

VII CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN PATOLOGÍA AUTOINMUNE
Marbella, 7- 8 de Noviembre 2014

**POLIANGEITIS GRANULOMATOSA CON ANTICUERPOS
ANTI-CITOPLASMA DE NEUTRÓFILO FRENTE AL
ANTÍGENO CATEPSINA G**

Esther Ocaña Pérez

COMPLEJO HOSPITALARIO DE JAÉN

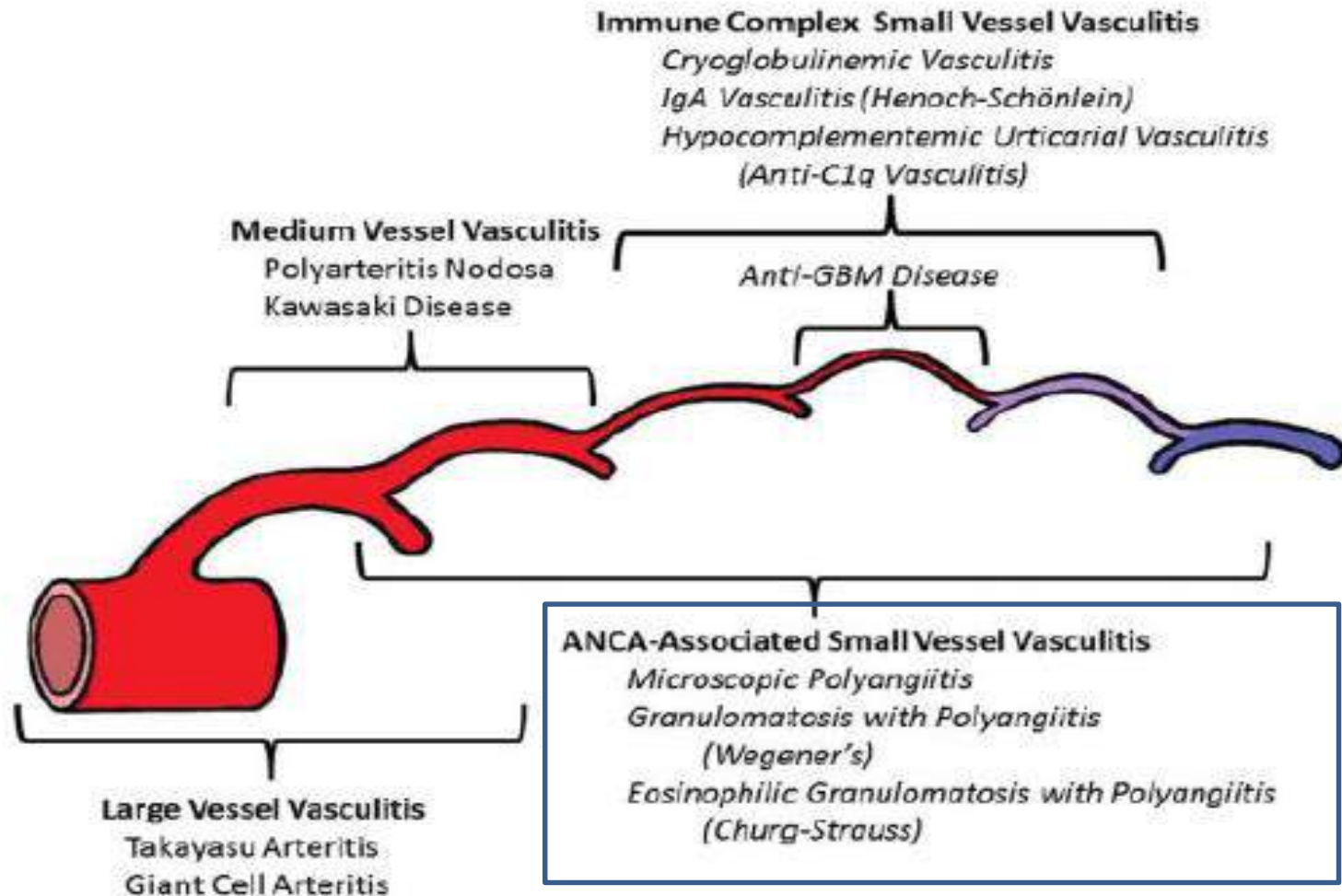


Arthritis & Rheumatism

An Official Journal of the American College of Rheumatology
www.arthritisrheum.org and wileyonlinelibrary.com

SPECIAL ARTICLE

2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides



VASCULITIS EN LA INFANCIA

- **Difieren en la frecuencia relativa de algunas manifestaciones clínicas y las enfermedades concomitantes**
- **Elevada morbi-mortalidad (por la baja incidencia y la afectación multisistémica)**
- **En el año 2008 se publican los primeros criterios de clasificación de la vasculitis en niños.**

CLASIFICACIÓN VASCULITIS EN LA INFANCIA

1 - Vasculitis predominantemente de grandes vasos.

- La arteritis de Takayasu

2 - Vasculitis predominantemente de medianos vasos.

- Poliarteritis nodosa infantil

- Poliarteritis cutánea

- Enfermedad de Kawasaki

3 - Vasculitis predominantemente de pequeños vasos.

• Granulomatosas

- Granulomatosis de Wegener

- Síndrome de Churg-Strauss

• No granulomatosas

- Poliangeitis microscópica

- Púrpura de Henoch-Schönlein

- Vasculitis leucocitoclástica

cutánea aislada

- Vasculitis urticariforme

hipocomplementémica

4 - Otras vasculitis.

- Enfermedad de Behçet

- Vasculitis secundaria a infección

(como la hepatitis B asociada

poliarteritis nodosa), tumores

malignos, y drogas, incluyendo

vasculitis por hipersensibilidad

- Vasculitis asociada a enfermedades

del tejido conectivo

- Vasculitis aislada del sistema

nervioso central

- Síndrome de Cogan

- Sin clasificar

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Fiebre prolongada de origen desconocido
- Lesiones cutáneas sugestivas.
- Neuropatía periférica de causa desconocida
- Artralgias, artritis, miositis o serositis
- Enfermedades renales, pulmonares o cardiovasculares de causa no filiada
- Parámetros de laboratorio indicativos de inflamación.

Table 6 Classification criteria for Wegener's granulomatosis

Three of the following six features should be present:

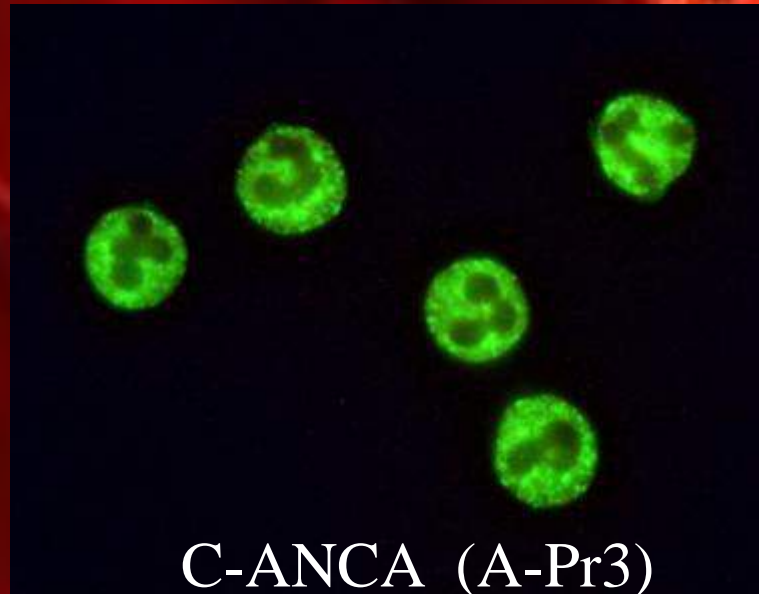
- Abnormal urinalysis*
 - Granulomatous inflammation on biopsy†
 - Nasal sinus inflammation
 - Subglottic, tracheal, or endobronchial stenosis
 - Abnormal chest x ray or CT
 - PR3 ANCA or C-ANCA staining
-

*Haematuria and/or significant proteinuria.

†If a kidney biopsy is done it characteristically shows necrotising pauci-immune glomerulonephritis.

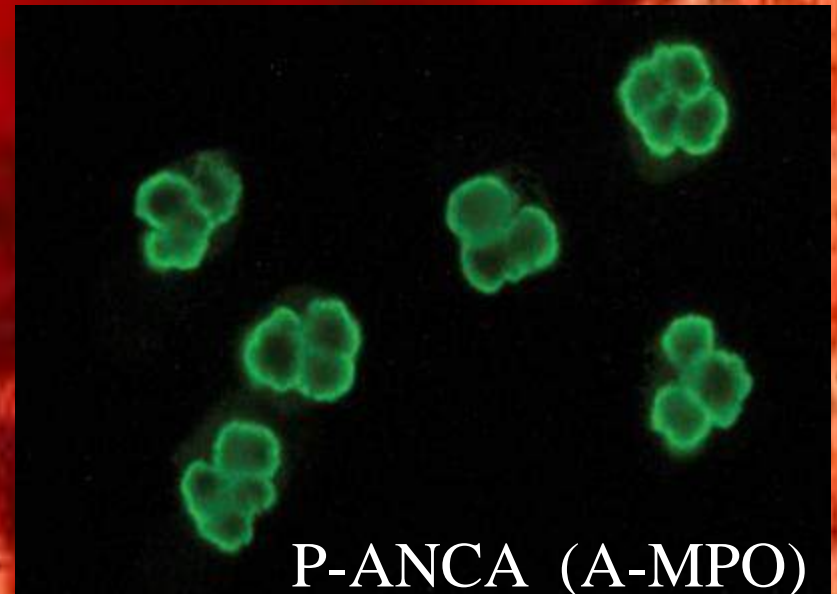
ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibodies.

ANCA_s ASOCIADAS A VASCULITIS



C-ANCA (A-Pr3)

- **Granulomatosis con Poliangeítis**



P-ANCA (A-MPO)

- **Poliangeítis microscópica**
- **Gr. Eosinofílica con poliangeítis**

Estudio de ANCA (IFI sobre neutrofilos fijados en etanol). Si es positivo se determina la presencia de anticuerpos anti-MPO y anti-PR3 (los dos antígenos principales). En el 10% de las vasculitis, positivas por IFI no se reconocen los antígenos principales.

Antibodies to selected minor target antigens in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)

Table 2. Frequency of antibodies to minor neutrophil antigens in patients positive for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) by immunofluorescence but negative for serine protease 3 (PR3) or myeloperoxidase (MPO) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (group 1).

Diagnosis	IF-P*	No.	PR3	MPO	BPI** no. (%)	Elastase no. (%)	Cathepsin G no. (%)	Lactoferrin no. (%)
WG	C	3	–	–	2 (67)	1 (33)	2 (67)	1 (33)
IBD	C	2	–	–	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MPA	C	1	–	–	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other vasculitis	C	8	–	–	3 (38)	2 (25)	6 (75)	2 (25)
Other Dx†	C	17	–	–	8 (50)	2 (13)	13 (76)	3 (19)
Total		31		–	14 (45)	5 (16)	21 (68)	6 (19)
WG	P	4	–	–	1 (25)	0 (0)	3 (75)	1 (25)
IBD	P	7	–	–	3 (43)	0 (0)	2 (29)	3 (43)
MPA	P	2	–	–	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
Other vasculitis	P	4	–	–	0 (0)	1 (25)	1 (25)	2 (50)
Other Dx‡	P	14	–	–	4 (28)	4 (28)	9 (64)	7 (50)
Total		31		–	8 (26)	5 (16)	15 (32)	14 (23)

*Immunofluorescence pattern: C = cytoplasmic; P = perinuclear. **BPI = bacterial-permeability increasing protein. †Includes idiopathic pulmonary fibrosis, viral infection, dilated cardiomyopathy, proteinuria, cystic fibrosis, AIDS, haemosiderosis. ‡Includes Chronic lymphocytic leukemia, renal cell carcinoma, Alzheimer's, myasthenia gravis, arthritis, pneumonia, chronic sinusitis, systemic lupus erythematosus (SLE).

EXPOSICIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES PERSONALES

- **Varón 11 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés**
- **Cuadro catarral, febrícula.**
- **Artritis codo Y dolores articulares de evolución migratoria.**
- **3 días antes del ingreso incremento intensidad dolores articulares generalizados con baja respuesta a analgesia y aumento T^a 38,8°.**

EXPLORACIÓN AL INGRESO

- **Palidez y aftas orales.**
- **Lesión macular eritematosa en tórax y rodilla.**
- **Hemoglobina 8,3 gr/dl**
- **PCR 110 mg/l**
- **Indicios de proteínas en orina**

EVOLUCIÓN

- Evolución irregular
- Fiebre
- Descenso de Hb 7,7 gr/dl (transfusión de concentrados de hematíes)
- Dolores articulares sin respuesta terapéutica
- Dolor abdominal a nivel de epigastrio.
- A los tres días; tos productiva, dolor costal generalizado (Saturación O₂ 88%), hemoptisis.
- Hemorragia digestiva (melenas y vómitos).
- Insuficiencia renal progresiva, con aumento de cifras de urea y creatinina hasta 80 mg/dl y 1,8 mg/dl, proteinuria (1.192 mg/24 h) y microhematuria.

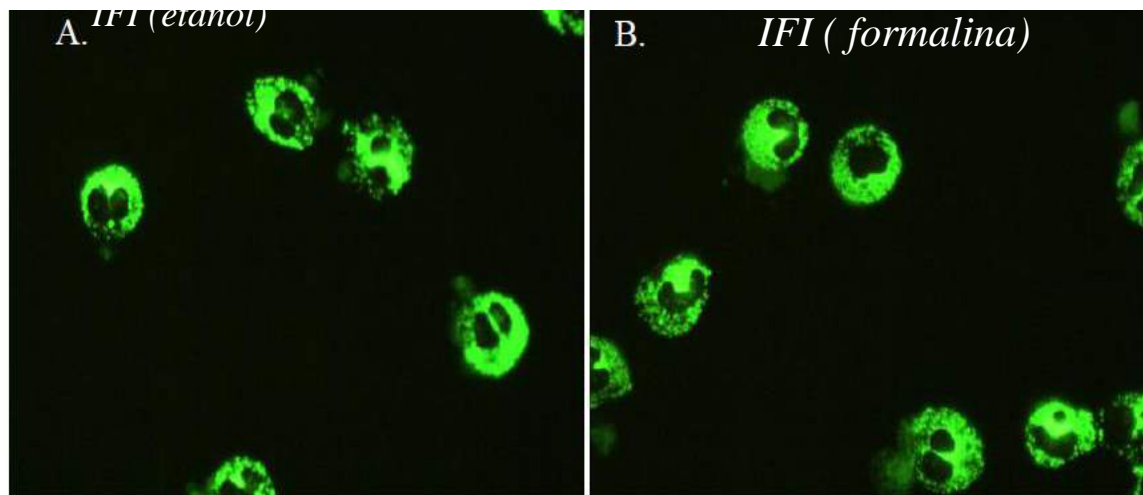
- A los tres días; tos productiva, dolor costal generalizado (Saturación O₂ 88%), hemoptisis.
- Hemorragia digestiva (melenas y vómitos).
- Insuficiencia renal progresiva, con aumento de cifras de urea y creatinina hasta 80 mg/dl y 1,8 mg/dl, proteinuria (1.192 mg/24 h) y microhematuria
- **INGRESO EN LA UCI-PEDIATRÍA**

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL / ARTRITIS REUMATOIDE
2. ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA
3. VASCULITIS SISTÉMICA

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- ESTUDIO INMUNOLÓGICO
- ANA negativo
- ANCA positivo : Patrón citoplasmático (C-ANCA)
- Anticuerpos A-PR3, A-MPO y A-MBG negativos.
- Anticuerpos anti-catepsina G positivos.

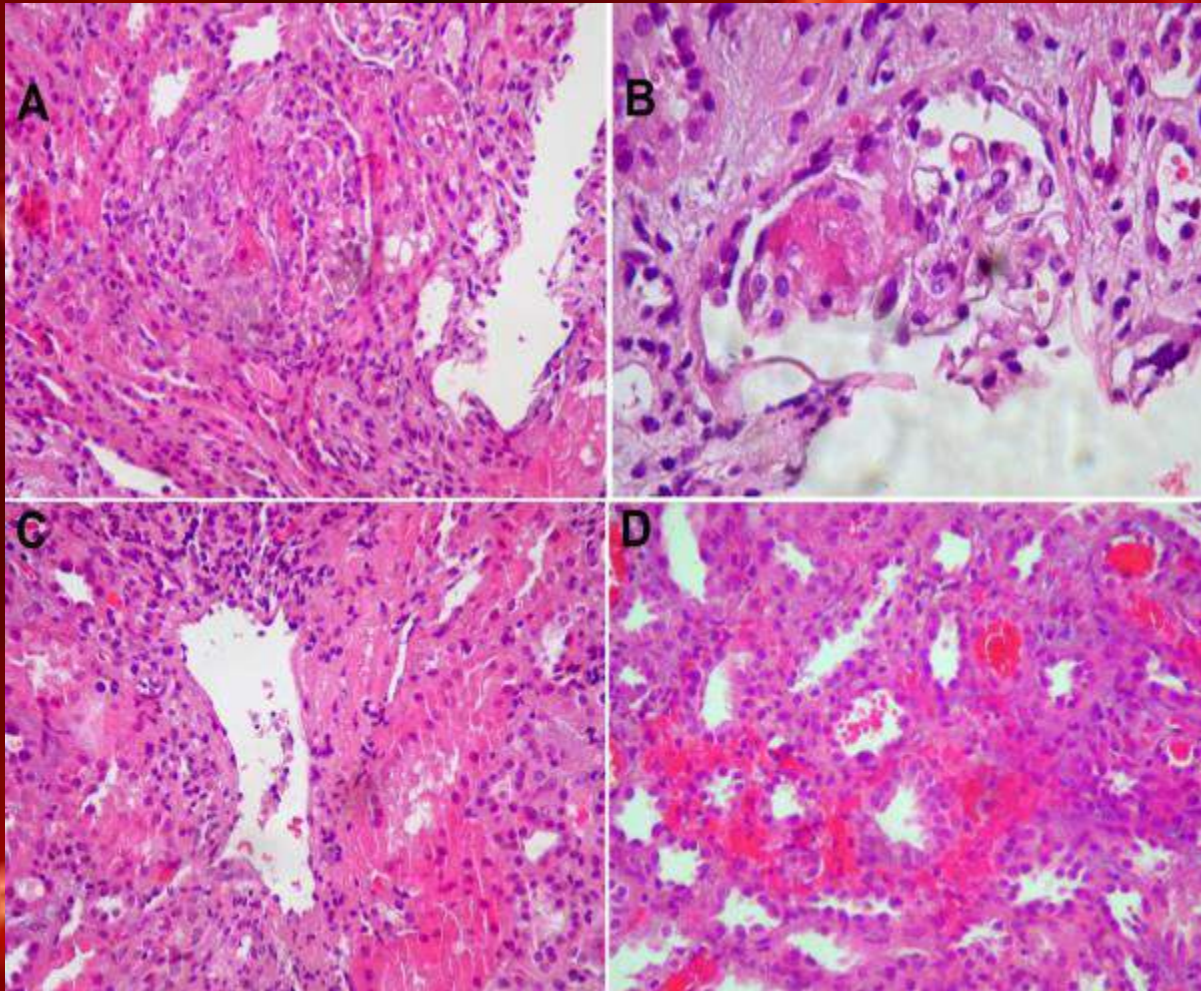


ESTUDIO RADIOLÓGICO TAC TÓRAX



Informe: Presencia de opacidades parenquimatosas de morfología nodular bilateral, con patrón en vidrio deslustrado y derrame pleural. Imagen compatible con *vasculitis*.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO BIOPSIA RENAL



Lesiones compatibles con glomerulonefritis extracapilar pauciinmune, con semilunas epiteliales en glomérulos y vasculitis activa

A) Glomérulo mostrando marcada proliferación extracapilar epitelial, con necrosis fibrinoide central. Hematoxilina-eosina, 10x. B) Detalle de penacho glomerular con mínima proliferación extracapilar y necrosis segmentaria. Hematoxilina-eosina, 40x. C) Presencia de vasculitis en vaso de tipo venular. Hematoxilina-eosina, 10x. D) Áreas de extravasación hemática intersticial y hemorragia intratubular

DIAGNÓSTICO

- Granulomatosis con poliangeítis

Table 6 Classification criteria for Wegener's granulomatosis

Three of the following six features should be present:

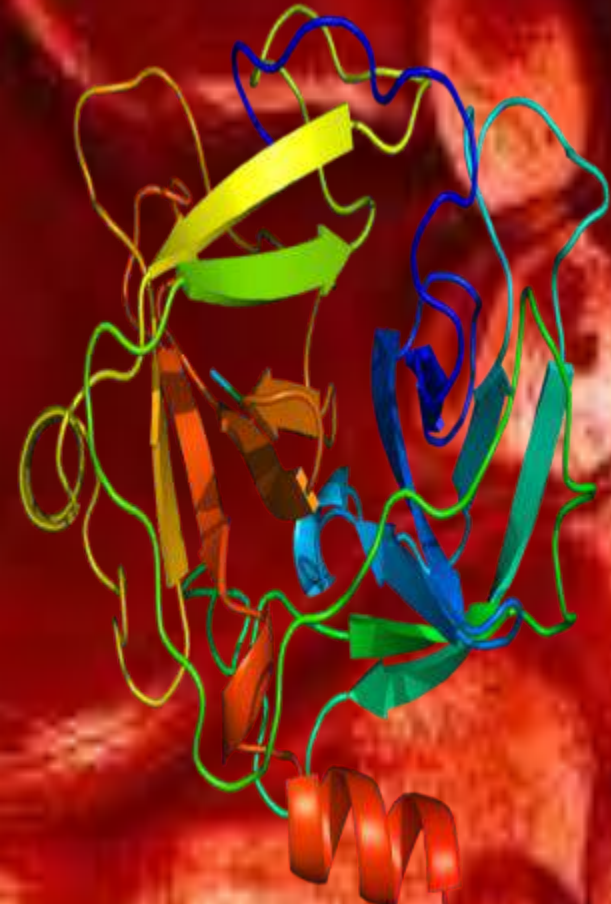
- Abnormal urinalysis*
 - Granulomatous inflammation on biopsy†
 - Nasal sinus inflammation
 - Subglottic, tracheal, or endobronchial stenosis
 - Abnormal chest x ray or CT
 - PR3 ANCA or C-ANCA staining
-

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

- Corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis.
- Alta con 45 mg/día de Prednisona.
- Clínicamente controlado aunque persisten los anticuerpos anti-catepsina G, aunque a niveles más bajos.

CONCLUSIONES

- Aunque la GP es una patología muy rara en la infancia, con una clínica inicial inespecífica que dificulta el diagnóstico, no debemos olvidar la vasculitis como un posible diagnóstico diferencial.
- El estudio de los ANCA puede ser fundamental para orientar el diagnóstico.
- Pueden existir anticuerpos frente a antígenos menores (catepsina G) en vasculitis de vaso pequeño asociadas a ANCAs, por lo que no se puede descartar vasculitis en pacientes con ausencia de anticuerpos A-MPO Y A-Pr3.



Catepsina G

ANCA Y ESPECIFICIDADES ANTIGÉNICAS

ENFERMEDAD	A-PR3	A-MPO
Granulomatosis Wegener	<u>60-90%</u>	~10%
Poliangitis microscópica	<3%	<u>40-50%</u>
Síndrome Churg-Strauss	10-30%	~60%
Gl. necrotizante idiopática	30%	<u>~60%</u>
Poliarteritis nodosa	~10%	~15%
Síndrome Goodpasture	<3%	20-40%
Enf. Inflamatoria intestinal	10-30%	<10%

Antígenos menores: catepsina G, lactoferrina, proteína de incremento de permeabilidad bacteriana, elastasa, otras lisozimas...