



SINDROMES DE VASCULITIS

Vasculitis Sistémicas Primarias y Secundarias

Dr. Ernesto Cairoli,

Clínica Médica “C”, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas,
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR.

Marzo de 2010

<http://vasculitis.med.jhu.edu/>

<http://www.vascularite.com/>

AUTOINMUNES SISTEMICAS

La función inmunitaria alterada:

- A) INMUNODEFICIENCIA**
- B) ENFERMEDAD POR HIPERSENSIBILIDAD**
- C) ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA**

Las ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS:

Patogenia con factores hereditarios, hormonales, infecciosos, ambientales y autoinmunes.

Afección anatómica y/o funcional de órganos y sistemas:

a) ORGANO ESPECÍFICA o

b) NO ORGANO ESPECIFICA o SISTEMICA

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ORGANO ESPECIFICAS

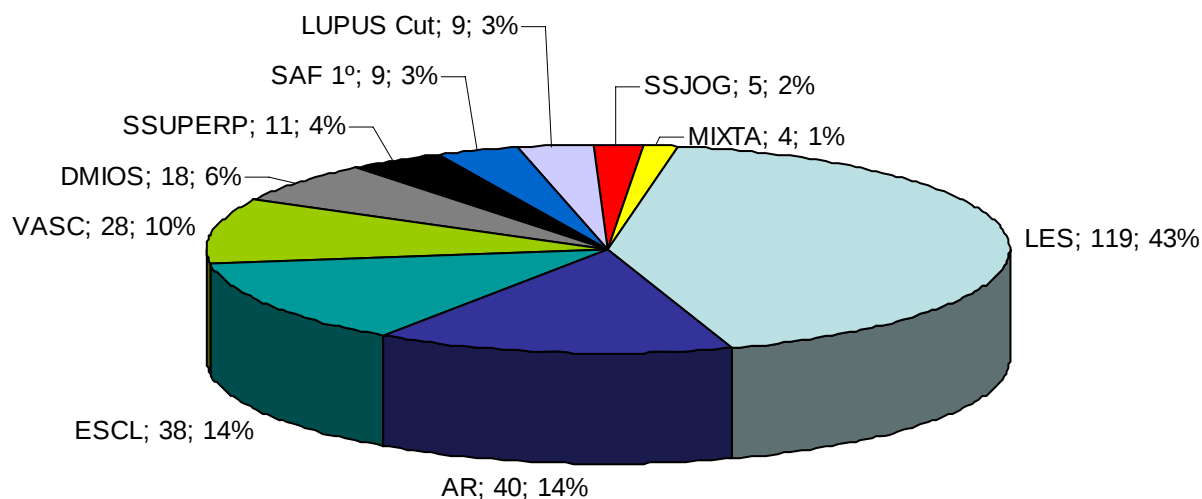
ENFERMEDADES AUTOINMUNES NO ORGANO ESPECIFICAS o SISTEMICAS

- Hipertiroidismo (Graves Basedow)
- Hipotiroidismo (Tiroiditis de Hashimoto)
- Diabetes Mellitus tipo 1
- Diabetes Mellitus tipo 2
- Síndrome poliglandular autoinmune
- Pénfigo vulgar
- Pénfigo foliáceo
- Alopecia autoinmune
- Vitiligo
- Anemia hemolítica autoinmune
- Púrpura trombocitopénico autoinmune
- Anemia perniciosa de A.Biermer
- Miastenia Gravis
- Esclerosis Múltiple (o en placa)
- Síndrome de Guillain-Barré
- Síndrome de Goodpasture
- Escleritis, Uveitis autoinmunes

- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome Antifosfolípido
- Esclerosis sistémica (esclerodermia)
- Síndrome de Sjögren
- Dermatomiositis
- Polimiositis
- Enf. Mixta Tejido Conectivo (Sind Sharp)
- Síndrome superposición (Sind Overlap)
- Síndromes Indiferenciados
- Artritis reumatoide
- Artritis reumatoide juvenil
- Artritis crónica juvenil (Enf. Still del Adulto)
- Vasculitis sistémicas primarias:
 - pequeño vaso
 - mediano vaso
 - grandes vasos

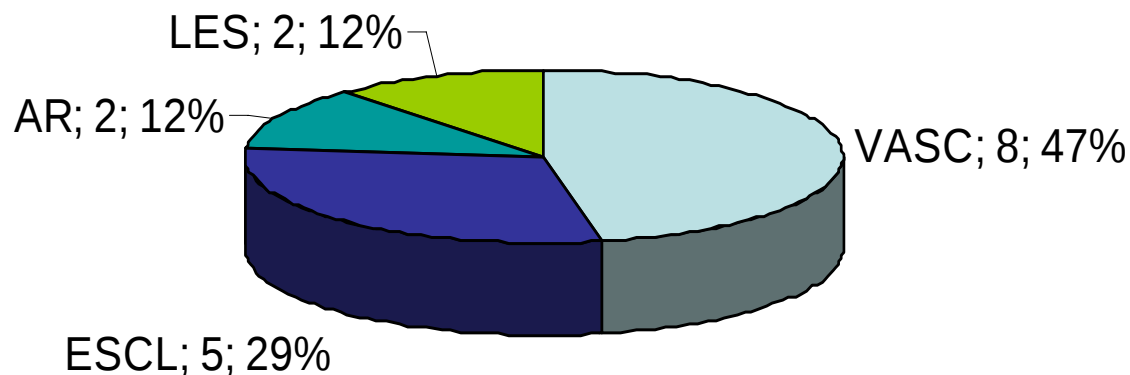
AUTOINMUNES SISTEMICAS

**Pacientes asistidos entre enero de 2006 y noviembre de 2009
(total 331 pacientes; 39 en estudio)**



AUTOINMUNES SISTEMICAS

Fallecidos enero 2006 noviembre 2009 (total 17)



VASCULITIS SISTEMICAS

DEFINICION y CLASIFICACION

DEFINICION de VASCULITIS

**PROCESO CLINICO-ANATOMOPATOLOGICO CARACTERIZADO
POR EL INFILTRADO INFLAMATORIO DE LA PARED VASCULAR
(arterial y/o venosa)**

Los criterios de CLASIFICACION NO SON CRITERIOS DIAGNOSTICOS.

EL DIAGNOSTICO DE VASCULITIS:

CLINICO - ANATOMOPATOLOGICO

CLASIFICACION de VASCULITIS

POR SU PRESENTACION CLINICA:

SINDROME DE VASCULITIS

a) LOCALIZADAS:

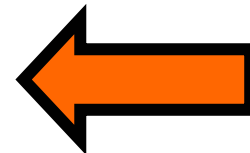
- ocular, vestibular, coclear, renal, cerebral.
- formas localizadas de una vasculitis sistémica

b) SISTEMICAS:

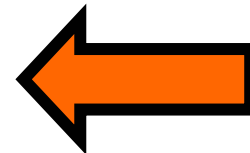
1) PRIMARIAS o IDIOPATICAS

2) SECUNDARIAS:

- colagenopatías
- infecciones
- neoplasias
- fármacos



Mejor
conocidas



Mas
frecuentes

CLASIFICACION de VASCULITIS

POR SU PATOGENIA:

ETIOLOGIA:

- SISTEMICAS PRIMARIAS**
- SISTEMICAS SECUNDARIAS:**
 - colagenopatías, neoplasias, infecciones, fármacos**

ANATOMIA PATOLOGICA:

- GRANULOMATOSA (células gigantes, formación de granulomas)**
- NECROTISANTE (necrosis fibrinoide)**
- LEUCOCITOCLASTICA (“fragmentos” de neutrofilos en la pared vasc.)**

POR SU INMUNOPATOGENIA:

- ANCA POSITIVAS**
- ANCA NEGATIVAS**

CONSENSO CHAPEL HILL (1994)

CALIBRE DEL VASO AFECTADO

VASCULITIS DE GRANDES VASOS

- Arteritis de la temporal o de Horton
- Arteritis de Takayasu

VASCULITIS DE MEDIANOS VASOS

- Poliarteritis nodosa (PAN)
- Enfermedad de Kawasaki

VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS

-Granulomatosis de Wegener	ANCA+
-Síndrome de Churg-Strauss	
-Poliangeitis Microscópica (PAM)	
-Purpura de Schönlein-Henoch	ANCA-
-Crioglobulinemia	
-Vasculitis leucocitoclastica	

VASCULITIS “OLVIDADA” en CHAPEL HILL: ENFERMEDAD de BEHÇET

CLASIFICACION de VASCULITIS

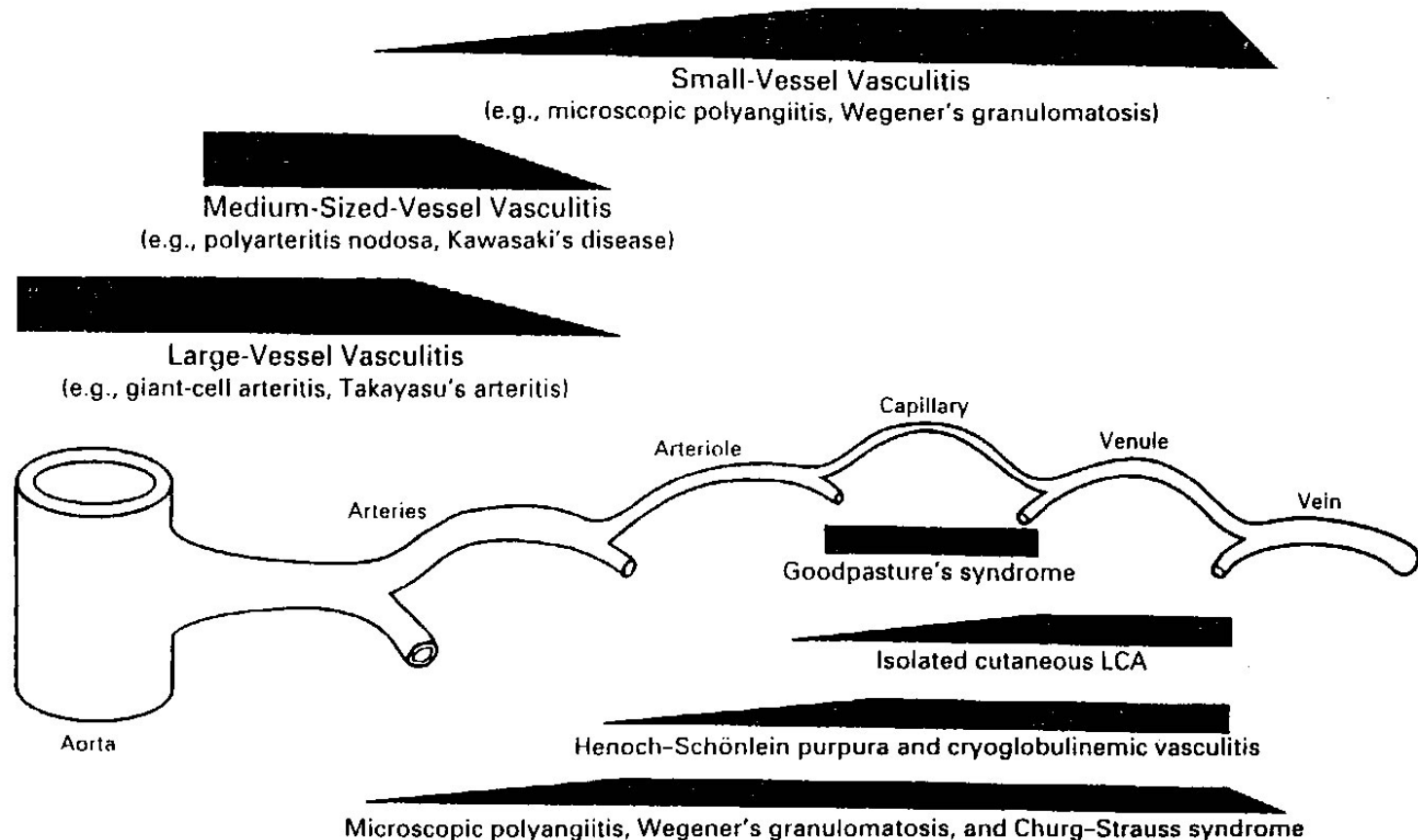


Figure 1. Preferred Sites of Vascular Involvement by Selected Vasculitides.

The widths of the trapezoids indicate the frequencies of involvement of various portions of the vasculature. LCA denotes leukocytoclastic angiitis.

VASCULITIS SISTEMICAS

CLINICA y DIAGNOSTICO

CONCEPTO CLINICO de VASCULITIS

ENFERMEDAD INFLAMATORIA CON AFECTACION MULTISISTEMICA

**SITIOS AFECTADOS ESTAN DIRECTAMENTE RELACIONADOS
CON UN VASO (arteria y/o vena).**

MANIFESTACIONES CLINICAS

VASCULITIS LOCALIZADA:

- MANIFESTACIONES LIMITADA ORGANO BLANCO**

VASCULITIS SISTEMICA:

- REACCION INFLAMATORIA SISTEMICA**

- ALTERACION DE LA PARED VASCULAR:**

- ANEURISMA**
- ROTURA**

- POR ISQUEMIA / TROMBOSIS DEL VASO AFECTADO**

ESCENARIO CLINICO

SINTOMAS GENERALES: fiebre, repercusión general.

PIEL: púrpura palpable, urticaria, úlceras nódulos s/c.

MUCOSAS: úlceras oro-genitales, epistaxis.

AUDITIVO: sordera neurosensorial

OCULAR: escleritis, uveitis, keratitis, proptosis, ceguera.

OSTEOARTICULAR: artralgias, mialgias.

NEUROLOGICO: mononeuropatía múltiple, polineuropatía, ACV.

RESPIRATORIO: sinusitis, hemoptisis, infiltrado y/o cavitación pulmonar.

RENAL: glomerulonefritis, Ins.Rap.Progresiva, HTA.

ABDOMEN: dolor, sangrado digestivo, perforación.

Nódulo subcutáneo en Schurg Strauss



**Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina**

Púrpura petequeial en paciente con Schönlein Henoch



Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina

Úlcera y petequias en paciente con PAM



Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina

DISPARADORES y PERPETUADORES

Aplica mayoritariamente a vasculitis secundarias

INFECCIONES:

VHB, VHC, VIH, Parvo-B19, meningococo, estreptococo.

FARMACOS:

alopurinol, DFH, AINE, ATB, vacunas influenza, neumococo y VHB.

AUTOINMUNES e INFLAMATORIAS:

AR, LES, SSjögren, Crohn, colitis ulcerativa.

TUMORES:

linfoproliferativas, mieloproliferativas, cancer de pulmon.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

LAS PSEUDOVASCULITIS

PATOLOGIA VASCULAR.

-aterosclerosis, amiloidosis, calcifilaxis, fibrodisplasia muscular.

INFECCIONES:

-sífilis, tuberculosis (miliar), sepsis, hepatitis crónica, borreliosis (Lyme).

HEMOPATIAS:

-anticardiolipina, PTT, sind. Urémico hemolítico, CID.

CARDIO-EMBOLIA:

- endocarditis infecciosa, mixoma auricular, embolia colestérica.

MISCELANEA:

- anfetaminas, cocaína, neoplasia, linfoma.

VASCULITIS SISTEMICAS

VALORACION PARACLINICA

ESTUDIOS PARACLINICOS

HEMOGRAMA: buscando anemia NN, trombocitosis, eosinofilia.

VES y pCR: marcadores de inflamación sistémica.

CREATININEMIA: en ANCA+ con IRRProgresiva.

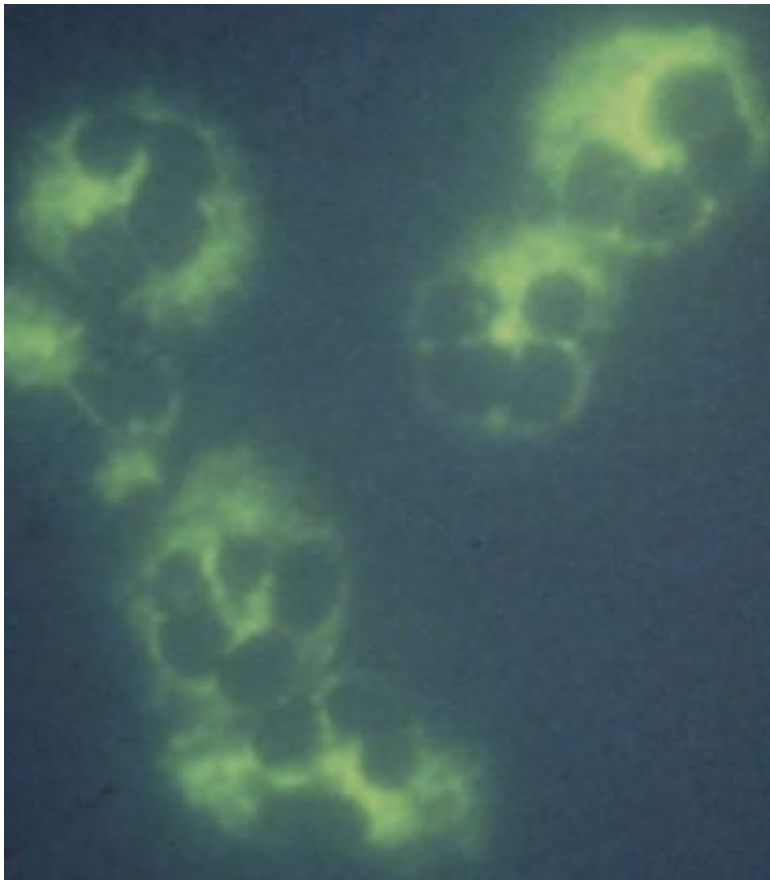
EXAMEN DE ORINA: microhematuria, proteinuria en casos de daño renal.

RADIOGRAFIA SENOS FACIALES y TORAX: en ANCA+

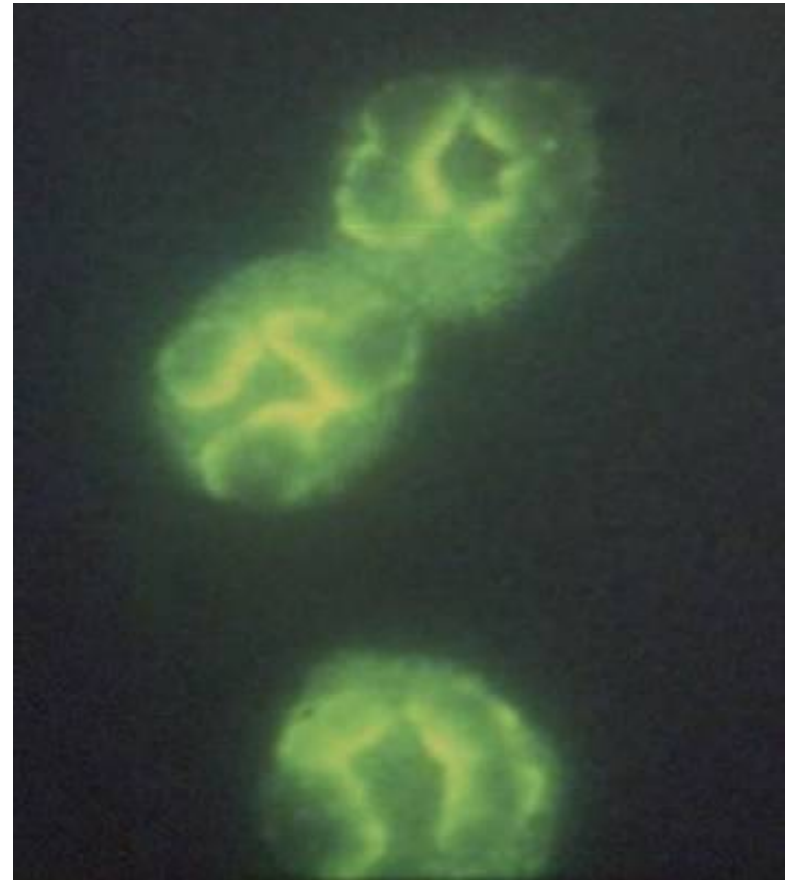
ANCA: estudio en pacientes seleccionados.

Ac. ANTI-CITOPLASMA DE NEUTROFILOS

PATRON INMUNOFLOURESCENCIA en ANCA:



cANCA



pANCA

Ac. ANTI-CITOPLASMA DE NEUTROFILOS

ANTIGENOS RECONOCIDOS por los ANCA en test ELISA:

**cANCA: -PROTEINASA-3: (PR-3) proteasa 29 kDa gránulos azurófilos
-el 90% cANCA reconocen la Peroxidasa-3**

pANCA: MIELOPEROXIDASA (MPO)

-otros Ag: catepsina G, lactoferrina, lisosima

**-solo tienen valor los pANCA CONTRA MIELOPEROXIDASA
para el DIAGNOSTICO DE VASCULITIS**

Ac. ANTI-CITOPLASMA DE NEUTROFILOS

ANCAs DE VALOR DIAGNOSTICO: SIMULTANEAMENTE CON DOS REQUISITOS:

1) TIENEN PERFIL cANCA o pANCA en INMUNOFLUORESCENCIA

2) SE CONFIRMA POR ELISA QUE SE DIRIGEN CONTRA:

-PROTEINASA-3 en los cANCA

-MIELOPEROXIDASA en los pANCA

DIANOSTICO ANATOMOPATOLOGICO

DOCUMENTACION CON BIOPSIA

-La BIOPSIA DEBE SER INTERPRETADA A LA LUZ de:

- 1) la clínica**
- 2) marcadores humorales**
- 3) estudios imagenológicos**

-Que tejidos u órganos deben ser biopsiados:

- los clínicamente afectados**
- los de acceso menos complejo**

-La “biopsia a ciegas”: escasa rentabilidad diagnostica, sensibilidad menor 25%

**-NO EXISTE NINGUNA LESIÓN
HISTOLÓGICA PATOGNOMÓNICA de vasculitis.**

DIANOSTICO ANATOMOPATOLOGICO

LAS EXCEPCIONES

- La biopsia negativa NO descarta el diagnóstico dado el carácter parcheado, segmentario, evolutivo de la vasculitis
- La positividad de ANCA NO EXIME DE REALIZAR LA BIOPSIA.
- Existen vasculitis en cuyo diagnostico definitivo podría prescindirse de realizar la biopsia:
 - Takayasu, Kawasaki,
 - VA-SNC,
 - Behçet, Buerger,
 - algunos casos de PAN.

VASCULITIS SISTEMICAS

TRATAMIENTO

DIRECTIVAS TERAPEUTICAS

PREGUNTAS QUE CONDUCEN EL TRATAMIENTO:

- 1) DESCARTO LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS?**
- 2) DESCARTO OTRAS ENFERMEDADES (neoplasias, autoinmunes)?**
- 3) ESTA LIMITADA A UN ORGANO o ES SISTEMICA?**
- 4) TIENE RIESGO VITAL, REQUIERE DE TRATAMIENTO AGRESIVO?**
- 5) SON DE UTILIDAD LOS INMUNODEPRESORES?**

DIRECTIVAS TERAPEUTICAS

(aplicable en vasculitis sistémicas primarias graves)

TRATAMIENTO: INDUCCION + MANTENIMIENTO

-INDUCCION DE LA REMISION (ATAQUE):

- Metilprednisolona + Prednisona v/o**
- Ciclofosfamida bolo mensual i/v**
- 2º línea: IGIV, plasmaféresis**

-TTO MANTENIMIENTO:

- Prednisona**
- Azatioprina**
- Metotrexate**
- Ciclosporina**
- Acido micofenolico**

REFRACTARIEDAD: TERAPIAS BIOLOGICAS (RITUXIMAB)

ESQUEMAS TERAPEUTICOS

Table XVIII. Anti-inflammatory, immunosuppressive and other systemic treatments of vasculitic diseases.

Takayasu arteritis	Glucocorticoid ¹
Temporal arteritis	Glucocorticoid ¹
Behçet's disease	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ² , chlorambucil, azathioprine, cyclosporine, colchicine, thalidomide ³
Polyarteritis nodosa	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ²
Kawasaki disease	Intravenous immunoglobulins
Bürger's disease	Smoking cessation, intravenous prostacyclin analogues
Wegener's granulomatosis	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ² , (azathioprine) ⁴ , (plasmapheresis) ⁵
Microscopic polyangiitis	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ² , (azathioprine) ⁴ , (plasmapheresis) ⁵
Churg-Strauss syndrome	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ² , (azathioprine) ⁴
Primary angiitis of the central nervous system	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ² or calcium channel blockers ⁶
Henoch-Schönlein purpura	NSAID ⁷ , glucocorticoid ⁸ , (cytotoxic drugs) ⁸
Leucocytoclastic vasculitis of the skin	NSAID ⁷ , dapsone, (glucocorticoid) ⁸ , (cytotoxic drugs) ⁸
Essential cryoglobulinaemic vasculitis	NSAID ⁷ , dapsone, (glucocorticoid) ⁸ , (cytotoxic drugs) ⁸ , (plasmapheresis) ⁵
Panniculitis	Elimination or treatment of the causative factor, anti-inflammatory drugs, cold wrappings, (glucocorticoid) ⁸ , (cytotoxic drugs) ⁸

VASCULITIS SISTEMICAS

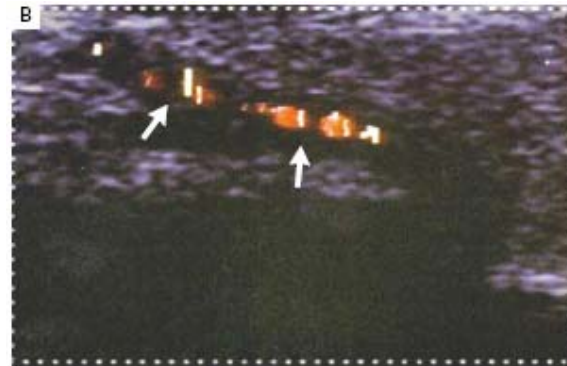
VASCULITIS SISTEMICAS PRIMARIAS de GRANDES VASOS

ARTERITIS DE LA TEMPORAL (Horton)

- incidencia 18 - 50 casos x 100.000 habitantes (población mayor de 50 años)
- mayores de 50 años, pico 70 – 80 años
- endurecimiento o ausencia del pulso temporal
- cefalea, dolor facial, hiperestesia cuero cabelludo, ceguera, claudicación mand.
- concomitancia (50% de casos) con POLIMIALGIA REUMATICA
- VES elevada
- biopsia de la temporal de al menos 3 cm, que puede ser reiterada
- mejoría con 40 – 60 mg prednisona en 1 – 3 días (valor diagnóstico)

ARTERITIS DE LA TEMPORAL (Horton)

ARTERITIS DE CELULAS GIGANTES (de la TEMPORAL o de HORTON)



Ecodoppler arteria temporal

VASCULITIS SISTEMICAS

VASCULITIS SISTEMICAS PRIMARIAS de MEDIANOS VASOS

POLIARTERITIS NODOSA (PAN)

-40 - 50 años.

-asociada a VHB y no asociada VHB

-incidencia tiende a descender asociada VHB y aumenta por VHC

-clínica:

-
- A diagram showing a list of clinical features of PAN on the left, with arrows pointing from three associated conditions on the right to specific items in the list. The conditions are: -MONONEUROPATIA MULTIPLE, -HTA, and -Insuficiencia Renal. Arrows point from -MONONEUROPATIA MULTIPLE to items 1, 2, 3, 4, and 5; from -HTA to item 6; and from -Insuficiencia Renal to item 7.
1. Pérdida de peso
 2. Arterioesclerosis
 3. Dolor o hipersensibilidad testicular
 4. Mialgias o debilidad muscular
 5. Neuropatía
 6. TA diastólica mayor de 90mmHg
 7. BUN o creatinina elevados
 8. Virus de la hepatitis B
 9. Anomalías arteriográficas
 10. Biopsia de una arteria de pequeño o mediano calibre que muestre infiltrado por PMN
- MONONEUROPATIA MULTIPLE
- HTA
- Insuficiencia Renal

POLIARTERITIS NODOSA (PAN)

Monoparesia



<http://vasculitis.med.jhu.edu>

Livedo reticularis



Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina

POLIARTERITIS NODOSA (PAN)

Aneurismas múltiples y áreas de infarto renal

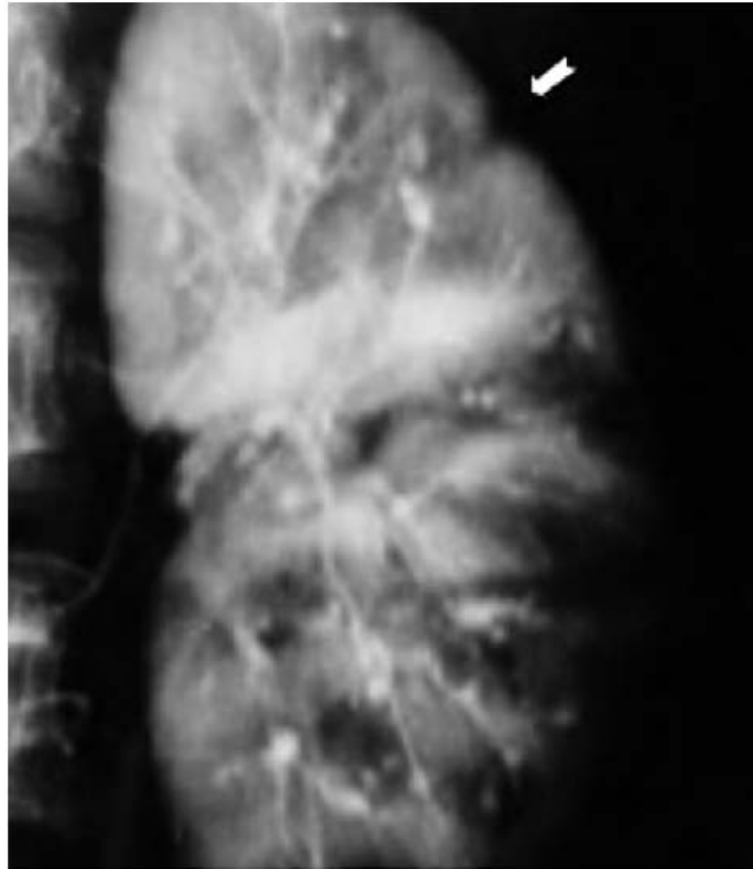


Fig. 2. Poliarteritis nodosa. Angiografía selectiva del riñón izquierdo en la que se observan múltiples aneurismas en las arterias segmentarias y arcuatas, con irregularidad de su luz y trombosis distales que producen múltiples infartos corticales (flecha).

VASCULITIS SISTEMICAS

**VASCULITIS SISTEMICAS PRIMARIAS de
PEQUEÑOS VASOS**

ANCA POSITIVAS

GRANULOMATOSIS de WEGENER

-prototipo de VASCULITIS ANCA POSITIVA

-característico positividad cANCA / PR3

-VASCULITIS NECROTIZANTE

-VASCULITIS GRANULOMATOSA

-TRIADA CLINICA:

-ALTERACION SINUSAL

-ALTERACION PULMONAR

-ALTERACION RENAL

GRANULOMATOSIS de WEGENER

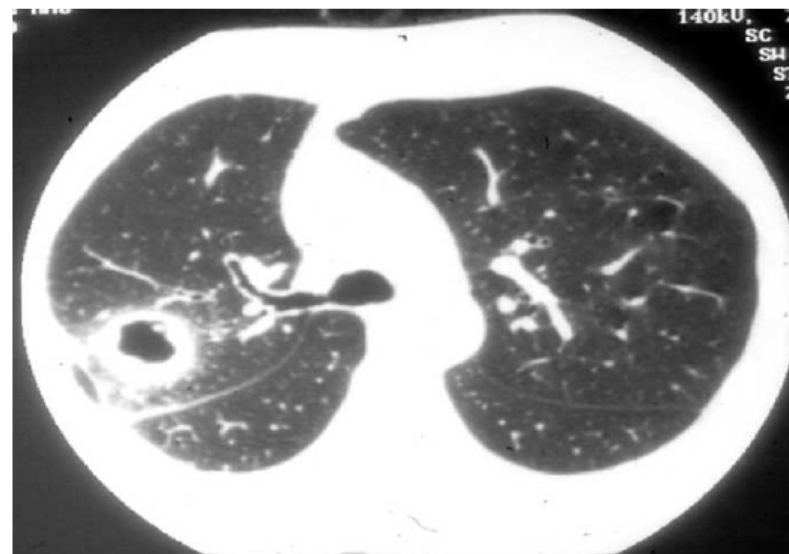
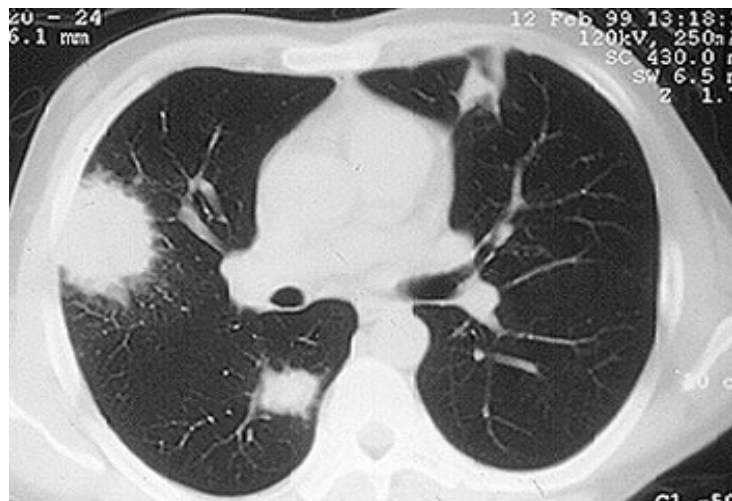
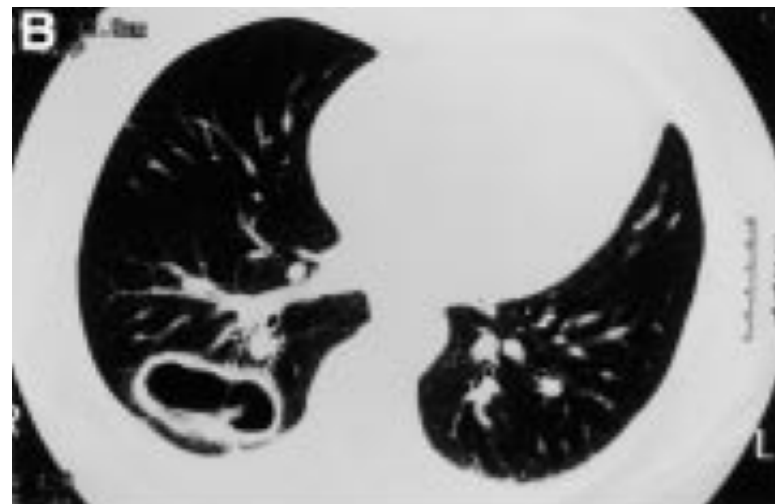
- incidencia 3 casos cada 100.000 habitantes
- Recaída es el principal problema clínica, bajo tto es de 50% a 5 años
- Predominio estacional (verano) orienta asociación infecciosa
- Portación nasal de *Estafilococo Aureus* incrementa las recaídas
- Clínica:
 - nariz, traquea, bronquios, pulmón
 - riñón: hematuria, insuficiencia renal
 - oído: sordera, otorrea
 - ojo: supuración conjuntival, escleritis, uveitis
 - piel: púrpura, nódulos subcutáneos
 - articulaciones pequeñas
 - sistema nervioso periférico

GRANULOMATOSIS de WEGENER

NODULO PULMONAR



CAVITACION



GRANULOMATOSIS de WEGENER

HEMORRAGIA ALVEOLAR
(disnea, anemia y hemoptisis)



Figure 7b - Hémorragie alvéolaire

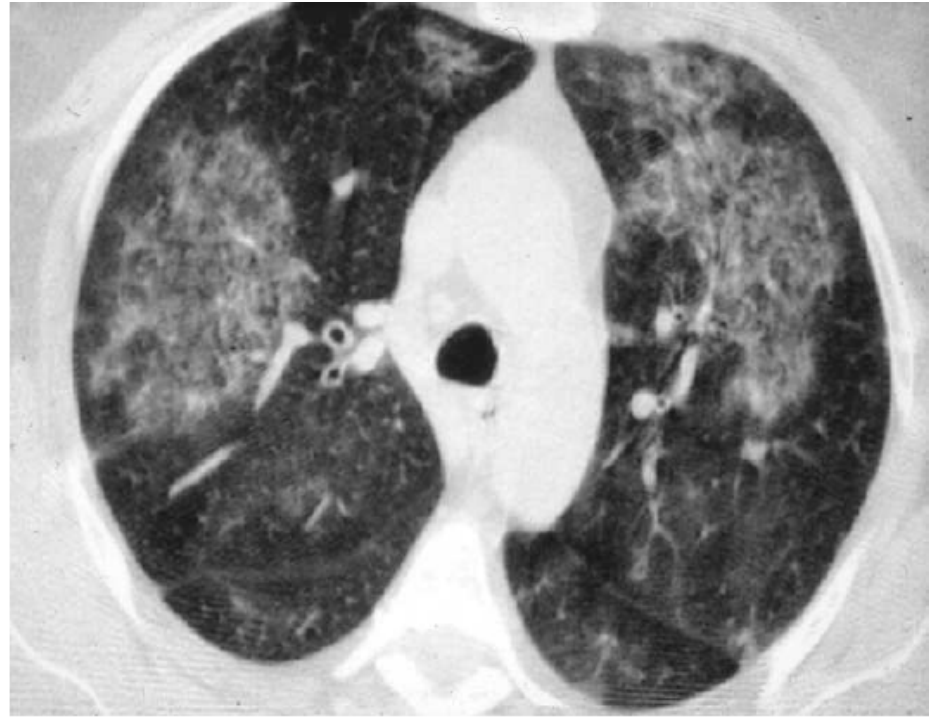


Figure 7a - Hémorragie alvéolaire (TDM)

VASCULITIS SISTEMICAS

**VASCULITIS SISTEMICAS PRIMARIAS de
PEQUEÑOS VASOS**

ANCA NEGATIVAS

CRIOGLOBULINEMIA

-Inmunoglobulinas que precipitan a 4°C y resuspenden a 37°C

-Tres tipos:

TIPO I: Ig MONOCLONAL (Macrog. Waldenstrom, MMúltiple, LLC)

**TIPO II: una Ig MONOCLONAL y otra POLICLONAL
(tienen actividad FACTOR REUMATOIDEO)**

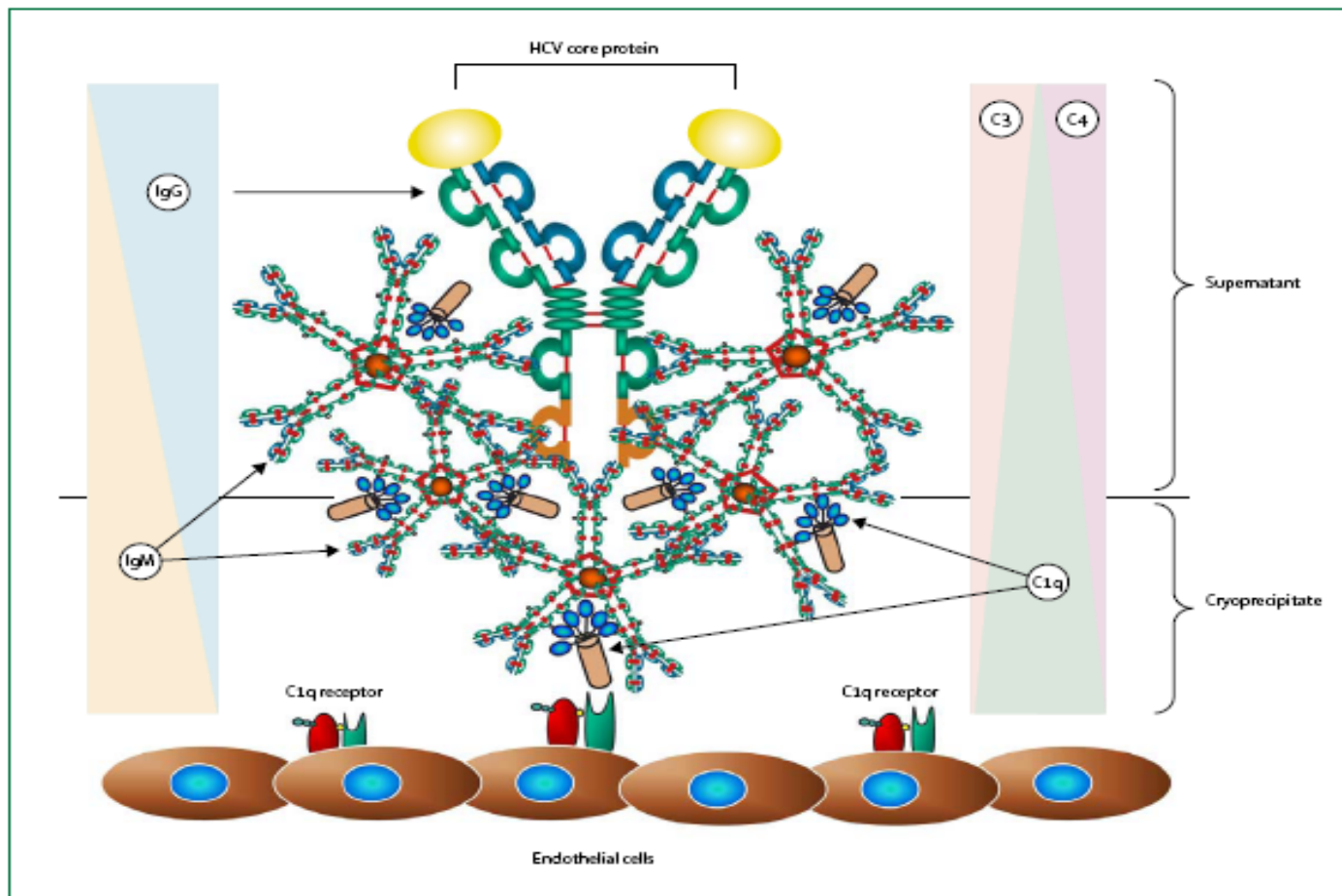
**TIPO III: dos Ig POLICLONALES
(una o ambas con actividad FACTOR REUMATOIDEO)**

- INFECCION POR VIRUS HEPATITIS C**
- ARTRITIS REUMATOIDEA**
- LINFOMA NO HODGKIN**

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA: COEXISTENCIA DE TIPO II y TIPO III

CRIOGLOBULINEMIA

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA POR VHC



CRIOGLOBULINEMIA

- Tríada clásica: púrpura, astenia y artralgias
- Lesión mediada por INMUNOCOMPLEJOS
- Existe HIPOCOMPLEMENTEMIA
- Medida del CRIOCRITO (% de precipitación)



CRIOCRITO

Table 1 Symptoms most frequently observed in 'essential' mixed cryoglobulinemia

Signs and/or symptoms	Approximate percentage
Purpura	90
Hepatomegaly	70
Arthralgia	60
Asthenia	60
Splenomegaly	50
Raynaud's phenomenon	40
Polyneuropathy	36
Arterial hypertension	35
Leg ulcers	30
Papules, pustules	10
Lower-limb edema	8
Pericarditis	4
Pleural effusion, pulmonary fibrosis	3
Cold urticaria	3
Hyperviscosity syndrome	2
Intestinal vasculitis with abdominal pain	1

Dammacco F. Eur J Clin Invest. 2001;31:628

Sansonno D. Lancet Infec Dis 2005;5:227

VASCULITIS SISTEMICAS

**VASCULITIS SISTEMICAS PRIMARIAS
NO INCLUIDAS EN EL CONSENSO
de CHAPEL HILL**

ENFERMEDAD DE BEHÇET

- asociado HLA-B51
- prevalencia 80 – 370 / 100.000 Turkia
- prevalencia occidente 0,6 / 100.000
- patogenia asociada Herpes Simple
- ULCERAS ORALES RECURRENTES (CONDICION IMPRESCINDIBLE)**
- Ulceras genitales, afección ocular, afección cutánea, prueba de patergia+
- Otras manifestaciones: TVP, TV SNC, artralgias, alt.digestivas.

TABLE 2. CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF BEHÇET'S DISEASE.*

FINDING	DEFINITION
Recurrent oral ulceration	Minor aphthous, major aphthous, or herpetiform ulcers observed by the physician or patient, which have recurred at least three times over a 12-month period
Recurrent genital ulceration	Aphthous ulceration or scarring observed by the physician or patient
Eye lesions	Anterior uveitis, posterior uveitis, or cells in the vitreous on slit-lamp examination; or retinal vasculitis detected by an ophthalmologist
Skin lesions	Erythema nodosum observed by the physician or patient, pseudofolliculitis, or papulopustular lesions; or acneiform nodules observed by the physician in a postadolescent patient who is not receiving corticosteroids
Positive pathergy test	Test interpreted as positive by the physician at 24 to 48 hours

*The criteria were drawn up by the International Study Group for Behçet's Disease.²⁶ For the diagnosis to be made, a patient must have recurrent oral ulceration plus at least two of the other findings in the absence of other clinical explanations.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

ULCERA ORAL



ULCERA GENITAL



ERITEMA NODOSO



