamatorias VEXAS
- Neoplasias SMD. Tricoleucemia

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

Etiopatogenia

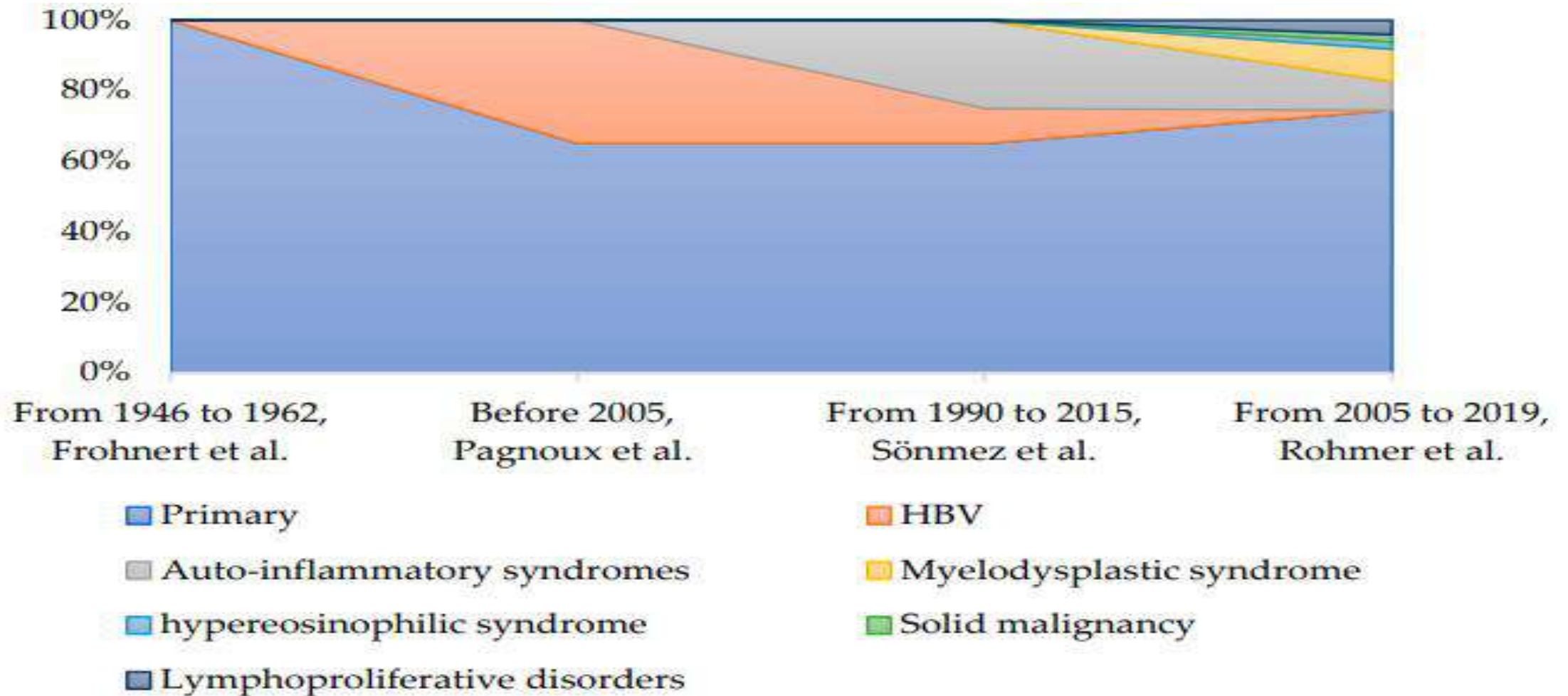


Figure 1. Comparison of various etiologies of PAN across different cohorts over distinct time periods.

Mutaciones relacionadas con PAN

- **Enfermedad DADA 2:**

Mutación de la adenosin desaminasa 2 . Adultos jóvenes con fiebre, úlceras cutáneas, ACV inicio temprano, hipogammaglobulinemia, neuropatía periférica, reactantes de fase aguda elevados.

Responden a anti - TNF

- **VEXAS :**

Mutación somática en la metionina 41 de UBA1 principal enzima E1 que inicia la ubiquitinación .

VEXAS : vacuolas, enzimal, cromosoma x, autoinflamatoria, somática. Clínica : Fiebre, lesiones en piel, condritis, anemia macrocítica, trombocitopenia, trombosis venosa, infiltrados pulmonares

Responde a inhibidores de JAK



Manifestaciones clínicas y de laboratorio de la PAN

❖ Fiebre	80%	❖ Cardíaco	30%
❖ Constitucionales	70%	Alt ritmo, ICC, vasculitis coronaria, pericarditis	
Astenia, pérdida peso		❖ SNC	20%
❖ Musculoesquelético	70%	ACV ,mas frec en DADA	
Debilidad, mialgias, artralgias		❖ Genitourinario	15%
❖ Renales	70%	Dolor testicular	
Infarto renal por estenosis, hemorragia por rotura aneurismas, I R		❖ Ocular	15%
❖ SNP	70%	Uveitis, epiescleritis	
Mononeuritis , neuropatía periférica distal y asimétrica			
❖ HTA	50%	Laboratorio	
❖ Gastrointestinal	50%	❖ Reactantes de fase aguda ↑	
Angor mesentérico, pancreatitis, isquemia hepática ,HDA , perforación		❖ API	
❖ Cutáneas	50%	❖ ↑ CPK, enzimas hepáticas, urea y creatinina	
Livedo reticulares, úlceras, eritema nodoso		❖ Serologías virales	

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

Indice pronóstico Five Factor Score (FFS)

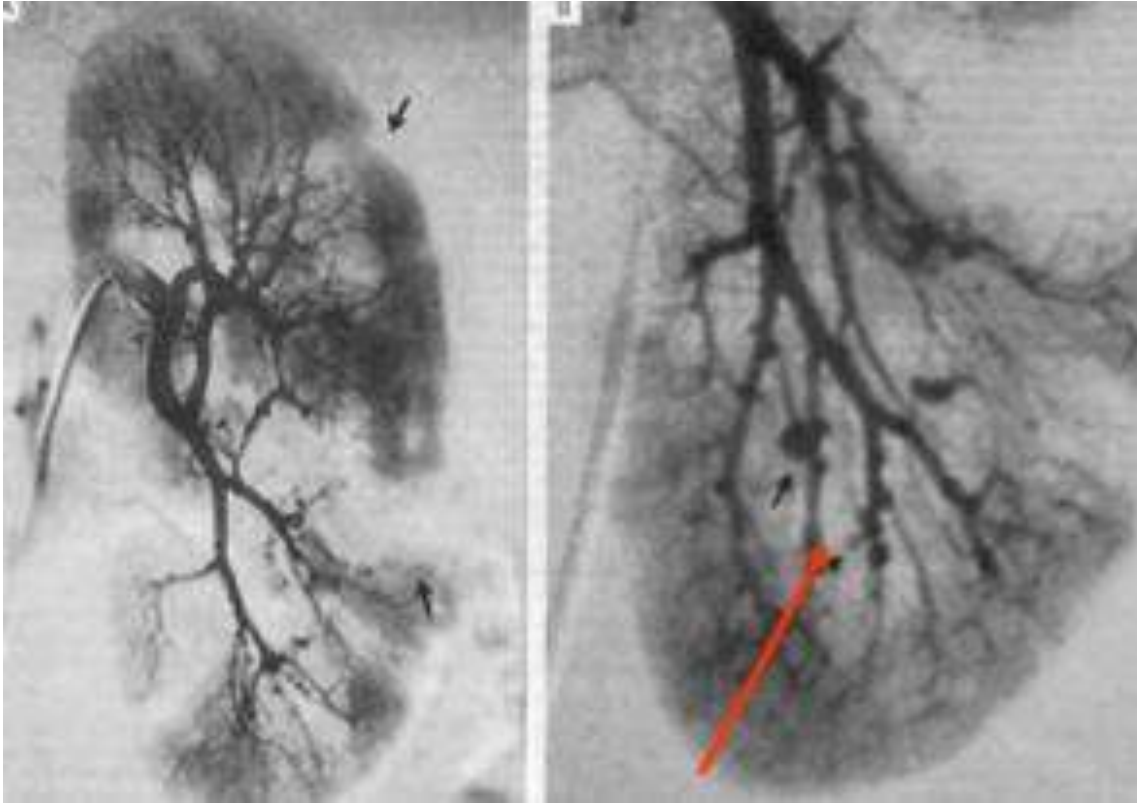
Variable	p
Proteinuria > 1g/d	<0,001
GI grave	<0,001
Creatinina > 1,5	NS
SNC	NS
Miocardopatía	NS

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

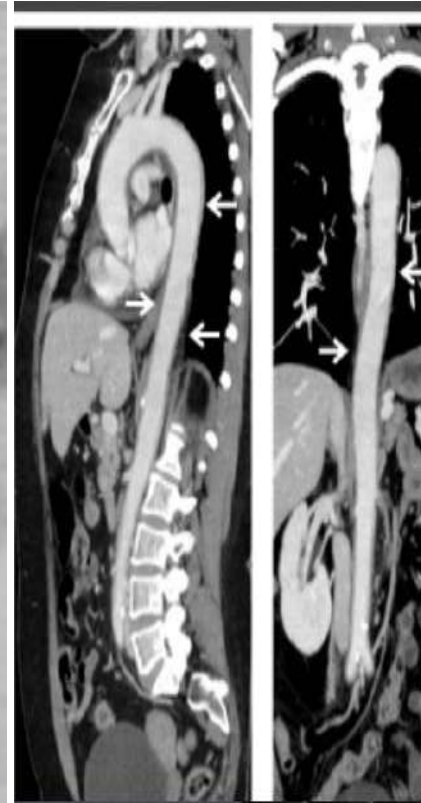
Guillemin et al encontraron 5 factores asociados con un mal pronóstico. Ellos diseñaron una puntuación de 5 factores (FFS) para predecir la supervivencia y ayudar a guiar las decisiones de tratamiento

Diagnostico por Imágenes

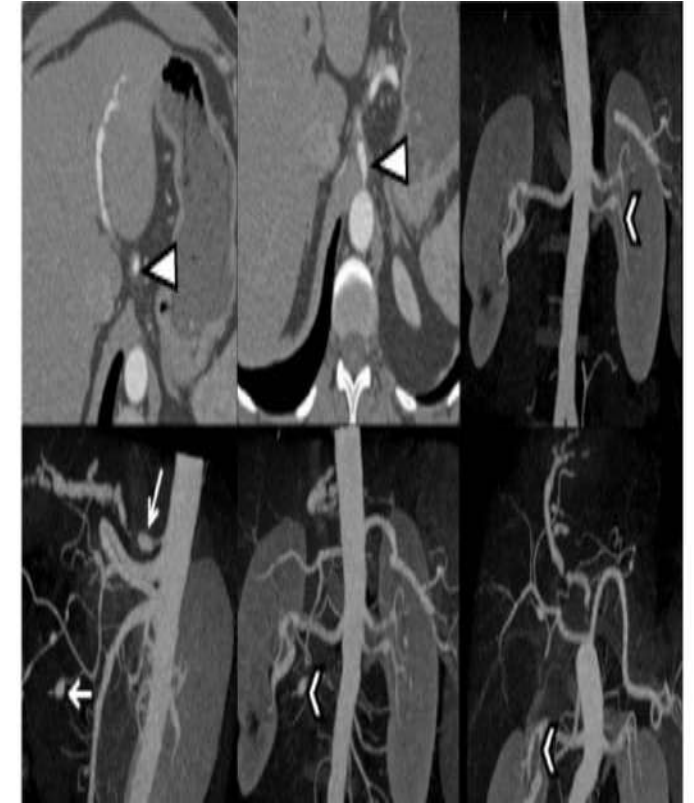
Angiografía



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

Criterios de Clasificación de la PAN

- Pérdida de peso >4 Kg
 - Lívedo reticularis
 - Dolor testicular
 - Mialgias o debilidad
 - Mono o polineuritis
 - Hipertensión arterial
(TA diastólica >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

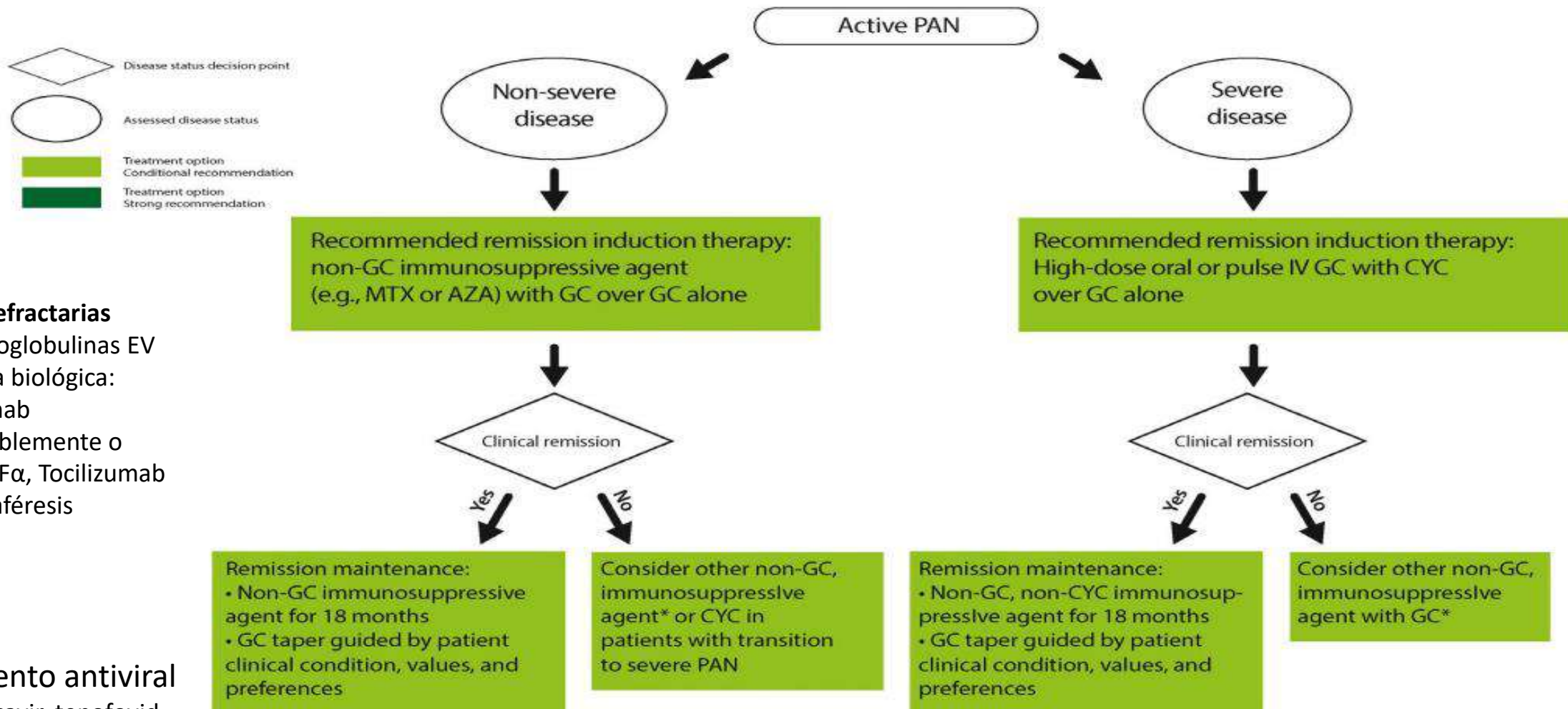
	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Angiografía	61	99
Biopsia muscular <ul style="list-style-type: none"> • Sintomática • Ciega 	66 29	97 97
Biopsia nervio sural <ul style="list-style-type: none"> • Sintomática • Ciega 	71 19	97 97
Biopsia testicular	69	97
Biopsia renal	13	97
Biopsia hepática	7	97

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

Rentabilidad diagnóstica

2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarterteritis Nodosa

Key recommendations for the treatment of polyarterteritis nodosa (PAN)



AZA = azathioprine, CYC = cyclophosphamide, GC = glucocorticoids, IV = intravenous, MTX = methotrexate
 * Not directly addressed in recommendations

Figure 1. Key recommendations for the treatment of polyarterteritis nodosa.

Vasculitis refractarias

1. Inmunoglobulinas EV
2. Terapia biológica: rituximab preferiblemente o antiTNF α , Tocilizumab
3. Plasmaféresis

❖ Tratamiento antiviral
 VHB Entecavir, tenofovid,
 interferón alfa pegilado

Vasculitis de Pequeños Vasos

Forma granulomas en la pared del vaso y en tejidos

Vasculitis asociadas a ANCA (VAA)

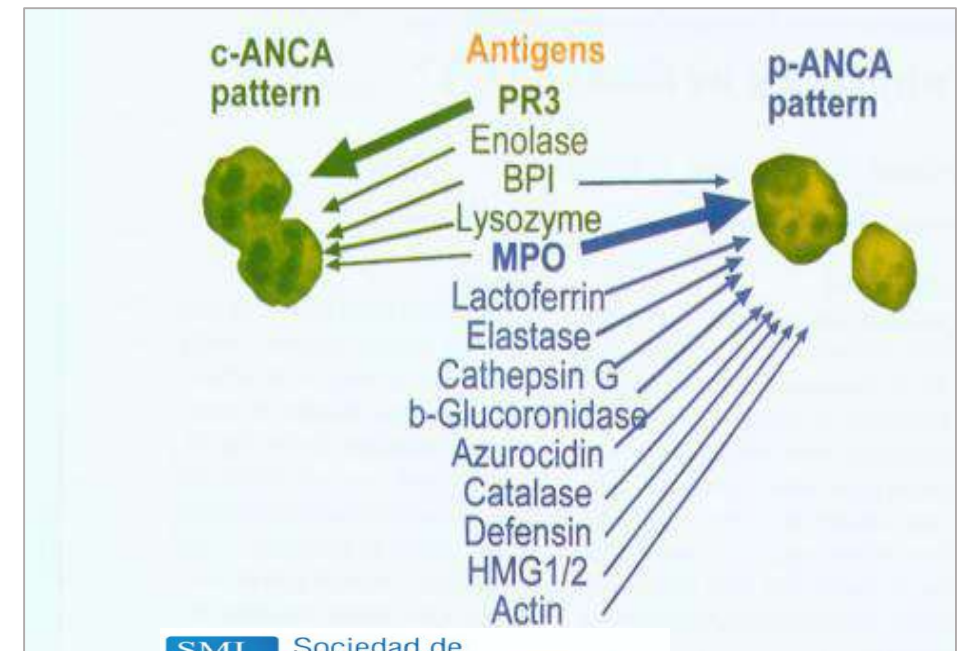
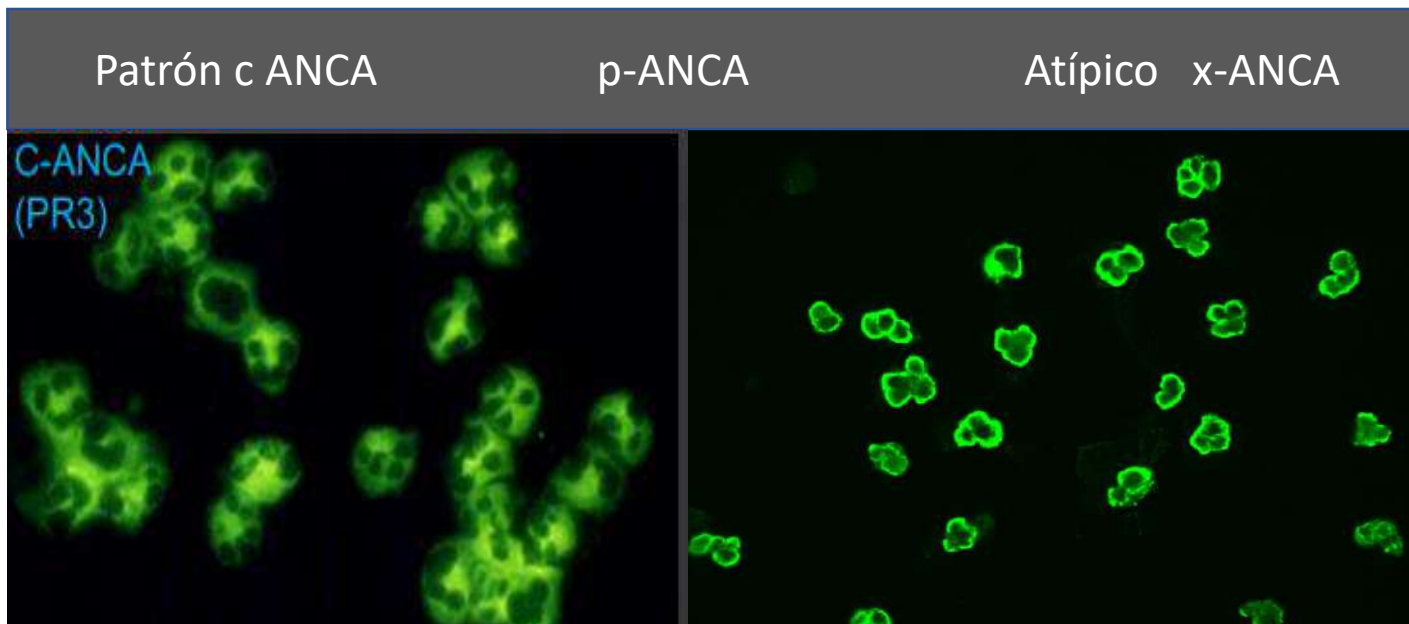
- Poliangeitis granulomatosa**
- Poliangeitis granulomatosa eosinofílica**
- Poliangeitis microscópica**
- Asociada a fármacos y drogas**

IFI

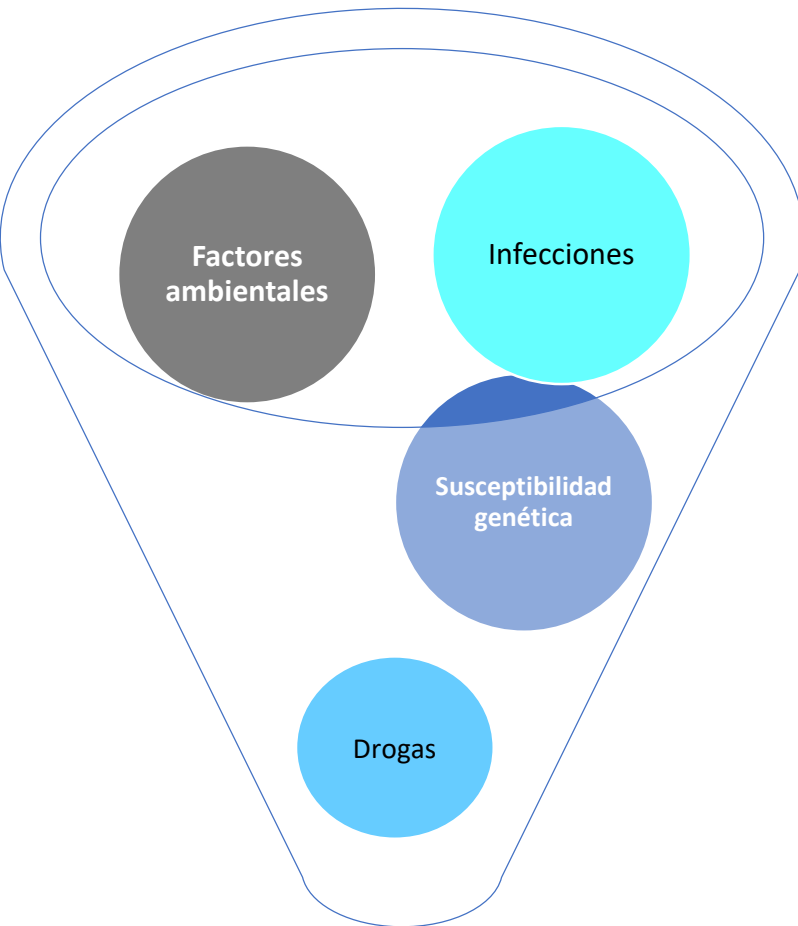


Autoanticuerpos dirigidos contra los enzimas de los gránulos azurófilos de los neutrófilos

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:**

ANCA anti-PR3 : genes HLA-DP, SERPINA1 (codifica la antitripsina α 1) y PRTN3 (codifica la proteinasa 3).

ANCA p MPO : gen HLA-DQ.

- **Drogas :** hidralazina , propiltiouracilo y levamisol (se encuentra en la cocaína adulterada)

Dan positivo MPO-ANCA.

¿Cuándo solicitar ANCA ?



Vasos grandes

- Claudicación de extremidades
- Diferencia de presión en miembros
- Ausencia de pulsos
- Soplos
- Ps de la visión



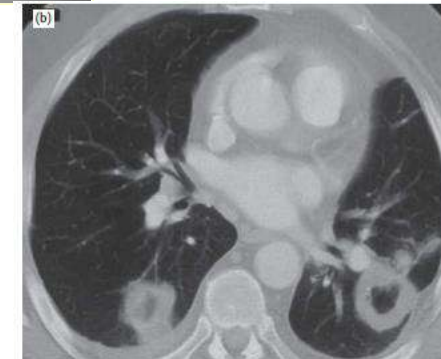
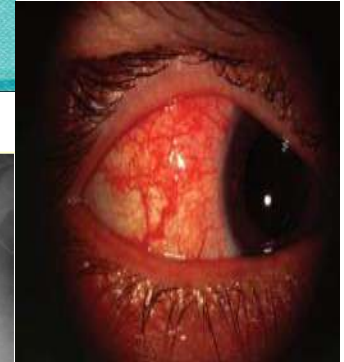
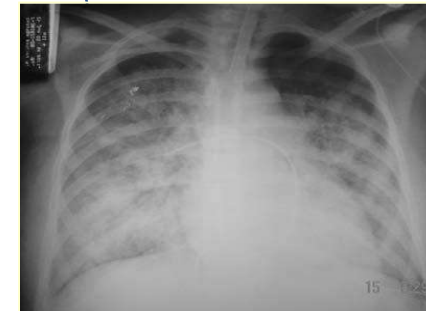
Vasos medianos

- Nódulos cutáneos
- Úlceras
- Livedo reticularis
- Gangrena digital
- Mononeuritis múltiple
- Microaneurismas

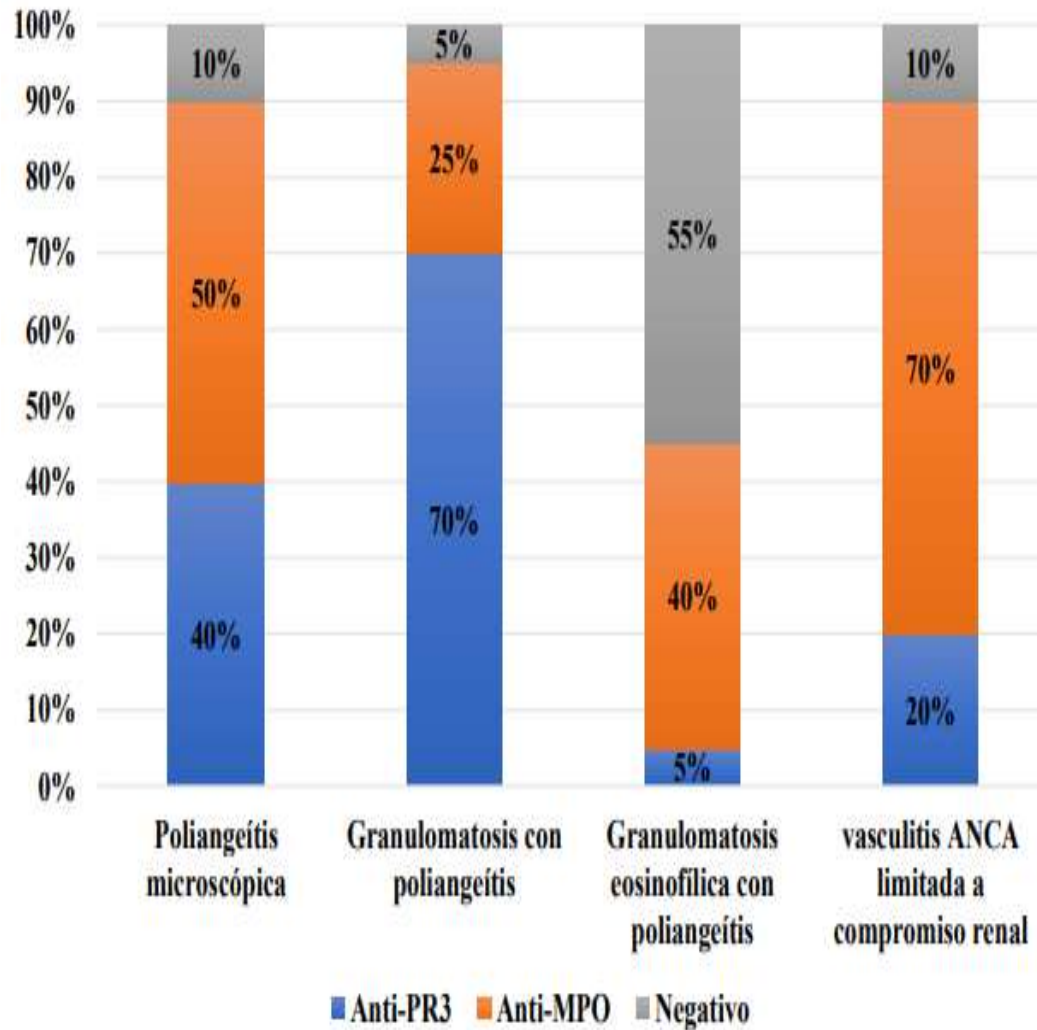


Vasos pequeños

- Purpura palpable
- GMN
- Hemorragia pulmonar
- Hemorragia en astillas
- Granulomas en tejidos
- Compromiso ocular epiescleritis-uveítis



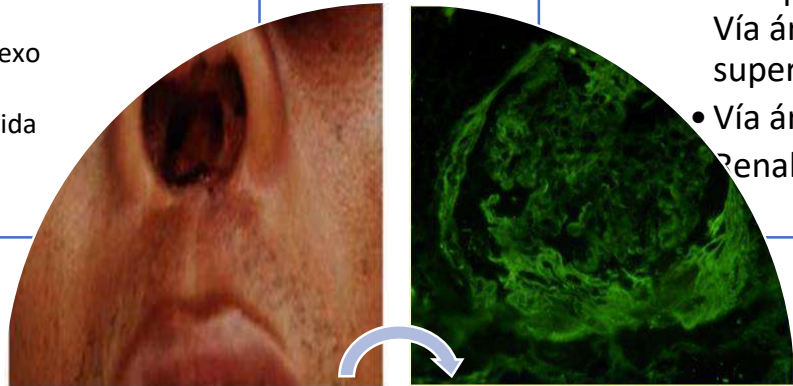
Prevalencia de Anca



	C ANCA (antiPR3)	P ANCA - A ANCA	Anti MPO
Granulom c/ poliangéitís	50-90	1-30	17-58
PAN microscópica	15-50	50-80	23-58
Gn necrotizante	15-50	45-70	64-80
Colangitís esclerosante	2-25	26-86	20-50
GPE	2-25	50-70	70-80
Vasculitís inducida	<10	<10	<5
Otras vasculitís	<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
Colitís 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

Granulomatosis Poliangeitica

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

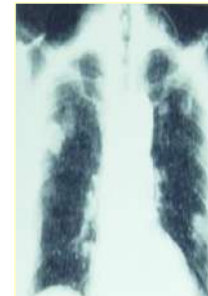
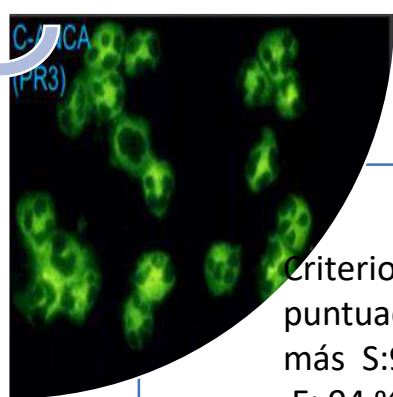
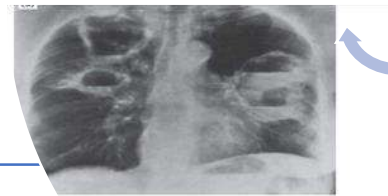


- Compromiso de Vía área superior
- Vía área inferior
- Renal



VIA AEREA SUPERIOR

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

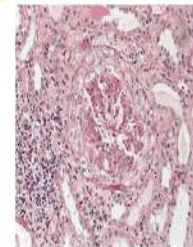


VIA AEREA INFERIOR

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

ANCA C
PR3

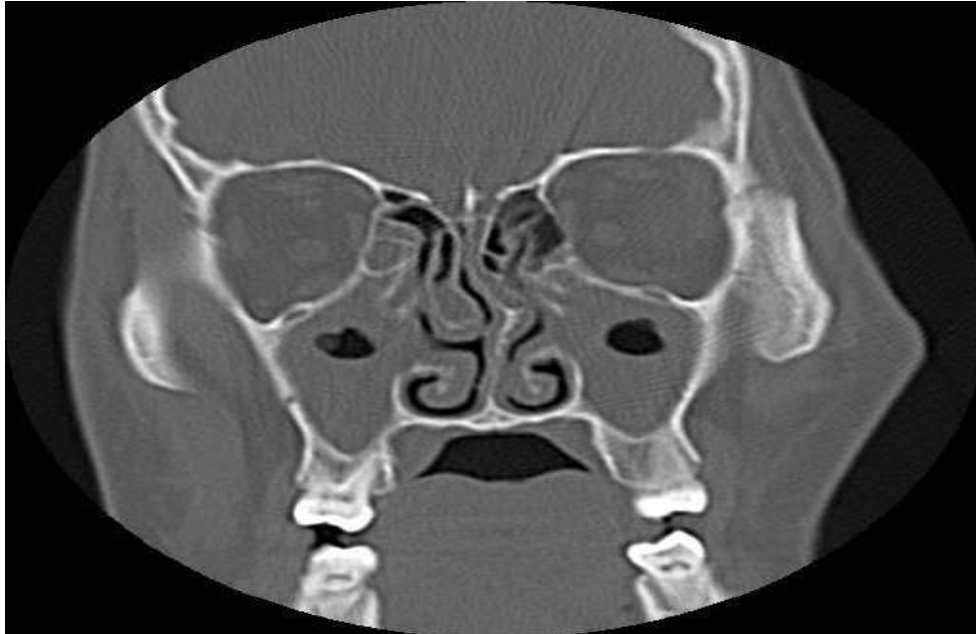
Criterios una puntuación de 5 o más S:92 %
E: 94 %



Compromiso renal

GMN . Hematuria

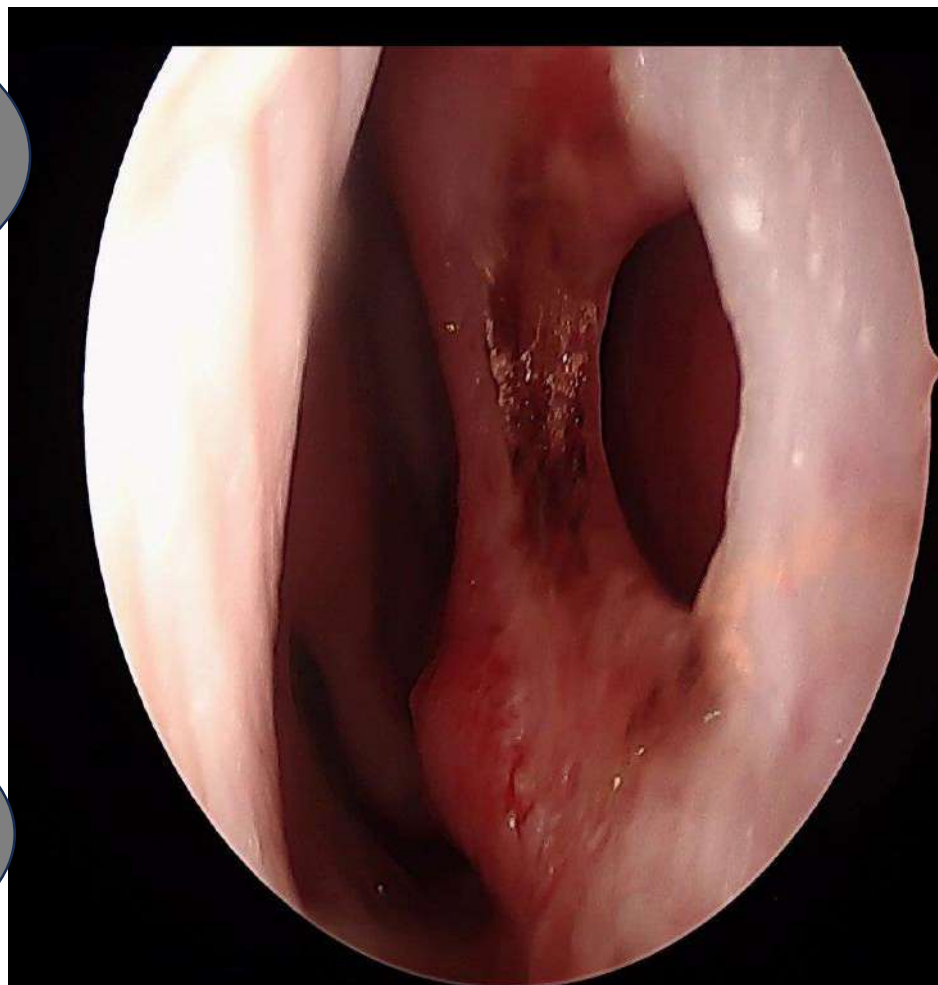
Granulomatosis poliangéitica



Perforación de tabique nasal

Aspiración de cocaína

Enfermedades
Infecciosas
Micosis
TBC
Sifilis lepra



Enfermedades
autoinmunes
VAA
LES

Traumatismos
Spray nasales con
corticoides

Compromiso órganos en Granulomatosis Poliangeitica

- | | |
|---------------|--------|
| • Articular | 50-65% |
| • Ocular | 30-50% |
| • Cutánea | 20-50% |
| • Neurológica | 20-40% |
| • Cardíaca | 10-40% |

Laboratorio

- Anemia
- Leucocitosis con neutrofilia
- VSG acelerada
- ANCAc proteinasa 3 positivo

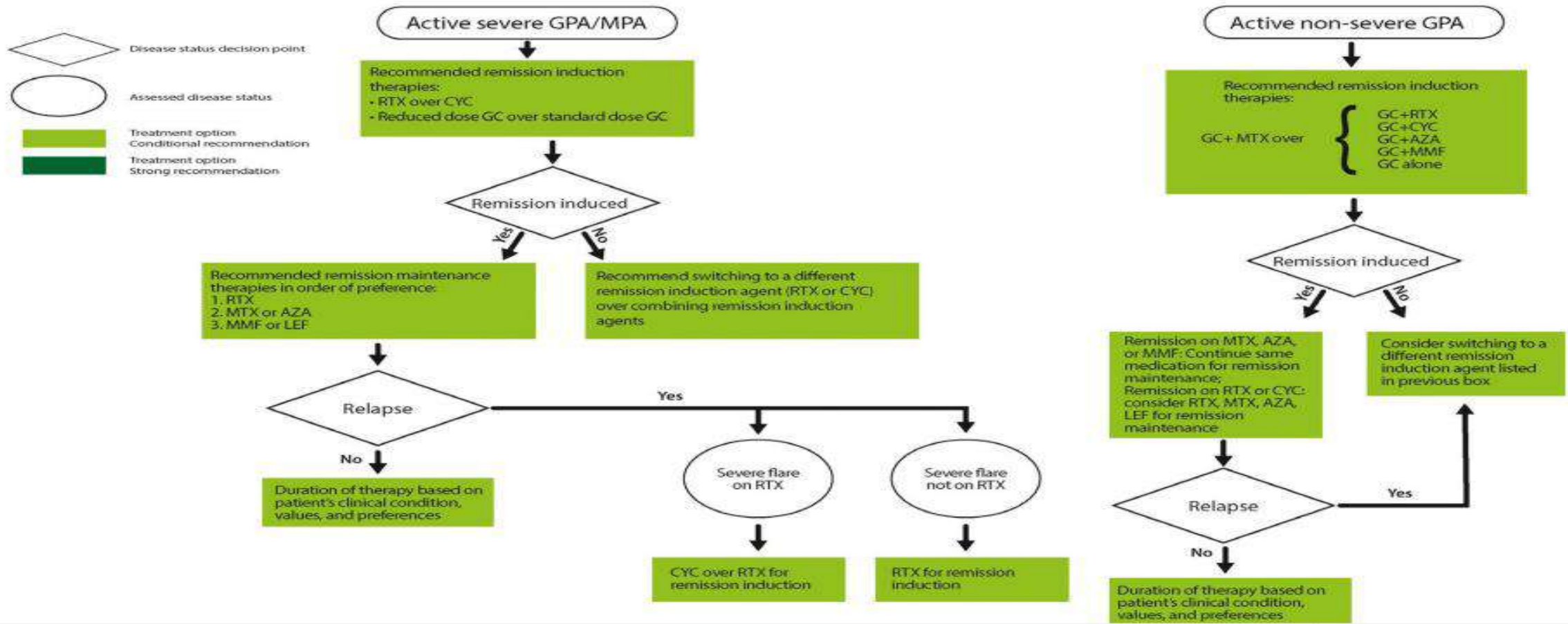
Crterios de clasificacin de vasculitis asociada a ANCA para GPA

Secrecin nasal con sangre, úlceras, formacin de costras, congestin u obstruccin, o defecto/perforacin del tabique+3	Glomerulonefritis pauciimmune+1
Compromiso cartilaginoso*+2	cANCA o PR3-anticuerpo+5
Hipoacusia conductiva o neurosensorial+1	pANCA o MPO-anticuerpo -1
	Recuento de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9 /L$ -4
	Granuloma, inflamacin granulomatosa extravascular o células gigantes en biopsia+2
	Nódulos, masa, cavitacin en imagen de tórax+2
	Inflamacin, consolidacin o derrame de los senos nasales/paranasales en las imágenes+1

Se necesita una puntuacin total de ≥ 5 para la clasificacin Sensibilidad 93%, Especificidad 94%

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

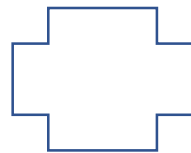
Sharon A. Chung,¹ Carol A. Langford,² Mehrdad Maz,³ Andy Abril,⁴ Mark Gorelik,⁵ Gordon Guyatt,⁶ Amy M. Archer,⁷ Doyt L. Conn,⁸ Kathy A. Full,⁹ Peter C. Grayson,¹⁰ Maria F. Ibarra,¹¹ Lisa F. Imundo,⁹ Susan Kim,¹ Peter A. Merkel,¹² Rennie L. Rhee,¹² Philip Seo,¹³ John H. Stone,¹⁴ Sangeeta Sule,¹⁵ Robert P. Sundel,¹⁶ Omar I. Vitobaldi,¹⁷ Ann Warner,¹⁸ Kevin Byram,¹⁹ Anisha B. Dua,⁷ Nedaa Husainat,²⁰ Karen E. James,²¹ Mohamad A. Kalot,²² Yih Chang Lin,²³ Jason M. Springer,³ Marat Turgunbaev,²⁴ Alexandra Villa-Forte,² Amy S. Turner,²⁴ and Reem A. Mustafa²⁵



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

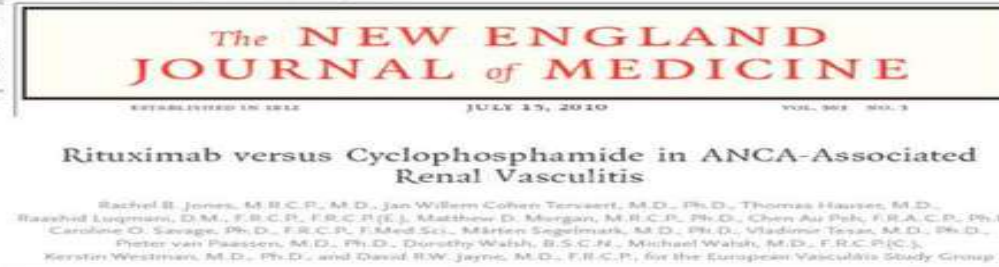
- Ajustar por función renal, edad y peso
- Efectos 2º son acumulativos:
 - Corto plazo: cistitis hemorrágica, leucopenia y sepsis
 - Largo plazo: cáncer vesical, Sd linfoproliferativo, mielodisplasia e infertilidad

Biológicos
TZ

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. Sejsmundo, R.N., B.S.N., Kathleen Mieras, C.C.R.P., David Weitzen, Vicki Seyfert-Margolis, Ph.D., Mark Mueller, Nancy B. Allen, M.D., Fernando C. Fervenza, Karina A. Keogh, M.D., Eugene Y. Kissin, M. Tobias Peikert, M.D., Coen Stegeman, M.D. and Ulrich Specks, M.D., for the RA

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



Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

Rachel E. Jones, M.B.C.P., M.D., Jan Willem Cohen-Tervaert, M.D., Ph.D., Thomas Haasler, M.D., Raashid Lodhman, D.M., F.R.C.P., F.R.C.P.(E.), Matthew D. Morgan, M.B.C.P., Ph.D., Chen An Peih, F.R.A.C.P., Ph.D., Caroline O. Savage, Ph.D., F.R.C.P., F.Med.Sci., Martin Segelmark, M.D., Ph.D., Vladimir Tesan, 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.



Publicado por: [Namrata Parikh](#)

VS-ANCA: Estudio RAVE, RITUXVAS

RAVE 1,5 años RITUXVAS 2 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

Rebotes PR3 > MPO

-Dosis acumulada de corticoides

-Efectos adversos

Objetivo primario:

Rebrote, muerte o IRT (combinado)

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

Rebrote 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

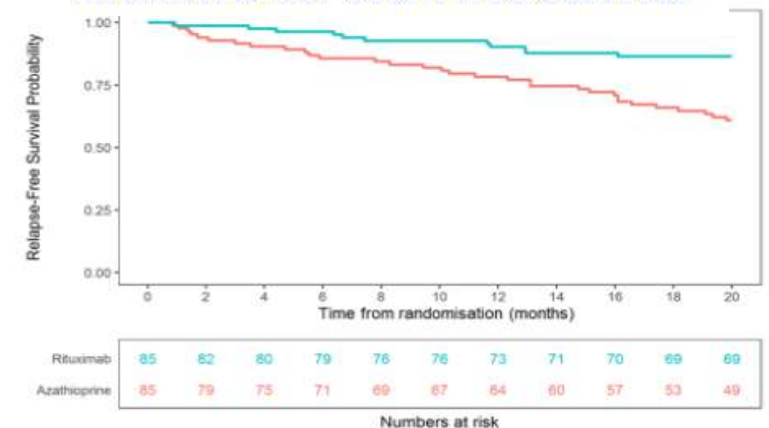
Un único ciclo de RTX es igual de eficaz que la CYC como tratamiento de inducción y de mantenimiento durante los primeros 18 meses

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

Specks U Clin Exp Immunol 2011;164(Suppl1):65

Jones R Clin Exp Immunol 2011;164(Suppl1):57

MAINRITSAN: event free survival



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 recidas, 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)

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.

Clin Exp I

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

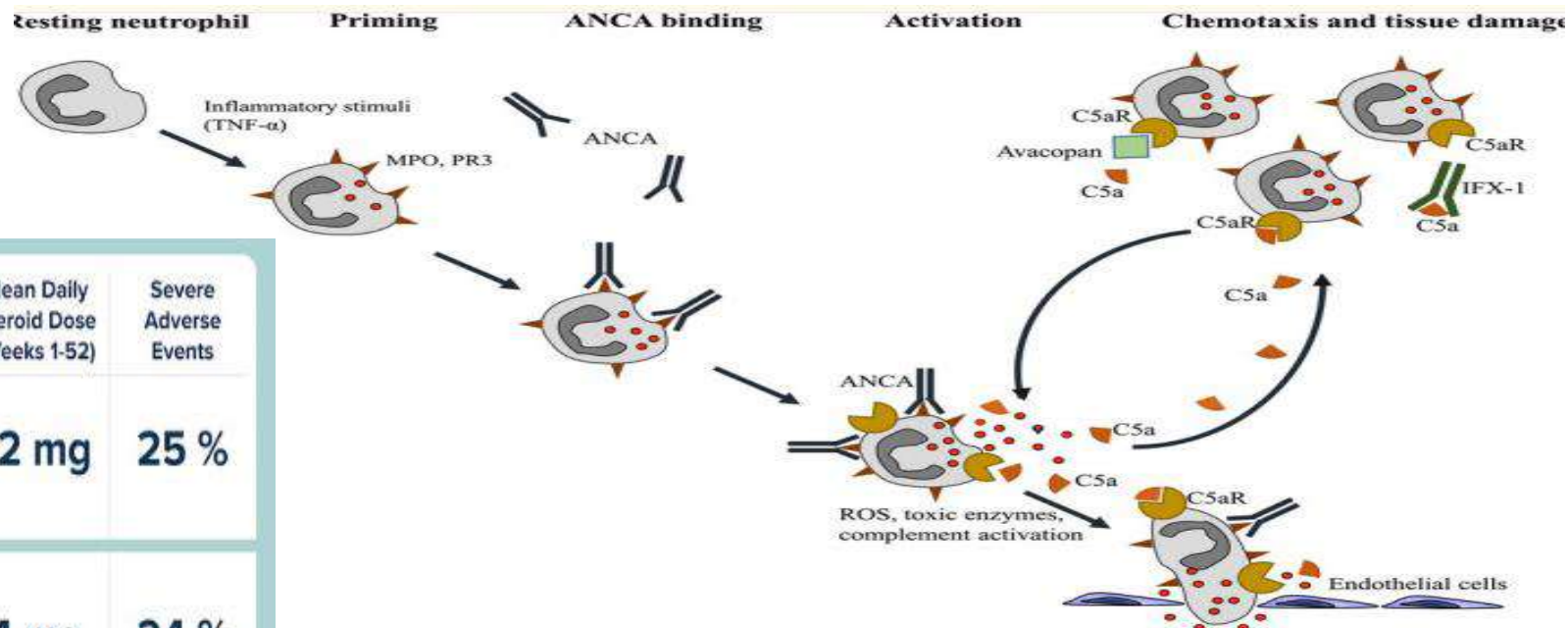
G. Trivioli^{1, 2} y A. Vaglio^{1, 2}

ORIGINAL ARTICLE

Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis

David R.W. Jayne, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Thomas J. Schall, Ph.D., and Pirow Bekker, M.D, Ph.D. for the ADVOCATE Study Group*

Inhibidor del receptor del 5a Complemento



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

Criterios PAM

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

•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%)

Glomerulonefritis paucimune+3	Fibrosis o ILD en imágenes de tórax+3
Secreción nasal sanguinolenta, úlceras, formación de costras, congestión u obstrucción defecto/perforación del tabique -3	cANCA o PR3-anticuerpo -1
pANCA o MPO-anticuerpo positivo+6	Recuento de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9 /L$ -4

Se necesita una puntuación total de ≥ 6 para la clasificación

Sensibilidad 87 %, Especificidad 96 %

• Caso Clínico:

- Mujer de 47 años con antecedentes personales de ser ex fumadora de 10 p/y , eczema de contacto con metales , polineuropatía sensorial de MMII , cuadros tipo asmáticos desde hace varios años .
- Acude a urgencias por presentar fiebre de 38 °C, de 14 días de evolución, asociado a dolor en base pulmonar izquierdo, astenia, disnea progresiva de 1 mes de evolución. En la exploración física : roncus y sibilancias generalizadas, crepitantes derechos basales. Laboratorio :GB: 12900 mm³, E: 1.520 mm³. Trae Rx de tórax realizada hace 2 días atrás. (Fig 1) donde le habían

Figura 1



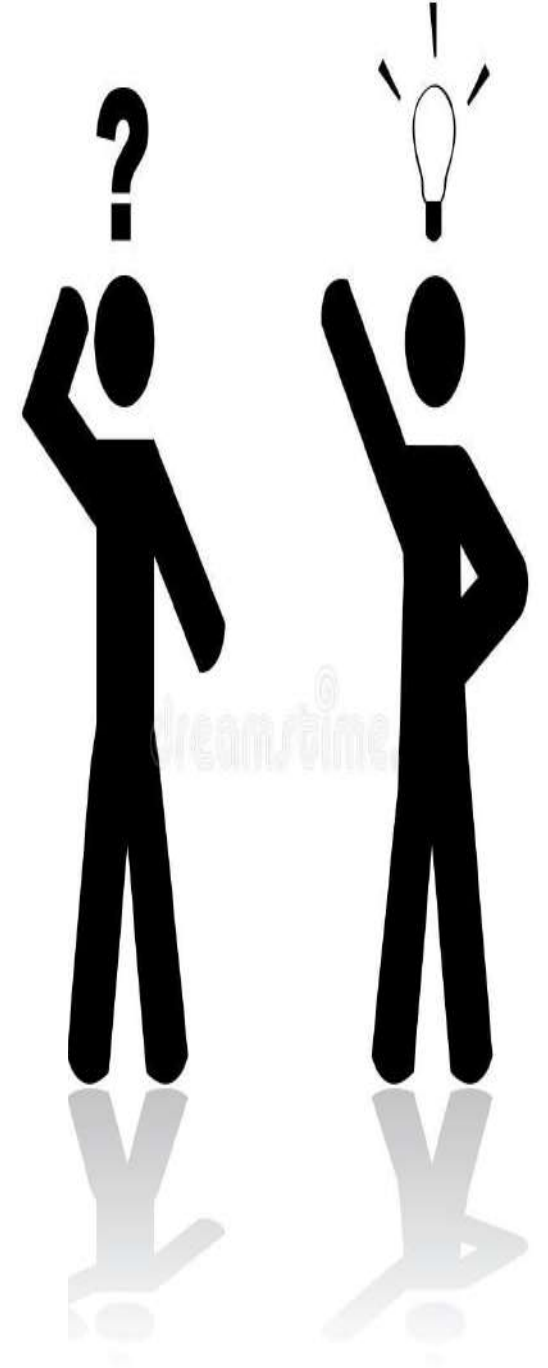
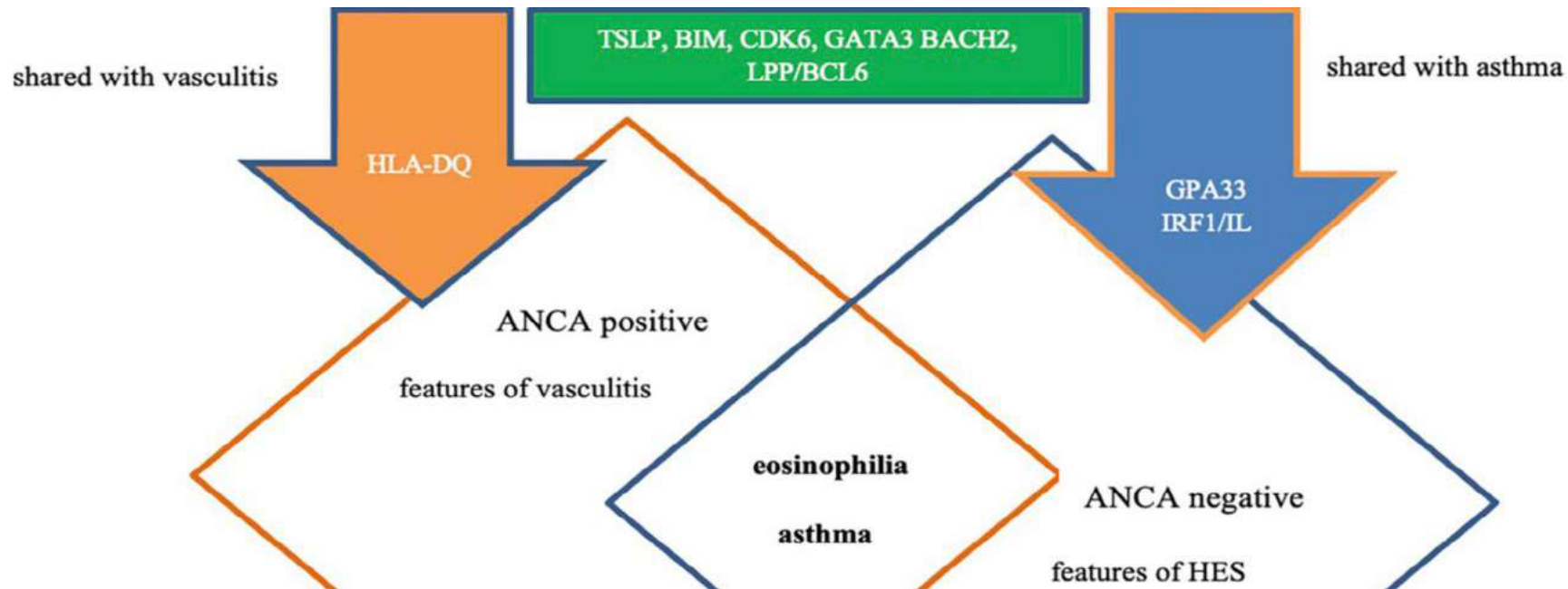
Figura 2



Figura 3

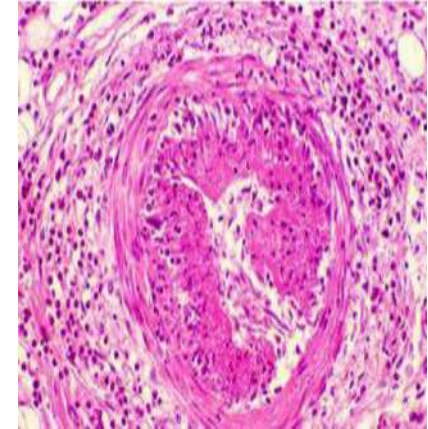


- a – Síndrome tipo Loeffler síndrome hipereosinofílico
- b- Vasculitis :Poliangeitis granulomatosa eosinofílica



Granulomatosis eosinofílica poliangeítica

- Vasculitis de pequeño vaso. Prevalencia de 3 casos /millón de habitantes
- Se presenta en cualquier edad
- Ambos sexos por igual



- **Laboratorio:**
 - Eosinofilia absoluta mayor 1500 mm³
 - Aumento de IG E, Eritro, PCR
 - Anca p positivo MPO en más 40%-60%. Es más frecuente si hay GMN.
- **Histologicamente**
 - Infiltrados eosinofílicos en tejidos
 - Granulomas eosinofílicos extravasculares
 - Vasculitis necrotizante en pared vasos

Genética: HLA DQ ,DR B1 04 y 07 y al haplotipo del gen productor de IL 10

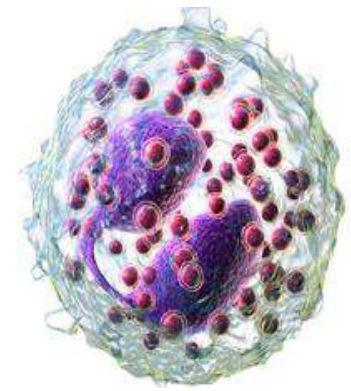
Linf TH2 citoquinas 4 ,5, 10 y 13. Linf B : ANCA ,IG G4. Netosis

Factores desencadenantes: Inhalación Polvo de grano, cereal, harina. Infecciones: Aspergillus, Covid y Boster de vacuna covid

Criterios VAS GPAE

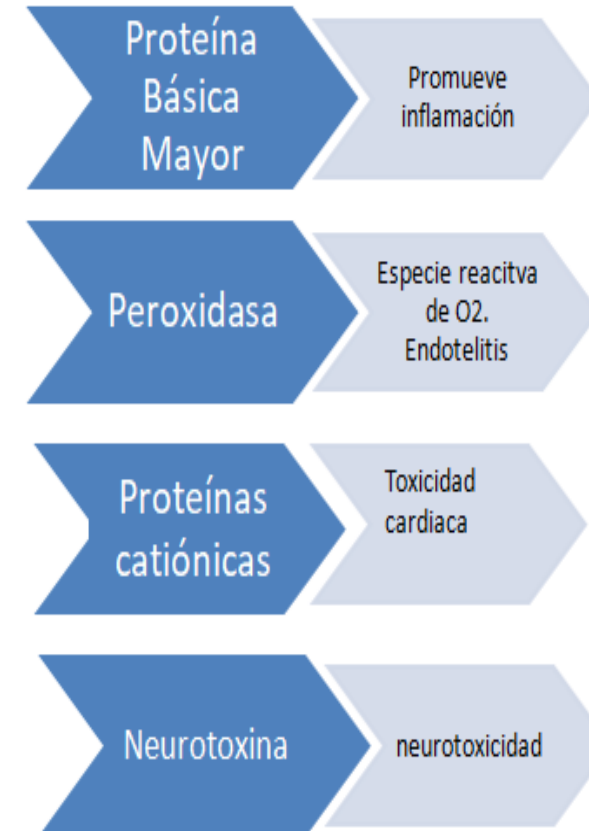
- **CLINICA**

- 1° etapa: Rinitis , pólipos nasales y **Asma rebelde al tratamiento** habitual
- 2° etapa: luego de 10 años . **Hipereosinofilia** en sangre y tejidos (infiltrados pulmonares, cardiomiopatía eosinofílica, compromiso GI)
- 3° etapa: **Vasculitis** Frecuente compromiso mononeurítico, polineurítico, compromiso de piel y renal



Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias+3	Recuento de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9 / L+5$
Inflamación predominantemente eosinofílica extravascular/eosinófilos en médula ósea+2	Inflamación predominantemente eosinofílica extravascular/eosinófilos en médula ósea+2
Rinitis, Pólipos nasales+3	cANCA o PR3-anticuerpo -3
Mononeuritis múltiple o neuropatía motora+1	Hematuria microscópica -1

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



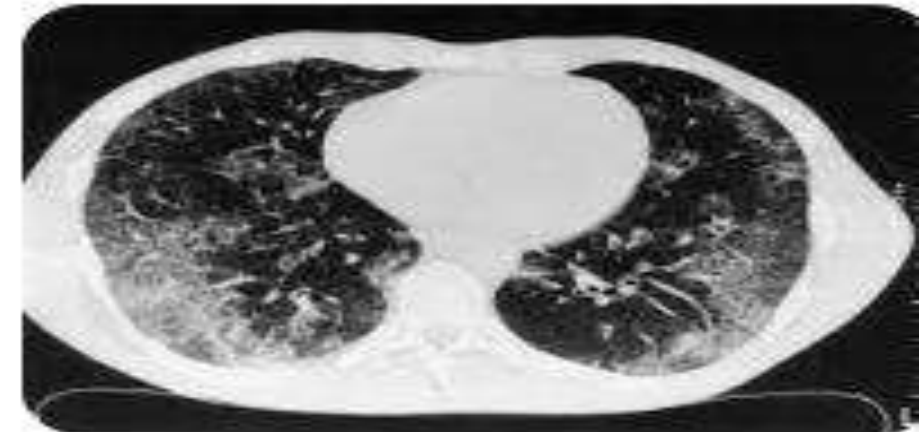
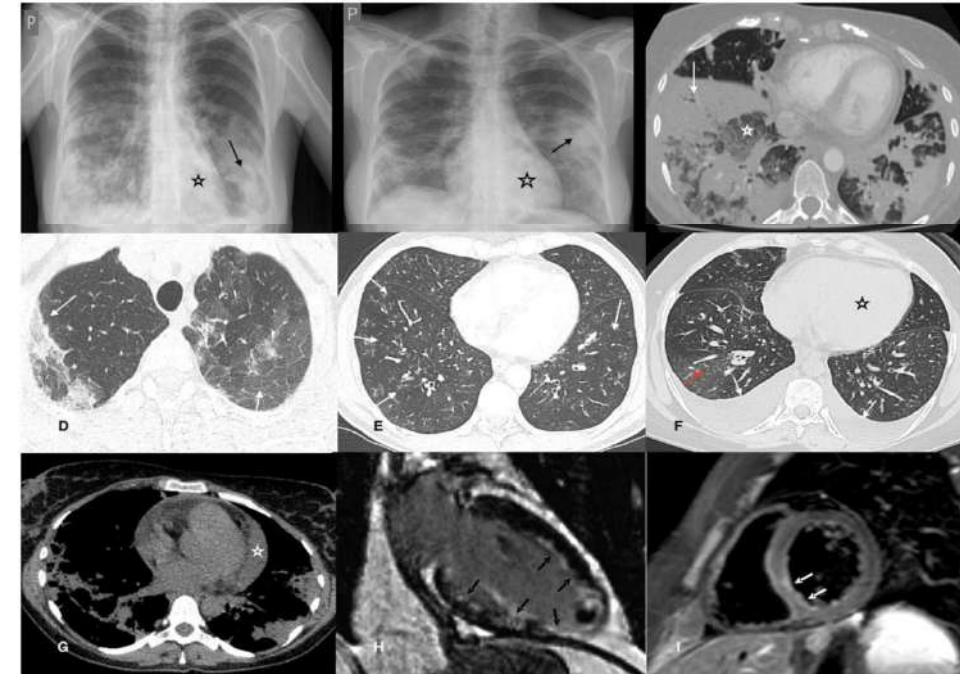
Compromiso Pulmonar:

Patrón de espacio aéreo:

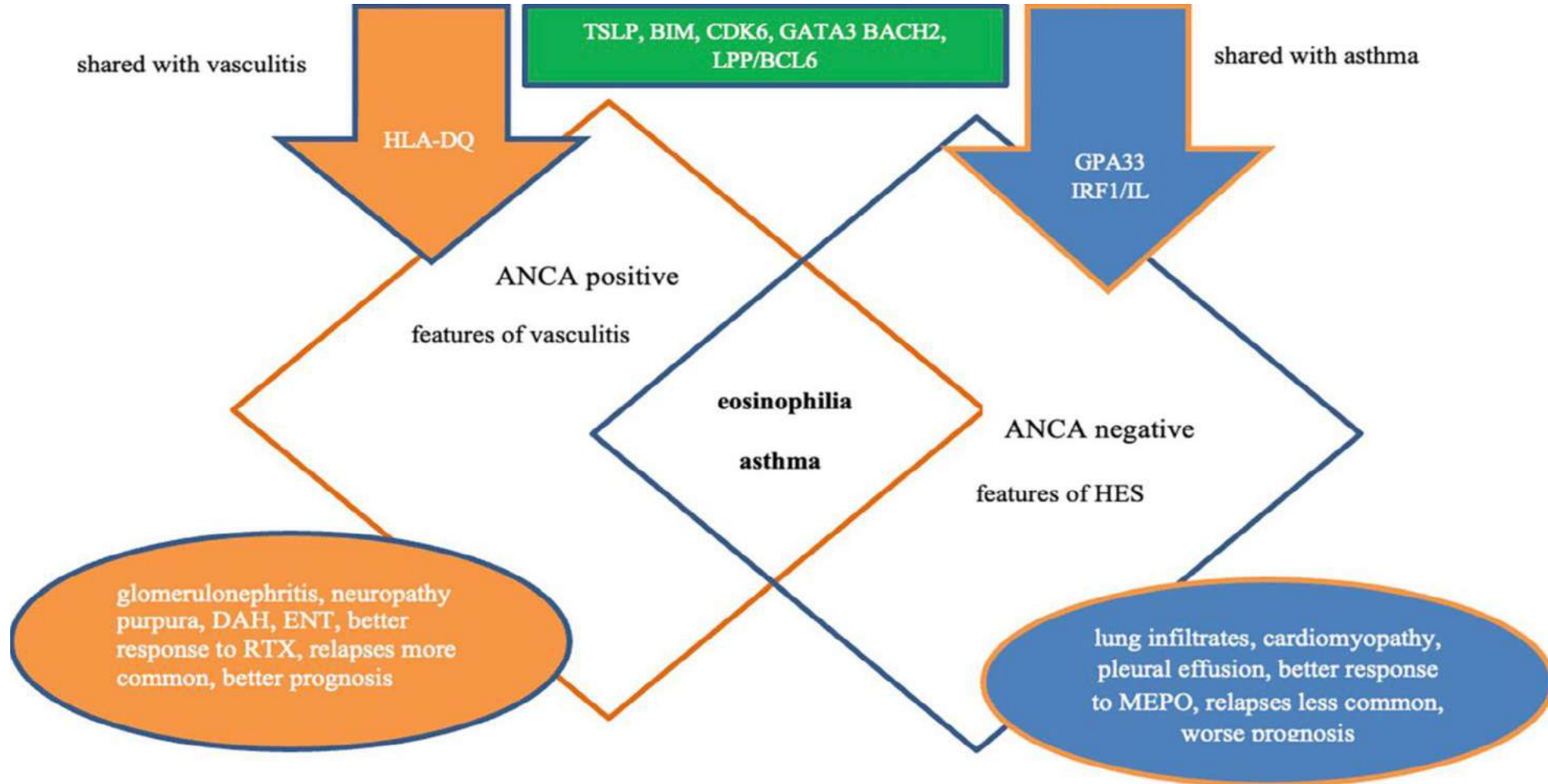
- Neumonía eosinofílica crónica:(precede a la vasculitis)
 - Infiltrados parcheados migratorios periféricos
 - Opacidades en vidrio esmeril (40-53%)
 - Consolidaciones(28-43%)
 - Nódulos mal definidos(24-63%)

Patrón de vías respiratorias:

- Pequeños nódulos centrolobulillares
- Árbol en brote
- Patrón en mosaico



Fenotipos diferentes



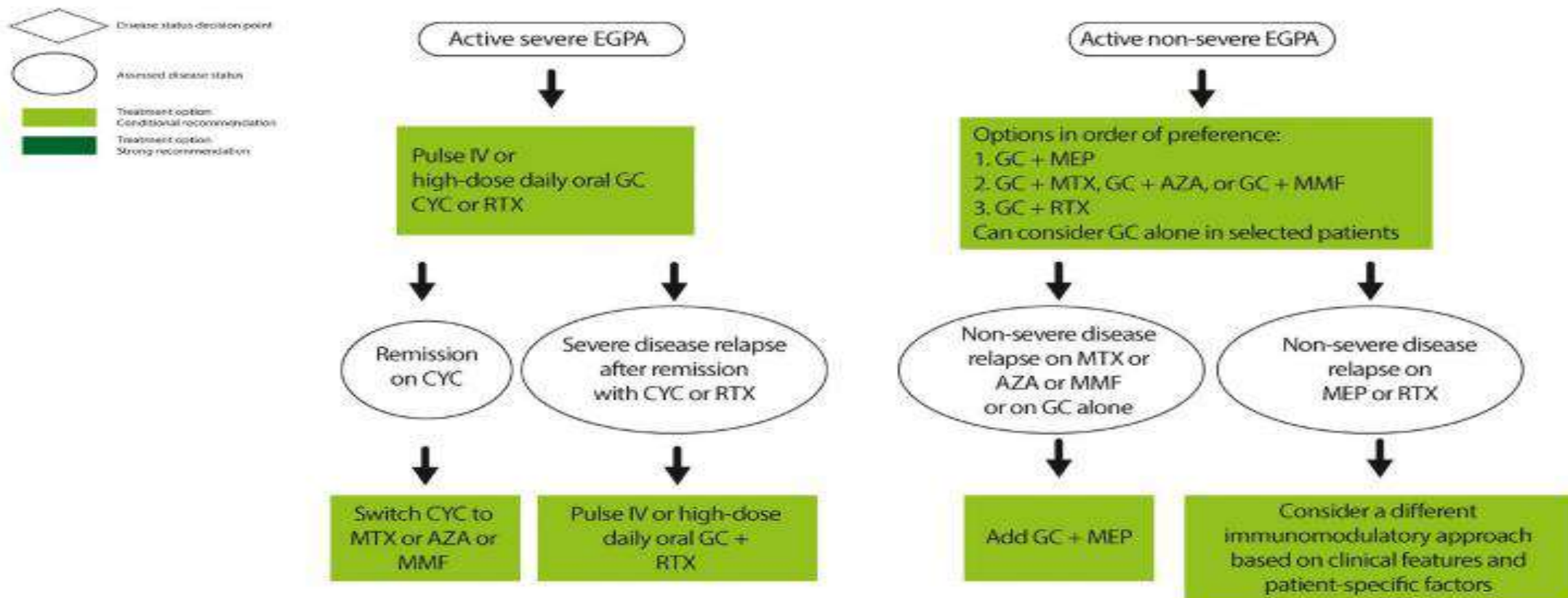
Front. Med. , 02 May 2023

Sec. Pulmonary Medicine

Volume 10 - 2023 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1145257>

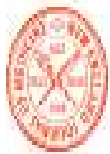
2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

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.



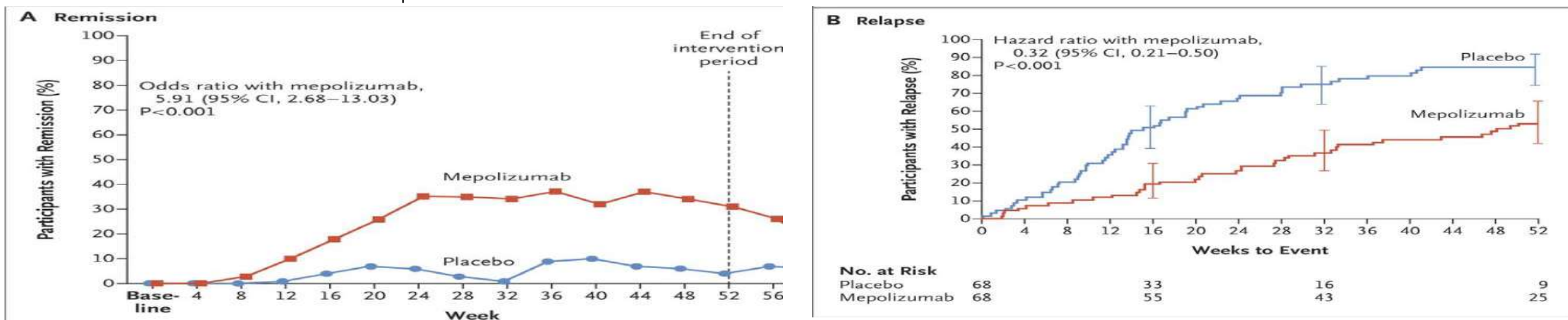
Anticuerpo monoclonal humanizado anti-interleuquina-5

ARTICULO ORIGINAL

Mepolizumab o Placebo para la granulomatosis eosinofílica con poliangiitis

Michael E. Wechsler, MD, Praveen Akuthota, MD, David Jayne, F.Med.Sci., Paneez Khoury, MD, MHS, Amy Klion, 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 *

300 mg. de mepolizumab(Nucala) o placebo, administrados por vía subcutánea cada 4 semanas



Induce remisión
Previene recaídas Permite reducción de GC

Vasculitis de vaso variable

Vasculitis Behçet

Vasculitis que afecta mas a adultos jóvenes. HLA B51, *HLA ERAP1*, aminopeptidasas del retículo endoplasmático

Criterios Diagnósticos

✓ **Úlceraciones orales recurrentes**

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

✓ **Úlceras aftosas genitales recurrentes**

Observadas por el médico o reportadas por el paciente.

✓ **Lesiones oculares**

Uveítis anterior.

Uveítis posterior.

Células en el vítreo o vasculitis retineana observadas por el oftalmólogo.

✓ **Lesiones cutáneas**

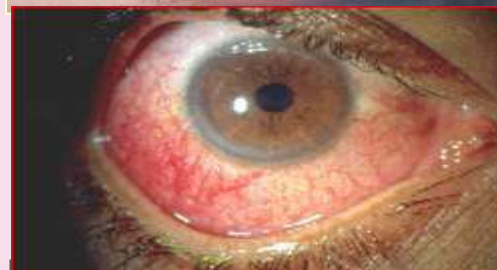
Elementos de tipo eritema nudoso.

Seudofoliculitis.

Lesiones pápulo-pustulosas o nódulos acneiformes que no reciben corticosteroides.

✓ **Test de patergia positivo**

Efectuada por inserción oblicua de una aguja de calibre 20, o menor, en condiciones estériles leída por el médico después de 24 - 48 horas.

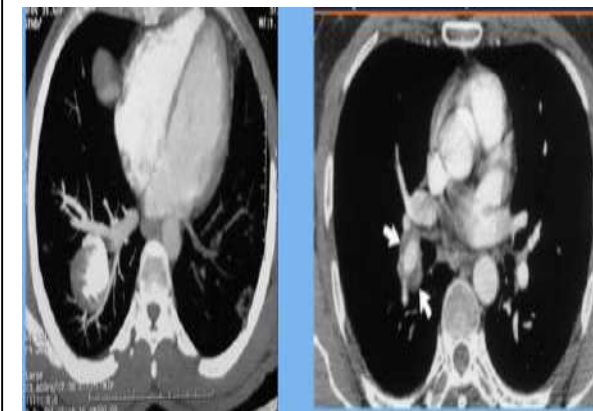


Vascular: 12-30%

- Trombosis venosas
- Aneurismas de la arteria pulmonar y Aorta.
- Tromboflebitis superficial, trombosis venosa intracraneal,

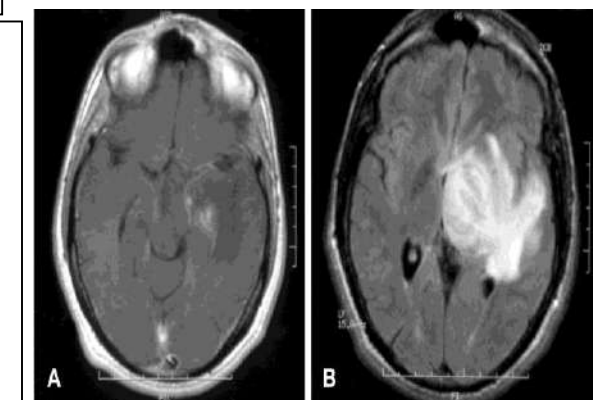
Oclusión de la vena cava inferior o superior

- Síndrome de Budd-Chiari.



Neurológico : 10%

- **Enfermedad parenquimatosa :**
 - Neuropatía craneal
 - Oftalmoplejias
 - Enfermedad piramidal, focales y tronco encefálico
- **Enfermedad no parenquimatosa :**
 - Hipertensión endocraneana
 - Meningoencefalitis recurrente



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

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 :AZT,MTX, MCF,SFZ,Ciclosporina
- d) Antiagregantes y anticoagulantes: afectación vascular
- e) Terapia Anti TNF **Adalimumab** en uveitis
- f) Talidomida y Dapsona: úlceras orales recurrentes

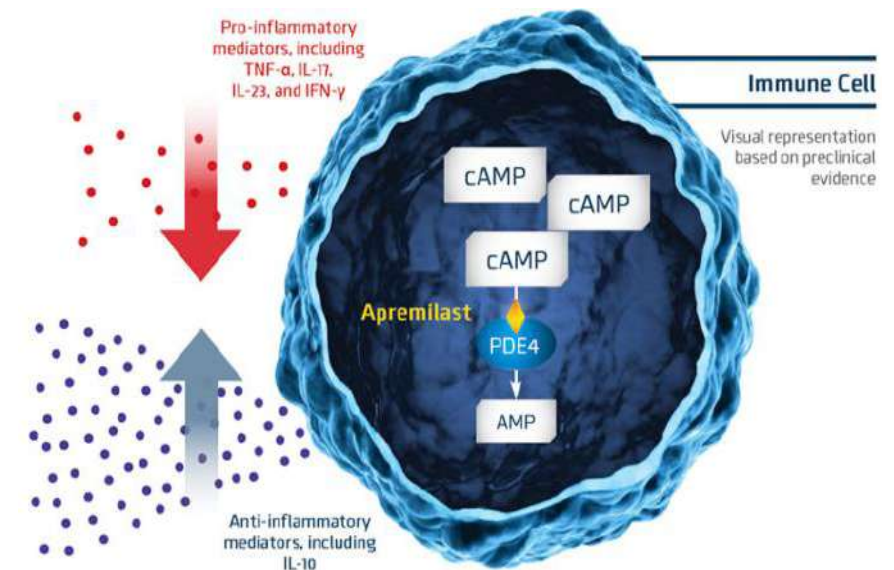
Apremilast: Inhibidor fosfodiesterasa 4

Tocilizumab: inhibidor de IL 6

Alemtuzumab: anti CD 52

CanaKinumab : Inhibidor de IG G1 monoclonal humana IL 1 B

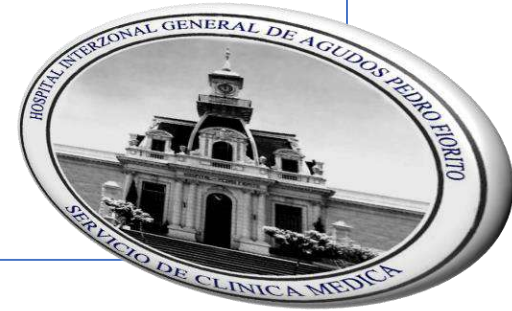
Ustekinumab: IL 12/23



Vasculitis de pequeño vaso NO ANCA Asociada a complejos inmunes

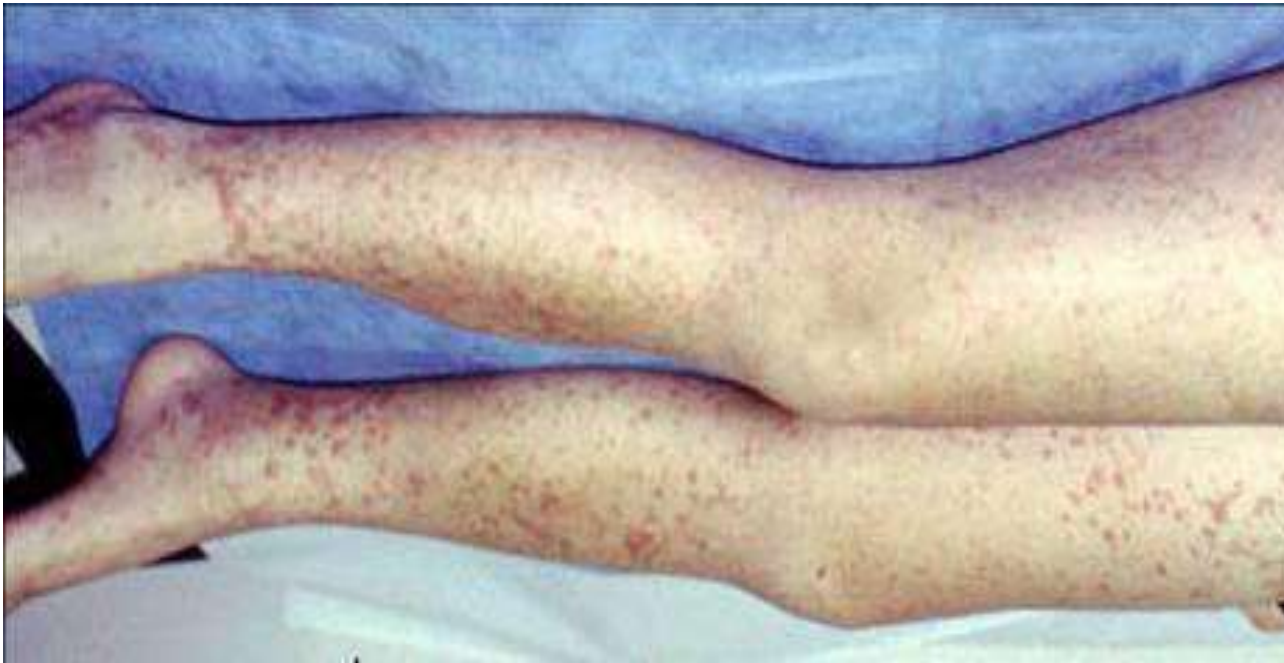
- Vasculitis IG A
- Crioglobulinemia
- Vasculitis anti MBG : Síndrome de Goodpasture
- Vasculitis urticariante hipocomplementemica

Caso Clínico



- Paciente de 19 años que consulta a la guardia por dolor abdominal localizado en FID, fiebre y dolores articulares en ambos codos y muñecas.
- Refiere vómitos, impresiona deshidratado
- Laboratorio: hemograma: Hb: 13,9 g/dl, GB: 13600 mm³ , N:11000, L:1300.M:400 E:800, B: 100, plaquetas: 250000 mm³
- Creatinina: 1,4 mg/dl, urea 56 mg/dl . Se solicita orina completa
- Se decide realizar intervención quirúrgica con diagnóstico de apendicitis aguda

- Abierto abdomen con incisión de Mac Burney se hallan múltiples petequias en peritoneo parietal



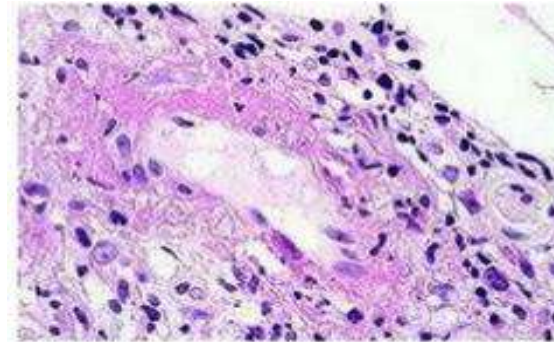
Orina: proteínas +,
hematíes: ++

EL EXAMEN FISICO SIEMPRE DEBE SER COMPLETO!!!!!!!!!!!!!!

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



Biopsia cutánea

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

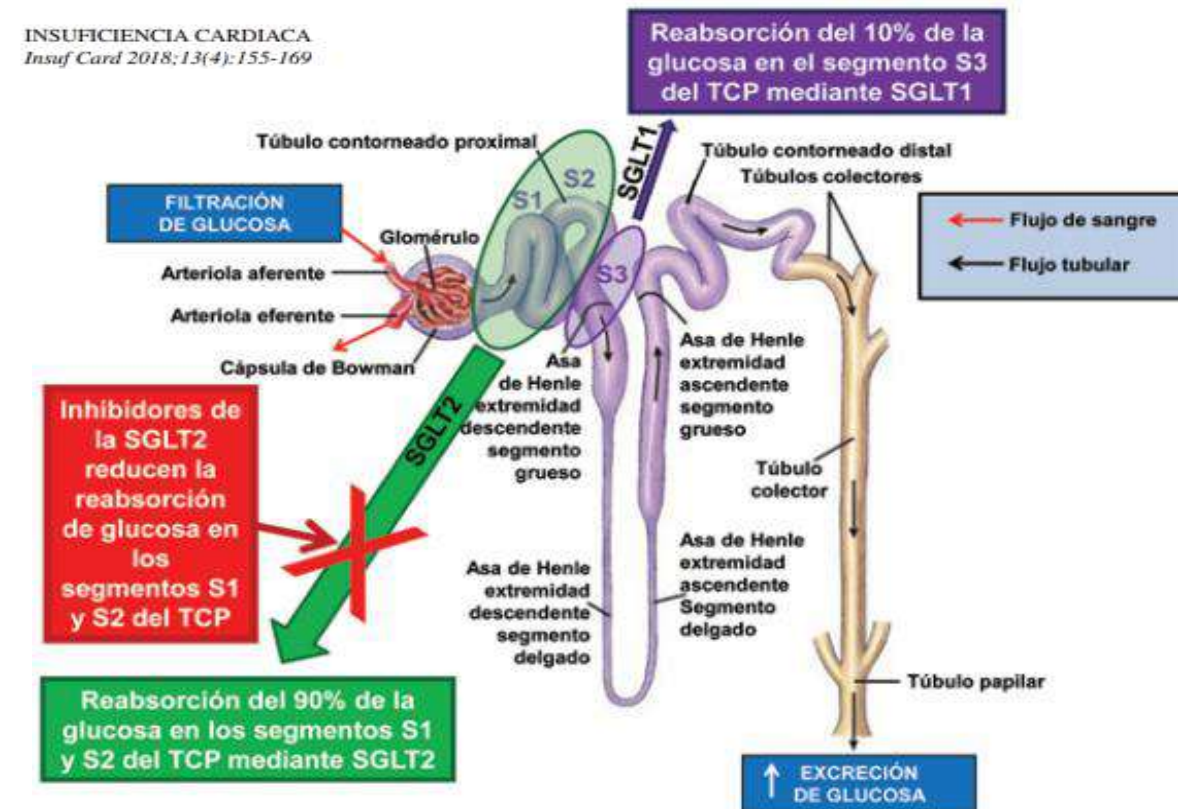
Laboratorio

- Elevación de Ig A
- Leucocitosis .Eosinofilia. API
- VSG elevada y otros RFA
- Hematuria Proteinuria Urea y creatinina elevadas

Tratamiento vasculitis IG A

- 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).



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.

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%

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 Waldstrom
Mieloma
LLC

Sind. Linfoproliferativos
Conectivopatías
Idiopáticas
Infecciones VHC

Conectivopatías
Infecciones : VHC, HIV
Idiopáticas

Manifestaciones Clínicas

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



- Cutáneas: púrpura palpable leucocitclastica*, úlceras MI, síndrome de Raynaud, acrocianosis, necrosis digital
- Artritis- artralgiás
- SN: Mononeuritis- polineuritis sensitivo-motora. ACV, convulsiones
- Renales: GMN Membranoproliferativa

Criocito	>5%	<5%(1-2)	<5%(1-2)
C ₃ ,C ₄ ,CH ₅₀	N	↓	↓
FR	-	++	++
AutoAc (ANA,ENA,AMA)	-	++	++
Hepatitis B	-	+	+
Hepatitis C	-	+++	+++



Day 0 7 centrifugation +4°C



Criteria mayores Purpura palpable. Vasculitis leucocitoclastica. Criocito + y C4 bajo

Tratamiento crioglobulinemias

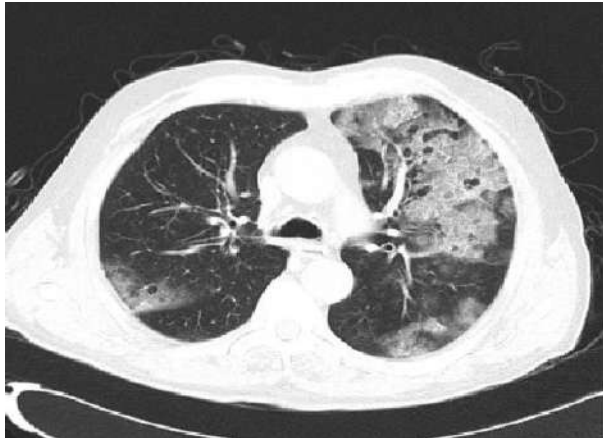
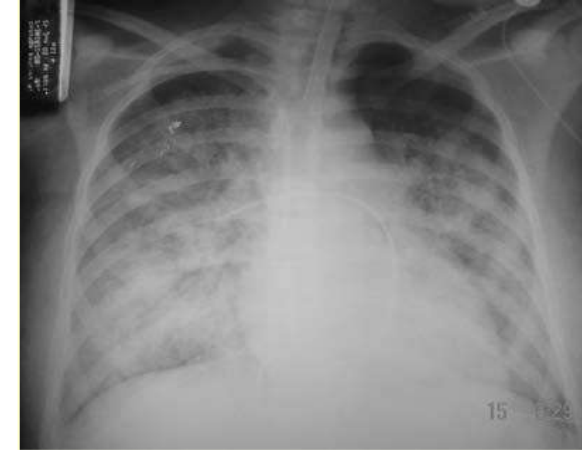
- Terapia antivirales de acción directa aumenta y mejora la respuesta (HVC) + esteroides
- VHC - con síntomas no controlados : ciclosporina, azatioprina o ciclofosfamida como monoterapia o en combinación con esteroides sistémicos
- Rituximab
- Plasmaféresis

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

Síndrome pulmón- riñón (SPR)

Síndrome pulmón riñón

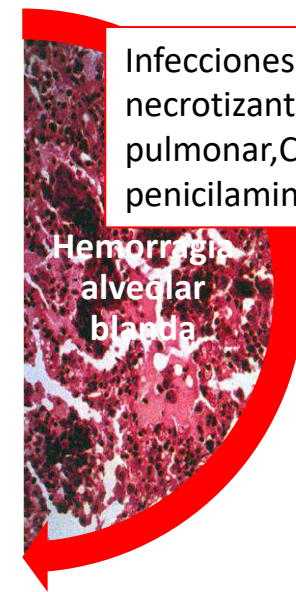
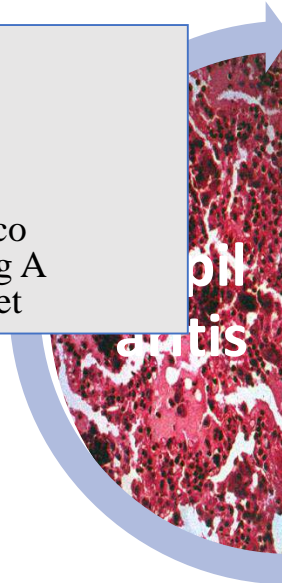
Hemorragia alveolar difusa → Hemoptisis
 GMNRP → IRA ,síndrome nefrítico con hematuria



Biopsia: transbronquial o a cielo abierto

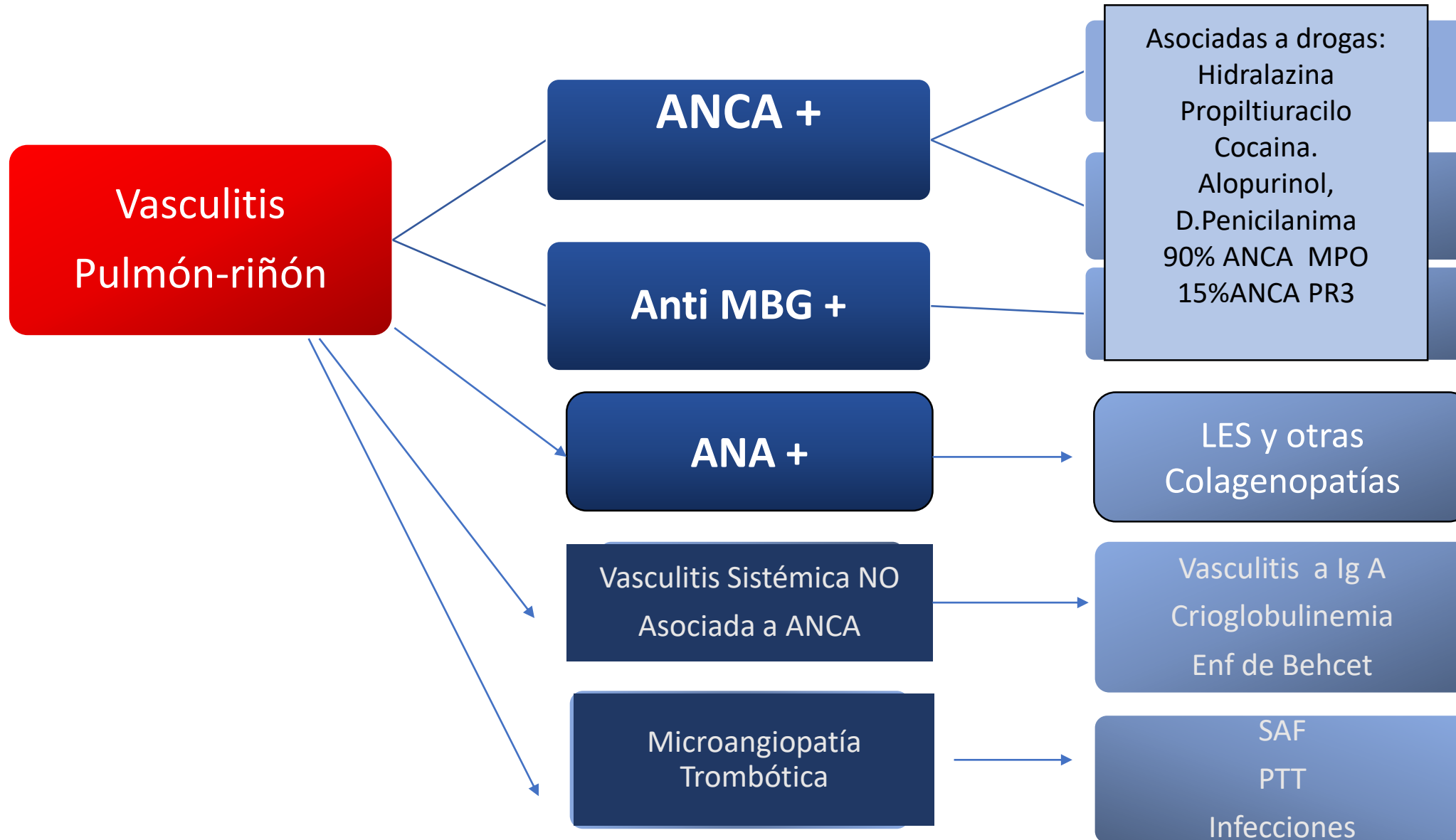
Pruebas de función pulmonar
Endoscopia y BAL

SAF
 SGP
 LES
 PAG
 PAN
 SPR idiopático
 Vasculitis a Ig A
 Enf. de Behçet



Infecciones (leptospirosis y neumonía necrotizante), uremia, ICC, infarto pulmonar, CID, secundaria a drogas (D-penicilamina, infliximab, cocaína)

Hemorragia alveolar
 blanda



Síndrome de Goodpasture

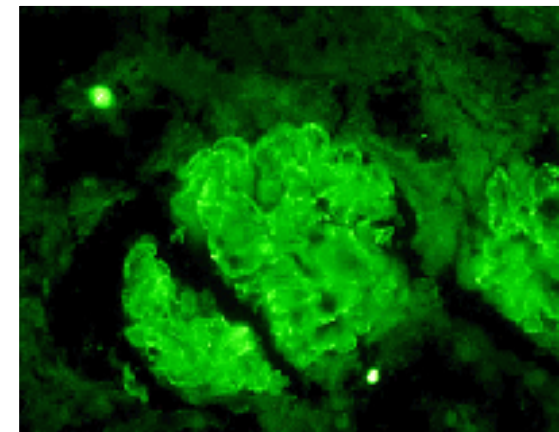
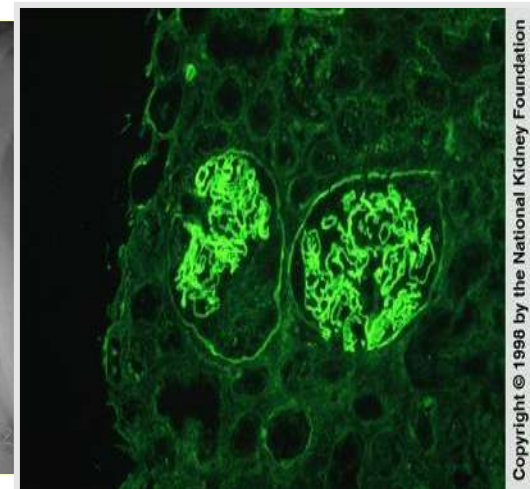
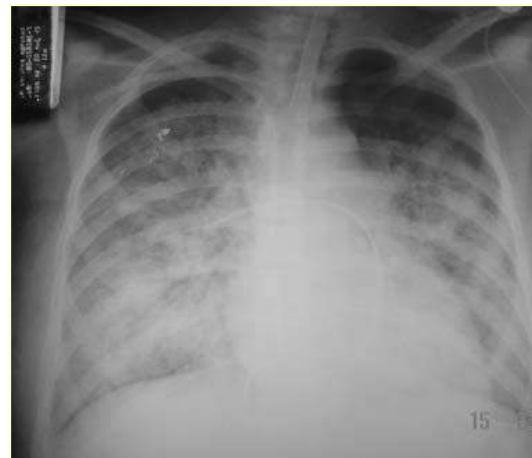
Enfermedad por anti-MBG (SGP)

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



Etiopatogenia

La enfermedad tiene un predominio en la raza blanca.

Afecta directamente a los hombres.

Infecciones virales

El uso de cocaína

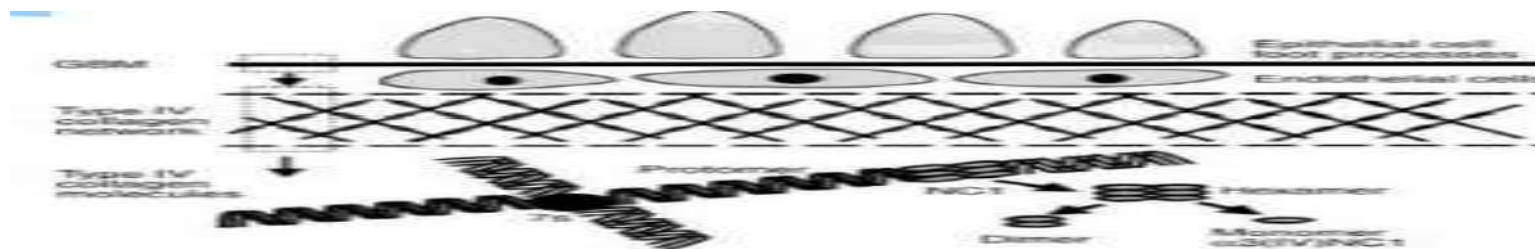
Exposición a hidrocarburos.

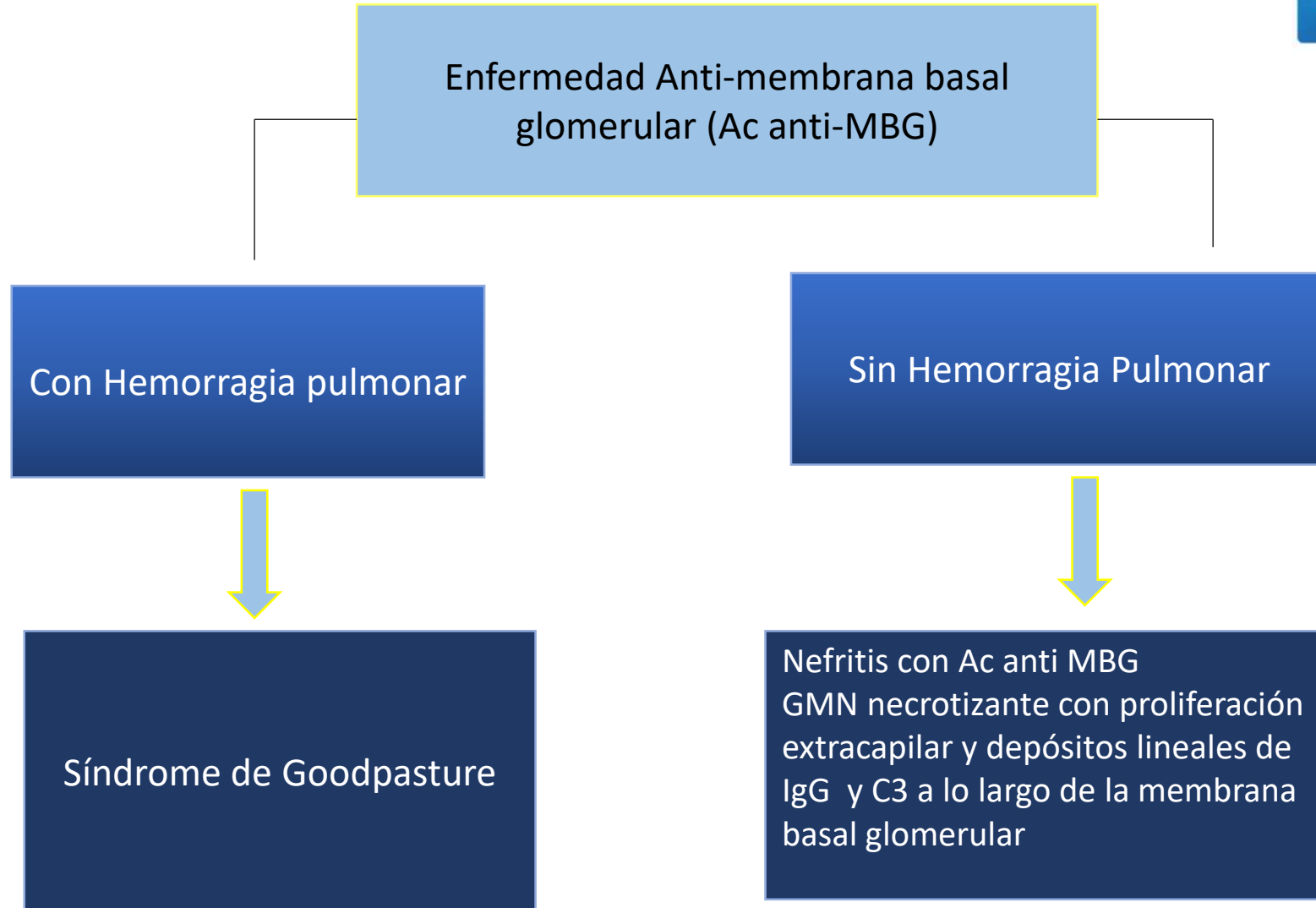
Tabaco

AC ANTI MBG

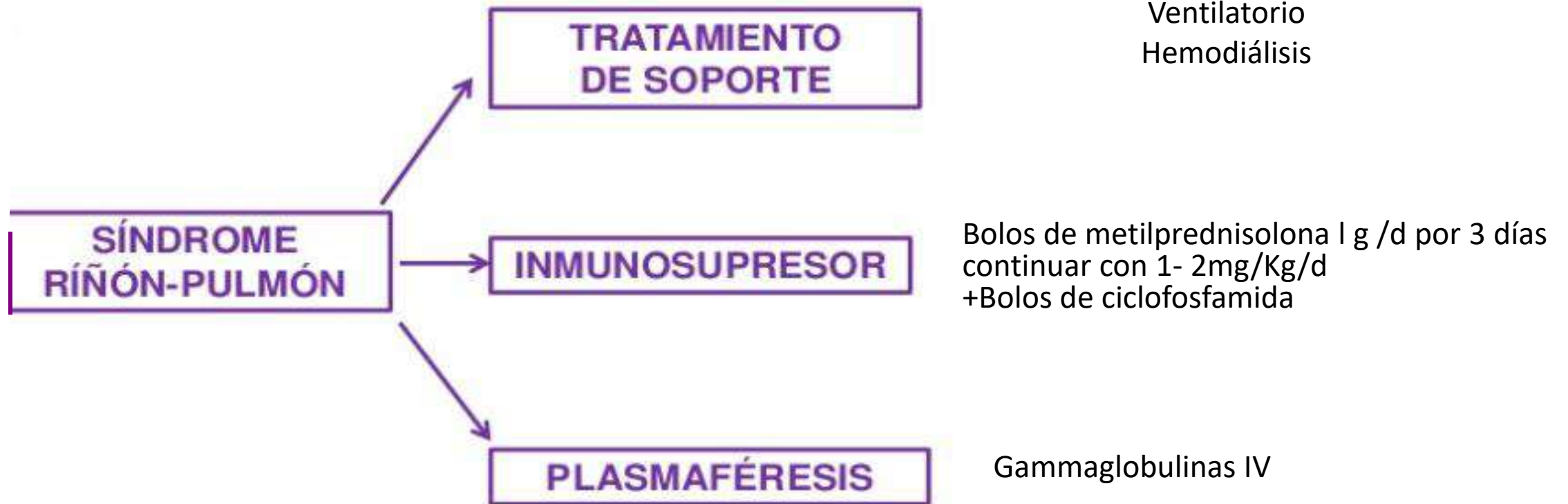
- Ig G anti MBG
- Dirigidos contra el dominio no colagenoso de la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV
- Títulos altos enfermedad rápidamente progresiva
- IFI dan patrón lineal para IgG en la membrana basal renal o pulmonar por biopsia
- ELISA:
 - S: 70-100% según Kit
 - E: 90-100%

Western blot confirmar





Tratamiento



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

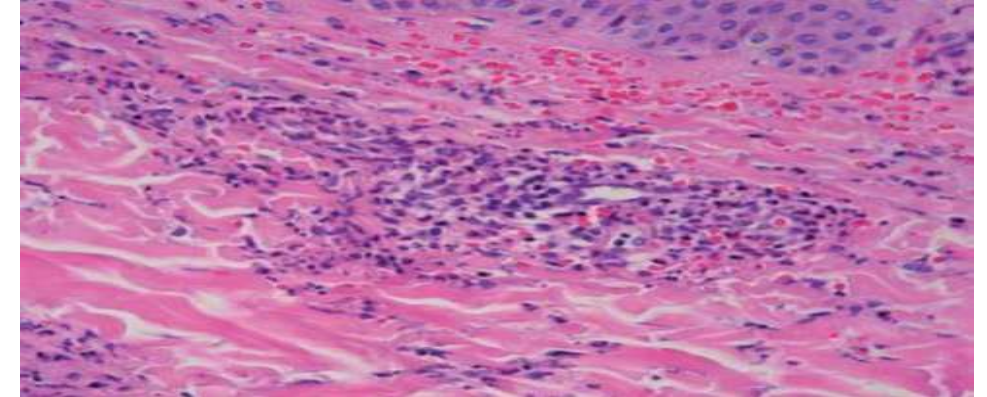
Vasculitis de órgano único

Vasculitis leucocitoclástica cutánea

Vasculitis del SNC

Vasculitis leucocitoclástica

- Púrpura palpable generalmente simétrica. Urticaria, eritema multiforme , livedo reticularis vesículas-ampollas con ulceración. Dejan hiperpigmentación residual.
- Se localizan en el tercio inferior de las piernas o en zonas de presión.
- Depósito de inmunocomplejos con activación de C3 y C5, quimiotaxis PMN, y liberación enzimas lisosomales que producen el daño tisular.
- Origen: Varias causa pero 22% son por vasculitis primarias de vaso pequeño y 23% fármacos



CONCEPTO ANATOMOPATOLÓGICO

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



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 leptomeníngeos de pequeño tamaño, Etiología desconocida. Desencadenantes: Virus Varicela Zoster. Proteína β Amiloide

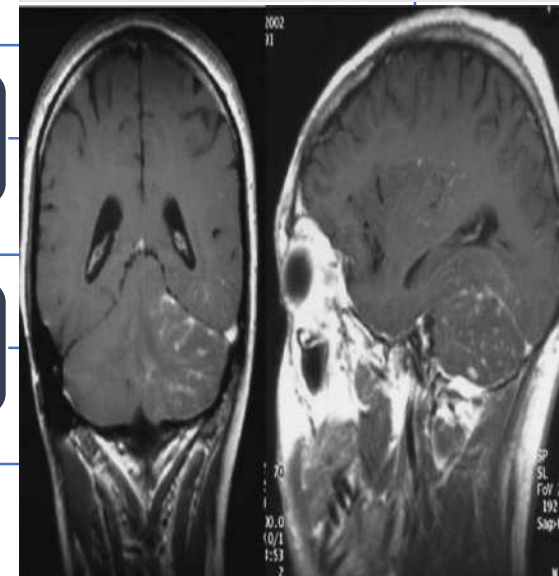
Síntomas

Cefalea, SHE, Convulsiones

ACV isquémicos/hemorrágicos

Síndrome confusional trastornos cognitivos

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



Vasculitis secundarias

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: 8 packs/years . HTA

Dolor e inflamación en pabellones auriculares

- Disnea CF IV. Cianosis+ Equivalentes febriles+ artralgias generalizadas.
- Púrpura palpable

Laboratorio

GB: 18700 mm³ con N: 16200/mm³

FAN 1/160 moteado

Anti-RNP +

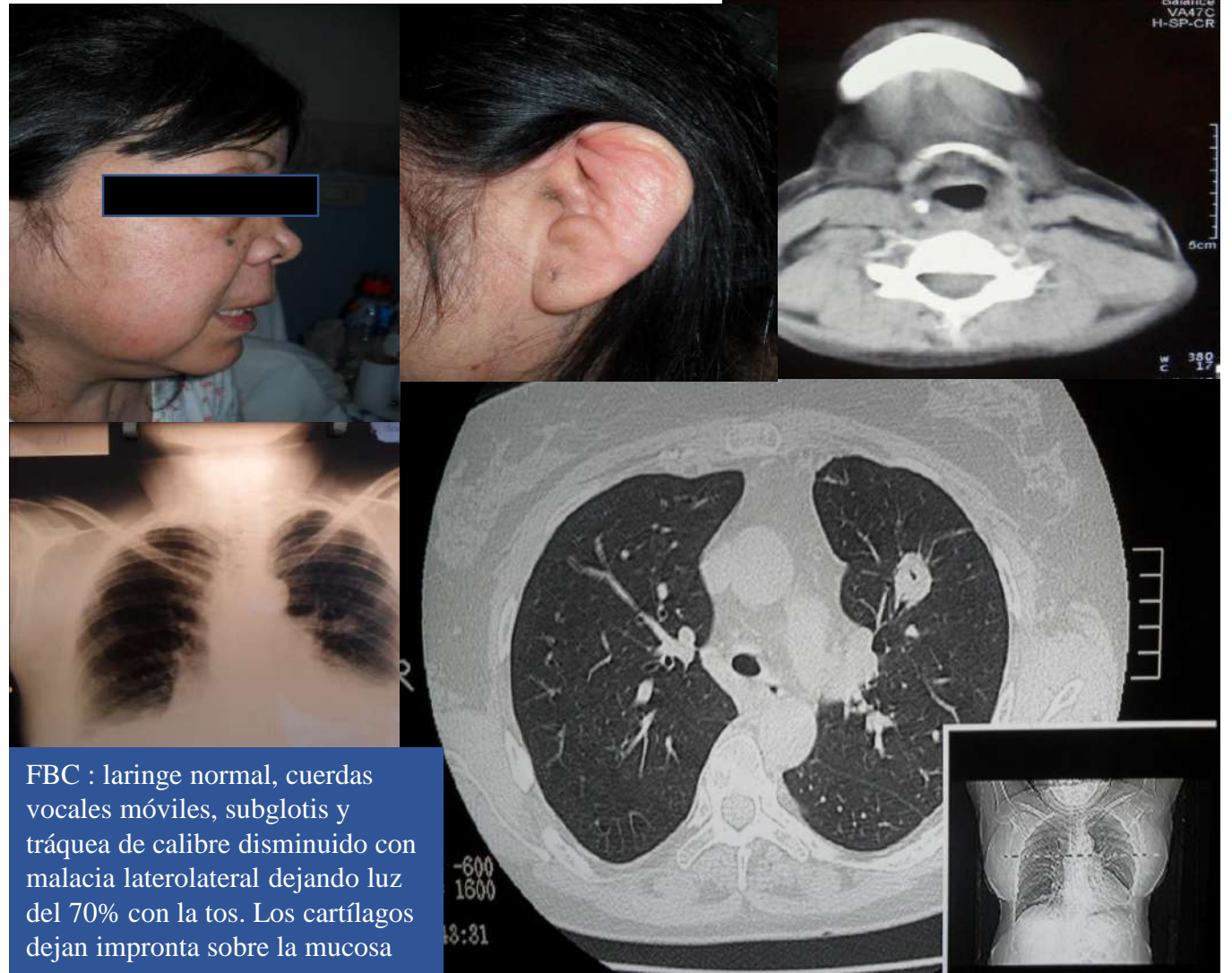
Anti DNA Ig M 1/160

VSG 54 mm/h

PCR: 3,82

FR 22 U/I , Complemento s/p ,ANCA p +

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



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

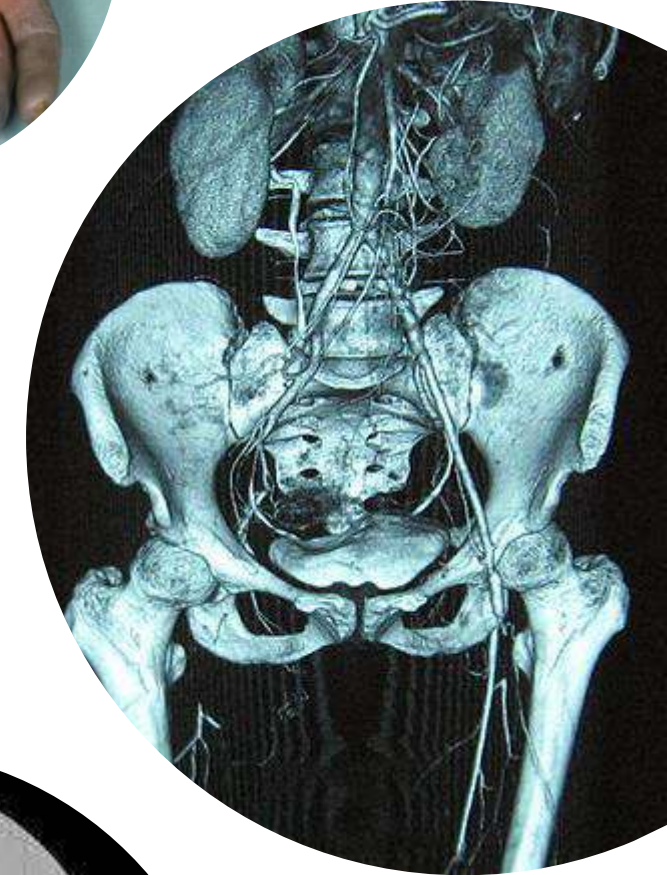
- Vasculitis de peq y mediano vaso. Frec en varones, 3 a 4° década de la vida
Población mediterránea-caucásica
- **Consumo de tabaco**

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

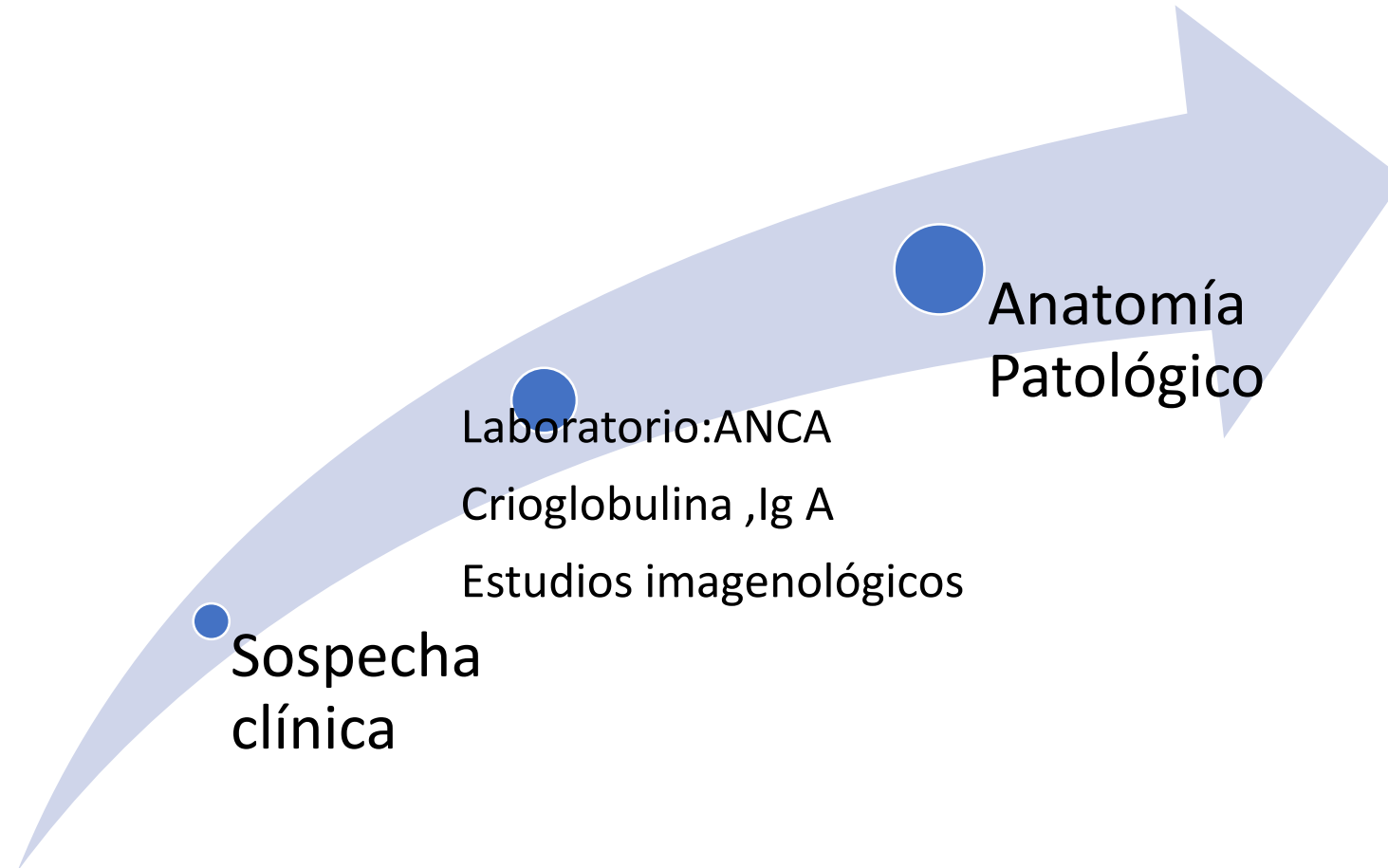


+



Para recordar

Aproximación diagnóstica



Clínica



Síntomas constitucionales :
fiebre, ps de peso, artralgias /artritis, fatiga son comunes a todas las vasculitis

Vasos grandes

- Claudicación de extremidades
- Diferencia de presión en miembros
- Ausencia de pulsos
- Soplos
- Ps de la visión

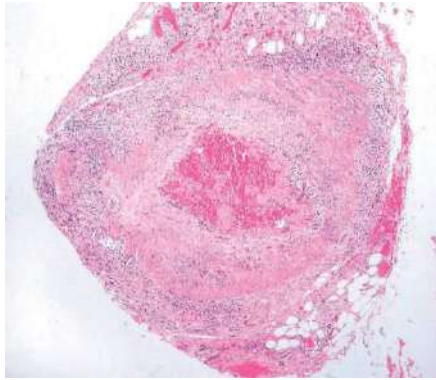
Vasos medianos

- Nódulos cutáneos
- Ulceras
- Livedo reticularis
- Gangrena digital
- Mononeuritis múltiple
- Microaneurismas

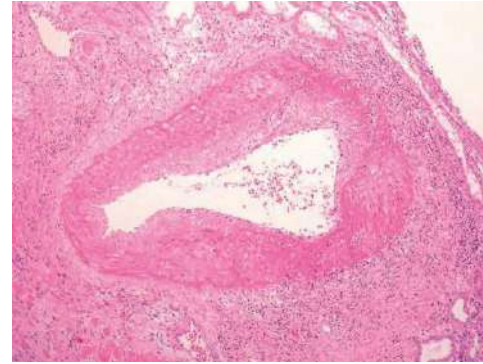
Vasos pequeños

- Purpura palpable
- GMN
- Hemorragia pulmonar
- Hemorragia en astillas
- Granulomas en tejidos
- Compromiso ocular epiescleritis-uveitis

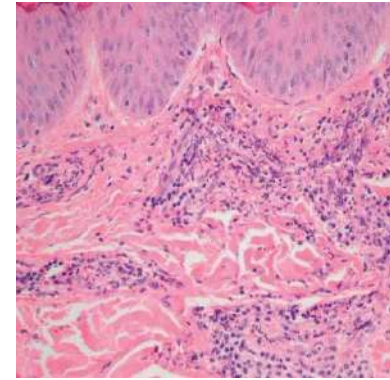
Confirmación : Anatomía Patológica



Arteritis células gigantes
inflamación granulomas

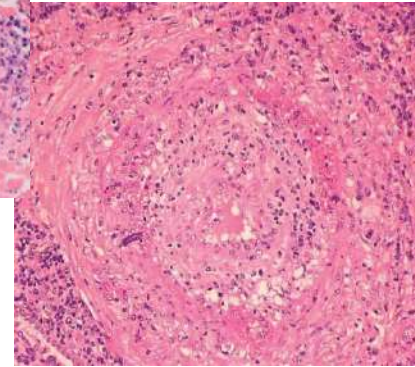


PAN necrosis fibrinoide

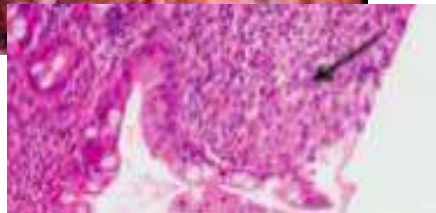


Leucocitoclastica

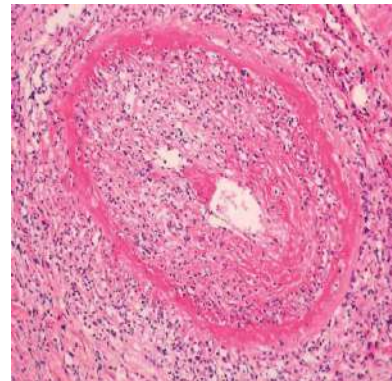
A ciegas poco rentable



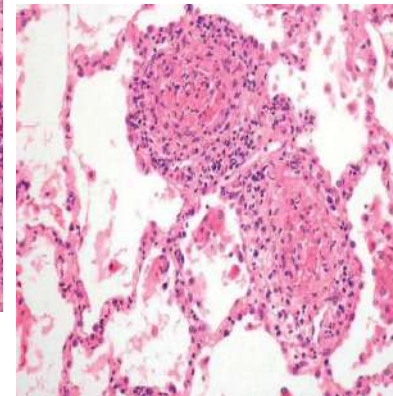
Poliangeitis granulomatosa



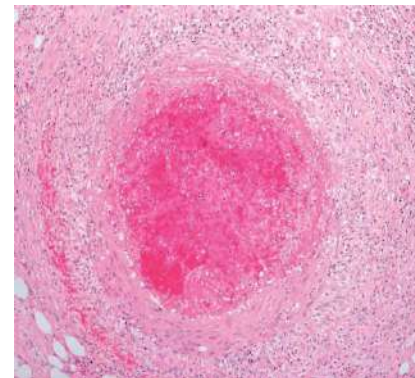
Arteritis de Takayasu
Granuloma no
caseificante



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. “

Prof. Dr Miguel Falasco



• ***Muchas Gracias....***