



Ana Dolores Romero Ortiz
Neumóloga Hospital U. Virgen de las Nieves
Granada
anadoloresromeroortiz@gmail.com

VASCULITIS Y ENFERMEDAD PULMONAR



XII CONGRESO DE AADEA

No conflicto de interés en esa presentación



INDICE

Vasculitis y enfermedad pulmonar

XII
CONGRESO
DE LA AADEA

PALACIO DE
CONGRESO
"CASA COLÓN"
HUELVA

21 - 23 DE FEBRERO DE 2024



1. Nomenclatura de las
las Vasculitis sistemicas

2. Vasculitis asociadas a
ANCA's

Presentación clínica y
diagnóstico

GPA, GEPA, PAM

3. Manejo terapéutico

4. Conclusiones

INDICE

Vasculitis y enfermedad pulmonar

XII
CONGRESO
DE LA ADEA

PALACIO DE
CONGRESO
"CASA COLÓN"
HUELVA

21 - 23 DE FEBRERO DE 2024



1. Nomenclatura de las
las Vasculitis

Arthritis & Rheumatism

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

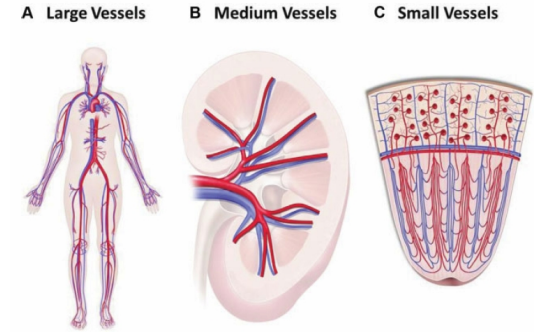
SPECIAL ARTICLE

Jennette JC et al, Arthritis Rheum 2013;65:1-11

2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides

J. C. Jennette,¹ R. J. Falk,¹ P. A. Bacon,² N. Basu,³ M. C. Cid,⁴ F. Ferrario,⁵ L. F. Flores-Suarez,⁶ W. L. Gross,⁷ L. Guillevin,⁸ E. C. Hagen,⁹ G. S. Hoffman,¹⁰ D. R. Jayne,¹¹ C. G. M. Kallenberg,¹² P. Lamprecht,¹³ C. A. Langford,¹⁰ R. A. Luqmani,¹⁴ A. D. Mahr,¹⁵ E. L. Matteson,¹⁶ P. A. Merkel,¹⁷ S. Ozen,¹⁸ C. D. Pusey,¹⁹ N. Rasmussen,²⁰ A. J. Rees,²¹ D. G. I. Scott,²² U. Specks,¹⁶ J. H. Stone,²³ K. Takahashi,²⁴ and R. A. Watts²⁵

Nomenclatura, y definición de vasculitis



Vasculitis sistémicas: grupo de enfermedades autoinmnes, raras

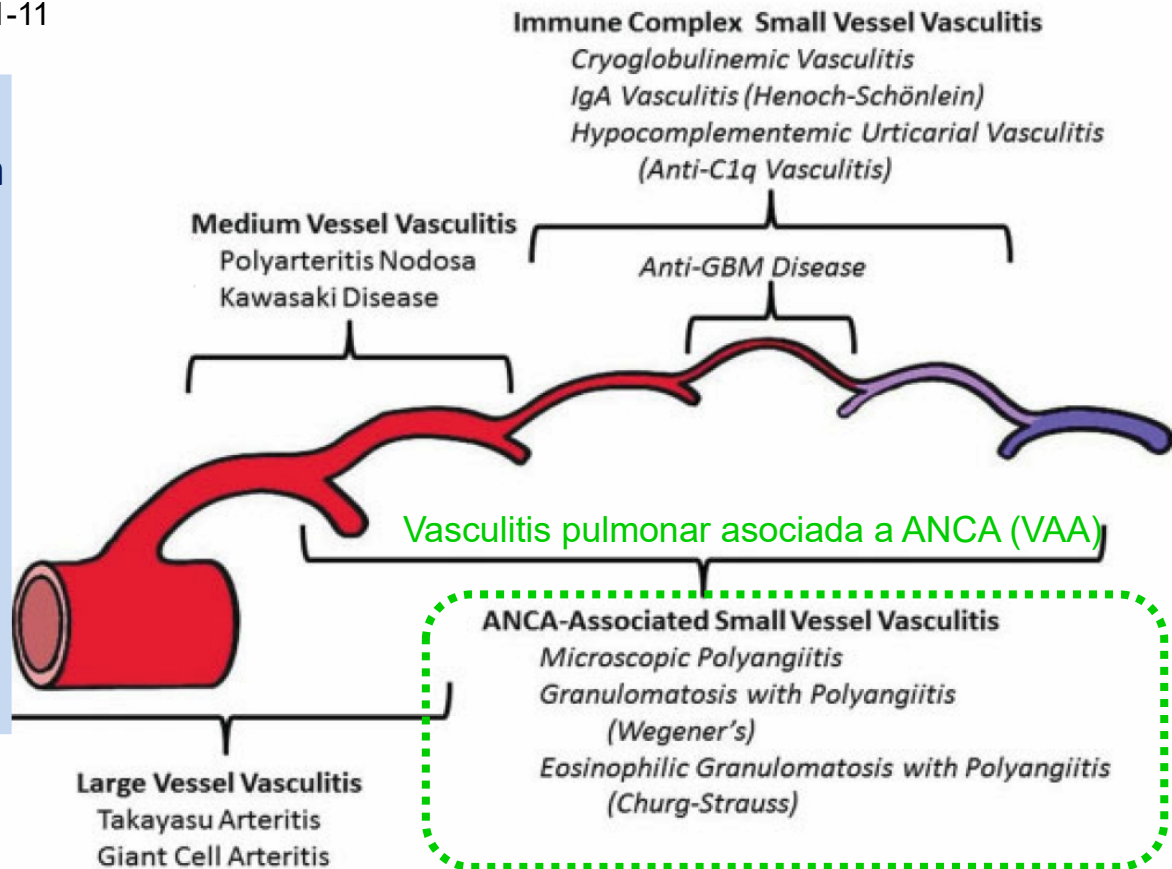
Inflamación de las **paredes de los vasos**, dan lugar a la **pérdida de la integridad del vaso** y puede provocar **sangrado**, **isquemia** distal y **necrosis** del tejido distal (lesión tisular del organo afecto (**vasculitis necrotizante**))

Conferencia de Consenso de Chapel Hill 2012 Nomenclatura de las vasculitis

Jennette JC et al, Arthritis Rheum 2013;65:1-11

El sistema de nomenclatura y definición de VS fue revisado en la 2 CHCC **basado en criterios histopatológicos y en el tamaño del vaso afectado**

- La presencia de **autoinmunidad** subyacente (VAA, inmunoC.)
- **Idiopática o secundaria** a una causa identificada (infección, medicamentos, AR, LES..)



Vasculitis que afectan al pulmón CCIHC 2012

Las vasculitis que con mas frecuencia afectan al pulmón son las asociadas a los ANCAS, pero hay otras vasculitis sistémicas que pueden afectar al pulmón y no se asocian a ANCA

	Vasculitis afectan al pulmón	ANCA
Grandes vasos (aorta y su ramas)		
Arteritis Celulas gigantes	Rara	No
Arteritis Takayasu joven < 50 a	Frecuente	No
Vasos mediano (arterias viscerales y ramas) es comun aneurismas inflamatorios y estenosis		
PAN	Rara	No
Kawasaki infancia y jovenes	No	No
Vasos pequeños: VAA		
Granulomatosis con poliangitis (GPA)	Frecuente	PR3
Granuomatosis eosinofílica con poliangitis (GEPA)	Frecuente	MPO or PR3
Poliangitis Microscopica (PAM)	Frecuente	MPO or PR3

Nomenclatura Vasculitis CHCCI 2012

		Vasculitis afectan al pulmón	ANCA
Vasos pequeños : vasculitis mediada por inmuno-complejos			
	Enfermedad anti membrana basal glomerular (anti- GBM) (Sd Goodpasture)	Hemorragia (sd pulmón-riñon)	No
	Vasculitis crioglobulinemica	Rara	No
	Vasculitis por IgA (Purpura Henoch Schonlein)	Rara	No
	Vasculitis anti-C1q Vasculitis urticarial hipocomplementemica	No	No
Vasculitis de vasos variables			
	Enfermedad de Bechet	Si	NO
	Sd de Cogan		

Nomenclatura Vasculitis CHCCI 2012

		Vasculitis afectan al pulmón	ANCA
Vasculitis de un solo organo			
	Angeitis leucocitoclastica cutanea		No
	Arteritis cutanea...otras	raro	No
Vasculitis asociada a enfermedades sistemicas			
	Vasculitis lúpica	Rara	No
	Vasculitis reumatoide Vasculitis sarcoide Otras..	No	No
Vasculitis asociadas con una etiologia probable			
	Asociada a drogas		
	Asoiciada a infecciones (VHC,VHB, sifilis)		

INDICE

Vasculitis y enfermedad pulmonar

XII
CONGRESO
DE LA AADEA

PALACIO DE
CONGRESO
"CASA COLÓN"
HUELVA

21 - 23 DE FEBRERO DE 2024



2. Vasculitis asociadas a
ANCA's

Presentación clínica y
diagnóstico

GPA, GEPA, PAM



Epidemiología de las VAA

- ❖ Las vasculitis pulmonares son **rara**.
- ❖ La **incidencia: 15- 20 casos/millón/año** y **prevalencia: 90 a 300 casos/millón**
- ❖ La **GPA es más común** que la PAM o la GEPA en Europa y Norteamérica, con una incidencia: **8-10 casos/millón/año**.
- ❖ La **GEPA** es aún menos frecuente, incidencia: **1 a 3 casos/millón/año** y una prevalencia: 10 a 15 casos/millón.
- ❖ La mayor **incidencia de vasculitis entre los familiares** de los pacientes afectados y sus **asociaciones con HLA** y otros **genes de respuesta inmune** sugieren un **componente genético** de la enfermedad .

Epidemiología de las Vasculitis Pulmonar

- ❖ Son enfermedades **graves y potencialmente mortales** (elevado **riesgo de mortalidad** de 2,6 en comparación con la población general).
- ❖ Los factores de **mal pronóstico** para la supervivencia a largo plazo incluyen: **edad avanzada, mayor grado de actividad de la enfermedad, hemorragia alveolar, afectación cardíaca y positividad de la proteinasa**
- ❖ Es fundamental realizar un **diagnóstico y tratamiento precoz**

Conferencia de Concenso Internacional Chapel Hill de la nomenclatura de las Vasculitis 2012

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 55, No. 1, January 2013, pp 1-11
DOI 10.1002/art.37715
© 2013, American College of Rheumatology

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

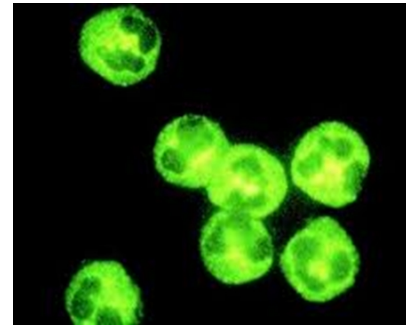
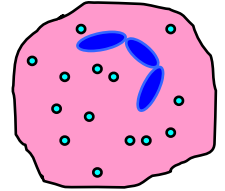
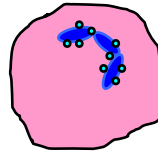
J. C. Jennette,¹ R. J. Falk,¹ P. A. Bacon,² N. Basu,³ M. C. Cid,⁴ F. Ferrario,⁵ L. F. Flores-Suarez,⁶ W. L. Gross,⁷ L. Guillotin,⁸ E. C. Hagen,⁹ G. S. Hoffman,¹⁰ D. R. Jayne,¹¹ C. G. M. Kallenberg,¹² P. Lamprecht,¹³ C. A. Langford,¹⁴ R. A. Liouani,¹⁵ A. D. Mahr,¹⁶ E. L. Matteson,¹⁷ P. A. Merkel,¹⁸ S. Ozgen,¹⁹ C. D. Pusek,¹⁹ N. Rasmussen,²⁰ A. J. Rees,²¹ D. G. I. Scott,²² U. Specks,¹⁹ J. H. Stone,²³ K. Takahashi,²⁴ and R. A. Watts²⁵

- ❑ En CCHC **2012**, se adoptó formalmente el nombre de **VAA** (anticuerpo anticitoplasma de neutrofilo) incluye 3 transtornos: **GPA** (Wegener), **PAM** y **GEPA** (Churg-Strauss)
- ❑ Son las **vasculitis necrotizante**, con poco o ningún depósito inmune, que con **mas frecuencia afectan al pulmón** y predominantemente a **vasos pequeños** (capilares, venulas, arteriolas, y arterias pequeñas).
- ❑ Los **ANCA**s son considerados como un **marcador diferenciador de un un subtipo de vasculitis sistémicas**, con características clínicas y patológicas distintas de otras vasculitis de vasos pequeños.

ANCA: anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo

Dos técnicas:

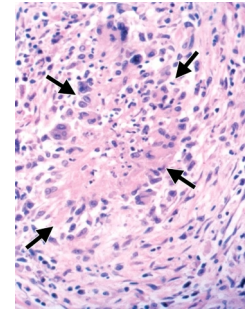
- ❑ IFI los neutrófilos se fijan en etanol: dos patrones
 - Tinción del citoplasma difuso: **C-ANCA** Y Tinción perinuclear : **P-ANCA**
- ❑ ELISA identifica los antígenos específicos de los neutrófilos
 - **MPO (mieloperosidasa) pANCA**
 - **PR3 (proteínasa-3) cANCA**



- Los ANCAs forman parte de los criterios de clasificación **de los distintos tipos de VAA**, por lo que se aconseja adicional el prefijo **PR3-ANCA** (presente en **84-85%** de pacientes con **GPA** y 2-27% con PAM) y **MPO** (presente en **75-97%** en **PAM** y 16% GPA),
- Pacientes con PR3-ANCA Y MPO-ANCA tienen un contexto genético diferente y difiere en la frecuencia de algunas manifestaciones clínicas, y tasa de recidiva

Granulomatosis con poliangeitis: Definición CCHCI 2012

Nombre : Granulomatosis con poliangeitis (GPA) (G. Wegener's)



Definición :

Inflamación **granulomatosa necrotizante** que afecta al **tracto respiratorio superior e inferior.**

Martinez F et al. Radiographics 2012;32:51-69

Vasculitis necrotizante afecta predominantemente **vasos medianos y pequeños** (capilares, vénulas, arteriolas, arterias y venas)

La **GNF** necrotizante es común

La **VAA** más frecuente

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 55, No. 1, January 2013, pp 1-11
DOI 10.1002/art.37715
© 2013, American College of Rheumatology

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

J. C. Jennette,¹ R. J. Falk,¹ P. A. Bacon,² N. Basu,³ M. C. Cid,⁴ F. Ferrario,⁵ L. F. Flores-Suarez,⁶ W. L. Gross,⁷ L. Guillevin,⁸ E. C. Hagen,⁹ G. S. Hoffman,¹⁰ D. R. Jayne,¹¹ C. G. M. Kallenberg,¹² P. Lamprecht,¹³ C. A. Langford,¹⁰ R. A. Luqmani,¹⁴ A. D. Mahr,¹⁵ E. L. Matteson,¹⁶ P. A. Merkel,¹⁷ S. Ozen,¹⁸ C. D. Pusey,¹⁹ N. Rasmussen,²⁰ A. J. Rees,²¹ D. G. I. Scott,²² U. Specks,¹⁶ J. H. Stone,²³ K. Takahashi,²⁴ and R. A. Watts²⁵

Jennette JC et al, Arthritis Rheum 2013;65:1-11

Poliangeitis microscópica: Definición CCHCI 2012

Nombre : Poliangeitis microscópica (**PAM**)

Definición :

Vasculitis necrotizante, con pocos o ningún depósito inmune y predominantemente afecta a **vasos pequeños** (capilares, venulas, arteriolas).

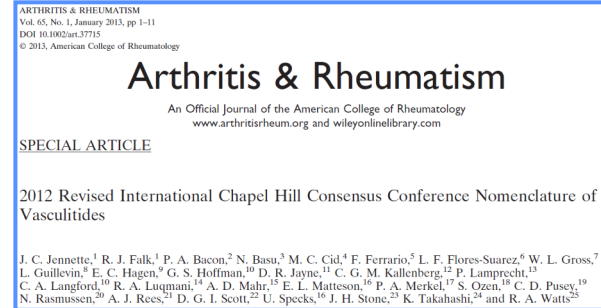
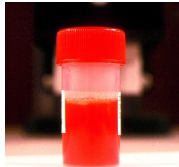
Arteritis necrotizante que afecta arterias pequeñas y medianas pueden estar presentes.

La **GNF necrotizante** es muy común

Capilaritis pulmonar ocurre con frecuencia

Inflamación **granulomatosa** **esta ausente**

Jennette JC et al, Arthritis Rheum 2013;65:1-11



Presentación clínica de las VAA



Escenario es difícil
VAA son enfermedades raras y
presentación clínica heterogénea



Presentación clínica de las VAA

Es variable pueden presentarse **con distintos ESCENARIOS CLINICOS:**

1.- Afectación pulmonar

- Hemorragia alveolar
- Nódulos pulmonares o cavidades pulmonares (excluir infección, malignidad)
- Enfermedad de las vías respiratorias: (vía aérea)
 - Asma grave o refractaria de inicio adulto con o sin eosinofilia periférica o la identificación de infiltrados parenquimatosos eosinofílicos (sospechar GEPA)
 - Estenosis traqueal o subglótica (GPA)
 - Enfermedad destructiva o ulcerosa de VR superiores (rinosinusitis crónica)

Hemorragia alveolar difusa (HAD)

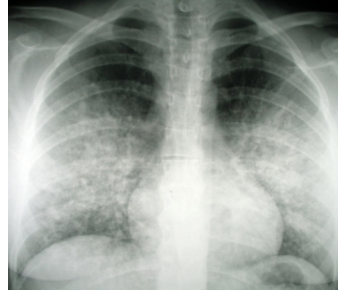
Presentación

Hemoptisis puede estar ausente

Tos, disnea

Anemia de inicio rápido

Opacidades alveolares difusas

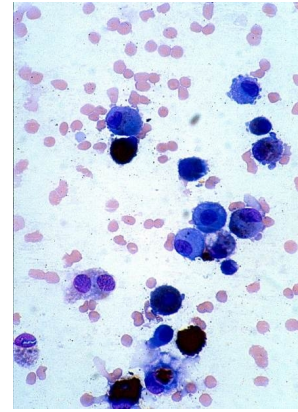
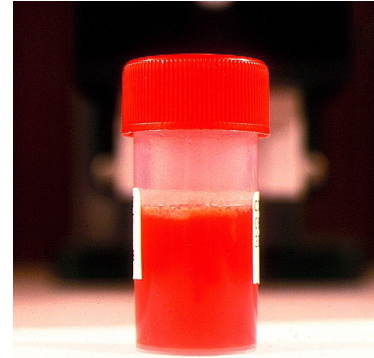
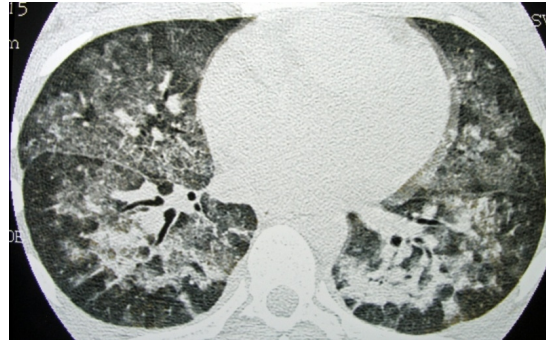
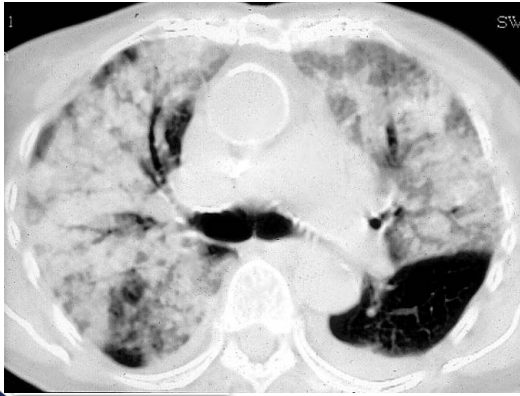


LBA

Sangre se origina de vías aéreas distales

Instila suero salino y retorna color rojo

Siderófagos $\geq 20\%$ en LBA (Golde score)



Hemorragia alveolar difusa (HAD)

Distintas etiologías: el diagnóstico es un reto: historia clínica cuidadosa y estudio de autoinmunidad amplio

La HAD es debido a una vasculitis?
Como se debe manejar?



- ❑ **Hemoptisis severa** Tratamiento empírico es la clave
- ❑ **Hemoptisis pequeña en ETC sistémica** : definir ETCes la clave
- ❑ **HAD pequeña**, recurrente **sin ETC sospechosa**, se necesita un diagnóstico histológico.

- **Enfermedad Anti GBM (Goodpasture)** hasta el 50% (Sd pulmón-riñón)
- **PAM** hasta un 30%, **GPA** 8%, **GEPA** 4%
- Enfermedad inmuno-complejos: **LES** (1 - 5%), otras ETC, **V. IgA**, **Sd antifosfolípido**
- **Sd Behcets, cryoglobulinemia mixta**
- **Hemosiderosis pulmonar Idiopática**
- Coagulopatía
- Medicamentos/químicos/tóxicos, cocaína..

Immunol Allergy Clin North Am. 2012 November ; 32(4): 587-600.
doi:10.1016/j.jiac.2012.08.001

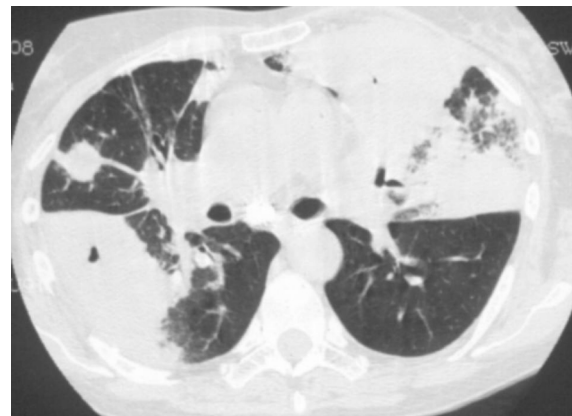
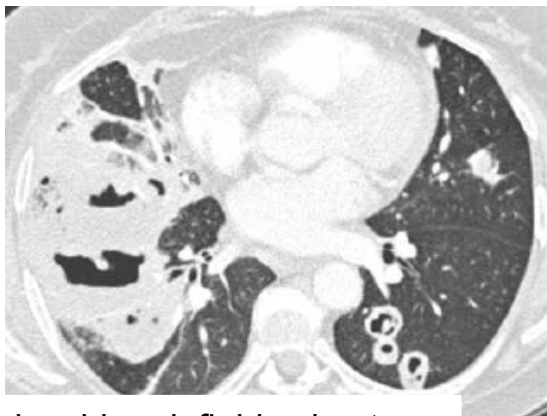
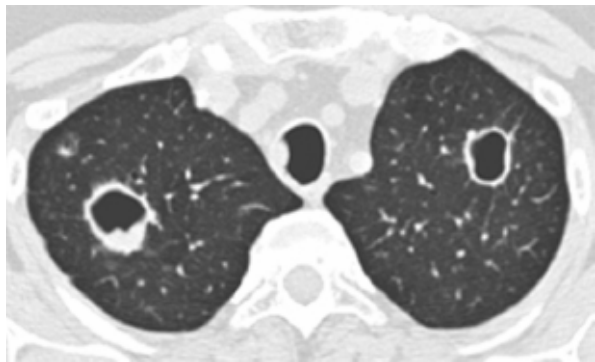
Presentación clínica de las VAA

Las VAAs pulmonar pueden presentarse **con distintos ESCENARIOS:**

1.- Afectación pulmonar

- Hemorragia alveolar
- Nódulos pulmonares o cavidades pulmonares (excluir infección, malignidad)
- Enfermedad de las vías respiratorias: (vía aérea)
 - Asma grave o refractaria de inicio adulto con o sin eosinofilia periférica o la identificación de infiltrados parenquimatosos eosinofílicos (sospechar GEPA)
 - Estenosis traqueal o subglótica (GPA)
 - Enfermedad destructiva o ulcerosa de VR superiores (rinosinusitis crónica)

Granulomatosis con poliangitis



Nódulos y masas : múltiples, redondos, bien definidos hasta diámetro de 10 cm, aumenta progresivamente en tamaño y número tienden a cavitarse (pared gruesa)

Opacidades alveolares: no limitados a lobulos o segmentos, con frecuencia broncograma aereo o cavitación

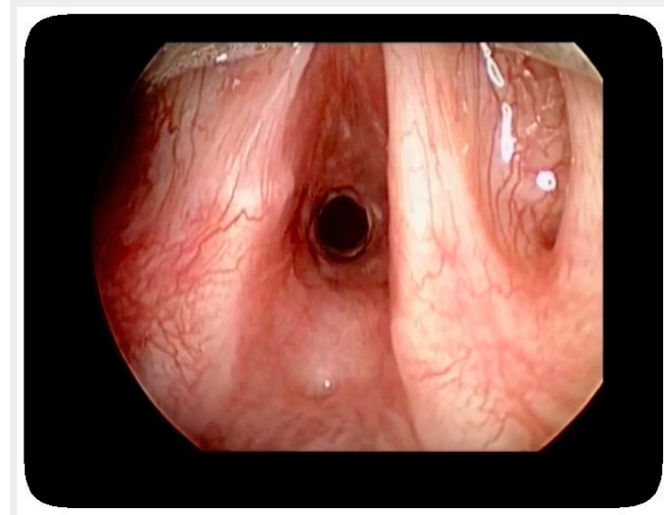
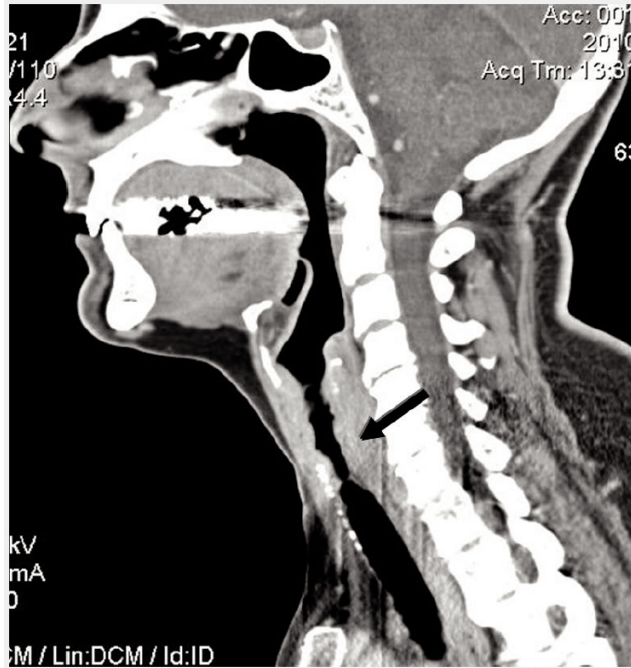
Presentación clínica de las VAA

Las VAAs pulmonar pueden presentarse **con distintos ESCENARIOS:**

1.- Afectación pulmonar

- Hemorragia alveolar
- Nódulos pulmonares o cavidades pulmonares (excluir infección, malignidad)
- Enfermedad de las vías respiratorias: (via aérea)
 - Asma grave o refractaria de inicio adulto con o sin eosinofilia periférica o la identificación de infiltrados parenquimatosos eosinofílicos (sospechar GEPA)
 - Enfermedad destructiva o ulcerosa de VR superiores (rinosinusitis crónica)
 - Estenosis traqueal o subglótica (GPA)

GPA : Estenosis traqueal subglótica



Presentación clínica de las VAA

Las VAAs pulmonar pueden presentarse **con distintos ESCENARIOS:**

2.- Afectación extrapulmonar

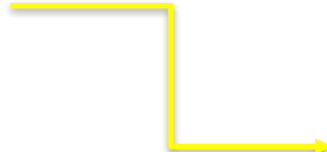
- Glomerulonefritis necrotizante
- Mononeuritis múltiple
- Masa retroorbitaria
- Púrpura palpable

Presentación clínica de las VAA con afectación pulmonar

1. Disnea (+/- tos), rinorrea refractaria crónica
2. Hemoptisis (leve a severa)
3. Síntomas sistémicos (fiebre, sudoración, pérdida de peso, rash, hematuria etc)
4. **Inicio de insuficiencia respiratoria aguda**

VAA pulmonares : pruebas complementarias

- **Técnicas de Imagen** : RxT, TCAR tórax ,RM, PET
- **Test de función pulmonar**: obstrucción bronquial, curva flujo- volumen aplanada
- **Análisis de orina y sedimento**: hematuria, proteinuria, cilindros hemáticos
- **Hemograma**:sd inflamatorio inespecífico (VSG,PCR, anemia)
- **Bioquímica** (urea, creatinina..)
- **Estudio de autoinmunidad e Inmunología**:
- **Broncoscopia**: LBA con citología y cultivo
- **Biopsia**: Riñon, pulmón, otros órganos



FR
ANCA, Ac anti GBM
ANA
ENA
AC anti cardiolipina
Inmunocomplejos circulantes
Inmunoglobulinas
C3 C4
Cadenas ligeras en sangre
Crioglobulinas
Serología a hepatitis

Diagnóstico de las V. pulmonares asociadas a ANCA

Problemas claves del diagnóstico en la práctica clínica

- ✓ Diagnóstico preciso
- ✓ Excluir infección y malignidad
- ✓ Cuando biopsiar y que órgano
- ✓ Que tratamiento y por cuanto tiempo
- ✓ Como monitorizar

El diagnóstico de las vasculitis requiere integrar datos clínicos, de laboratorio, radiológicos e histopatológicos

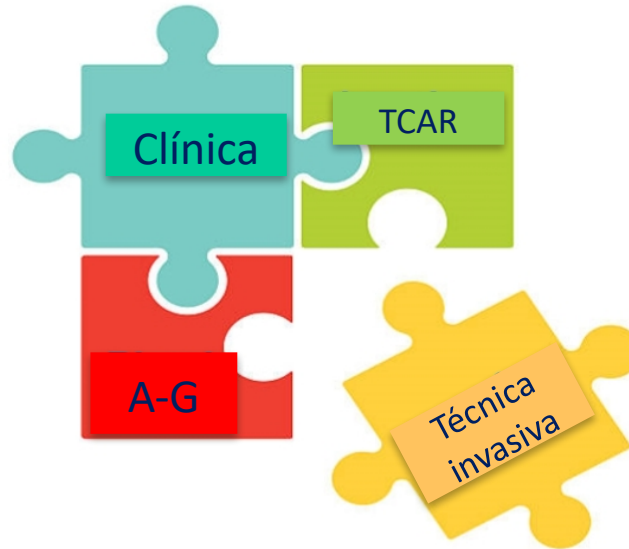
Es complejo y es importante que el médico se familiarice con las características clínicas más comunes: **diagnóstico multidisciplinar**

1. Clínica

Diversas presentaciones clínicas

2. Determinación de laboratorio

Sin embargo en muchos casos las VAA presentan características clínicas solapadas con otras entidades y el diagnóstico preciso es imposible



3. Técnicas de imagen TCAR, RM, PET-TAC

Evaluar el órgano afectado.
Identificar el sitio potencial de la biopsia

La biopsia pulmonar quirúrgica es un procedimiento invasivo al que muchos pacientes no pueden someterse

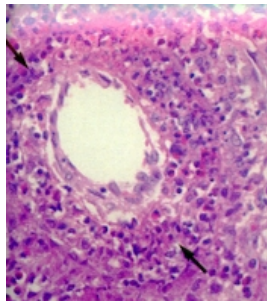
Vasculitis: que biopsiar

Piel	Accesible y fácil , pero usualmente es inespecifica
Tracto respirat. superior	Fácil, sensibilidad diagnóstica en GPA unicamente < 25%
Riñón	Moderadamente fácil, una sensibilidad en pacientes con afectación renal > 90% puede ayudar
Pulmón	Biopsia endobronquial – no ayuda BTBx – raramente proporciona un dx sensibilidad baja pero CBTB BTT – puede ser útil cuando hay nódulos, pero a veces el tejido necrótico no nos da información Biopsia quirúrgica – Buena, sensibilidad 80% pero tiene riesgo

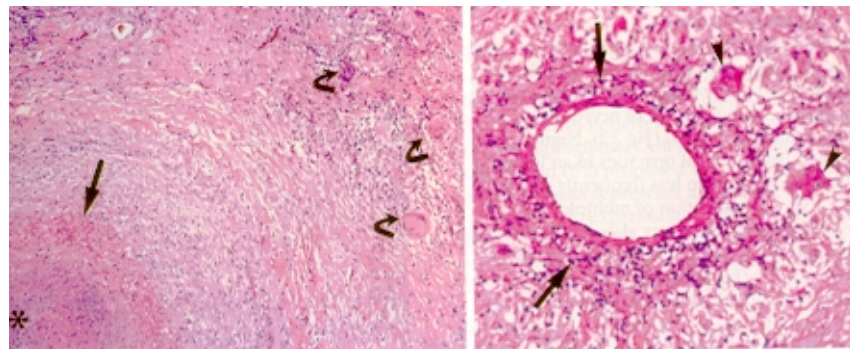
Presentación clínica y diagnóstico de las V. pulmonares AA

Vasculitis: Biopsias parecidas (diagnóstico diferencial)

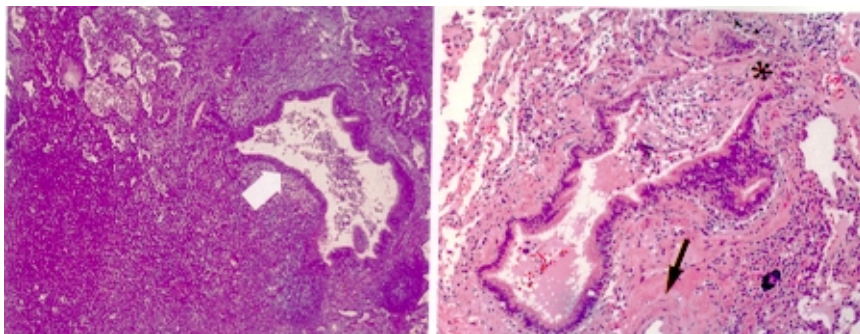
GEPA



Granulomatosis sarcoidea necrotizante



Granulomatosis broncocéntrica



Interpretar la biopsia
es un reto

CLASSIFICATION CRITERIA FOR **GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS****CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA**

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having granulomatosis with polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

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 $\geq 1 \times 10^9$ /liter	-4

Sum the scores for 10 items, if present. A score of ≥ 5 is needed for classification of **GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**.

Annals of Rheumatology 2022

CLASSIFICATION CRITERIA FOR **MICROSCOPIC POLYANGIITIS****CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA**

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having microscopic polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

CLINICAL CRITERIA

Nasal involvement: bloody discharge, ulcers, crusting, congestion, blockage or septal defect / perforation	-3
--	-----------

LABORATORY, IMAGING, AND BIOPSY CRITERIA

Positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) or antimyeloperoxidase (anti-MPO) antibodies ANCA positive	+6
Fibrosis or interstitial lung disease on chest imaging	+3
Pauci-immune glomerulonephritis on biopsy	+3
Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	-1
Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter	-4

Sum the scores for 6 items, if present. A score of ≥ 5 is needed for classification of **MICROSCOPIC POLYANGIITIS.**

Figure 1 2022 American College of Rheumatology /European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

Definición CCHCI 2012

Nombre : Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) (**Churg-Strauss**)

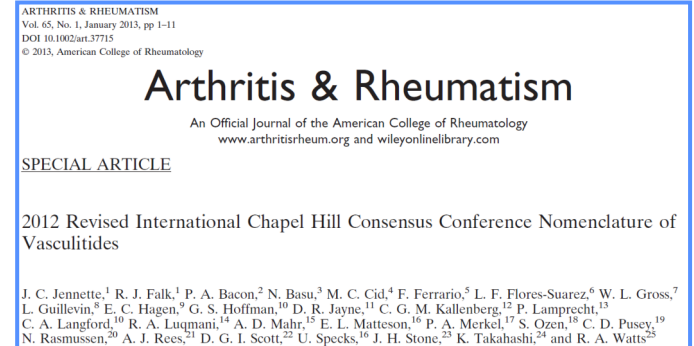
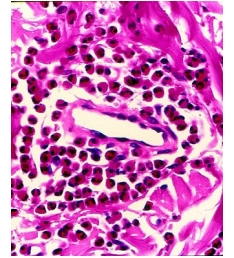
Definición :

Inflamación **granulomatosa necrotizante rica en eosinófilos**,
con frecuencia afecta el **tracto respiratorio**

Vasculitis necrotizante afecta predominantemente **vasos medianos y pequeños**

Se asocia con **asma y eosinofilia sangre**.

ANCA es más frecuente cuando la GNF está presente.



Jennette JC et al, *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11

Epidemiología e historia natural GEPA

Enfermedad muy rara

- Prevalencia 7.3 -17.8 / millón
- Incidencia 0.9-2.4/ millón (34.6 / millón en asmáticos)
- Predisposición genética : HLA-DRB4 [OR = 2.49]
- Edad media \approx 45-50 años ; Sexo ratio \sim 1

Historia natural : 3 fases , no siempre sucesivas

1. **Asma (100%)**, rinitis alérgica (75%), sinusitis crónica
2. **Eosinofilia tisular y en sangre**
3. **Vasculitis sistémica**

Tiempo desde el asma : > 3 años

Nguyen et Guillevin, Seminars RCCM 2018;39:471

Vaglio A, Arthritis Rheum 2007;56:2159

Lanham, Medicine 1984; 63:65-81

Mahr A et al, Arthritis Rheum 2004;51:92-9

Sada KE et al, Mod Rheumatol 2014;24:640-4

Watts RA et al, Ann Rheum Dis 2001;60:1156-7

Gonzalez-Gay MA et al, Arthritis Rheum 2003;49:388-93

Hallazgos de laboratorio

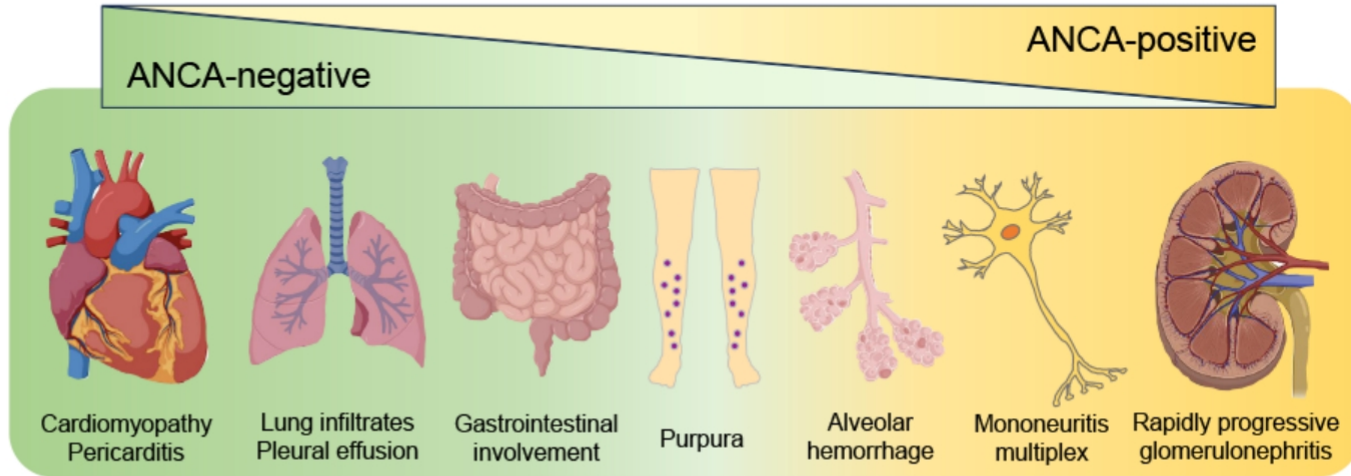
Eosinofilia en sangre periférica $> 1500 \text{ cel/mm}^3$, es **clave** para el diagnóstico
BAL eosinofilia $> 25\%$ es frecuente

Niveles de **IgE elevados** hasta en un 75% con una media de 1000 mg/L

Los **ANCA**s son detectados en **30-40%** de casos
Son típicamente **MPO pANAC**

Un estudio asociación extenso del **genoma** reportó que GEPA con ANCA +
y GEPA con ANCA - , son **sd genéticamente diferentes**

Manifestaciones clínicas diferentes en GEPA ANCA + o ANCA-

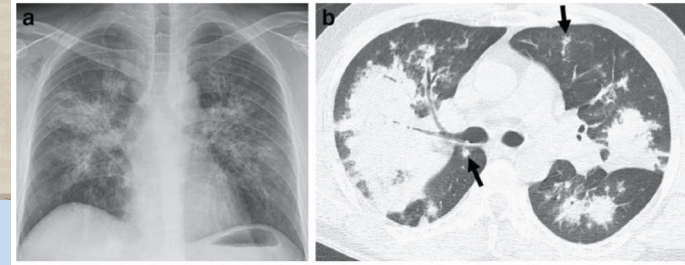
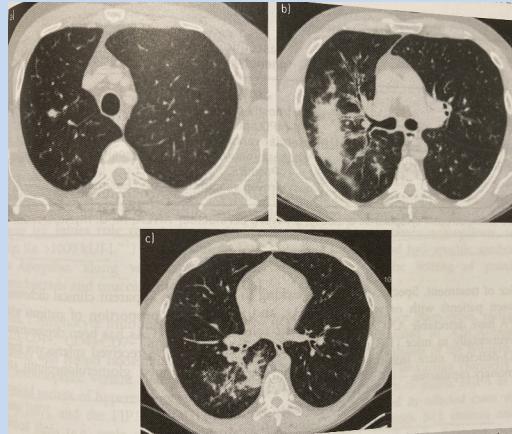


Neuropatía periférica es la 2 manifestación extrapulmonar más común (75%), principalmente **M múltiple**
Purpura palpable 40-75%
Manifestaciones renales menos frecuentes y severas pero puede ocurrir en forma de GNF

GNF y neuropatía ocurre más frecuentemente en **GEPA ANCA +**
Los infiltrados pulmonares y cardiomiopatía son más frecuentes en pacientes con **ANCA -**

Características TCAR imagen

Afectación de espacio aéreo corresponde a neumonía eosinófila (opacidades mal definidas, **GGO predomina en periferia** y el LS puede ser migratorio como en la NEC)



Afectación vías aéreas: nódulos centrolobulares y opacidades en árbol en brote (bronquiolitis eosinófila)

CLASSIFICATION CRITERIA FOR **EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS****CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA**

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having eosinophilic granulomatosis with polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

CLINICAL CRITERIA

Obstructive airway disease	+3
Nasal polyps	+3
Mononeuritis multiplex	+1

LABORATORY AND BIOPSY CRITERIA

Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter	+5
Extravascular eosinophilic-predominant inflammation on biopsy	+2
Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	-3
Hematuria	-1

Sum the scores for 7 items, if present. A score of ≥ 6 is needed for classification of EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS.

Figure 1 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.



INDICE

Vasculitis y enfermedad pulmonar

XII
CONGRESO
DE LA AADEA

PALACIO DE
CONGRESO
“CASA COLÓN”
HUELVA

21 - 23 DE FEBRERO DE 2024



3. Manejo terapéutico

Tratamiento GPA y PAM

Recommendation

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

Hellmich B, et al. *Ann Rheum Dis* 2023;0:1–18. doi:10.1136/ard-2022-223764

El objetivo del tratamiento es lograr una **remisión duradera** y consiste en:

- ✓ Una fase de **inducción de la remisión inicial** : poner en remisión a los pacientes con enfermedad activa
- ✓ Una **fase de mantenimiento** destinada a **prolongar la remisión y prevenir la recaída**.

Remisión completa : ausencia de enfermedad activa (ausencia de manifestaciones clínicas 2 a vasculitis activa)

Recidiva:recurrencia de síntomas o signos de vasculitis activa después de lograr la remisión

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

- Valorar el **estado de actividad** de la enfermedad

Hellmich B, et al. Ann Rheum Dis 2023;0:1–18. doi:10.1136

Recommendation

Table 1 EULAR consensus definitions for disease activity states in AAV

Activity state	EULAR consensus definition
Active disease	Presence of typical signs, symptoms or other features (such as glomerulonephritis or pulmonary nodules) of active AAV
Remission	Absence of typical signs, symptoms, or other features of active AAV with or without immunosuppressive therapy
Sustained remission	Absence of typical signs, symptoms, or other features of active AAV over a defined time period with or without immunosuppressive therapy
Response	≥50% reduction of disease activity score and absence of new manifestations
Relapse	Recurrence of active AAV after a period of remission
Refractory	Unchanged or increased signs, symptoms or other features of active AAV after a period of standard induction therapy. Damage, infections, side effects of treatment or comorbidities as potential causes of the persistent or worsened disease manifestations need to be ruled out.

AAV, antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.

- Valorar la **severidad o gravedad de la enfermedad**

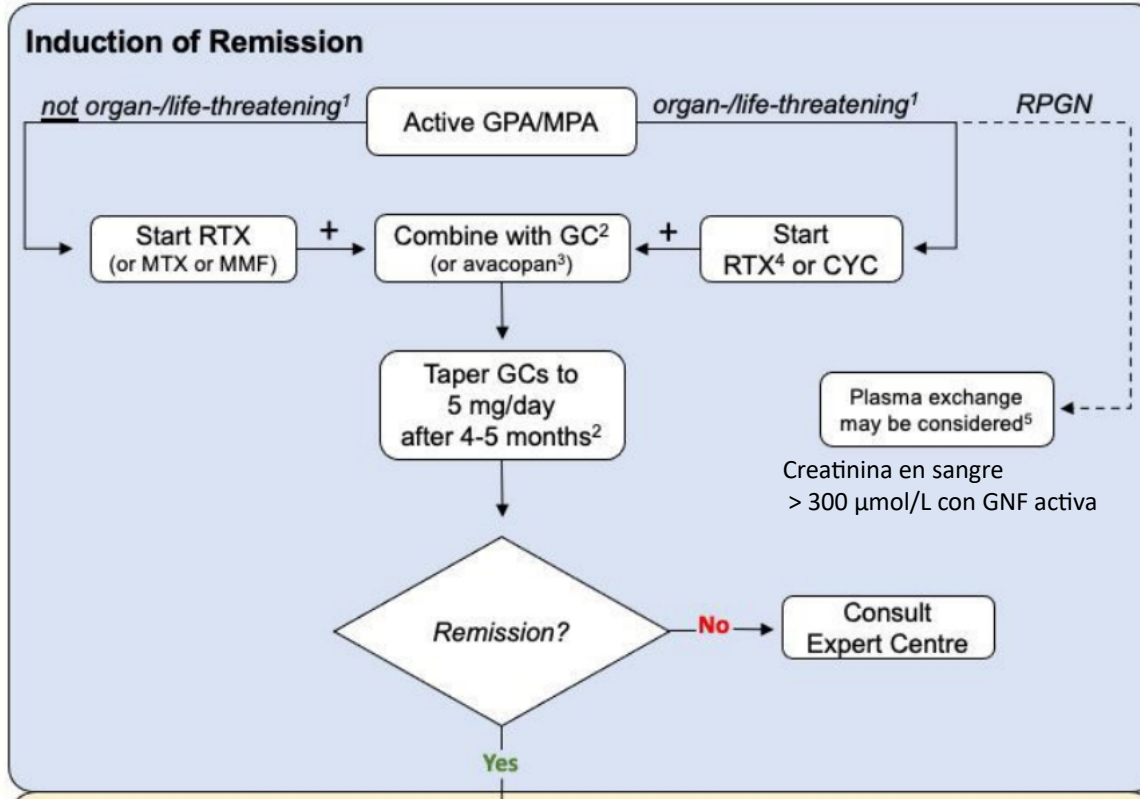
Table 2 Examples of organ/life-threatening and not organ/life-threatening manifestations in patients with AAV

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.

En 2016 recomendaciones para el manejo de VAA: **distinguir pacientes con o sin enfermedad amenazante vida o de un órgano** en vez de adaptar la terminología de severa/no severa

Inducción de remisión GPA/PAM amenazante para la vida



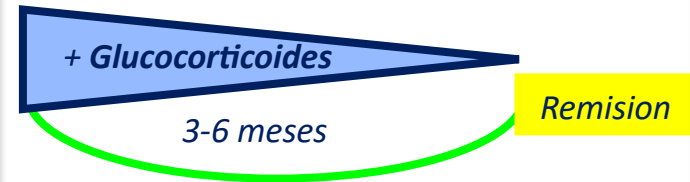
Recommendation

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

CICLOFOSFAMIDA

IV (pulsos): 15 mg /kg
D1,15,29 luego 3 Semanas 3-6 m
Oral (continua): 2 mg /kg/d

RITUXIMAB
375 mg/m²/semanal 4 semanas
(\oplus 1 g : D1 y D15)



Avacopan 30 mg/12 horas puede ser considerado como parte de estrategia para reducir exposición a corticoides, Inhibidor receptor C5a (Estudio ADVOCATE)

Tratamiento **GPA/PAM ACTIVA** **amenzante** para la vida/organo

Terapia de inducción de remisión

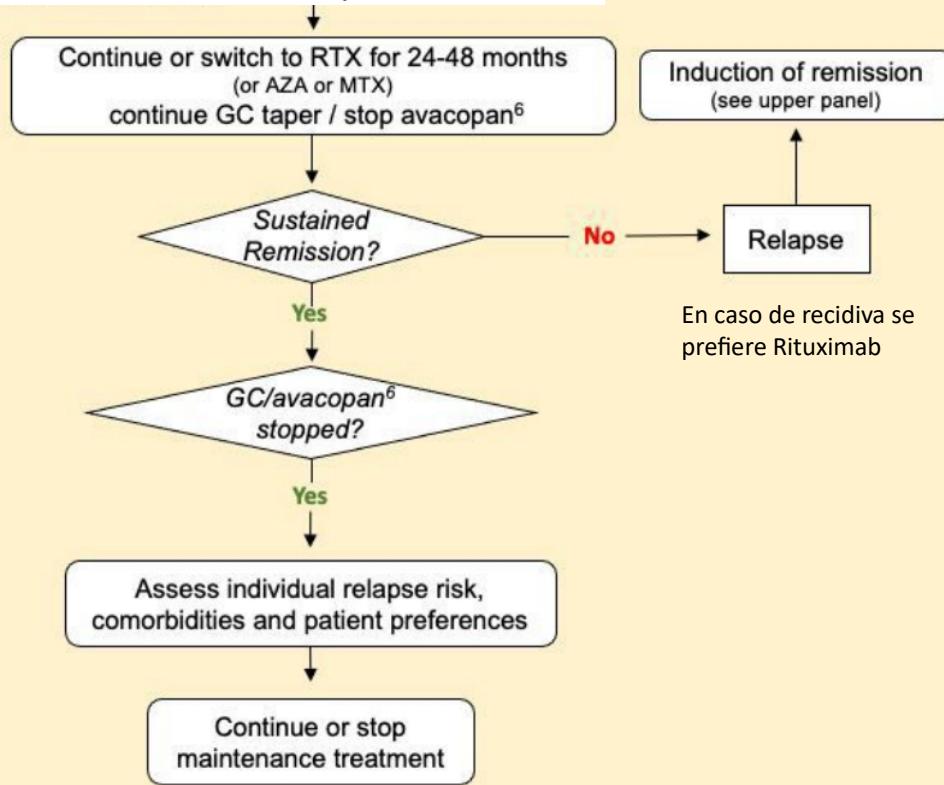
Varios estudios demostraron que los **regímenes de dosis reducidas de GCS** **NO** son inferiores a los **regímenes estándar** más intensos utilizados anteriormente y, por lo tanto, tienen una menor exposición acumulativa a los GCS.

El uso de **Avacopan** (30 mg cada 12 horas), inhibidor del receptor C5a, como una estrategia para reducir la exposición a GCS, al menos para algunos pacientes seleccionados.

(estudio ADVOCATE)

: Ross C, Makhzoum JP, Pagnoux C. Actualizaciones en vasculitis asociada a ANCA. Eur J Rheumatol. 2022;9(3):153-166.

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



Mantenimiento de la remisión GPA/PAM

RITUXIMAB 500 mg cada 6 meses

Azatioprina 2 mg/kg/d

Metotrexate 0,3 mg /kg/semanal

Leflunomida 20 mg/d

Micofenolato mofetil 2g/d



Tratamiento **GPA/PAM ACTIVA amenazante** para la vida/organo

Terapia de mantenimiento de remisión

Varios ensayos y estudios han demostrado la **superioridad del RTX** sobre la AZA o MTX como terapia de mantenimiento durante 24-48 meses.

El RTX fue utilizado iv. a dosis de 500 mg cada 6 meses (esquema registrado por la FDA y la EMA)

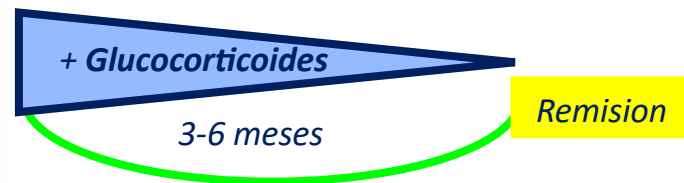
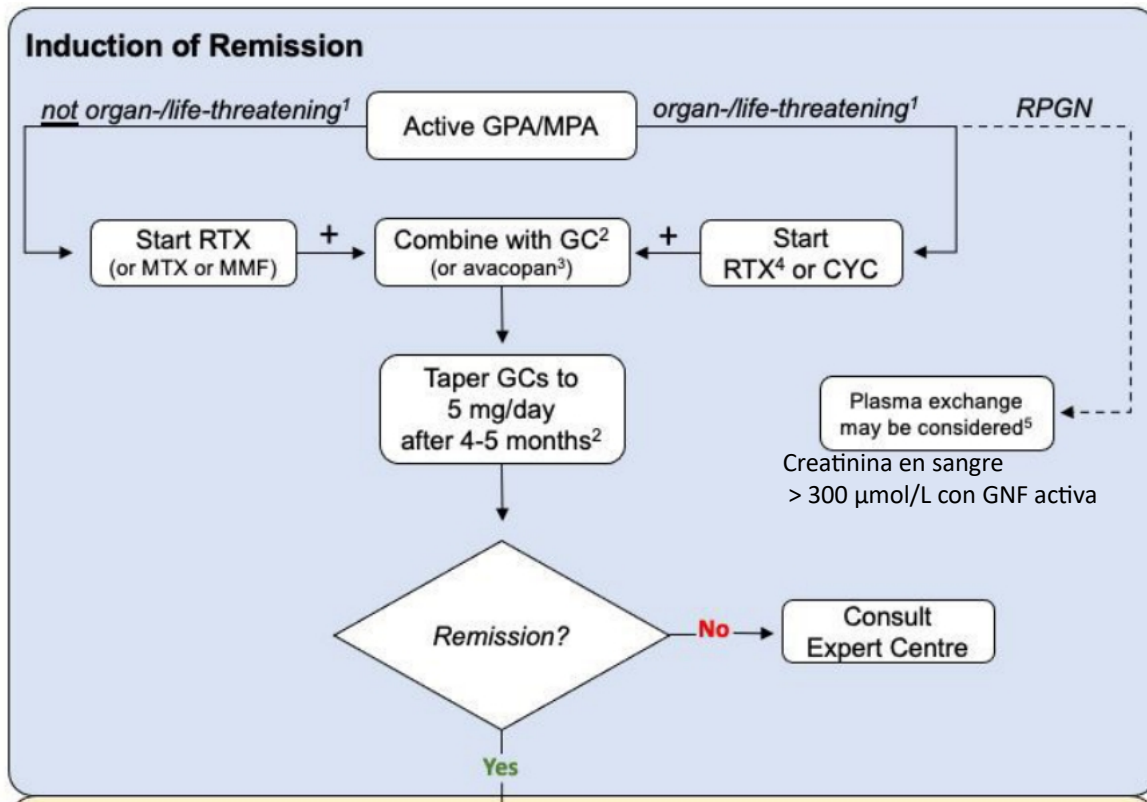
RTX se asocia a menos recidivas que con la AZA y/o MTX

Inducción de remisión GPA/PAM

NO amenazante para la vida

Recommendation

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



Avacopan 30 mg/12 horas puede ser considerado como parte de estrategia para reducir exposición a corticoides, Inhibidor receptor C5a (Estudio ADVOCATE)

Tratamiento **GPA/PAM ACTIVA NO amenazante** para la vida/órgano

Terapia de inducción de remisión

EULAR : Comenzar RXT +GCS
alternativas

ACR/VF 2021:

1) MTX + GCS 2) RXT o CYC + GCS 3) AZA o MMF + GCS pueden ser considerados.

Terapia de inducción de remisión

Recommendation

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

o **MTX** o **MMF** pueden ser

Arthritis & Rheumatology
Vol. 72, No. 8, August 2021, pp 1366-1383
DOI: 10.1093/rheumatology/kfab072
© 2021, American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
OF RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology. Inspiring Hope.

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

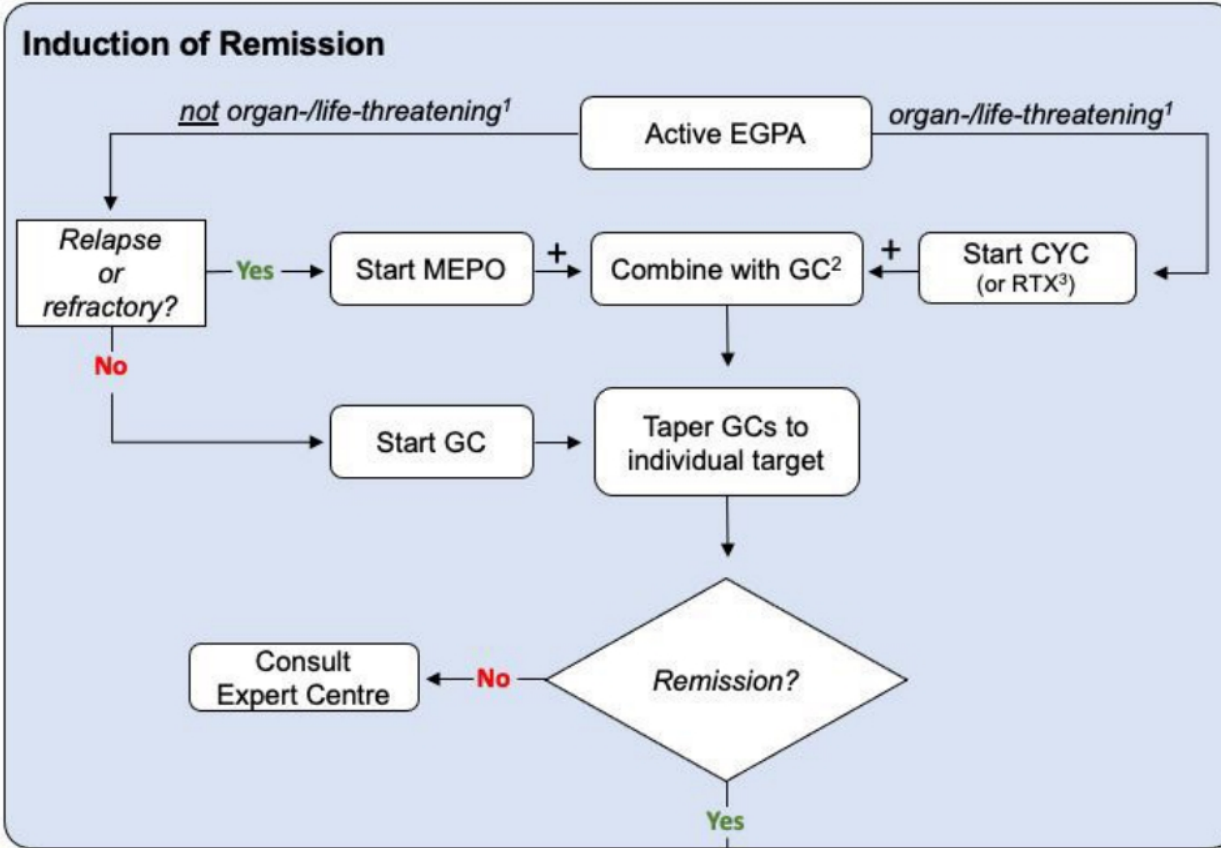
Sharon A. Chung,¹ Carol A. Langford,² Mehrdad Maz,³ Andy Abiri,⁴ Mark Gorelik,⁵ Gordon Guyatt,⁶ Amy M. Archer,⁷ Dayi L. Coiro,⁸ Kobby A. Fuhl,⁹ Peter C. Grayson,¹⁰ Maria F. Isarra,¹¹ Lisa F. Jimeno,¹² Susan Kim,¹³ Peter A. Merkel,¹⁴ Rennie L. Rhee,¹⁵ Philip Seo,¹⁶ John H. Stone,¹⁷ Sangeeta Sule,¹⁸ Robert P. Sundeel,¹⁹ Omar I. Vitobaldi,²⁰ Ann Warner,²¹ Kevin Byram,²² Anisha B. Dua,²³ Nedaa Husainat,²⁴ Karen E. James,²⁵ Mohamad A. Kalot,²⁶ Yih Chang Lin,²⁷ Jason M. Springer,²⁸ Marat Turgunbaev,²⁹ Alexandra Villa-Forte,³⁰ Amy S. Turner,³¹ and Reem A. Mustafa³²

Continuar con los mismos fármacos con los que se alcanzó la remisión. Si fue con CYC pasar a RTX,MTX,AZA

Inducción de remisión **GEPA**

Amenazante para la vida

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



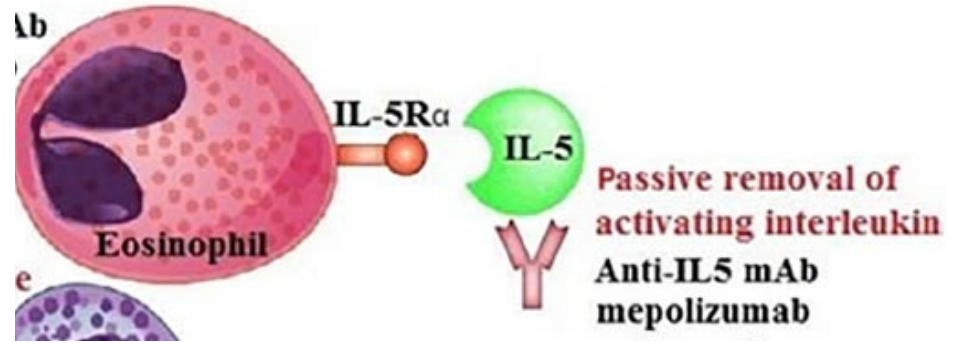
Evaluar el pronóstico al diagnóstico se usa **FFS** (puntuación 5 factores): edad > 65 a, afectación cardiaca, G-I, afectación renal severa, y falta de síntomas ORL **FFS≥1** aconseja asociar **GC+ CYC 6 infusiones iv (D0,15,30, cada 3 semanas)**
También afectación mononeuritis, HAD..)
RTX alternativa

FFS=0 no amenazante para la vida comenzar **GC**
individualizar la duración

Mepolizumab en GEPA

La IL5 regula la proliferación del eosinófilo, maduración y diferenciación

Tan DT et al, J Asthma Allergy 2016;9:71-81



AC monoclonal anti- IL5 (MEPOLIZUMAB)

previene la interacción de la IL5 con su receptor en la superficie del eosinófilo, y neutraliza a la IL5
Los pacientes con GEPA tienen elevados los niveles de IL5

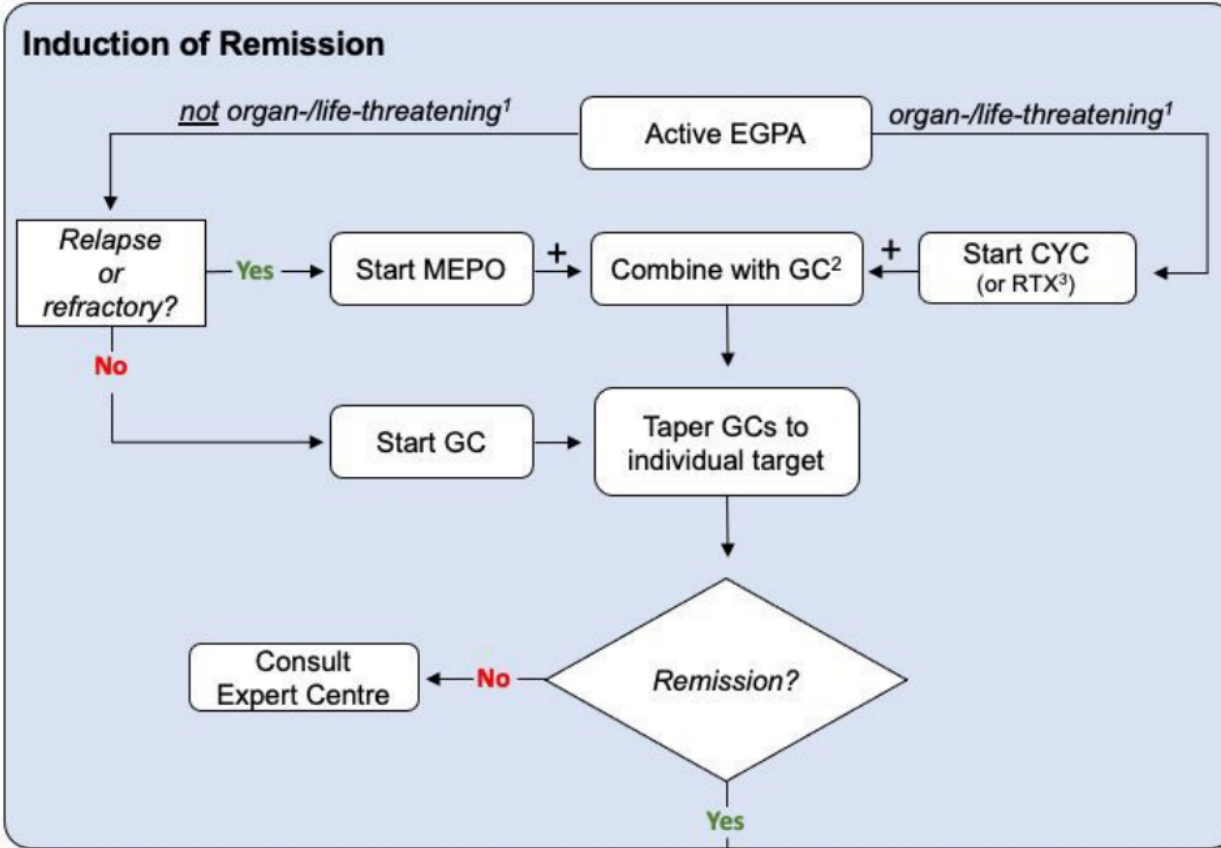
MEPOLIZUMAB produce una reducción absoluta de eosinófilos con mejoría clínica y:

- proporciona una remisión sostenida
- reducción del uso de corticoides
- reducción de la tasa de recaídas

Inducción de remisión **GEPA**

No amenazante para la vida

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



FFS=0 no amenazante para la vida comenzar **GC** individualizar la duración

Mepolizumab inducir remisión en pacientes con **recidiva o refractario** sin síntomas amenazante para la vida

La **AZA, MTX, RTX** puede ser considerado si no se tolera MEPO

Tratamiento **GEPA ACTIVA NO amenazante** para la vida/órgano

Terapia de inducción de remisión

Recommendation

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

Arthritis & Rheumatology
Vol. 73, No. 8, August 2021, pp 1366-1383
DOI 10.1002/art.41773
© 2021, American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

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

MMF + GCS, RXT +GCS

Terapia en la recidiva o enfermedad refractaria

EULAR Y ACR

MEPOLIZUMAB 300 mg cada 4 s. sc

Terapia de mantenimiento de remisión

MMF O AZA O MEPOLIZUMAB O RXT

INDICE

Vasculitis y enfermedad pulmonar

XII
CONGRESO
DE LA AADEA

PALACIO DE
CONGRESO
"CASA COLÓN"
HUELVA

21 - 23 DE FEBRERO DE 2024



4. Conclusiones

Conclusiones

1. Las **Vasculitis Sistémicas** pueden **afectar al pulmón**, pero las **más frecuentes son las VAA**
2. La **presentación clínica es heterogenea**
3. Un **diagnóstico preciso** es un **reto**
4. La clave del diagnóstico esta en un **enfoque multidisciplinar** y una **sospecha clínica**
5. El **tratamiento viene determinado por la gravedad** de la presentación y se **basa en el uso de inmunosupresores (RTX/CFM) + GC** y en la GEPA como tratamiento novedoso disponemos de mepolizumab
6. Sin tratamiento la vasculitis pulmonar es casi fatal, de ahí la **importancia de hacer un diagnóstico y un tratamiento precoz**

GRACIAS

