

Ateneo clínico: Vasculitis por granulomatosis con poliangieítis

Mayo 2025
Clínica Médica B, Hospital de Clínicas

Dra. Vidal.
Dra Coitinho.
Residentes HCFFAA

Caso clínico

Sexo masculino, 40 años. Militar en actividad. Procedente de Minas, Lavalleja.
Sin AP a destacar.

MC: Poliartralgias

EA: Repatriado del Congo, por cuadro 2 meses de evolución de artralgias de grandes y medianas articulaciones, sin signos fluxivos, sin rigidez matinal, sin fiebre. Concomitante rinorrea serohemática, episodio epistaxis aislados autolimitada, tinnitus que se exacerba en contexto de exposición a explosivos, agrega plenitud otica bilateral y autofonía.

Caso clínico

AEA: Paciente ingresa por poliartralgias en hospital de RDC. De la paraclínica se destaca PCR 40.

Recibió tratamiento con AINEs y dexametasona, con mejoría parcial de síntomas. Abandona tratamiento, dado exacerbación de poliartralgias, se realiza traslado sanitario a Uruguay.

Caso clínico

Examen físico al ingreso: lúcido, buen estado general, bien hidratado y perfundido, apirético.

PYM: normocoloreado, sin lesiones en piel

CV: RR 74 cpm, R1 y R2 presentes, no soplos, pulsos presentes

PP: MAV +/- sin estertores

ABD: blando, depresible, sin visceromegalias.

OA: sin signos fluxivos, dolor a la abducción y rotación externa de ambos hombros.

PNM: GCS 15, pupilas reactivas simétricas. PPCC normales. Sin síndrome meníngeo.

Otoscopia CAE eritematoso, MT s/p

Planteo diagnóstico inicial

- Síndrome de poliartritis inflamatoria crónica

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Artritis reactiva

Paraclínica inicial

<i>Hemograma</i>	GB 15.5gr/dl HB 11.6gr/dl NN. PLT 582/ml NEU 11.4-EO 0.8
<i>Función renal</i>	Azo 40mg/dl Crea 0.70 mg/dl sin disionias
<i>Crisis</i>	APTT 28 seg TP 90% Fibr 495 mg/dl
<i>FyEH</i>	BT normal. TGO 45 U/I TGP 96 U/L GGT 322U/L FA 366 U/L
<i>Orina</i>	Microhematuria persistente. Proteínas 0,41 g.
<i>RFA</i>	PCR 66 / VES 71
<i>Serologías</i>	HIV(-) VDRL (-) Hep B (-)Hep C (-)Filaria (-) Malaria (-)
<i>Coprocultivos y coproparasitario</i>	Negativo

Caso clínico

Valorado inicialmente por ORL, con diagnóstico de OMA cumple tratamiento por 7 días con amoxicilina, se indica corticoides inhalados y prednisona v/o.

Dada persistencia de rinorrea serohemática se realiza TAC evidencia elementos de sinusitis crónica y otomastoiditis.

Posteriormente se realiza rinoscopia, que visualiza congestión nasal y costras hemáticas. Biopsia: infiltrado linfoplasmático. Necrosis.

Evolución

Presenta exacerbación de poliartralgias.

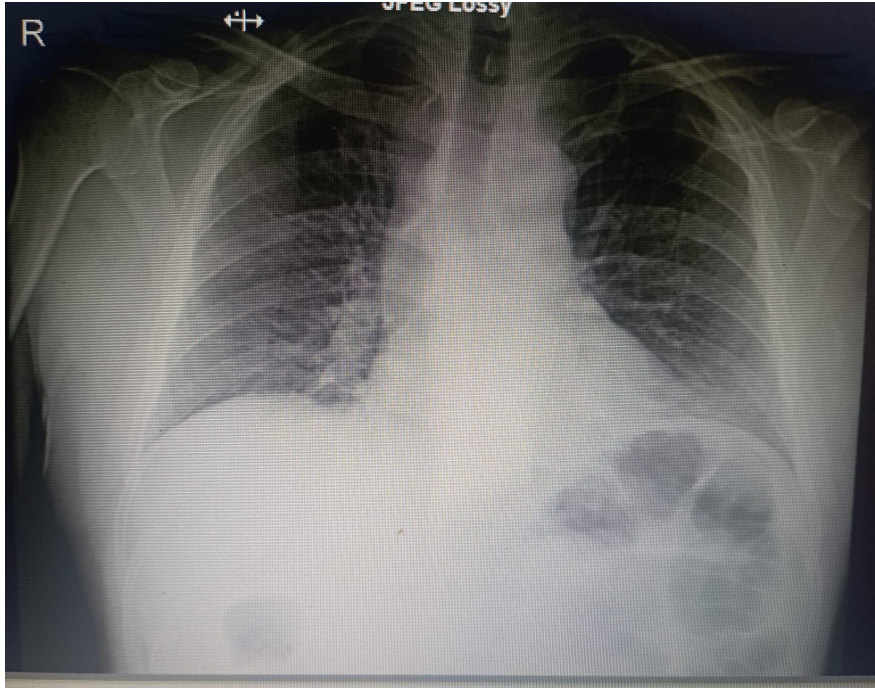
Instala tos inicialmente irritativa, posteriormente agrega expectoración hemoptoica, Sin fiebre, sin disnea.

Se acompaña eritema en ambas conjuntivas, sin dolor ocular.

Estudio de expectoración desarrolla S. Aureus MS recibe tratamiento con cefazolina 2 g iv cada 8 horas por 7 días

Paraclínica

Radiografía de tórax



Paraclínica

FBC con LBA

Informa: A nivel de cuerda vocal izquierda y sector supraglótico lesiones parcheadas ulceradas, friables y sangran a mínimo contacto. Tráquea permeable, luz conservada, mucosa con congestión difusa y mínimas alteraciones puntiformes blanquecinas que fueron biopsiadas. Árbol bronquial derecho presenta alteraciones sectoriales de mucosa congestiva friable que se biopsia. Árbol bronquial izquierdo: hasta subsegmentarios permeables, con lesiones sectoriales congestivas friables



Paraclínica

Se realizó LBA para BK, genexpert, bacterias, micosis, galactomanano y biopsias para microbiología e histología.

Estudio micológico directo arroja presencia de hifa en uno de los preparados, se discute con infectología y parasitología, se decide iniciar antifúngico en base a anfotericina B liposomal que cumple por 7 días, se informa cultivo negativo.

Anatomía patológica no concluyente, mal fijada.

Se discute en round clínico, realiza nueva rinoscopia y FBC en block.

Evidencia peoria de lesiones bajo tratamiento.



Paraclínica

Angiotomografía de tórax

- Nódulo de 7 mm en segmento apical de LID y otro de 11 mm en segmento basal posterior de LII.
- Micronódulo de 3 mm en segmento basal medial de LII.
- Atelectasias laminares en LII.
- Descarta TEP

Paraclínica

Panel autoinmune

- ANA Negativo
- Anti DNA Negativo
- ANCA c títulos bajos
- PR3 461.5 CU → positivo
- MPO 3.4 CU → negativo

En suma

SM 40 años. Sin AP a destacar. Presenta inicialmente síndrome poliarticular crónico en apirexia, concomitante sinusitis crónica y otomastoiditis. En la evolución agrega epiescleritis, tos productiva con expectoración hemoptoica, con imagen de tórax patológica dado por nódulos y micronódulos. Microhematuria persistente.

De la paraclínica se destaca ANCA-PR3 positivo. AP no concluyente

Conclusión diagnóstica: Vasculitis asociada a ANCA a forma de granulomatosis con poliangeítis (GPA)

Tratamiento instaurado en este paciente:

→ Fase inicial

- ◆ Primer bolo ciclofosfamida, con excelente tolerancia, presenta mejoría de síntomas.
- ◆ Prednisona 60 mg/día vía oral, se inicia descenso a 40 mg/día.

Dado mejoría clínica y síntomas controlados se otorga alta. Continua controles en policlínica de autoimmune para continuar tratamiento.

Vasculitis Asociadas a ANCA (VAA)

Generalidades

- Enfermedades inflamatorias de etiología desconocida, potencialmente graves.
- Sin tratamiento se asocian elevada morbimortalidad.
- Cursan con inflamación destructiva de la pared vascular, causa obstrucción de la luz con isquemia y necrosis de tejido que irriga.
- Afectan principalmente a medianos y pequeños vasos.
- Incidencia global anual entre 13 y 21 casos/millón de habitantes

ANCA

- Son autoanticuerpos dirigidos contra citoplasma de neutrófilos.
- Herramienta sensible y específica para respaldar el diagnóstico.
- La serología ANCA es relevante para subclasificar las VAA para el diagnóstico:
PR3 y MPO-ANCA
- ANCA negativo no excluye el diagnóstico de vasculitis.

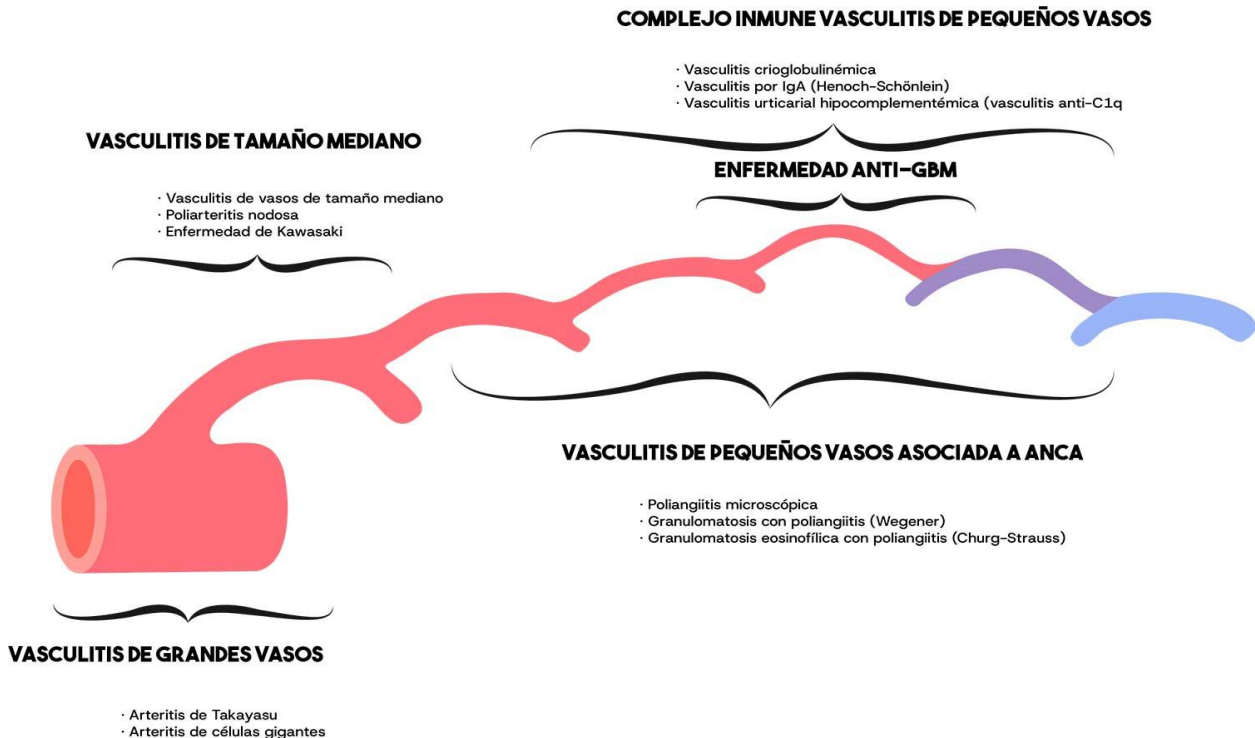
Patogenia

Se ve implicado mecanismos inmunes humorales relacionados con formación de ANCA, y mecanismos inmunes celulares y de hipersensibilidad retardada relacionadas con la formación de granulomas.

1. Interacción ANCA con neutrófilos y células endoteliales
2. Neutrófilos y monocitos expresan PR3 o MPO en su membrana, activados por ANCA
3. Liberación radicales libres de oxígeno, enzimas líticas, IL 8 que lleva acumulación de neutrófilos en la pared vascular
4. Daño vascular e inflamación vascular

Clasificación CHCC

En función del tamaño de los vasos predominantemente afectados (grandes, medianos o pequeños), y según las características histológicas y/o serológicas.



Vasculitis asociadas a ANCA

Se incluyen 3 entidades distintas:

- **Granulomatosis con poliangeítis (GPA)**
- Poliangitis microscópica (PAM)
- Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

Granulomatosis con poliangeitis (GPA)

- Vasculitis **necrotizante**, produce **inflamación granulomatosa**, afectando habitualmente el tracto respiratorio superior e inferior, y a los riñones ocasionando glomerulonefritis.
- Caracteriza por presencia de **síntomas ORL y/o respiratorios en el 80-90%** casos.

Manifestaciones clínicas GPA

 Respiratorias (85% casos): tos, hemoptisis, infiltrados o nódulos pulmonares cavitados, hemorragia alveolar.

 ORL: sinusitis crónica (más frecuente), otitis media, rinorrea, epistaxis, úlceras nasales, estenosis subglótica.

 Renales: glomerulonefritis rápidamente progresiva, (proteinuria + hematuria + insuficiencia renal)

 Conjuntivitis, uveítis, episcleritis, uveítis, proptosis ocular.

Manifestaciones clínicas GPA

 Cutáneas: púrpura, eritema nodoso, úlceras, livedo reticular,

 Poliartralgias simétricas en grandes y pequeñas articulaciones, menos frecuente poliartritis. Mialgias.

 Nervioso: mononeuritis múltiple, polineuropatía mixta.

 15% casos pericarditis, menos frecuente miocarditis, arritmias.

 Síntomas generales: fiebre persistente, pérdida de peso.

Crterios ACR 2022 para GPA

CLINICAL CRITERIA

Nasal involvement: bloody discharge, ulcers, crusting, congestion, blockage, or septal defect / perforation	+3
Cartilaginous involvement (inflammation of ear or nose cartilage, hoarse voice or stridor, endobronchial involvement, or saddle nose deformity)	+2
Conductive or sensorineural hearing loss	+1

LABORATORY, IMAGING, AND BIOPSY CRITERIA

Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	+5
Pulmonary nodules, mass, or cavitation on chest imaging	+2
Granuloma, extravascular granulomatous inflammation, or giant cells on biopsy	+2
Inflammation, consolidation, or effusion of the nasal/paranasal sinuses, or mastoiditis on imaging	+1
Pauci-immune glomerulonephritis on biopsy	+1
Positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) or antimyeloperoxidase (anti-MPO) antibodies	-1
Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9/\text{liter}$	-4

Se necesita una puntuación mayor igual a 5 para clasificar GPA.

Diagnóstico

- Diagnóstico se plantea con: clínica + hallazgos de laboratorio (inflamación sistémica) + detección de ANCA + hallazgos histológicos.
- Biopsia negativa no excluye por completo el diagnóstico
- FBC es útil para evaluar afectación traqueobronquial, descartar infección asociada. Biopsias transbronquiales son generalmente insuficientes para diagnóstico de vasculitis en pacientes con afectación pulmonar.

Tratamiento VAA

Determinar si existen manifestaciones potencialmente graves

Table 2 Examples of organ/life-threatening and not organ/life-threatening manifestations in patients with AAV	
Examples of potentially organ/life-threatening manifestations*	Examples of manifestations that are not ultimately organ/life-threatening*
Glomerulonephritis	Nasal and paranasal disease without bony involvement (erosion) or cartilage collapse or olfactory dysfunction or deafness
Pulmonary haemorrhage	Skin involvement without ulceration
Meningeal involvement	Myositis (skeletal muscle only)
Central nervous system involvement	Non-cavitating pulmonary nodules
Retro-orbital disease	Episcleritis
Cardiac involvement	
Mesenteric involvement	
Mononeuritis multiplex	
*These are just examples of typical disease manifestations and many other manifestations of AAV exist. Assessment of severity in the individual patient may differ (eg, scleritis can become organ threatening under certain circumstances).	
AAV, antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	

Tratamiento

Se divide dos fases:

- **Inicial o inducción de remisión de la enfermedad**
 - RTX o CF + GC
- **Mantenimiento:** objetivo prevenir recaída.
 - RTX o AZA/MTX. + GC

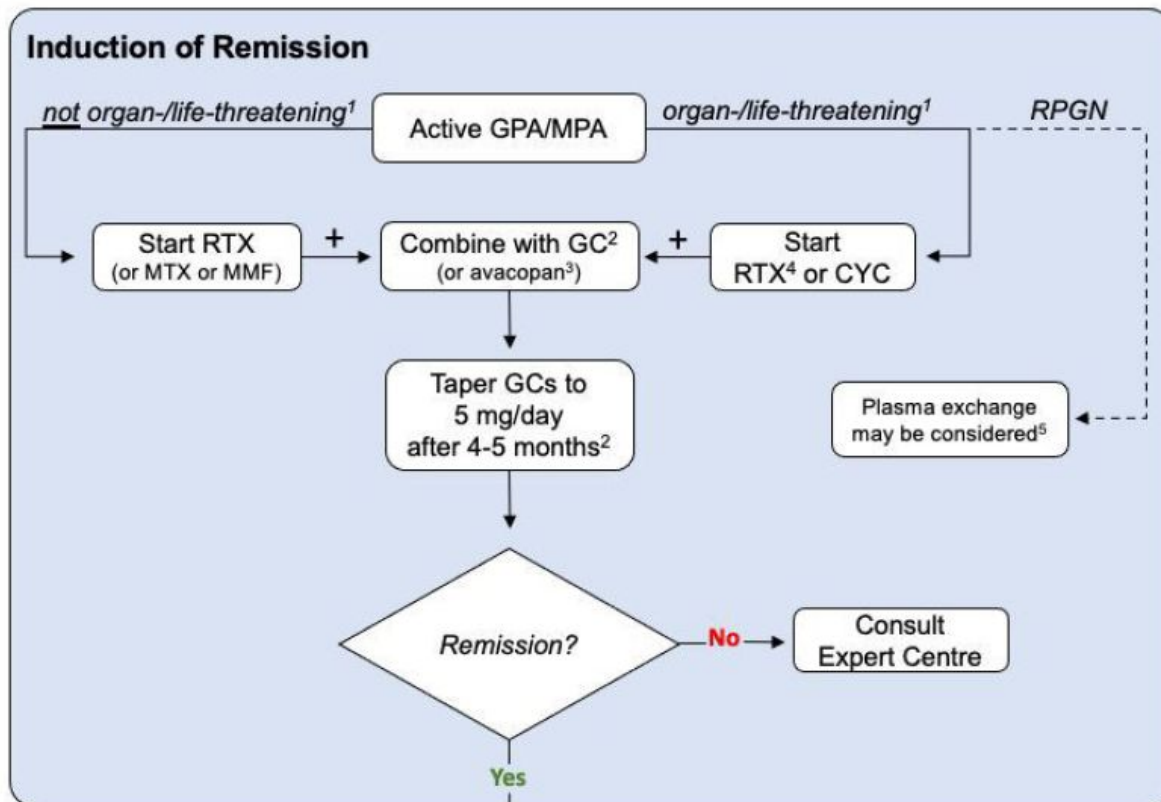
Recommendation

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

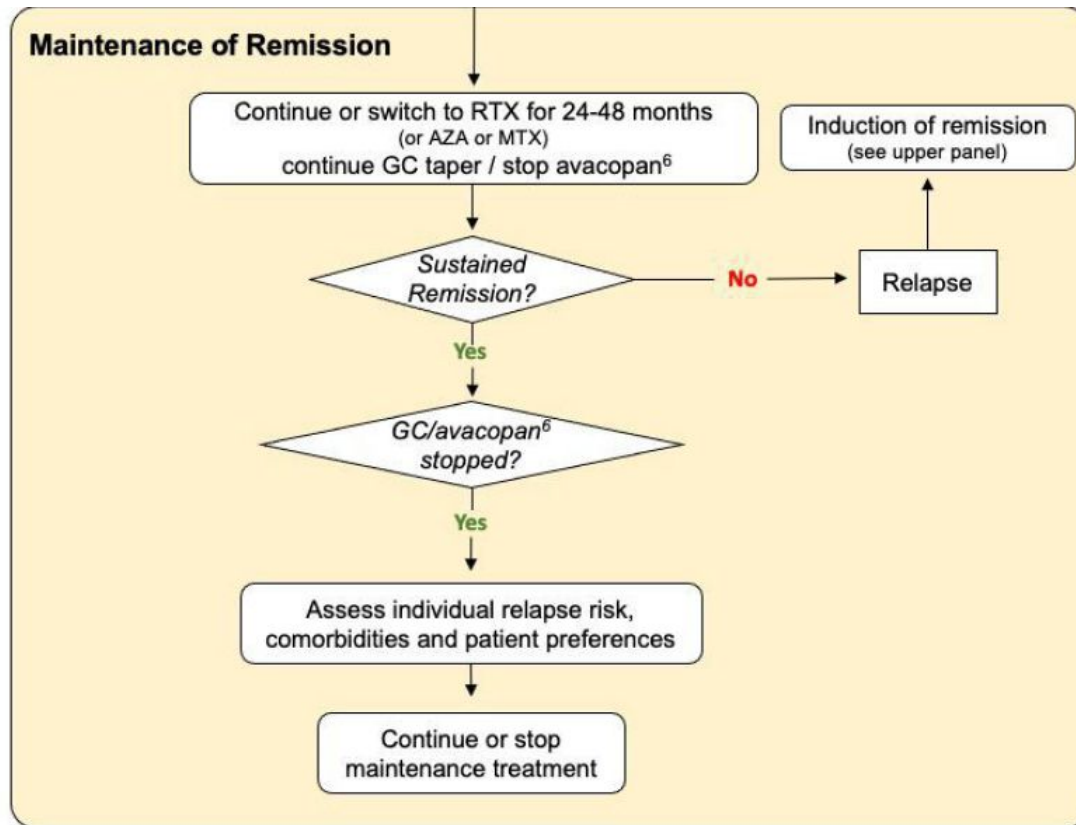
Bernhard Hellmich ¹, Beatriz Sanchez-Alamo, ² Jan H Schirmer, ³ Alvise Berti ^{4,5}, Daniel Blockmans, ⁶ Maria C Cid ⁷, Julia U Holle, ⁸ Nicole Hollinger, ¹ Omer Karadag, ⁹ Andreas Kronbichler, ^{10,11} Mark A Little, ¹² Raashid A Luqmani, ¹³ Alfred Mahr, ¹⁴ Peter A Merkel ¹⁵, Aladdin J Mohammad ^{11,16}, Sara Monti ^{17,18}, Chetan B Mukhtyar ¹⁹, Jacek Musial, ²⁰ Fiona Price-Kuehne, ¹¹ Mårten Segelmark, ²¹ Y K Onno Teng ²², Benjamin Terrier ²³, Gunnar Tomasson ^{24,25}, Augusto Vaglio ²⁶, Dimitrios Vassilopoulos ²⁷, Peter Verhoeven, ²⁸ David Jayne ¹¹

- El inicio del tratamiento no debe retrasarse mientras se espera la confirmación histológica.
- Profilaxis para osteoporosis e infecciones oportunistas.

Fase inicial



Fase mantenimiento



CLINICAL SCIENCE

Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial

- Publicado en 2023
- Resultado clave: En pacientes con vasculitis asociada ANCA en fase de mantenimiento, se demostró que rituximab fue superior a la azatioprina en la prevención de recaídas.

Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis

Nicolas Benichou ¹, Pierre Charles ², Benjamin Terrier ³, Rachel B Jones ⁴, Thomas Hiemstra ⁵, Luc Mouthon ³, Ingeborg Bajema ⁶, Annelies Berden ⁷, Eric Thervet ⁸, Loïc Guillevin ³, David Jayne ⁴, Alexandre Karras ⁸;
French Vasculitis Study Group (FVSG) and European Vasculitis Society (EUVAS) investigators

Affiliations + expand

PMID: 36940799 DOI: [10.1016/j.kint.2023.02.029](https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.02.029)

- La persistencia de proteinuria y hematuria después de la remisión clínica se asoció significativamente con un mayor riesgo de recaídas y progresión de la enfermedad renal.
- Los pacientes que lograron una resolución completa de estas anomalías urinarias presentaron mejores resultados clínicos a largo plazo.

- P. Fanlo Mateo, L.F Flores-Suárez. Vasculitis. Medicine. 2021 (13), pág 1943-53.
<https://10.1016/j.med.2021.05.007>
- R. Solans Laqué, F. Martínez Valle, J. Mestre Torres. Medicine. 2021 (13), pág 1954-64.
<https://10.1016/j.med.2021.05.008>
- Hellmich, B., Sanchez-Alamo, B., Schirmer, J. H., Berti, A., Blockmans, D., Cid, M. C., Holle, J. U., Hollinger, N., Karadag, O., Kronbichler, A., Little, M. A., Luqmani, R. A., Mahr, A., Merkel, P. A., Mohammad, A. J., Monti, S., Mukhtyar, C. B., Musial, J., Price-Kuehne, F., Segelmark, M., Teng, Y. K. O., Terrier, B., Tomasson, G., Vaglio, A., Vassilopoulos, D., Verhoeven, P., & Jayne, D. (2024). EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(1), 30–47.
[https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764**:.contentReference\[oaicite:5\]\[index=5\]](https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764**:.contentReference[oaicite:5][index=5])
- Grayson, P. C., Ponte, C., Suppiah, R., Robson, J. C., Craven, A., Judge, A., Khalid, S., Hutchings, A., Luqmani, R. A., Watts, R. A., & Merkel, P. A. (2022). 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(3), 309–314. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221794>
- Smith, R. M., Jones, R. B., Specks, U., Bond, S., Nodale, M., Al-Jayyousi, R., Andrews, J., Bruchfeld, A., Camilleri, B., Carette, S., Cheung, C. K., Derebail, V., Doulton, T., Ferraro, A., Forbess, L., Fujimoto, S., Furuta, S., Gewurz-Singer, O., Harper, L., Ito-Ihara, T., Khalidi, N., Klocke, R., Koenig, C., ... Merkel, P. A. (2023). Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: An international randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(7), 937–944. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223559PMC+2VIVO+2ResearchGate+2>
- Clinical Investigation. Volume 103, Issue 6 p1144-1155. June 2023 [10.1016/j.kint.2023.02.029](https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.02.029)