

Poliangeítis microscópica y glomerulonefritis con ANCA positivos

Dra. Elena Costa Juan

R3 Medicina Interna. Hospital Can Misses Ibiza.

Tutor: Dr. José Antonio González Nieto

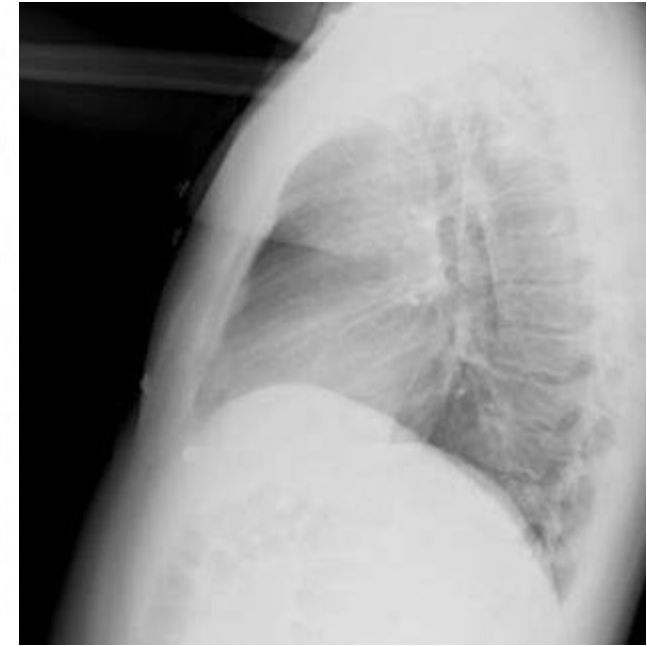
Antecedentes personales y motivo de consulta

- Varón de 37 años sin alergias medicamentosas:
 - Fumador de 5 cigarrillos/día y consumo de alcohol ocasional
 - Sin otros hábitos tóxicos
 - Sin antecedentes patológicos de interés ni tratamiento habitual
- Consulta por **parestesias** en ambas plantas de los pies, con sensación urente al caminar, **malestar general y fiebre** de 4 días de evolución, asociado a cefalea de reciente inicio.

Exploración física

- TA 115/75 mmHg , **110 lpm**, Tª **38**
- **Absceso axilar con drenaje espontáneo y otro en hombro derecho.** Faringe hiperémica, sin placas purulentas.
- Exploración neurológica destaca:
 - **Hipoestesia termoalgésica y profunda** en el tercio distal de ambos miembros inferiores, con **hiporreflexia y debilidad 4/5** a la dorsiflexión de extremidad inferior derecha.
- Resto de exploración neurológica, exploración cardíaca, respiratoria y abdominal normales

• Pruebas complementarias



• Analítica:

- Hemograma: Hb 13,1 gr/dl, **leucocitos 19.500/ μ l (71% N), plaquetas 628.100/ μ l**
- Coagulación: **TP 64%, INR 1,42**, APTT 29,8 s, fibrinógeno 635 mg/dl
- Bioquímica: urea 26 mg/dl, Cr 0,72 mg/dl, AST 22 mg/dl, sodio 133 mmol/l, potasio 4,3 mmol/l, **PCR 18,43 mg/dl**
- Orina: 75 leucocitos/ μ l, 150 eritrocitos/ μ l, con resto de sedimento normal.
- TAC craneal normal.
- Líquido cefalorraquídeo cristalino, con bioquímica normal, sin hallazgo de microorganismos en tinción de Gram, ni bandas oligoclonales.



Ingresa en Medicina Interna

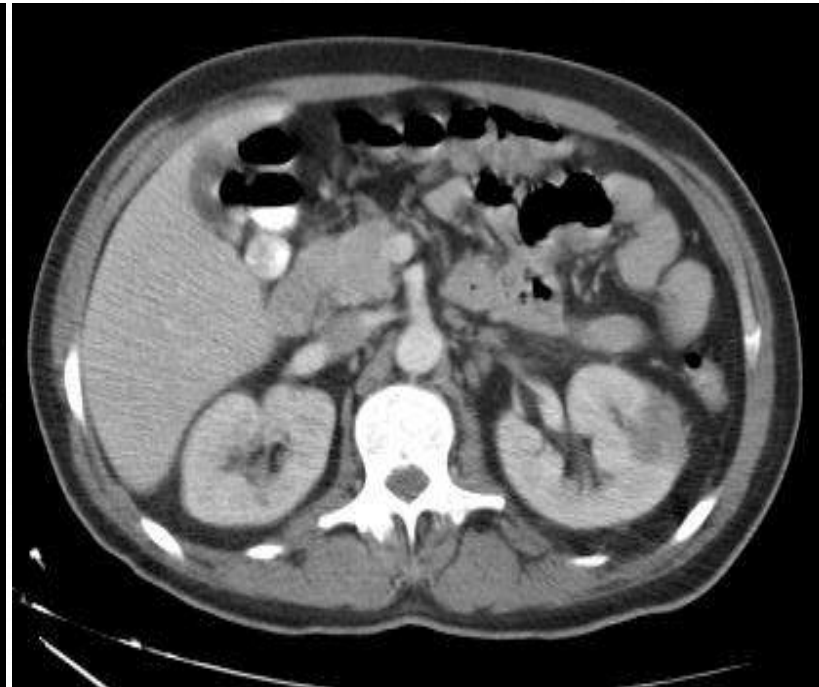
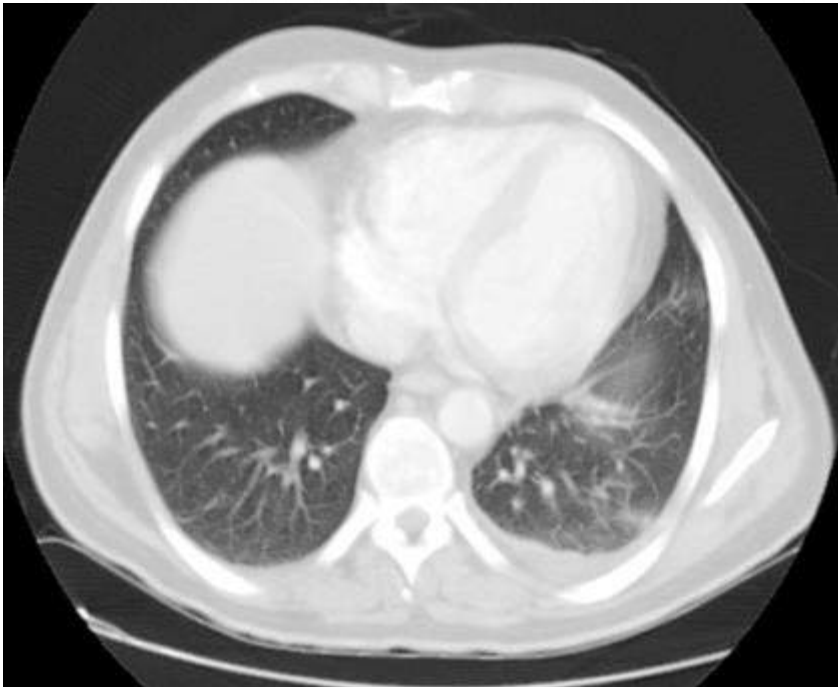
Ingreso en Medicina Interna

- Evolución tórpida durante los primeros días de ingreso:
 - **Malestar general**
 - **Fiebre de hasta 38,7º** a pesar de antibioterapia con Amoxicilina-Clavulánico → Cambio por Piperacilina-Tazobactam
 - **Persistencia de parestesias en plantas** de los pies que empeoran al caminar, con exploración neurológica compatible con mononeuritis múltiple.
 - Aparecen **lesiones isquémicas en pulpejo de los dedos** de las manos

Ingreso en Medicina Interna

- Analítica completa:
 - **VSG 99 mm**
 - Hemograma: **Hb 10,3 mg/dl, leucocitos 29100/ μ l (71%), plaquetas 920.000/ μ l**
 - Bioquímica: **proteínas totales 5,8 g/dl, albúmina 2,7 mg/dl, hierro 12 μ l/dl, ferritina 1398 ng/ml, transferrina 113 mg/dl, PCR 20,64 mg/dl**, perfil renal y hepático normal
 - Coagulación: **TP 53%, INR 1,65, APTT 33,2 S, fibrinógeno 835 mg/dl**
 - Inmunoglobulinas A, G y M, vit B12, ácido fólico, hormonas tiroideas normales.
 - Trazado electroforético compatible con proceso inflamatorio agudo.
 - Serologías VIH, VHC, LUES, C. Burnettii, VEB negativas. Infección por Toxoplasma y VHB pasadas.
 - Estudio autoinmunidad pendiente.

- ETT normal
- Cultivo de absceso axilar: S.aureus sensible a Cloxacilina
- TAC tórax y abdomen



Juicio clínico y tratamiento inicial



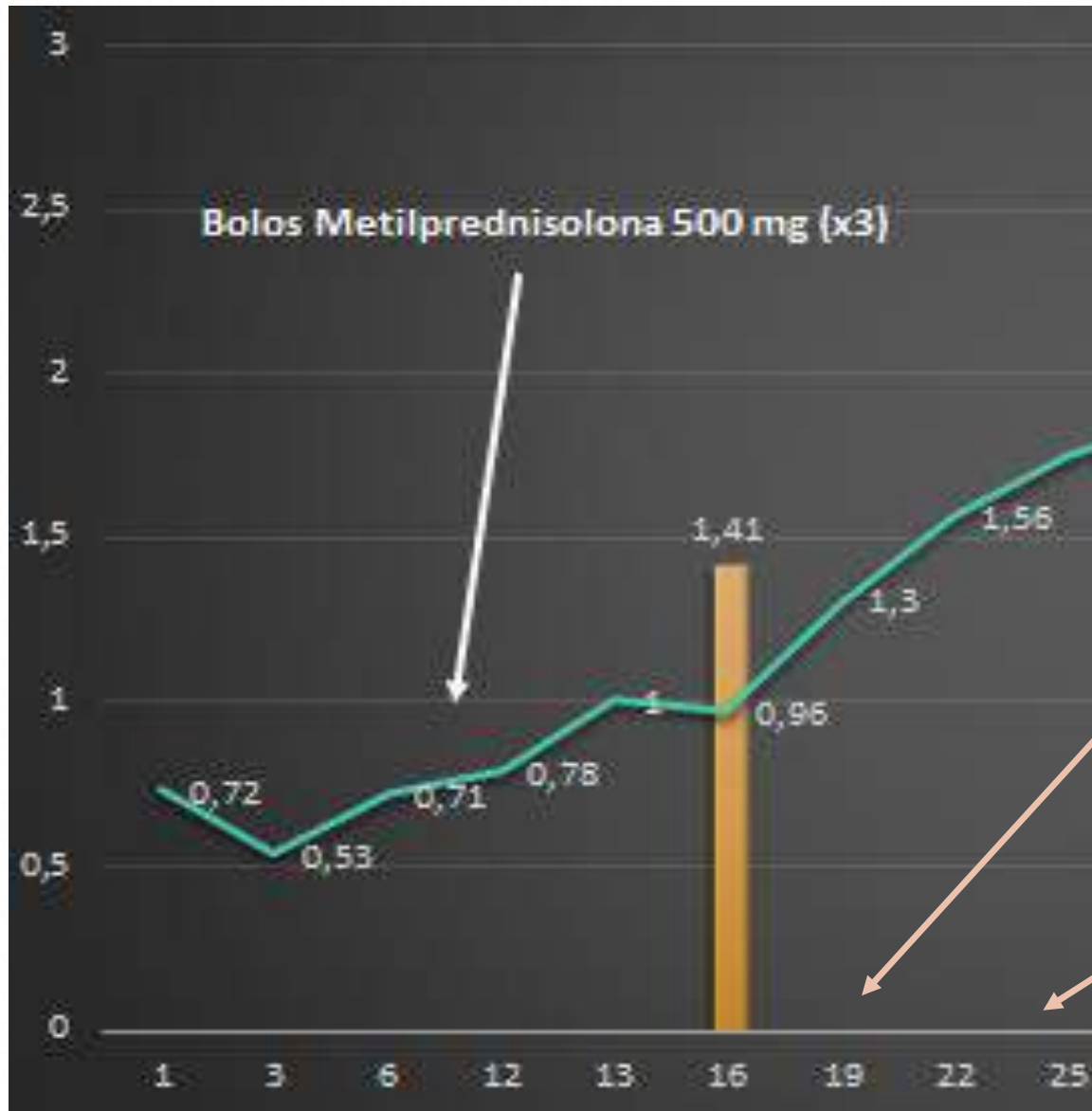
Vasculitis +/- Crioglobulinemia
+/- Sdme Antifosfolípido

**3 bolos de Metilprednisolona 500 mg,
seguido de Prednisona 1mg/Kg/día**

- Fiebre y malestar general
- Mononeuritis múltiple
- Lesiones isquémicas cutáneas e infarto esplénico y renal.
- Datos analíticos (↑ RFA, anemia...)

Evolución

- **Febrícula**, sin picos febriles
- Ligera mejoría de las **parestesias**, aunque aún presentes
- Aparecen **edemas con fóvea ++ en ambos MMII**
- Estudio de autoinmunidad y trombofilia:
 - **ANCA's positivos con patrón citoplasmático a título >1/20, Anti-PR3 1708 U/ml**
 - Factor reumatoide y complemento normales.
 - Crioglobulinas, Anti-MPO, ANA, Anti-DNA, Ac anti-MBG negativos
 - Anticoagulante lúpico, Ac antifosfolípido y anticardiolipina negativos, Homocisteína, Antitrombina III, Proteínas C y S, factor VIII normales.
Resistencia a proteína C activada negativo.
- Estudio de orina evidencia **proteinuria y hematuria con 50% de hematíes dismórficos.**



● Creatinina (mg/dl)

● Proteinuria (g/24h)

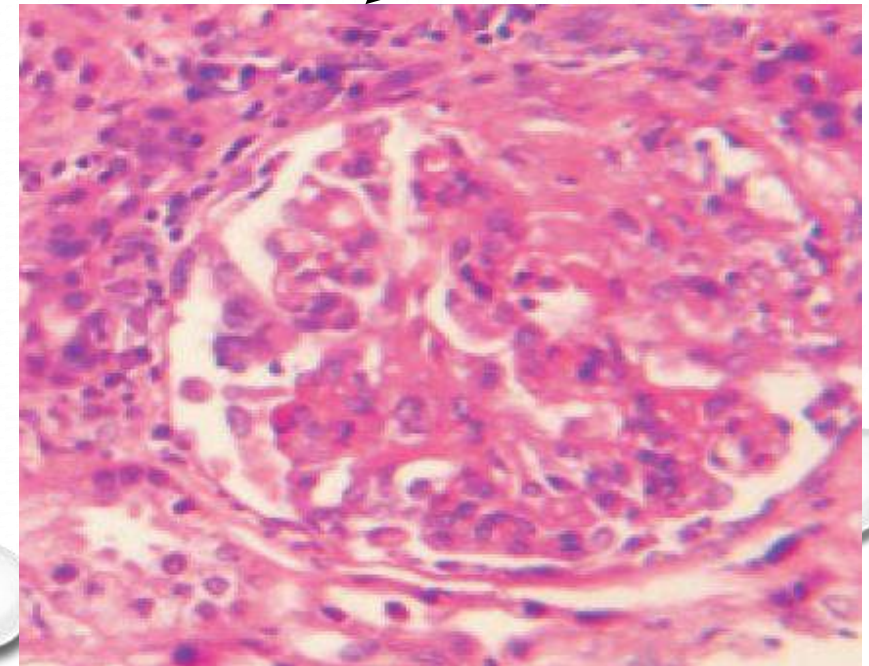
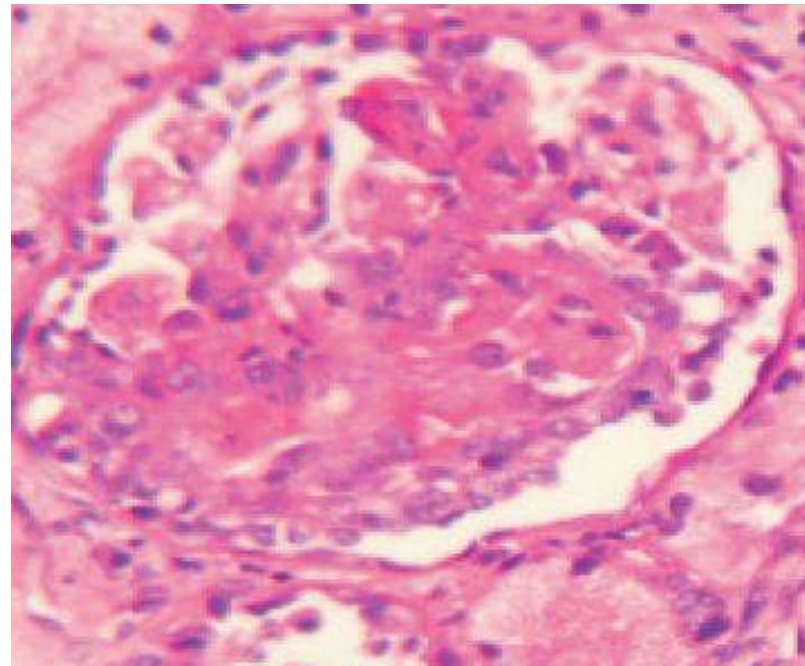
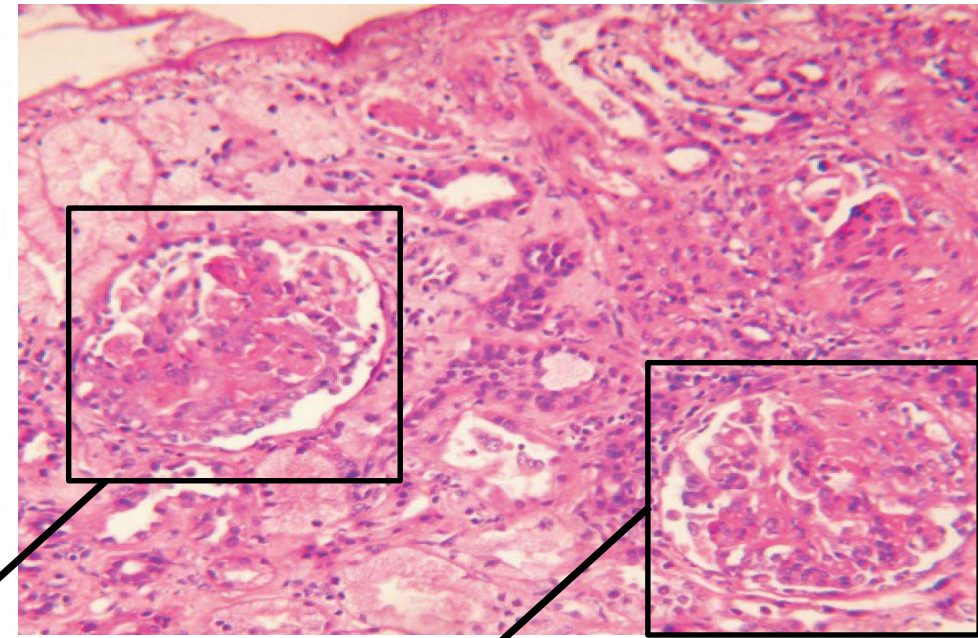
1r bolo Ciclofosfamida 500 mg

Biopsia renal

Día de ingreso

Biopsia renal

- **Glomerulonefritis proliferativa difusa extracapilar**
- **Semilunas** en 12 de 17 glomérulos (la mayoría completas)
- **Necrosis intraglomerular y trombos** en uno de los glomérulos



Diagnóstico y tratamiento

- **VASCULITIS PR3-ANCA POSITIVA** CON AFECTACIÓN:
 - **SNP** (MONONEURITIS MÚLTIPLE)
 - **VASCULAR** (LESIONES CUTÁNEAS ISQUÉMICAS, INFARTO RENAL Y ESPLÉNICO)
 - **RENAL** (GLOMERULONEFRITIS)

COMPATIBLE CON POLIANGEITIS MICROSCÓPICA

- **PROTEINURIA Y EMPEORAMIENTO RÁPIDAMENTE PROGRESIVO DE LA FUNCIÓN RENAL**, TRAS TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN CON 3 BOLOS DE METILPREDNISOLONA 500 MG Y 1 BOLO DE CICLOFOSFAMIDA 500 MG

ORIGINAL ARTICLE

Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

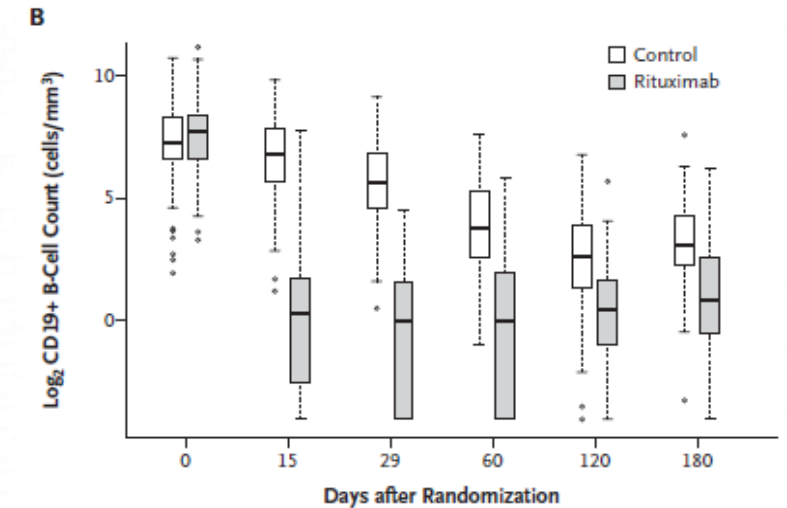
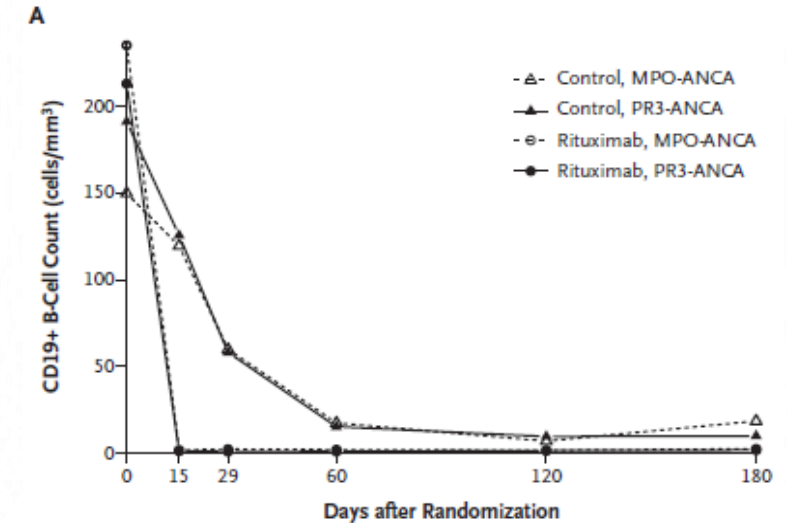
John H. Stone, M.D., M.P.H., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Robert Spiera, M.D., Philip Seo, M.D., M.H.S., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D., E. William St. Clair, M.D., Anthony Turkiewicz, M.D., Nadia K. Tchao, M.D., Lisa Webber, R.N., Linna Ding,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

N ENGL J MED 363;3 NEJM.ORG JULY 15, 2010

Estudio RAVE:

Rituximab (375mg/m²/sem x 4 sem) VS ciclofosfamida 2mg/kg/día
(ambos en combinación con GC en dosis decrecientes)

- **No inferioridad de Rituximab** respecto a ciclofosfamida **para la inducción de remisión completa a los 6 meses en vasculitis-ANCA con afectación grave**
- **Rituximab fue superior para inducir la remisión en pacientes con formas recidivantes**



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 15, 2010

VOL. 363 NO. 3

Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

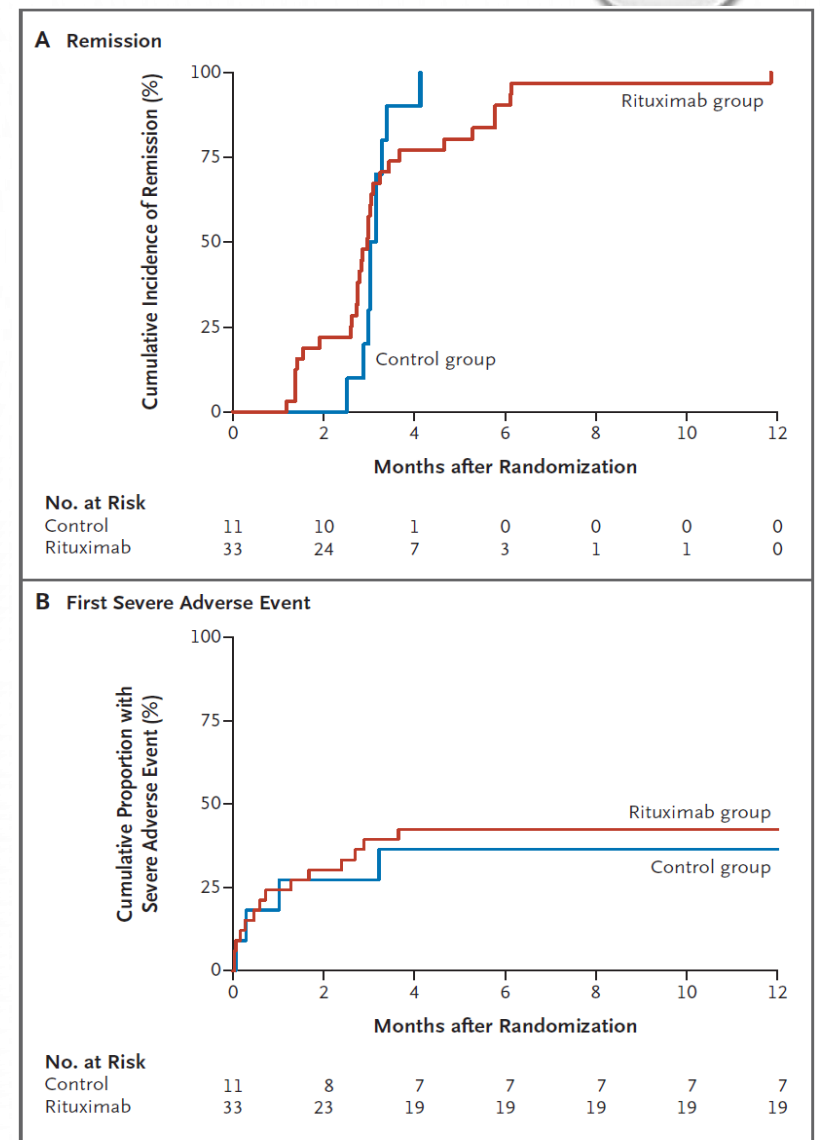
Rachel B. Jones, M.R.C.P., M.D., Jan Willem Cohen Tervaert, M.D., Ph.D., Thomas Hauser, M.D., Raashid Luqmani, D.M., F.R.C.P., F.R.C.P.(E.), Matthew D. Morgan, M.R.C.P., Ph.D., Chen Au Peh, F.R.A.C.P., Ph.D., Caroline O. Savage, Ph.D., F.R.C.P., F.Med.Sci., Mårten Segelmark, M.D., Ph.D., Vladimir Tesar,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

Estudio RITUXVAS (44 pacientes con vasculitis ANCA con afectación renal) :

Rituximab (375mg/m²/sem x 4 sem) + **2 pulsos de ciclofosfamida** (15mg/kg)

VS ciclofosfamida iv durante 6 meses seguidos de azatioprina.

(ambos grupos con la misma pauta descendente de GC)



No diferencias a los 12 meses en el objetivo principal (ausencia de actividad durante al menos 6 meses), ni entre los efectos adversos

Eficacia de las Inmunoglobulinas ev en v-ANCA

Table 1. Clinical studies of the use of intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis.

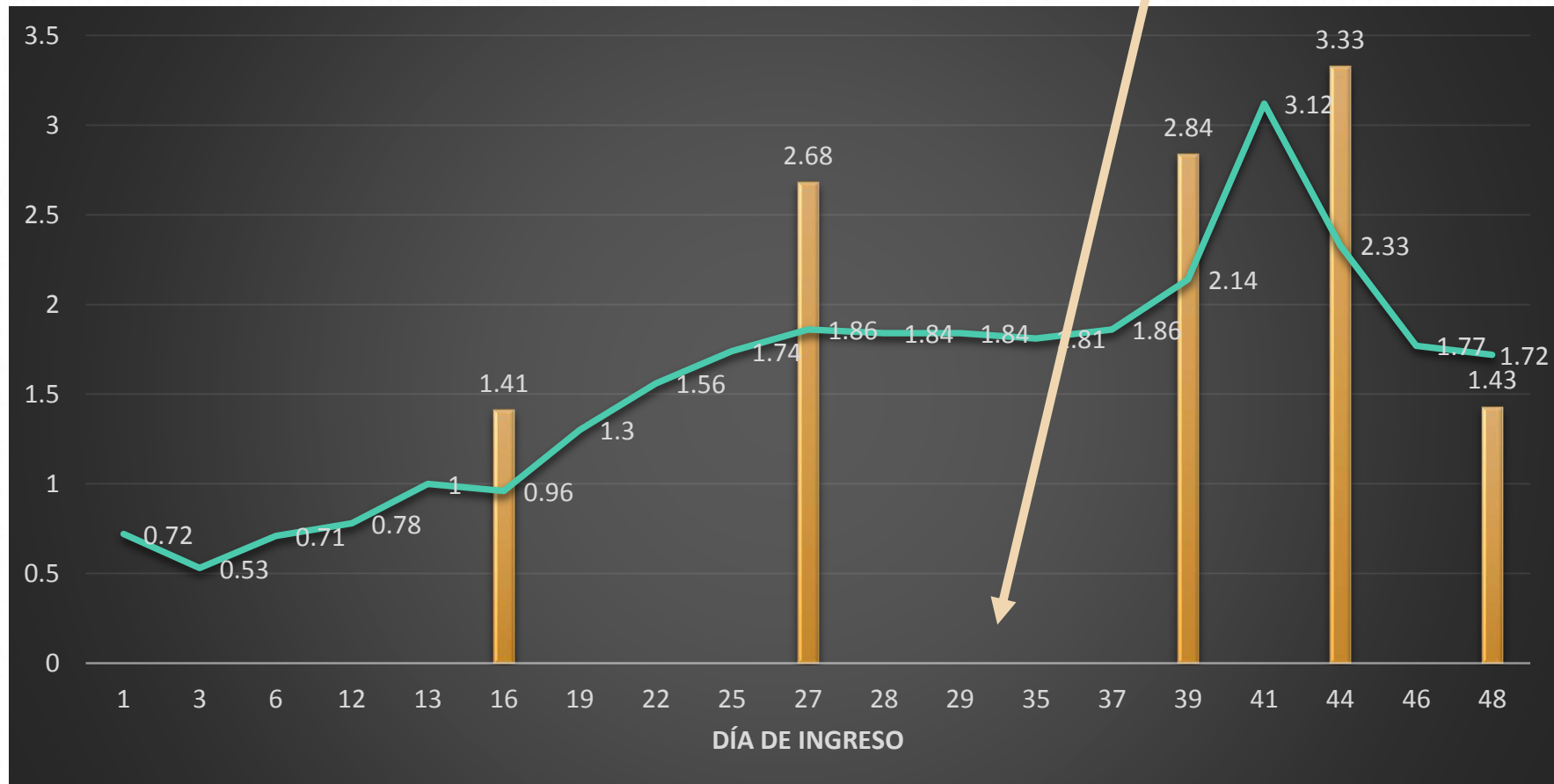
First author, year	Study design	Patients included (<i>n</i>)	Previous treatment	Response to treatment
Jayne, 1991 [13]	Open, prospective	7 (3 WG, 3 MPA, 1 RA-vasculitis)	5 TR, 2 first-line	6 CR 1 transient response
Jayne, 1993 [14]	Open, prospective	26 (14 WG, 11 MPA, 1 RA-vasculitis)	17 TR, 9 first-line	13 CR, 13 PR 6 relapses at 1 year
Richter, 1995 [15]	Open, prospective	15 (14 WG, 1 MPA)	14 TR, 1 first-line	6 PR 9 failures
Jayne, 1996 [83]	Open, prospective	6 (3WG, 3 MPA)	6 first-line	4 CR 2 relapses
Levy, 1999 [16]	Open, prospective	10	10 TR	6 CR or PR
Jayne, 2000 [17]	Randomized, placebo controlled	34	IVIg	14/17 improved (IVIg) 6/17 improved (placebo)
Martinez, 2008 [18]	Open, prospective	22 (19 WG, 3 MPA)	Corticosteroids or immunosuppressants	13 CR, 1 PR, 7 relapses, 1 failure

CR: complete response; MPA: microscopic polyangiitis; PR: partial response; RA: rheumatoid arthritis; TR: 'resistant to treatment with cyclophosphamide and prednisone'; WG: Wegener's granulomatosis.

- Múltiples estudios aportan resultados que sugieren la eficacia de las IG ev en v-ANCA
- La mayoría son estudios abiertos prospectivos → Necesidad de más estudios controlados aleatorizados.
- Razonable su uso en casos refractarios al tratamiento convencional.

- 4 bolos de **Metilprednisolona** 125mg + 1g de **Rituximab** que se repite a los 14 días + 2g/kg de **Inmunoglobulinas** repartidos en 4 dosis + **Micofenolato** 1g/12 horas
- **Tratamiento anticoagulante**

● Creatinina (mg/dl) ● Proteinuria (g/24h)



¿PLASMAFERESIS?

Journal of Clinical Apheresis 00:00-00 (2014)

Plasmapheresis Rescue Therapy in Progressive Systemic ANCA-Associated Vasculitis: Single-Center Results of Stepwise Escalation of Immunosuppression

Anoek A.E. de Joode,^{1*} Jan S.F. Sanders,¹ W. Martin Smid,² and Coen A. Stegeman¹

¹Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

²Sanquin Blood Supply, Clinical Consulting, Groningen, The Netherlands

Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

David R.W. Jayne,^{*} Gill Gaskin,[†] Niels Rasmussen,[‡] Daniel Abramowicz,[§] Franco Ferrario,^{||} Loic Guillevin,[¶] Eduardo Mirapeix,^{**} Caroline O.S. Savage,^{††} Renato A. Sinico,^{||} Coen A. Stegeman,^{‡‡} Kerstin W. Westman,^{§§} Fokko J. van der Woude,^{|||} Robert A.F. de Lind van Wijngaarden,^{¶¶} and Charles D. Pusey; on behalf of the European Vasculitis Study Group[†]

•Indicada en vasculitis ANCA con:

- Afectación renal grave (**creatinina > 5,7 mg/dl**)
- Asociación con **Ac anti membrana basal glomerular y/o hemorragia pulmonar grave**

•Actualmente en curso el **estudio PEXIVAS** (Plasma Exchange and Glucocorticoids for Treatment of ANCA-Associated Vasculitis) → objetivo determinar si el recambio plasmático es efectivo en reducir las tasas de muerte y enfermedad renal crónica terminal

Evolución

- Complicaciones:
 - Con la 3ª dosis de Ig, presenta crisis hipertensiva, con eritema generalizado y temblor, que cede con hidrocortisona → sospecha **reacción adversa a Ig**
 - Previamente a la 4ª dosis, **pico febril y bacteriemia** con crecimiento en HC de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*. Ambos sensibles a ciprofloxacino, que se administra durante 14 días
 - Se decide administrar la 4ª dosis de Ig en UCI, sin presentar reacciones adversas ni otras complicaciones.
- Pico de **creatinina 3,12 mg/dl y proteinuria 3,33 g/24h**, 10 y 12 días respectivamente después de iniciar el tratamiento
- Posteriormente mejoría clínica y de los datos analíticos progresiva
- **Afebril, con mejor estado general, sin parestesias ni nuevas lesiones isquémicas.**
- Analítica previa al alta:
 - Hemograma: Hb 8.9 g/dl, leucocitos 19000/μl (51% N), plaquetas 683.000/μl
 - Bioquímica: **Urea 82 mg/dl, creatinina 1,72 mg/dl, PCR 1,47 mg/dl**
 - **Proteinuria 1,43 g/24h**
 - **ANCA positivo a título 1/20, Ac anti-PR3 464 U/ml.**

Tratamiento y seguimiento al alta

- Tratamiento al alta:
 - **Prednisona 30 mg/día**, en pauta descendente
 - **Micofenolato 1g/12 horas**
 - **Anticoagulación oral**

 - Control en CCEE 2 meses después:
 - **Asintomático**
 - **VSG 2 mm, PCR 1,43, función renal**, hemograma, coagulación y resto de bioquímica **normales**.
 - **ANCAS negativos, anti-MPO negativos, anti-PR3 29 U/ml**
 - **Proteinuria 1,4 g/24h**

→ Continuar Micofenolato 1g/12h y pauta descendente de prednisona (15 mg/día hasta la visita). Suspender sintrom.

 - Tras 3 meses persiste asintomático, con cifras normales de urea y creatinina, proteinuria estable. **Anti-PR3 negativos**
- Micofenolato 1g/12h y prednisona en descenso a 10 mg/día

CONCLUSIONES

- V-ANCA Y GMRP → TRATAMIENTO AGRESIVO
- EN LOS ÚLTIMOS AÑOS MÚLTIPLES ESTUDIOS DEMUESTRAN LA EFICACIA DEL RITUXIMAB EN LA INDUCCIÓN DE REMISIÓN EN V-ANCA GRAVES Y SU SUPERIORIDAD RESPECTO AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON CICLOFOSFAMIDA Y GC
- PLASMAFERESIS COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CASOS DE DETERIORO RÁPIDAMENTE PROGRESIVO DE LA FUNCIÓN RENAL, HEMORRAGIA PULMONAR Y/O AC-ANTI MBG
- ESTUDIOS HAN SUGERIDO TAMBIÉN LA EFICACIA DE LAS IGEV EN CASOS GRAVES, NECESARIOS MÁS ESTUDIOS CONTROLADOS.

Bibliografía

- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32
- Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al.. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.
- Jennette Jc , Falk RJ, Bacon PA, et al. *Arthritis & Rheumatism*. 2013,65:1-11
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD; European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;18(7):2180-8.
- De Joode AA, Sanders JS, Smid WM, Stegeman CA. Plasmapheresis rescue therapy in progressive systemic ANCA-associated vasculitis: Single-center results of stepwise escalation of immunosuppression. *J Clin Apher* 2014 Oct;29(5):266-72
- Hartung H, Mouthon L, Ahmed R, Jordan S, Laupland K, Jolles S. Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg) –beyond immunodeficiencies and neurology. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 158 (Suppl. 1): 23–33