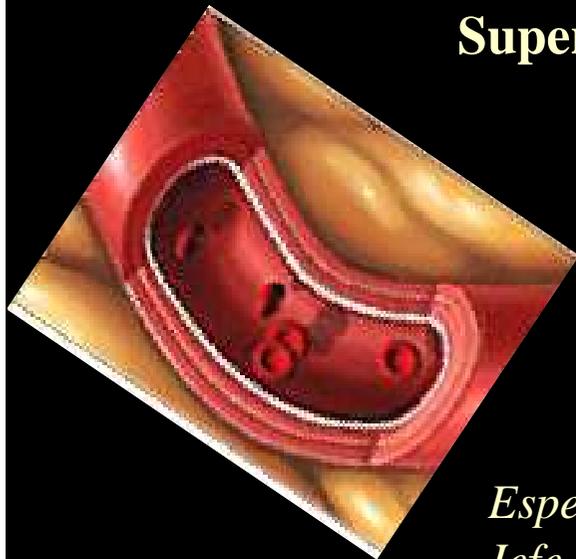




# Vasculitis

**Curso**  
**Superior de Especialista Medicina Interna**  
**Clínica Médica**



*Prof. .Dra. Viviana Falasco FACP*

*Ex Presidente SMIBA*

*Especialista en Medicina Interna y Reumatología*  
*Jefe Servicio Clínica Médica HIGA Pedro Fiorito*

# Definición

- Inflamación de la pared de los vasos sanguíneos
- Compromiso de la integridad de uno o más vasos sanguíneos
- Produce estenosis y/o ruptura
- Daño isquémico en los tejidos irrigados

Etiología Desconocida

## Patogenia Mecanismo Inmune

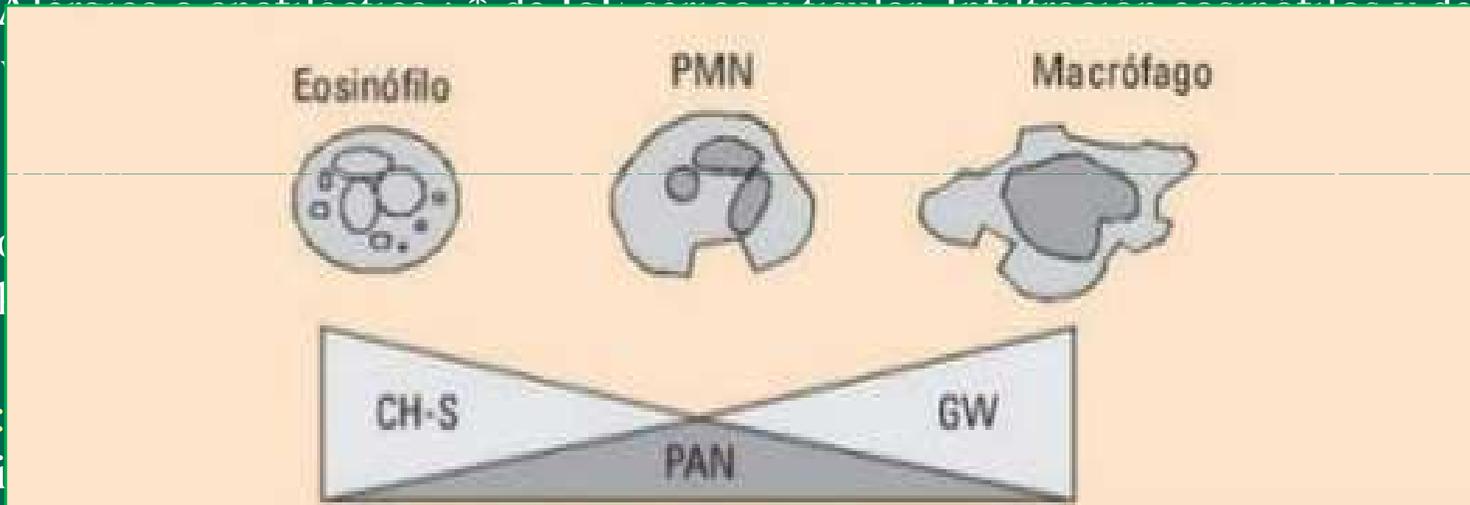
## Patogenia de mecanismo no inmune

Tipo I: Alergia con flictenas ↑ de IgE eosinófilos, infiltración eosinófila de IgE

Tipo II: Microscopía electrónica muestra depósitos de inmunocomplejos en la pared de la arteria  
Kawasaki

Tipo III: Vasculitis por inmunocomplejos  
N

Tipo IV: Mediada por linfocitos T (Th1) con producción de interferón  $\gamma$  acumulación de macrófagos formación de granuloma (ACG - AT)



# Clasificación

## Vasculitis Primarias

## Vasculitis Secundarias

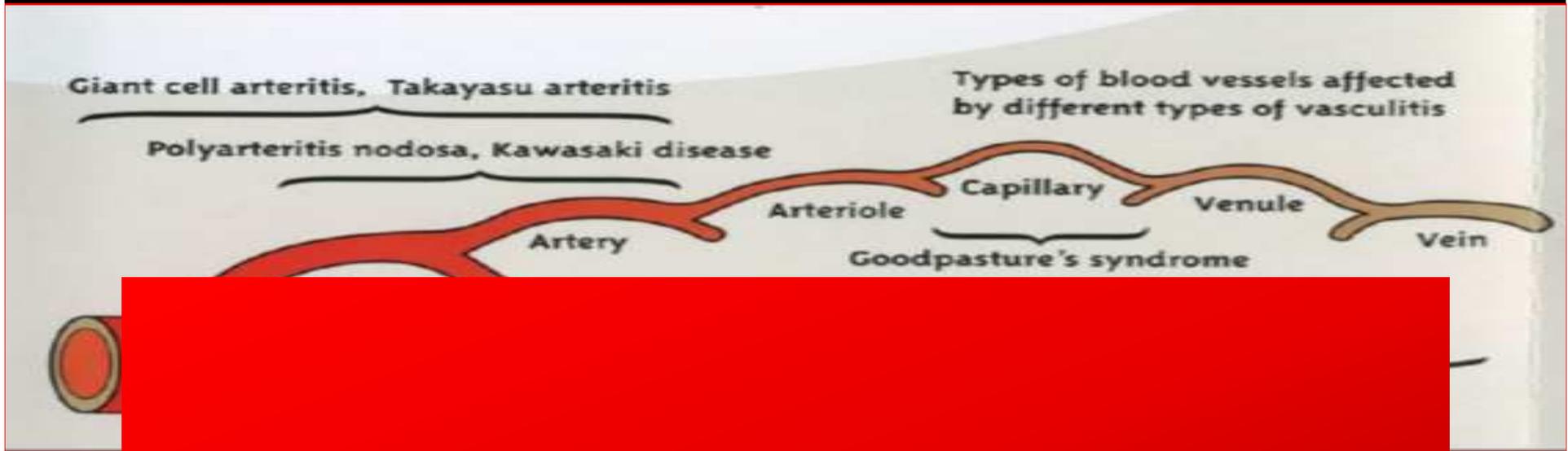
- Enfermedades del tejido conectivo: AR, LES, S. Sjögren
- Infecciones
- Neoplasias
- Drogas

Cocaína  
Sulfas  
Allopurinol  
Penicilinas  
Hidralazina  
Tiazidas

# **NOMENCLATURA DE VASCULITIS SISTEMICAS**

**Conferencia Internacional de  
Consenso de Chapel Hill**

# Vasculitis



## Consenso Vasculitis ACR 2012

**Gr**  
**vas**

▪ A

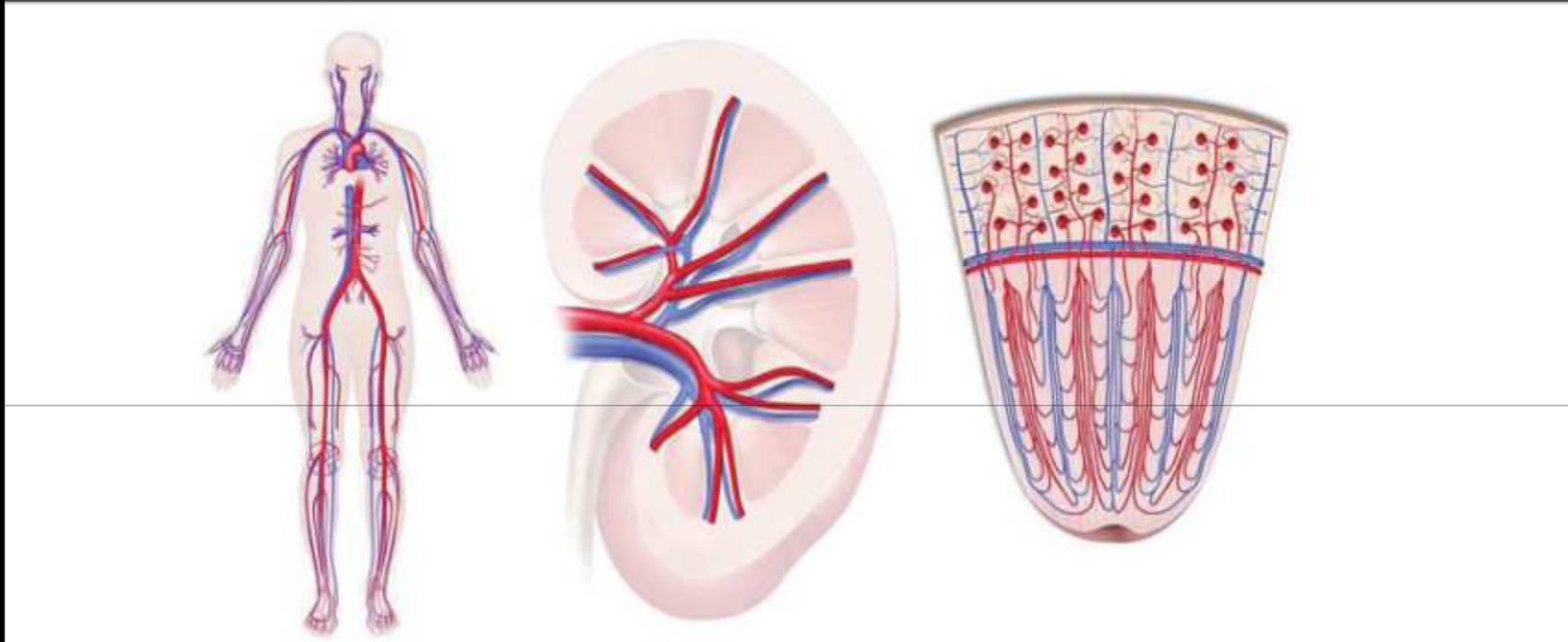
Takayasu

▪ Arteritis de células gigantes

▪ Enfermedad de Kawasaki

▪ Vasculitis leucocitoclástica  
▪ Púrpura de Henoch –Schonlein  
▪ Enf. de Behçet

# 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides



> 1 cm

Desde vasos  
musculares 300  
micras a 1 cm

<300 micras

# Vasculitis de Grandes vasos

Arteritis de Takayasu (AT)

Arteritis de células Gigantes (ACG)

# Vasculitis de vasos de mediano calibre

Panarteritis o Poliarteritis Nodosa

Enfermedad de Kawasaki

# Vasculitis de pequeño vaso

## Asociada a Ac ANCA

- Granulomatosis con Poliangiitis (Granulomatosis de Wegener)
- Granulomatosis Eosinofílica con Poliangiitis (Churg–Strauss)
- Poliangiitis Microscópica

## Asociada a Inmuno complejos

- Enfermedad anti-membrana basal glomerular (Anti GBM)
- Vasculitis crioglobulinémica
- Vasculitis por IgA
- Vasculitis urticariforme hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q).

# Vasculitis de pequeño vaso

## Vasculitis de Vaso Variable.

- Enfermedad de Behçet's
- Síndrome de Cogans

## Vasculitis de órgano único

- Vasculitis leucocitoclástica cutánea
- Arteritis Cutánea
- Vasculitis Primaria del SNC
- Aortitis Aislada

## Vasculitis asociada con enfermedad sistémica

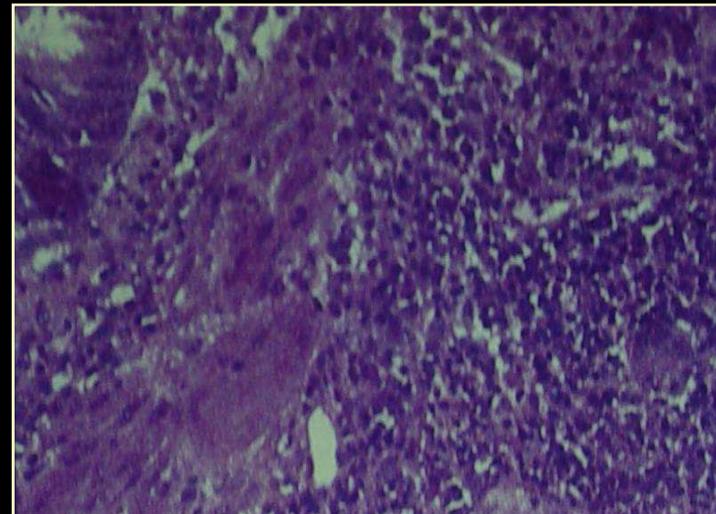
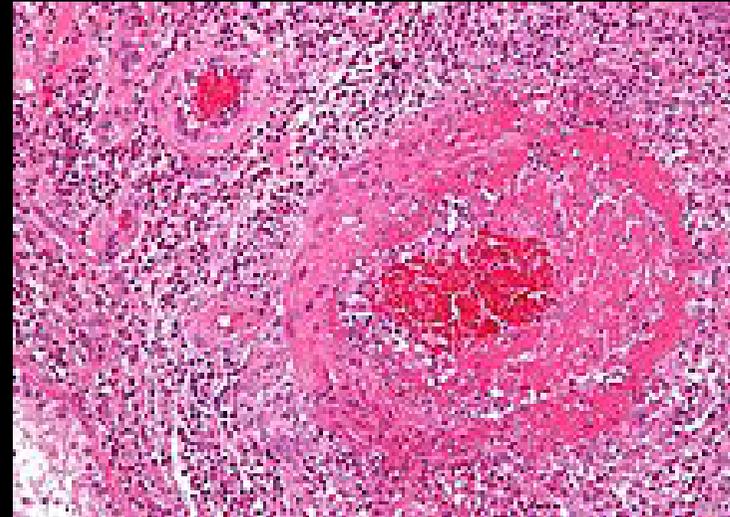
- Vasculitis reumatoide, vasculitis lúpica, vasculitis asociada a Sarcoidosis, asociada a Policondritis Recurrente

## Vasculitis Asociada con Probable Etiología

- Medicamentos, hepatitis B (como la poliarteritis nodosa) ó hepatitis C (como la crioglobulinemia) y neoplasias hematolinfoides.

# Anatomía Patológica

- Necrosis fibrinoide
- Leucocitoclastia
- Granulomas
- Fibrosis laminar



# Epidemiología

- **Incidencia:**

- global  $43 / 10^6$

- Vasculitis Sistémicas reumatoideas  $12.5 / 10^6$

- Granulomatosis poliangeítica  $8,5 / 10^6$

- Poliangeitis Microscópica  $2,4 / 10^6$

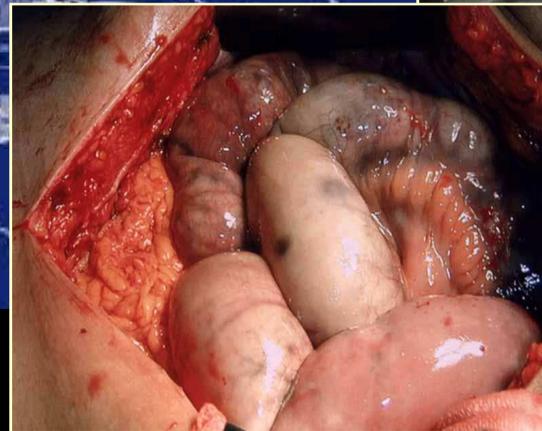
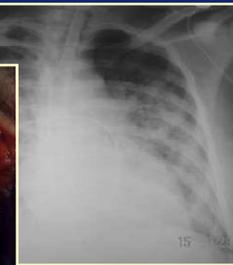
- PAN  $2,4 / 10^6$

- **Edad:** 60 años (16-82)

- **Relación masculino: femenino 1,3:1**

# Signos y síntomas que sugieren vasculitis Cuando Sospechar

Fiebre de origen desconocido  
Isquemia inexplicable en varios territorios : IAM , ACV



ritis

Mononeuritis  
múltiple

Polineuritis

ubagudas

Sensitivo motoras

# **Vasculitis de Vasos de Gran Calibre**

# ARTERITIS DE TAKAYASU

Vasculitis de aorta y/o sus ramas.  
Enfermedad inflamatoria y estenosante

Frecuencia anual 1.3 a 2.6 / millón

Mujeres jóvenes

Pico 2 ° década de la vida

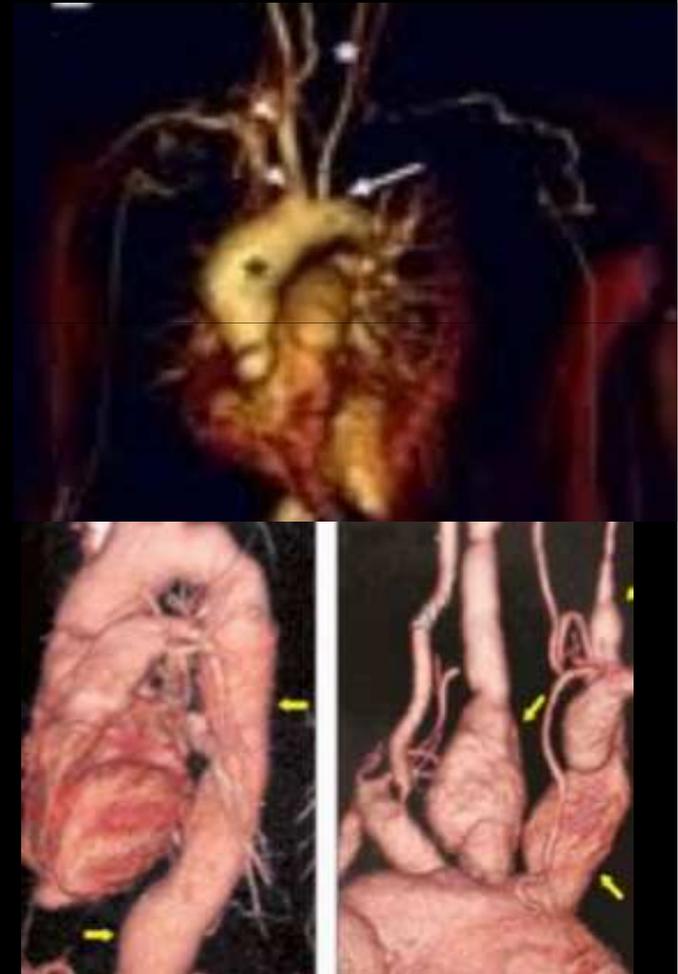
Infiltrado mixto inflamatorio

Proliferación y Fibrosis intima , granulomas, cicatrización en la media. Rotura en lámina elástica

Desconocida

Génético relacionado HLA DR3 –Bw52

Niveles elevados de estrógenos. Daño endotelial



# Fases de la Arteritis de Takayasu

## Etapa 1

- **Prodrómica:** fiebre , astenia, pérdida de peso, artromialgias.
- Eritema nodoso

## Etapa 2

- **Inflamatoria:** angiodinia, claudicación de miembros
- Ausencia de pulsos

## Etapa 3

- **Fibrótica:** manifestaciones de isquemia tisular, soplos , úlceras distales

# Clasificación topográfica de la AT

Tipo 1

- Arco aórtico y sus ramas

Tipo 2

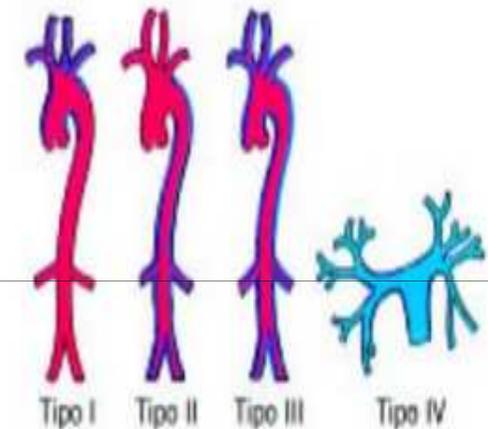
- Aorta descendente y sus troncos

Tipo 3

- Combinación de ambas

Tipo 4

Compromiso de arteria pulmonar y sus ramas



**Topografía:** Tipo I: arco y troncos supraaórticos (41%). Tipo II: aorta descendente y ramas (15%). Tipo III: toda la aorta y ramas (41%). Tipo IV: cualquiera de los anteriores asociada a compromiso de arteria pulmonar (3%).

# Síntomas de AT

- **Soplos carotídeos y de aorta**
- **Ausencia de pulsos. Claudicación**
- **Hipertensión arterial**
- **Cefalea, mareos, vértigo postural, adormecimiento facial. AIT**
- **Diplopía, visión borrosa, amaurosis unilateral, retinopatía, hemorragia vítrea, atrofia óptica**
- **Hipertensión pulmonar. TEP.**
- **Afección cardíaca: angor, ICC, IAM, miocarditis o muerte súbita.**

# **Criterios de la Arteritis de Takayasu(ACR)**

- **Edad menor a 40 años**
- **Claudicación de extremidades**
- **Pulso braquial disminuido**
- **TA diferencial > 10 mmHg entre brazos**
- **Soplo aórtico o subclavio**
- **Angiografía anormal**

3/6 ACR. S:97%  
Ishikawa's Sharma

## ECO DOPPLER



## Angiografía digital Gold estandar Diagnóstico

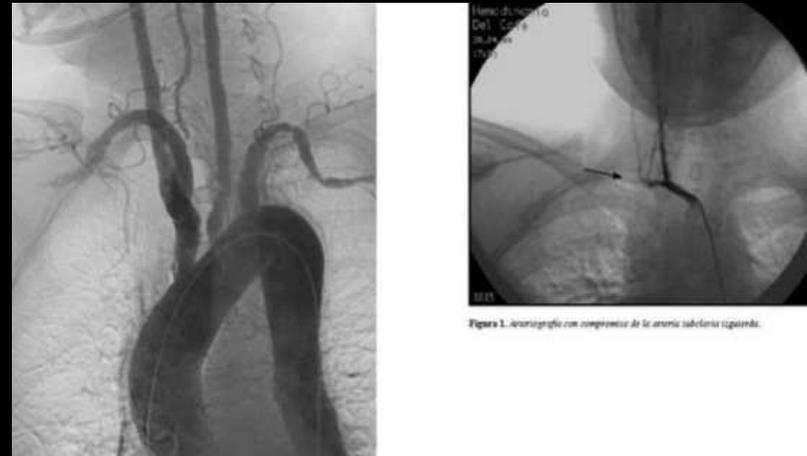
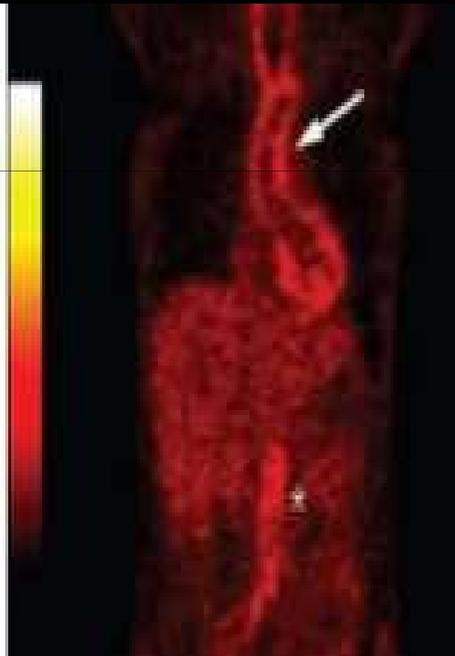


Figura 1. Angiografía con compresión de la arteria subclavia derecha.

Angio RMN./TC  
Evaluar grosor pared  
trombos murales y  
aneurismas

A. Cabrera, A.L. Caicedo, A. Elena, M<sup>o</sup>P. Garrastachu, F. Cañete, R. Ramírez  
**<sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the diagnosis of Takayasu's arteritis and the  
assessment of response to therapy**  
*Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition), Volume 33, Issue 5,  
September–October 2014, Pages 302-305*



PET Captación de  
18  
fluorodesoxiglucosa



# Tratamiento de AT

- **Fases tempranas:**

**Prednisona 1 mg/Kg/d por 4 semanas.**

**Evaluar respuesta. Disminuir 2,5 a 5 mg por semana.**

**Asociar MTX, AZA, ciclofosfamida, Micofenolato mofetil**

- **Fase tardía:**

**Cirugía revascularización**

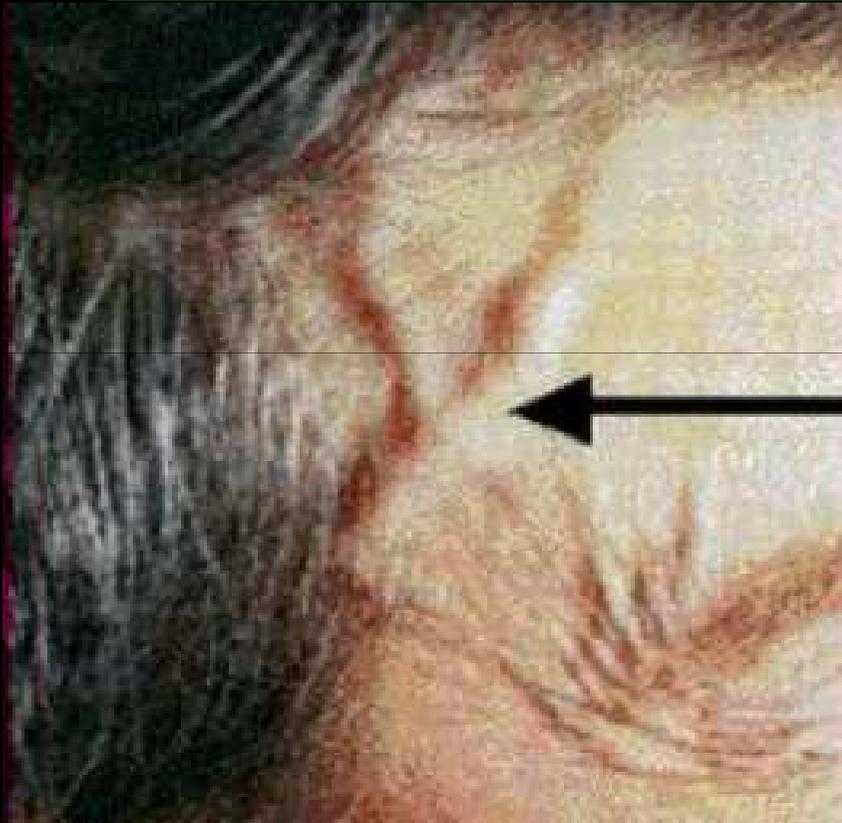
**Angioplastia percutáneas (reestenosis)**

# Caso Clínico



- Paciente de 62 años que consulta por cefalea hemicraneana derecha de 2 meses de evolución . Antecedentes de HTA tratada con enalapril 10 mg día .Presentó un episodio de pérdida de la agudeza visual en OD, dolor y debilidad de músculos de la cintura escapular y en menor grado de la cintura pelviana, febrícula vespertina.
- TA 145/90 mmHg .La palpación de la calota es dolorosa por encima de la oreja derecha pero no recuerda haberse golpeado .
- Rx hombro signos de artrosis y osteopenia
- Eritro 65 mm en 1 hora , Hb 10,4 g/dl NN, GB : 12.000 mm<sup>3</sup> con fórmula conservada, CPK 85 UI , FR negativo. FAN patrón moteado leve 1/80

# Caso Clínico



Ex oftalmológico:  
Oclusión arteria central de la retina

Eco doppler de la temporal con halo positivo

Biopsia de la temporal:  
Infiltrado inflamatorio crónico con formación de granulomas

Polimialgia reumática

# Arteritis de células gigantes

## Definición

- Vasculitis de gran vaso
- Compromiso de aorta y sus ramas, carótida externa y vertebral.
- Rama temporal. Compromiso segmentario

## Epidemiología

- Mayores de 50 años
- Mujeres 2:1
- Raza blanca
- Incidencia 7-33 casos/100.000 habitantes

## Etiopatogenia

- Desconocida
- Genética: HLA DR 1.HLA DR3 y 4 ,DR 57 con expresión del HLA DRB 1 04
- Autoinmune. ↑ Interferón  $\gamma$
- Infecciones : Micoplasma. Parvovirus B19-Clamydia

# Manifestaciones clínicas de la Arteritis células gigantes

## Sistémicos

- Astenia, fiebre
- Pérdida de peso

## Polimialgia reumática

- Dolor y debilidad cintura escapular,
- pelviana, cuello +Rigidez

## Manifestaciones arteríticas con síntomas de dolor e inflamación de arteria afectada

- Claudicación
- Isquemia -necrosis

# Manifestaciones Clínicas

## Manifestaciones Sistémicas

- Cefalea de comienzo reciente, lancinante (90%)
- Febrícula (15%)
- Claudicación mandibular/ lingual y músculos de la deglución (40-60%)
- Dolor muscular simétrico y proximal( cintura escapular)
- Arteria temporal con nódulos palpables o no
- Neuropatías (14%)
- Tos, disfonía (10%)

Manifestaciones oftalmológicas 25-50 % ,visión borrosa  
amaurosis

# Diagnóstico

- Una VSG  $\geq 50$ mm/h
- Anemia normocrómica
- PCR elevado.
- Perfil hepático: Fosfatasa alcalina alta 20-30%
- IgG y complemento aumentados.

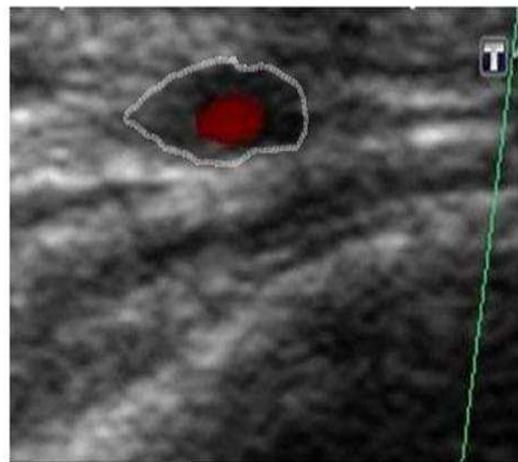
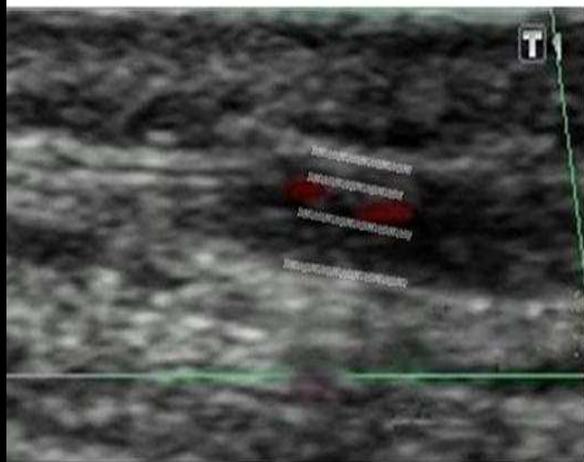
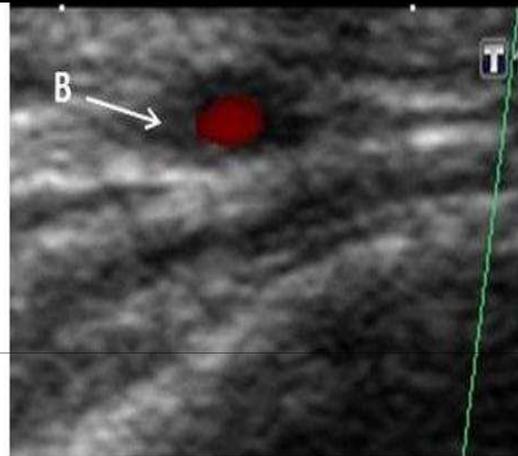
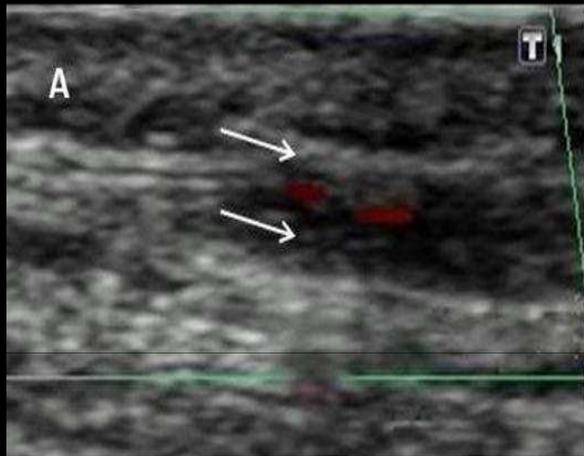
**BIOPSIA : GOLD ESTANDAR**  
infiltrado inflamatorio  
granulomatoso

Eco doppler de la arteria temporal con signo del halo



Biopsia de Segmento de 3 a 5 cm y varios cortes seriados

# Eco-Doppler ACG



Plano Long

Plano Transv

El signo del halo : zona hipoecoica periarterial : edema en la pared del vaso; segmentaria, ocasionalmente es bilateral, y se corresponde con el patrón parcheado de la inflamación

Transductor lineal de alta frecuencia (mayor de 10 MHz) en el modo de color

# Criterios diagnósticos

- **Edad mayor a 50 años**
- **Cefalea de nuevo comienzo**
- **Anormalidades en la arteria temporal**
- **Eritrosedimentación acelerada**
- **Biopsia anormal de la arteria temporal**

3/5 ACR

# Tratamiento

- **Glucocorticoides:** Prednisona 40-60 mg/d 4 semanas
- Índice de recaídas : primeros 2 años 26 -90% Ideal es el descenso individualizado según actividad de la enfermedad, por parámetros clínicos como analíticos.

J Rheumatol. 2001; 30:260-7.

- **Inmunosupresores**

- Azatioprina
- MTX

- **Compromiso ocular y del SNC:** Pulso de corticoides por 3 días

- **Biológicos:**

- Anti-TNF

- **AAS por in**

## Imatinib:

Inhibe acción inflamatoria del PDGF. Actúa en el remodelado vascular , (hiperplasia intimal por inflamación con oclusión del lumen vascular e isquemia tisular) No hay estudios que avalen su uso.

Ann Rheum Dis. 2008; 67:1581-8.

Weyand CM, Kaise I

Hellman D.B. Low dose aspirin in the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatism* 2004; 56:1626-7.

An Rheum Dis. 2008; 67:625-30.

# Inmunosupresores como ahorradores de GC

Fármaco	Tipo de estudio	Pacientes, n	Dosis	Resultados	Referencia
Metotrexato	Clínico	21	7,5 mg/semana	NS	32
	DC, AL, PC	42	10 mg/sem	Eficaz	33
	DC, AL, PC	98	15 mg/sem	NS	34
Infliximab	CS	4	3 mg/kg	Eficaz	47
	CS	2	3 mg/kg	No eficaz	48
	DC, AL, PC	44	5 mg/kg	NS	49
Etanercept	CS	1	25mg, dos veces/semana	Eficaz	50
	DC, AL, PC	8	25mg, dos veces/semana	NS	51

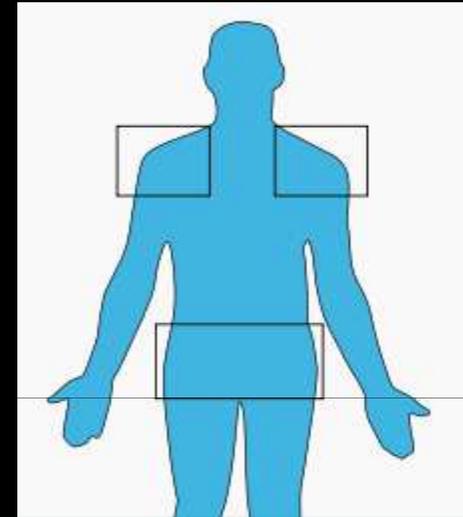
AL: aleatorizado; CS: casos aislados; DC: doble ciego; NS: no significativo; PC: frente a placebo.

Los anti- TNF podrían estar indicados de manera individualizada en pacientes resistentes al tratamiento con GC, mientras que su eficacia sería menor en las ACG no recidivantes

Rheumatology (Oxford). 2004; 43:294-301.

# Polimialgia Reumática

- Enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por dolor y rigidez matinal en cinturas escapular y pelviana, y cervical.
- Se asocia en 50% en pacientes con ACG
- Afecta mayores de 50 años (promedio 70 años)
- Prevalencia 700/100000 habitantes
- Mujeres 2-3 veces más que hombres.
- De causa desconocida .Autoinmune  
Factores ambientales  
(Mycoplasma, Parvovirus B19 ?).  
HLA DR B 1 04



Enfermedad de descarte

Sinovitis , bursitis y edema manos, tobillos y muñecas.  
Puede haber síndrome de túnel carpiano (10-15%)  
Limitación al movimiento que mejora al correr del día

Síntomas sistémicos: fatiga, depresión, anorexia, pérdida de peso, fiebre

# **Criterios diagnósticos de Polimialgia Reumática**

- **Dolor moderado o intenso**
  - **En 2 de las 3 áreas:**  
**cuello, cintura escapular y/o pelviana**
- **y rigidez matinal superior a 30 minutos de más de 1 mes de duración**
- **Edad de inicio > o igual a 50 años**
- **Eritrosedimentación > a 40 mm/ hora**
- **Resolución rápida de los síntomas con dosis bajas de corticoides**

# **Vasculitis de Vasos de mediano calibre**

# Caso Clínico



- Mujer de 60 años que ingresa en febrero de 2015 por dolor intenso en ambos miembros inferiores con debilidad marcada lo que le provocó según relata la paciente una caída de su propia altura . Disnea clase funcional II .
- Dolor y debilidad en miembro superior derecho
- Refiere pérdida de peso 5 kg en últimos meses , astenia
- Ex. Físico: FC:120 x' , Aleteo auricular. TA: 145/95 mmHg
- Debilidad y dolor en miembros inferiores en músculos proximales. Sensibilidad conservada sin nivel

# Estudios Complementario



- Laboratorio:
- Hemograma: **GB:15.400** mm<sup>3</sup>, Hb:13,6 g/dl, Pla<sub>q</sub>:251.000 mm<sup>3</sup>
- **CPK: 7143 UI/l**,
- **Aldolasa 31,8 UI/l LDH: 2590 UI/l**
- Urea :29 mg/dl creatinina 0,36 mg/dl .Hepatograma: **TGO:500 UI/l TGP:432 UI/l**

## EMG:

PUM deficitario a predominio muscular proximal. Sin actividad denervatoria actual

RMN cerebro columna –medular S/P

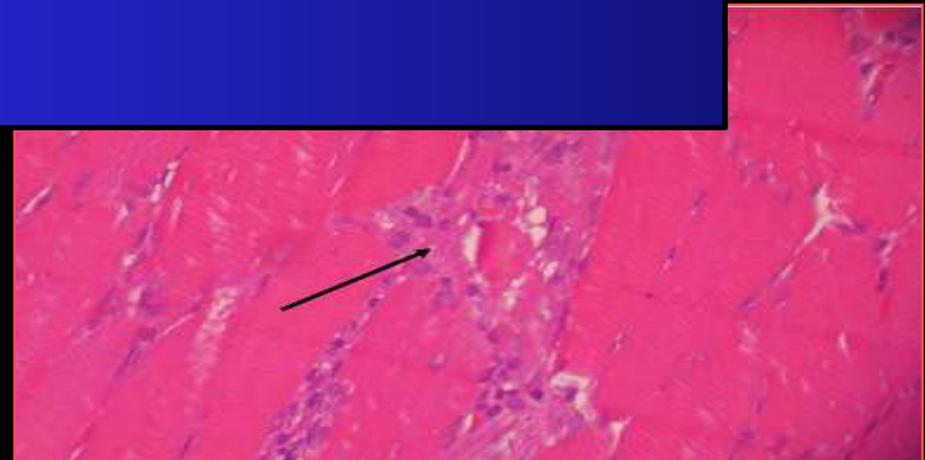
VHB core positivo,  
HBs Ag , HIV,HVC: negativo



- FAN negativo
- ENA negativo
- Proteinograma Electroforético:  $\gamma$  Glob 29,6% Albúmina sérica: 2,5 g/dl
- C4: 26.2 mg/dl, C3 110 mg/dl
- FR <20 IU/ml ,
- PCR : 0,619 mg/dl
- Cultivos –
- LCR: Límpido, cristal de roca, prot:25 mg/dl glucemia 60 mg/dl

Biopsia: Muscular Cuádriceps pérdida de

Tratamiento: Corticoides 1 mg/Kg/d + Prednisona  
Ciclofosfamida 2 mg/k/ d VO



# Panarteritis Nodosa

## Definición

- Vasculitis necrotizante pura
- Descrita por Kussmaul y Maier
- Afecta vasos de pequeño y mediano calibre

## Etiopatogenia

- Etiología desconocida
- Asociado al virus de la hepatitis B (10-30%)

## Epidemiología

- En todas las etnias
- Incidencia 4-9 casos /millón
- Sexo masculino 2.5/1
- Entre los 40-60 años

# PAN

- **NO** tiene glomerulonefritis ó vasculitis de arteriolas, capilares ó vénulas
  - **SIN** asociación con anticuerpos ANCA
- \*Ésta acotación es un importante cambio con relación a la nomenclatura de 2004\* PAN puede comportarse histológicamente indistinguible de la vasculitis de pequeños vasos asociada a ANCA

# Alteraciones histológicas de la PAN

- Necrosis fibrinoide vasos mediano calibre
- Predilección por bifurcaciones
- Distribución focal o segmentaria
- Lesiones en diferentes estadios evolutivos

# Manifestaciones clínicas de la PAN

❖ **Fiebre** 80%

❖ **Constitucionales** 70%

Astenia, pérdida peso

❖ **Musculoesquelético** 70%

Debilidad, mialgias, artralgias

❖ **Renales** 70%

Infarto renal por estenosis, hemorragia por rotura aneurismas, I R

❖ **SNP** 70%

Mononeuritis , polineuritis

❖ **HTA** 50%

❖ **Gastrointestinal** 50%

Angor mesentérico, pancreatitis, isquemia hepática ,HDA , perforación

❖ **Cutáneas** 50%

Livedo reticularis, úlceras, eritema nodoso

❖ **Cardíaco** 30%

Alt ritmo, ICC, vasculitis coronaria, pericarditis

❖ **SNC** 20%

ACV

❖ **Genitourinario** 15%

Dolor testicular

❖ **Ocular** 15%

Uveitis, epiescleritis

# Criterios de Clasificación de la PAN

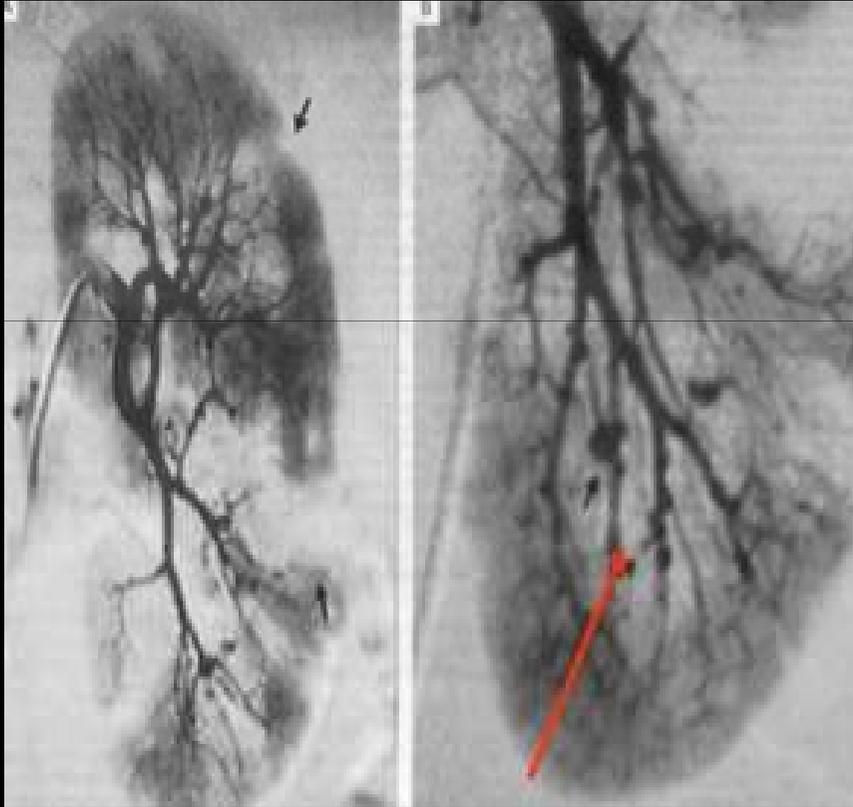
- Pérdida de peso >4 Kg
  - Lívedo reticularis
  - Dolor testicular
  - Mialgias o debilidad
  - Mono o polineuritis
  - Hipertensión arterial  
(TA diastólica >90mmHg)
  - Elevación del BUN
- ( >40 mg/dl o de creatinina >1,5 mg/dl)
  - HBs-Ag o HBc
  - Arteriografía con aneurismas u oclusiones de arterias
  - Biopsia con PMN y mononucleares en pared de arteria

American College of Rheumatology 1990. La presencia de 3 criterios o más proporciona una sensibilidad del 82.2% y una especificidad del 86.6% para el diagnóstico de la PAN

# Laboratorio en PAN

- Eritro acelerada
- Anemia de los procesos crónicos
- Aumento de reactantes de fase aguda
- Disminución de la albúmina sérica
- Elevación de CPK
- Aumento enzimas colestasis y citolisis
- Hbs Ag, Core +
- Aumento urea y creatinina

# Angiografía

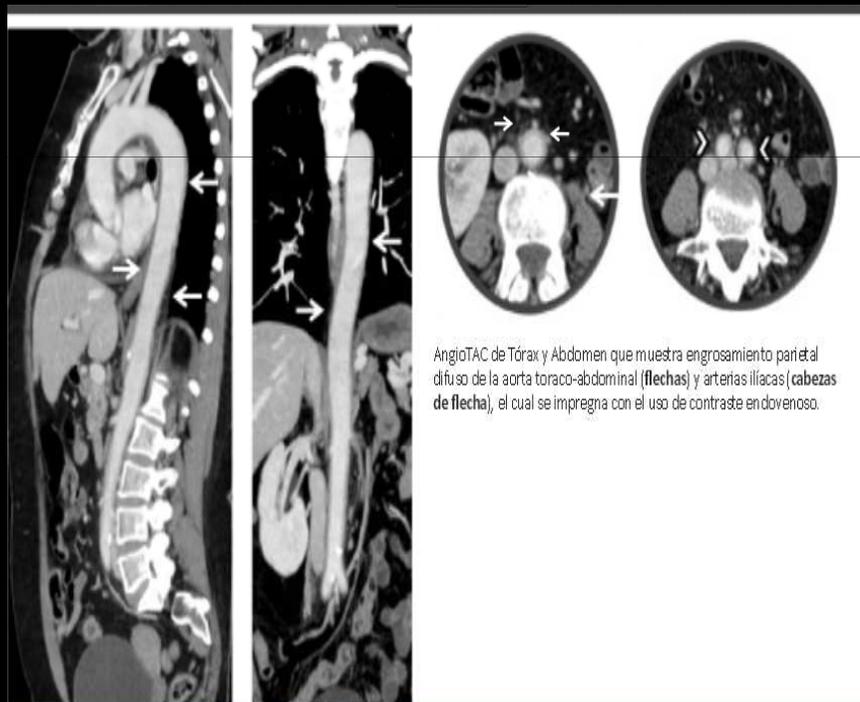


Microaneurismas

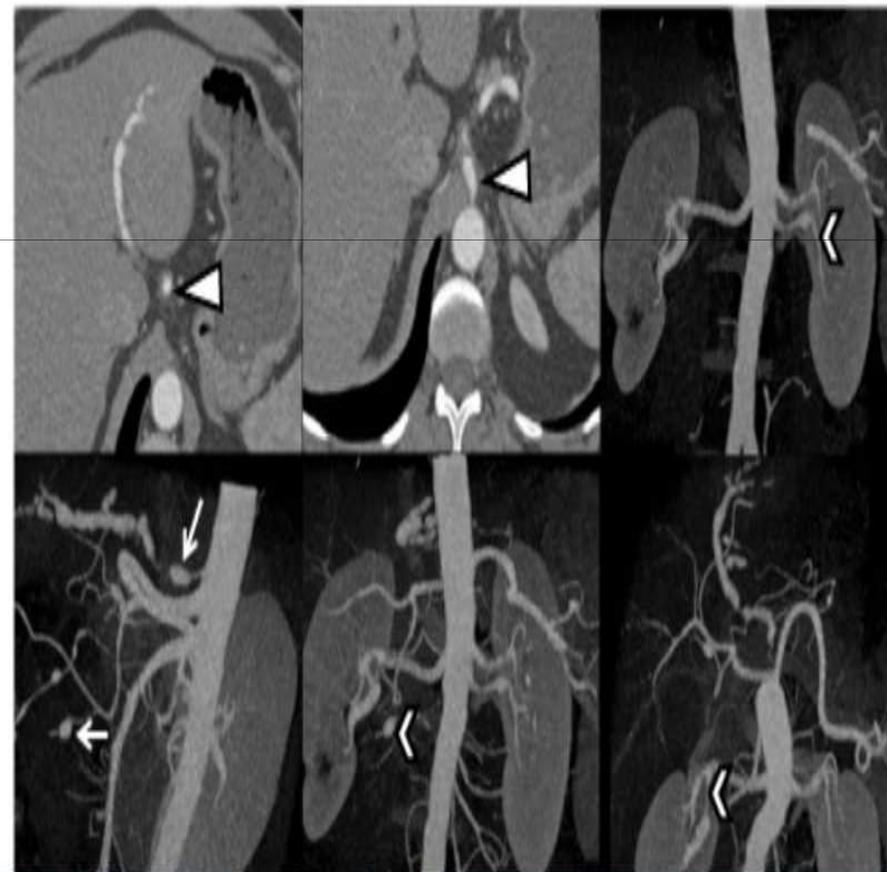
Oclusiones arteriales

Aneurismas excéntricos, saculares de distribución segmentaria. Pequeños, de 2 x 4 mm. Irregularidades vasculares y lesiones oclusivas que corresponden con trombosis o destrucción inflamatoria

# AngioTAC

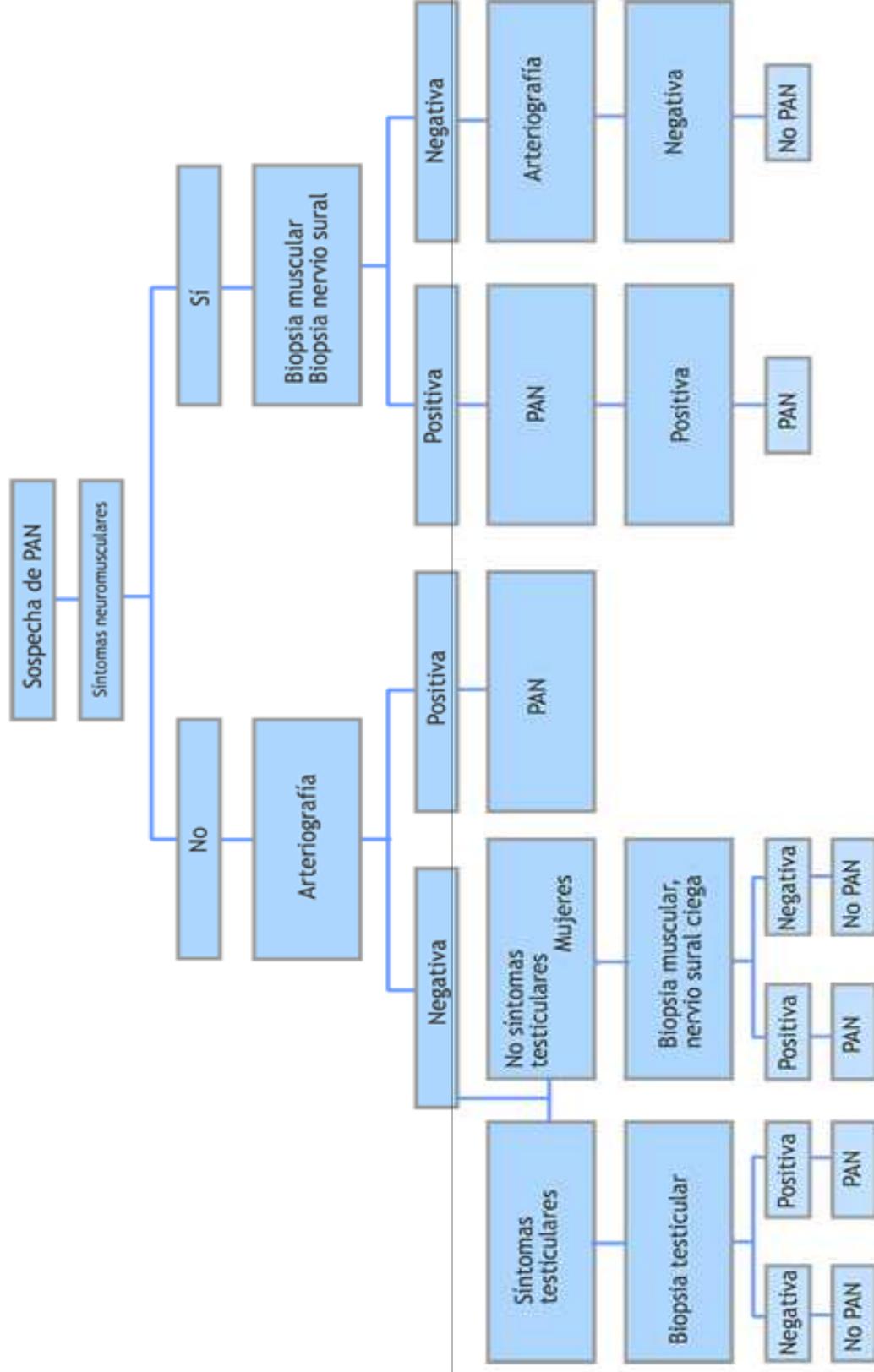


AngioTAC de abdomen. Flechas muestran múltiples aneurismas que afectan ramas viscerales, incluyendo arteria hepática común y su rama izquierda. Cabezas de flecha, compromiso de arterias renales. Triángulos demuestran estenosis del ostium del tronco celíaco.



# Rentabilidad diagnóstica

	Sensibilidad [%]	Especificidad [%]
Angiografía	61	99
Biopsia muscular		
• Sintomática	66	97
• Ciega	29	97
Biopsia nervio sural		
• Sintomática	71	97
• Ciega	19	97
Biopsia testicular	69	97
Biopsia renal	13	97
Biopsia hepática	7	97



Estrategia diagnóstica en la poliarteritis nodosa (PAN). Modificado de Albert y cols.

# Terapia de Inducción y mantenimiento de PAN

Fármaco	Dosis	Indicación
<b>Inducción</b>		
<b>Corticosteroides</b>		
Prednisona	Para el primer mes: 1mg/Kg/día Después de tres meses disminuir 5 a 10 mg no < 15 mg/día.	Primera línea de tratamiento En combinación con terapia inmunosupresora.
Metilprednisolona	1g / día para 3 a 5 días en adición a glucocorticoides orales e inmunosupresores.	Efecto rápido en enfermedad fulminante
<b>Agentes citotóxicos</b>		
Ciclofosfamida	Oral: 2 a 2.5 mg/Kg/ día de 3 a 6 meses Intravenosa: 10 a 15 mg/kg en días 1, 14 y 28, entonces cada 3 a 4 semanas para los próximos 3- 6 pulsos.	Agente esencial en combinación con esteroides para uso en PAN no asociada a hepatitis B.
<b>Agentes antivirales</b>		
Vidarabina + Interferón alfa + Lamivudina		PAN asociada a hepatitis B.
Plasmaféresis		PAN asociada a hepatitis B.
<b>Mantenimiento</b>		
Azatioprina		Los datos son más difíciles de interpretar debido a la combinación de PAN y Poliangiitis Microscópica / Síndrome de Churg-Strauss, en el estudio citado
<b>Terapia concomitante en PAN.</b>		
Bifosfonatos		Protección ósea con esteroide a largo plazo.

Fuente: Chan M, Luqmani R. Pharmacotherapy of vasculitis. Expert Opin Pharmacother 2009; 10:1273-1289

# **Vasculitis de Pequeños Vasos**

# Caso Clínico



Paciente masculino de 40 años que consulta por disnea, tos hemoptóica asociada a artralgias generalizadas, fiebre y haber sido tratado con ATB durante 7 días. Se agregó en la última semana disuria, y polaquiuria.

## Laboratorio:

Gb: 12100 mm<sup>3</sup>, Hb: 11.6 g/dl, Hto: 37.7%

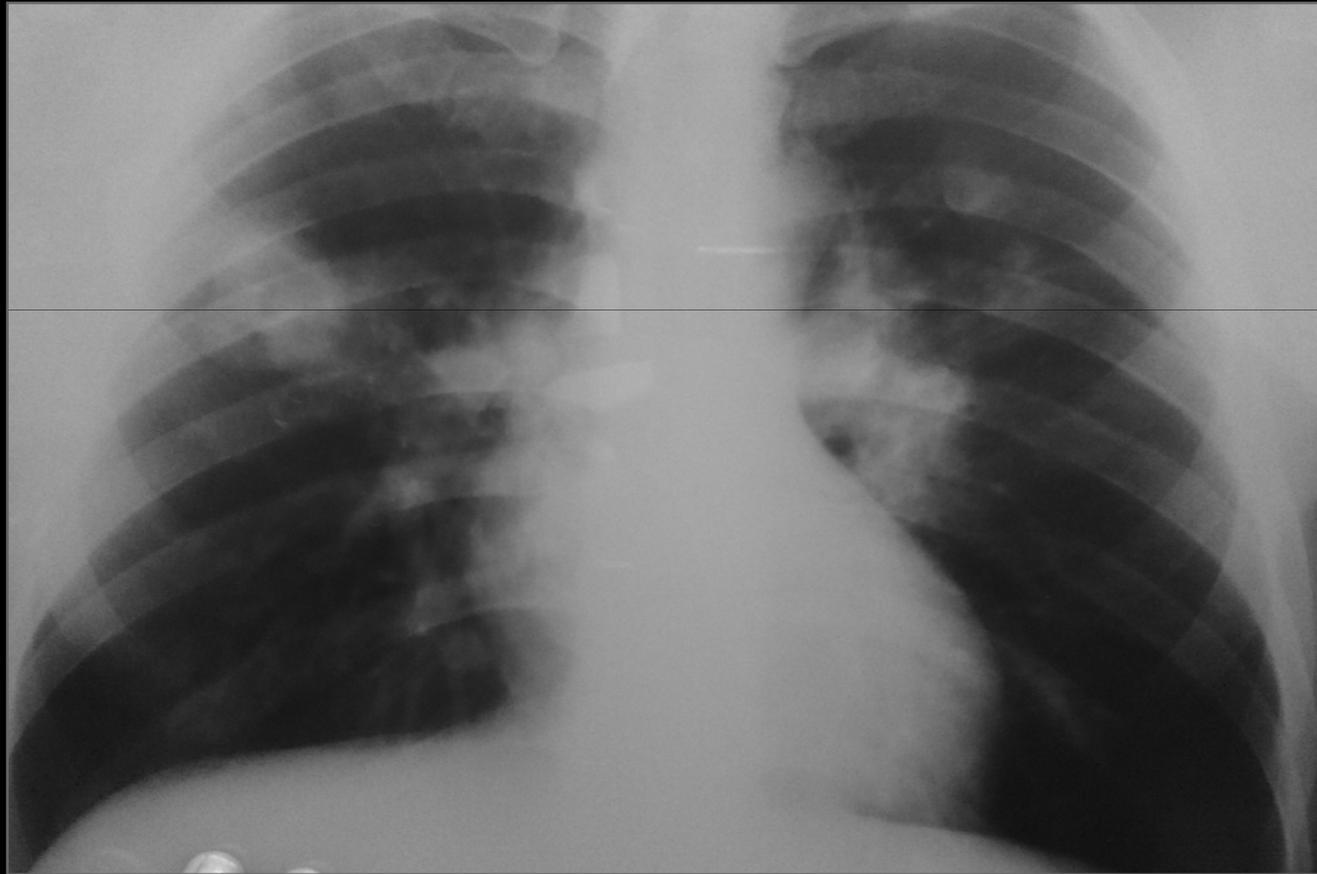
Urea: 63 mg/dl Crea: 1.60 mg/dl

✓ Sedimento urinario: células escasas, abundantes hematíes, cilindros granulosos

abundantes hematíes, cilindros granulosos

✓ Rx de tórax

# Rx de tórax:



# Tac de tórax:

## **Nódulos pulmonares cavitados:**

### **Infecciosos**

Abscesos

Émbolos sépticos

TBC

Quiste hidatídico

Hongos: Histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis

### **Inmunológicos**

Granulomatosis poliangeítica

Churg Strauss

Artritis reumatoidea

Sarcoidosis

### **Tumorales**

Metástasis: carcinomas abscedados, sarcoma, linfoma no Hodgkin



- ❖ Fibrobroncoscopia y biopsia de mucosa broquial: granulomas con áreas de necrosis, e infiltrado PMN, células linfoides, plasmáticas, eosinófilos y células gigantes multinucleadas. Se observa vasculitis en vaso de pequeño y mediano tamaño.
- ❖ ANCA C (+) por IFI .Proteinasa 3 por ELISA.
- ❖ Se instaura tratamiento con Corticoides y ciclofosfamida

# Caso Clínico



Paciente masculino de 22 años de edad, que consulta el  
17/7/12 por

*cefalea, otorrea  
e inyección  
conjuntival*

*Hipoacusia  
Bilateral*

*sinusitis de 2  
semanas de  
evolución*

*Registros  
febriles*

Hipertensión arterial



- **Causas de uveitis**

- **Inmunológicas**

Espondilitis anquilosante ,Artritis psoriásica,  
EII, Sarcoidosis, Behcet, Kawasaki, Sjögren  
LES, Granulomatosis poliangéitica

- **Infecciosas**

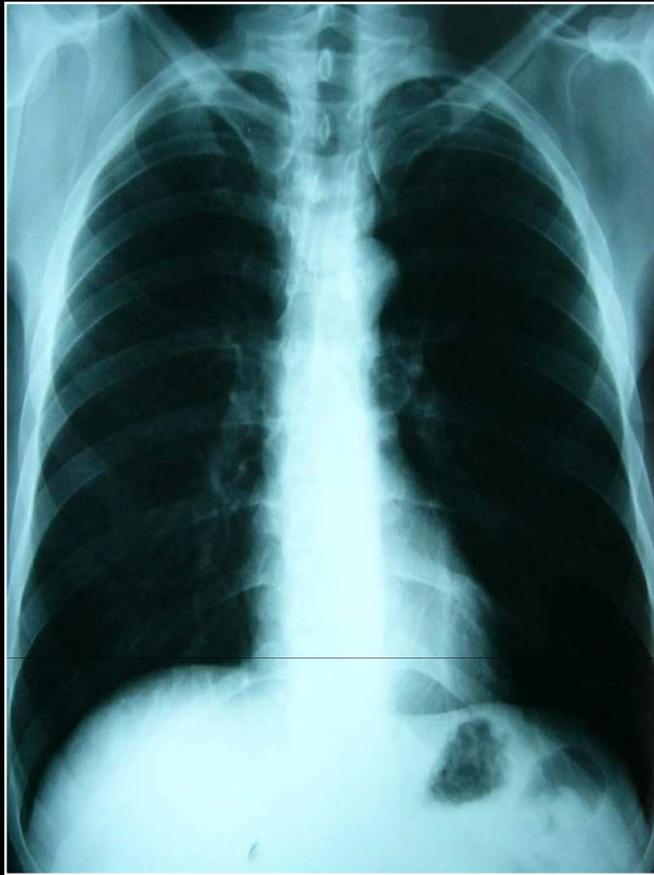
CMV, Toxoplasmosis, Sífilis, TBC, Herpes simplex  
HVZ

- **Otras**

Hipersensibilidad a drogas ,Sme de Reconstitución  
Inmunológica , Esclerosis múltiple

pH	7,39	Glucemia	88 mg/dl
PCo <sub>2</sub>	43,8 mmHg	Urea	23 mg/dl
PO <sub>2</sub>	102.7 mmHg	Creatinina	0,96 mg/dl
HCO <sub>3</sub>	27.3 mEq/l	FAL	286 U/l
SPO <sub>2</sub>	99,7%	GPT	28 U/l
Na <sup>+</sup>	150 mmol/l	GOT	23 U/l
K <sup>+</sup>	3.4 mmol/l	Bilirrubina	0,53 mg/dl
Ca <sup>++</sup>	0.72 mmol/l	CP	90%
Leucocitos	13900/mm <sup>3</sup>	KPTT	27 seg
Linfocitos	3300/mm <sup>3</sup>		
Neutrófilos	9300/mm <sup>3</sup>		
Hemoglobina	15,8 g/dl		
Hematocrito	46,5%		
Plaquetas	345000/mm <sup>3</sup>		

Orina: Células escasas, leucocitos escasos, **hematíes abundantes**, proteínas negativa, glucosuria negativa, densidad 1005



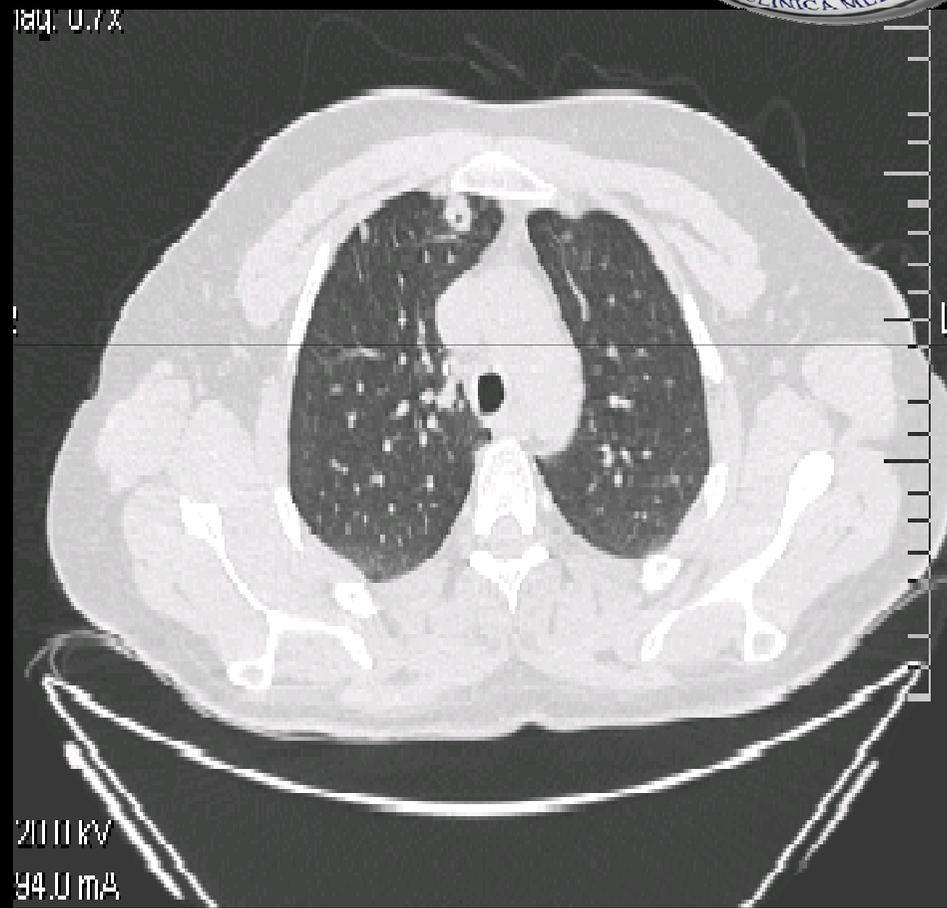
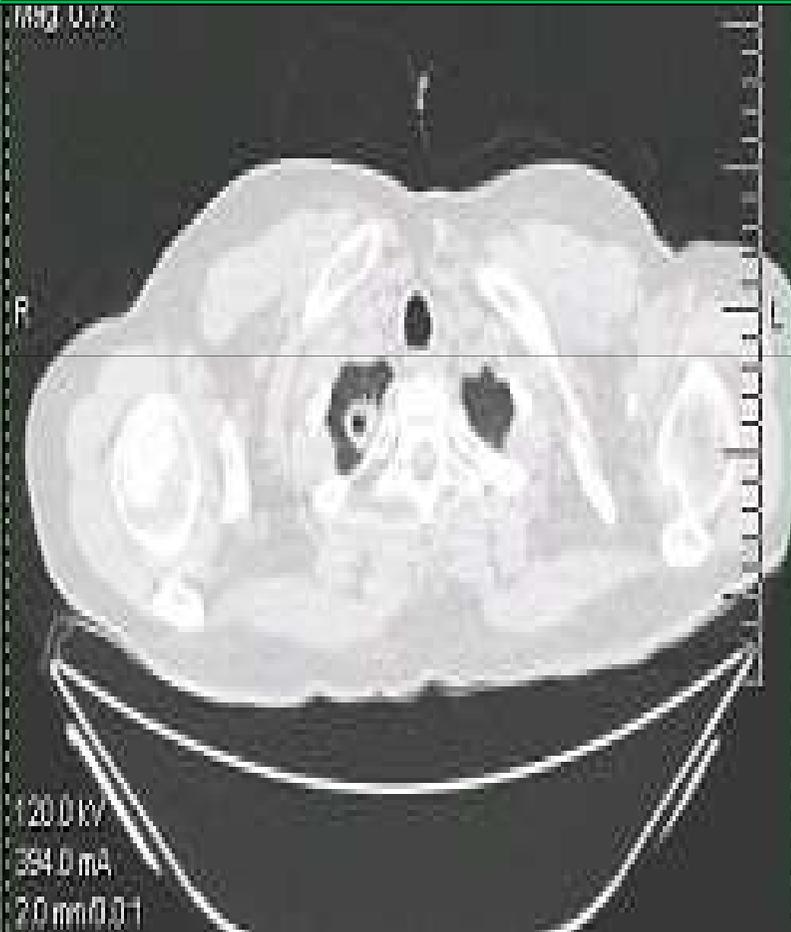
**Examen ORL:** Otitis media aguda supurada persistente

**Audiometría:** hipoacusia mixta a predominio conductivo moderada a severa en frecuencias agudas.

**Timpanometría:** curva plana en oído izquierdo por ocupación, realizándose timpanocentesis, granuloma en membrana tímpano OI

**Fibrolaringoscopia:** abundante secreción mucosa y congestión Cavum: hipertrofia del tejido adenoideo, mucosa congestiva y edematosa

# TAC de Tórax



# Evolución

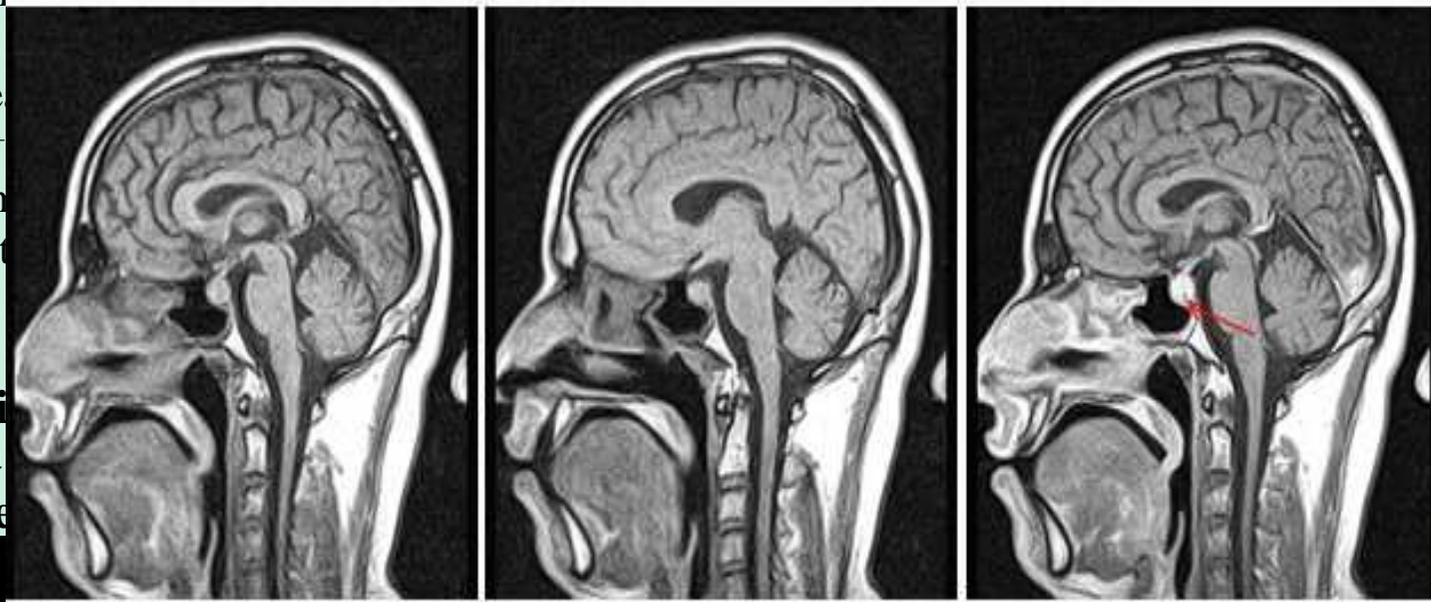


- Intercurre con poliuria (11.000 a 14.000 ml/d) y polidipsia
- **Laboratorio:**
  - Na 151 mmol/l
  - K 2,7 mmol/l
  - Glucemia 268 mg/dl
  - Osm 311,44 mOsm/l

- **Análisis**
  - Ure
  - Na<sup>+</sup>
  - Osm
  - Pro

- Se reali  
hídrica
- RMI de

- Hipófisis de aspecto globuloso con incremento de su tamaño, la cual ocupa en forma parcial la cisterna supraselar de intensidad de señal heterogénea.
- *Imagen hipointensa luego de la inyección de contraste paramagnético en situación posterior de aproximadamente 4 mm de diámetro máximo.*





- **Vía aérea superior:**
  - Otitis
  - Sinusitis
  - Granuloma en membrana timpánica de OI
- **Vía aérea inferior:**
  - Nódulos pulmonares cavitados
  - Hemoptisis
- **Afectación renal:**
  - Hematuria
- **Compromiso ocular:**
  - Uveitis anterior
  - Epiescleritis

*se solicita  
estudios  
para  
descartar  
vasculitis*



- **ANCA c positivo** por IFI 1/40  
**Proteinasa 3 por LIA positivo**

- MPO
- Anti
- FAN
- Anti
- bajo
- $\beta_2$  g
- **Bio**
- vasc

# Granulomatosis Poliangeítica

# Vasculitis asociada a ANCA

Granulomatosis poliangeítica

Granulomatosis eosinofílica  
poliangeítica

Poliangeítis microscópica

# **Granulomatosis Poliangeítica**

## **Epidemiología**

- **Vasculitis con formación de granulomas intra y extravasculares. Vasculitis leucocitoclástica**
- **3 casos por 100000 habitantes**
- **Raza blanca (76%)**
- **Entre la 4<sup>o</sup> y 5<sup>o</sup> década de la vida**
- **Ligera predominancia en sexo masculino**
- **Mortalidad 0.8 por millón**
- **Etiología desconocida**

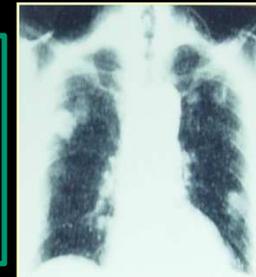
# Granulomatosis con poliangeitis

- |                          |     |                      |     |
|--------------------------|-----|----------------------|-----|
| • Enfermedad Nasal       | 70% | Otitis media         | 20% |
| • Sordera neurosensorial | 50% | Lesiones orales      | 14% |
| • Sinusitis              | 30% | Estenosis subglótica | 5%  |

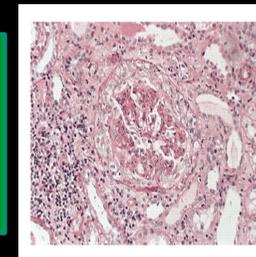


- Tos
- Disnea
- Hemoptisis
- Derrame pleural

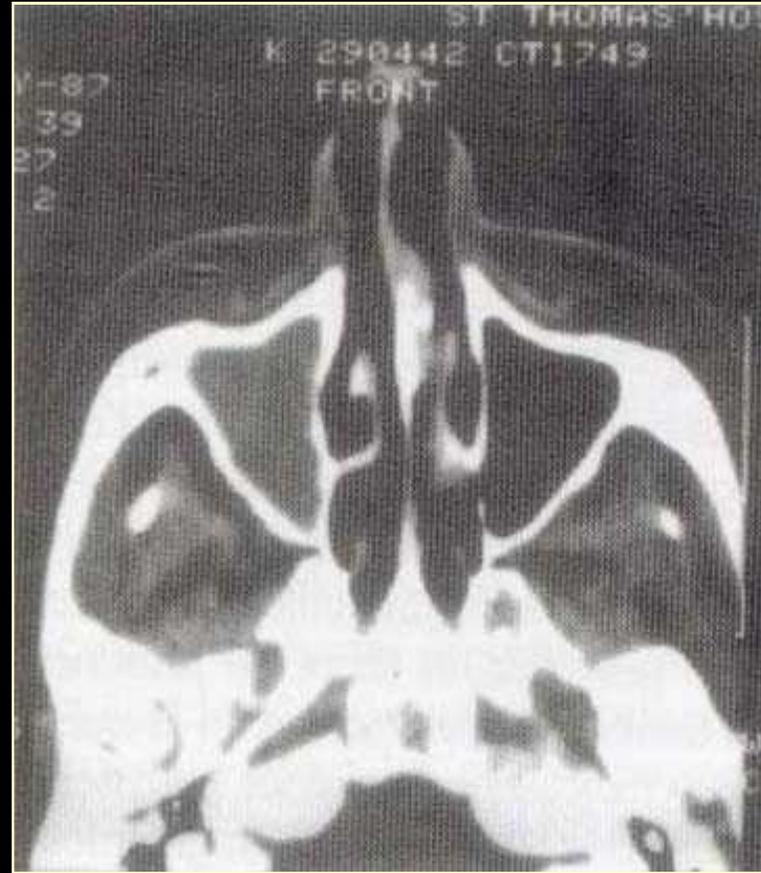
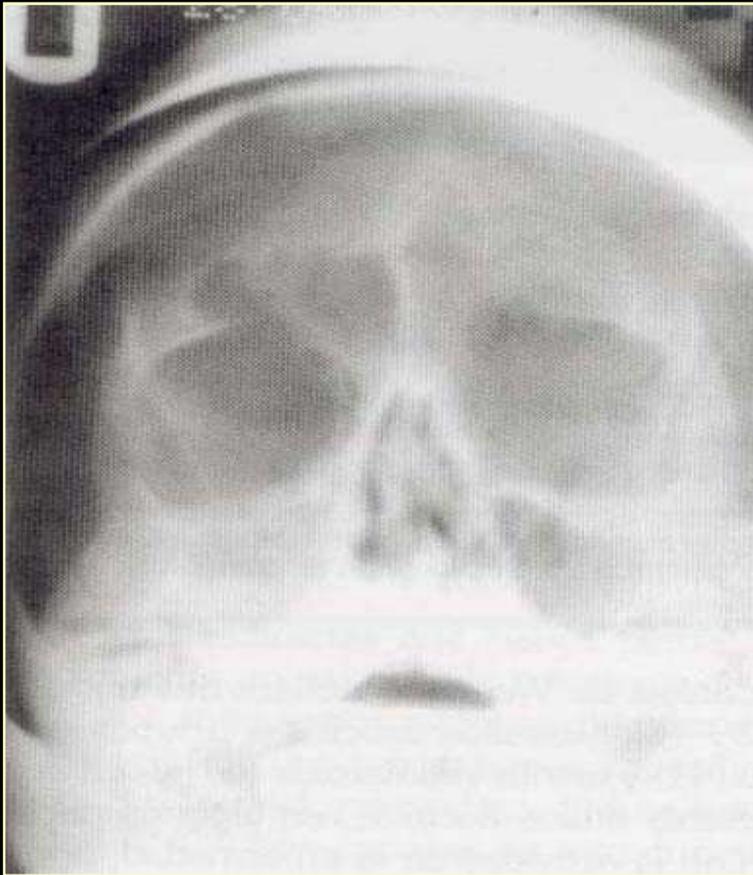
Insuficiencia respiratoria  
Nódulos pulmonares  
Infiltrados pulmonares



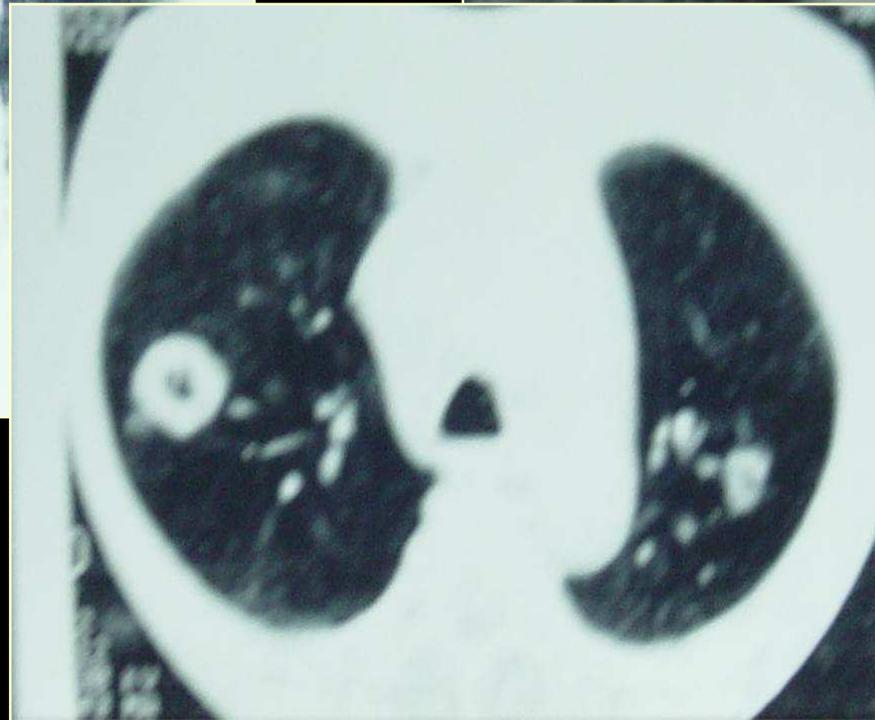
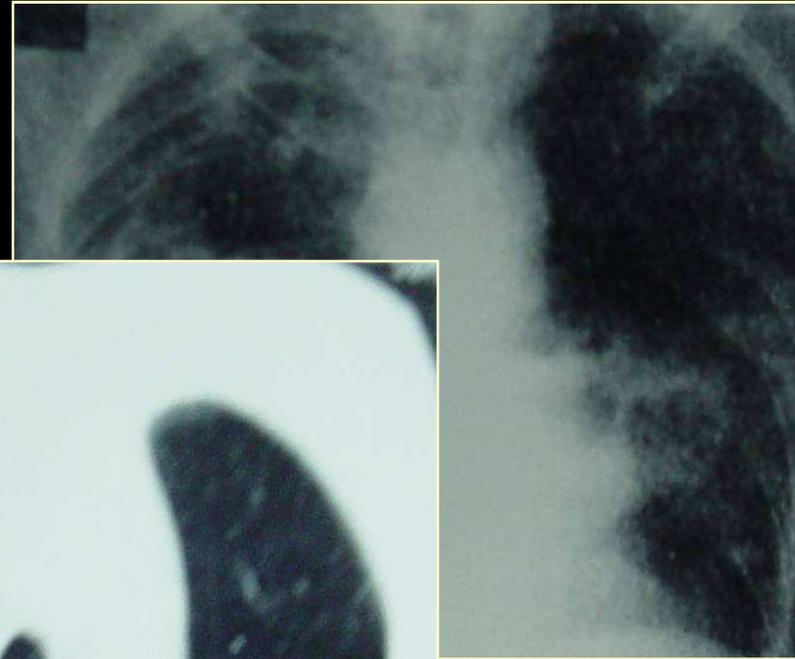
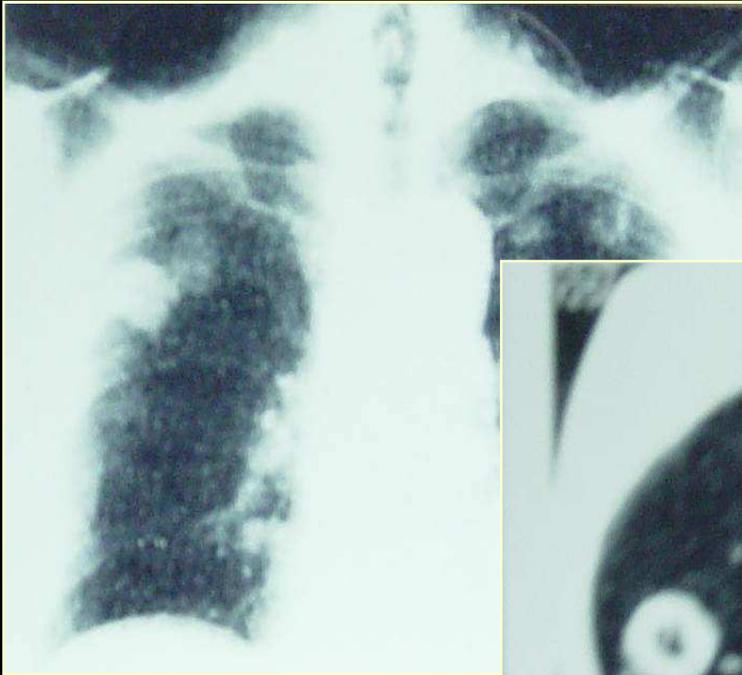
GMN – IR- Hematuria



# Granulomatosis polyangiitica



# Granulomatosis polyangiitica



# Compromiso órganos en Granulomatosis Poliangeitica

- **Articular** 50-65%
- **Ocular** 30-50%
- **Cutánea** 20-50%
- **Neurológica** 20-40%
- **Cardíaca** 10-40%

# **Laboratorio Granulomatosis poliangeitica**

- **Anemia**
- **Leucocitosis con neutrofilia**
- **Eritrosedimentación acelerada**
- **ANCA**

# ANCA

Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Patrones

**c-ANCA**

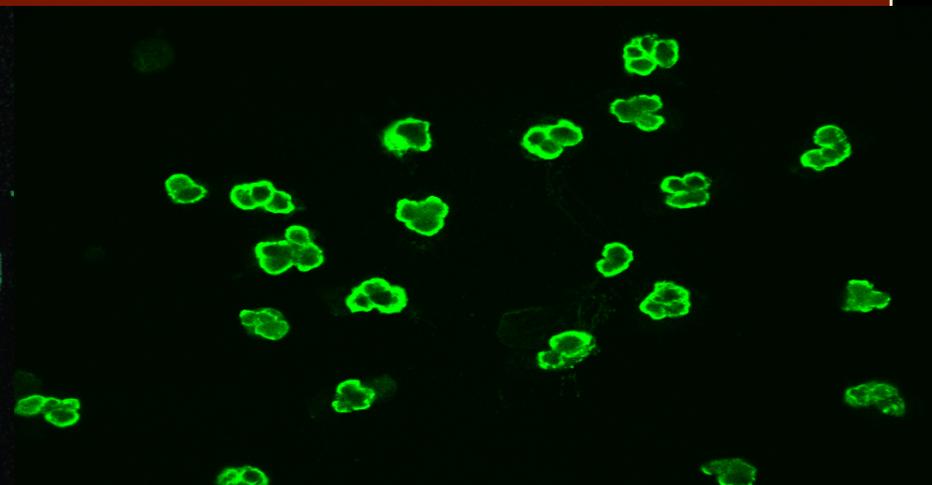
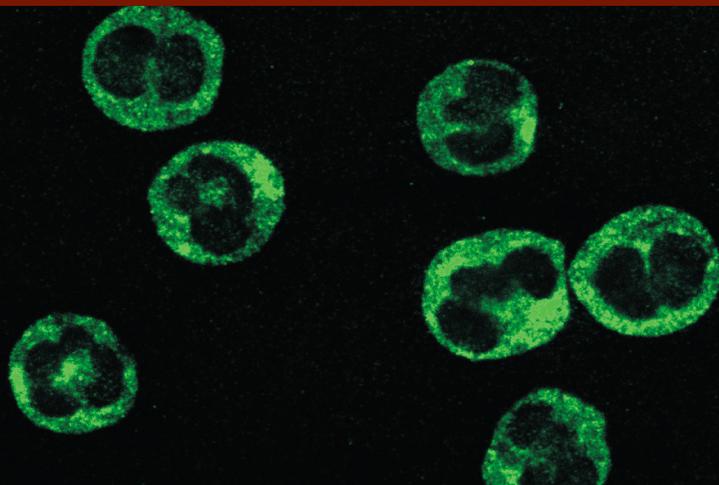
Tinción granular del  
citoplasma

**p-ANCA**

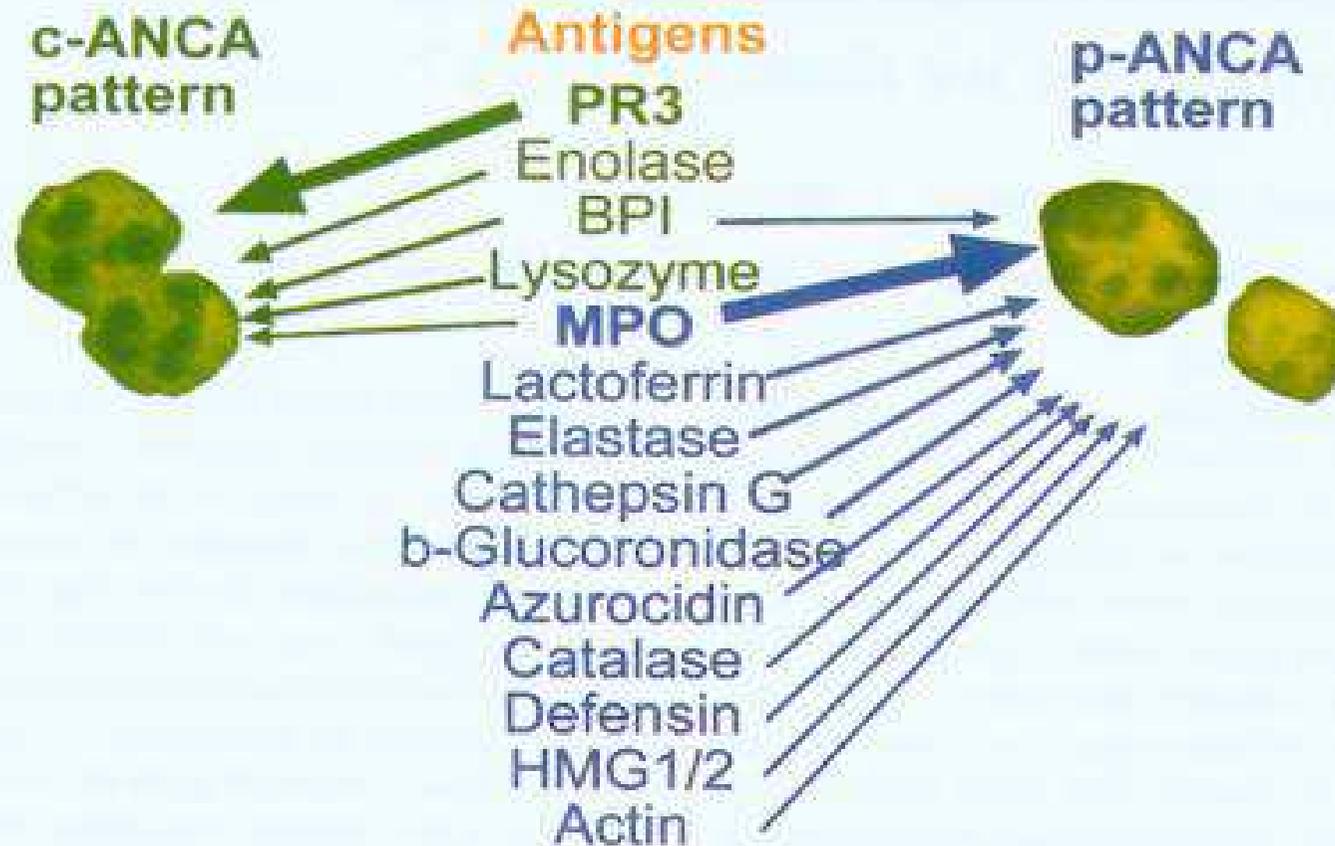
Tinción del núcleo

**atípico**

Tinción diferente  
a las anteriores.



# Técnica de Elisa



<b>Granulom. con poliangeítis</b>	<b>70-96%</b>	<b>C-ANCA anti- PR3</b>
<b>Poliangeítis microscópica</b>	<b>50-80%</b>	<b>P-ANCA anti- MPO</b>
<b>Churg-Strauss</b>	<b>5-50%</b>	<b>P-ANCA anti- MPO</b>
<b>Glomérulo nefritis</b>	<b>80%</b>	<b>P-ANCA anti- MPO</b>

# Criterios Clasificación Granulomatosis poliangeitica(ACR 1990)

1. Inflamación oral o nasal: Desarrollo de úlceras orales dolorosas o indoloras o secreción nasal purulenta o sanguinolenta
2. Radiografía de tórax anormal: Radiografía de tórax mostrando la presencia de nódulos, infiltrados difusos, o cavidades
3. Sedimento urinario: Microhematuria (>5 eritrocitos por campo de alto poder) o cilindros hemáticos en el sedimento urinario
4. Inflamación granulomatosa en la biopsia: Cambios histológicos mostrando inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área perivascul ar o extravascular (arteria o arteriola)

ANCA C

2/4 ACR  
S:88% E: 92%

# Tratamiento Granulomatosis Poliangeitica

## Remisión Inducción:

- **Corticoides:** 1mg/Kg/d VO x 1-2 meses
- **Ciclofosfamida:** 2 mg/Kg/d VO por 3-6 meses  
0,5 mg a 1g /m<sup>2</sup> mensual por 6 meses  
15 mg/Kg/ IV cada 15 días x3 y luego c/ 3 semanas  
por 3-6 meses  
(calcio-vit D- Bactrin)

## Remisión Mantenimiento: mínimo de 2 años

- **MTX :** 25 mg por semana + folato
- **Leflunamide:** 20 mg / d
- **Micofenolato Mofetil:** 1,5 g por d
- **Azatioprina** 2 mg/K/ d VO

## Biológicos:

- **Anti TNF :** Etanercept –Infliximab demostraron ser poco útil
- **Rituximab**

# Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis

## A Randomized Trial

Kirsten de Groot, MD; Lorraine Harper, MD, PhD; David R.W. Jayne, MD, PhD; Luis Felipe Flores Suarez, MD, PhD; Gina Gregorini, MD; Wolfgang L. Gross, MD; Rashid Luqmani, MD; Charles D. Pusey, MD, PhD; Niels Rasmussen, MD; Renato A. Sinico, MD; Vladimir Tesar, MD, PhD; Philippe Vanhille, MD; Kerstin Westman, MD, PhD; and Caroline O.S. Savage, MD, PhD, for the European Vasculitis Study Group (EUVAS)

Figure 2. Time to remission (Kaplan-Meier) for the pulse and daily oral cyclophosphamide groups.

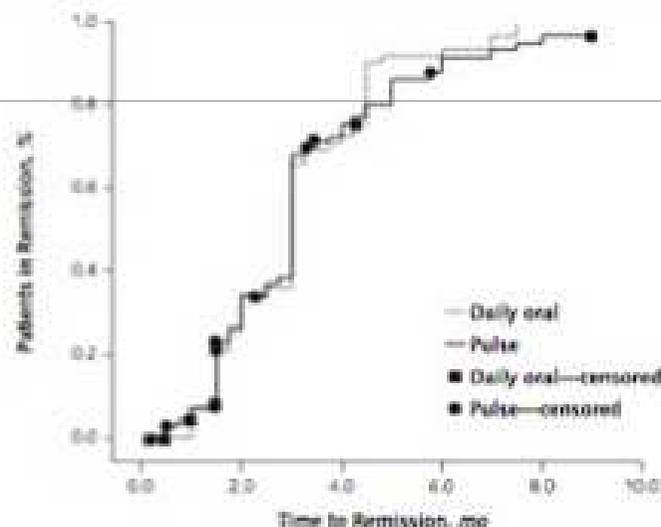
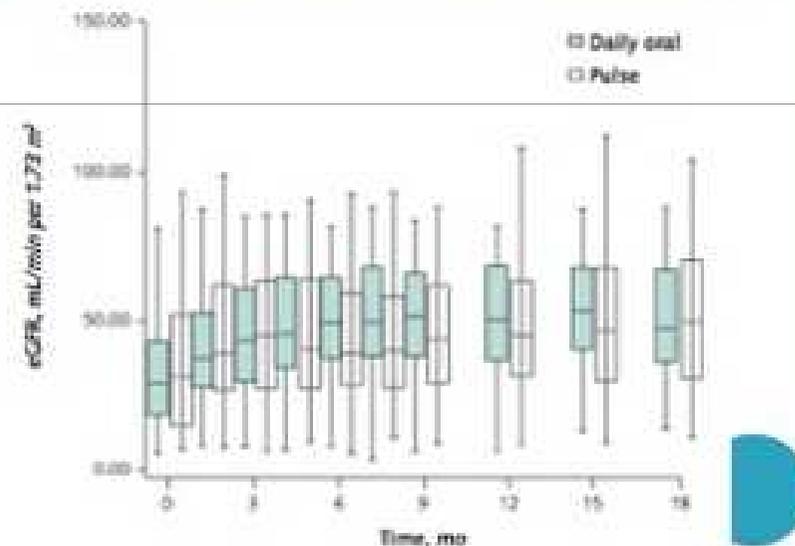


Figure 3. Sequential estimated glomerular filtration rate for the pulse and daily oral cyclophosphamide groups.



## NEWER THERAPIES, BIOLOGIC OR NON-BIOLOGIC ?

- IVIg
- Anti-TNF
- Rituximab
- ATG
- Alemtuzumab
- Abatacept
- Mycophenolic acid
- Mycophenolate mofetil (Cellcept)
- Enteric coated MPA (Myfortic)
- Leflunomide
- Deoxyspergualin

### RITUXIMAB

**Long-Term Comparison of Rituximab Treatment for Refractory Systemic Lupus Erythematosus and Vasculitis**  
Remissions, Relapses, and Re-treatment  
K. G. C. Smith,<sup>1</sup> R. H. Jones,<sup>2</sup> S. M. Barnes,<sup>2</sup> and D. R. W. Jayne<sup>2</sup>

**Rituximab in Churg-Strouss syndrome**  
M. Kambhisi,<sup>1</sup> K. G. C. Smith,<sup>1</sup> D. R. W. Jayne<sup>2</sup>

*Journal of Internal Medicine* 2010; 267: 311-20  
doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02189.x

**Nephrology Dialysis Transplantation**

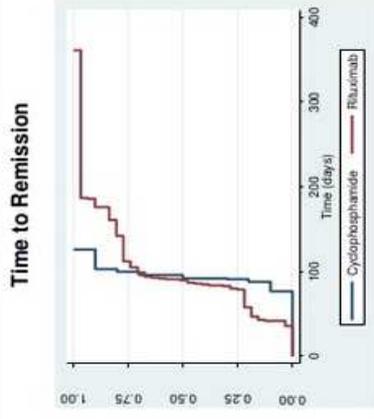
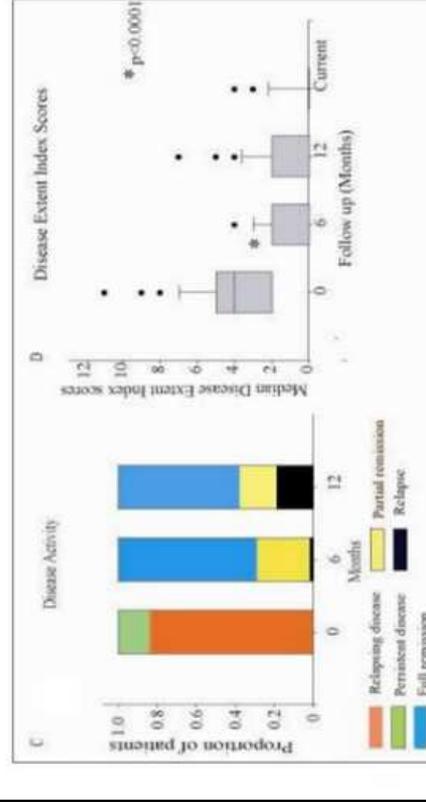
**A Multicenter Survey of Rituximab Therapy for Refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis**  
Richard H. Jones,<sup>1</sup> Abatele J. Harris,<sup>2</sup> Alan S. Chaudhuri,<sup>3</sup> Paul Barnes,<sup>2</sup> Alan D. Salama,<sup>4</sup> Kenneth G. C. Smith,<sup>1</sup> Caroline O. S. Savage,<sup>5</sup> and David R. W. Jayne<sup>2</sup>

**The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**

1018-25, 2010

Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

## RITUXIMAB FOR REFRACTORY VASCULITIS N = 63



	RTX	CYC
Sustained remission	25/33 (76%)	9/11 (82%)
No sustained remission	2 incomplete response	1 incomplete response
	6 deaths	1 death

# Granulomatosis eosinofílica poliangeítica Churg- Strauss

- Vasculitis de pequeño vaso. Prevalencia de 3 casos /millón de habitantes
- Se presenta en cualquier edad
- Ligera predominancia del sexo femenino
- Rinitis , pólipos nasales y **Asma rebelde al tratamiento** habitual con hipereosinofilia en sangre y tejidos
- Frecuente compromiso mononeurítico

- **Laboratorio:**

- Eosinofilia absoluta mayor 1500 mm<sup>3</sup>
- Aumento de IG E, Eritro, PCR
- Anca p positivo MPO en más 50%. Es más frecuente si hay GMN.

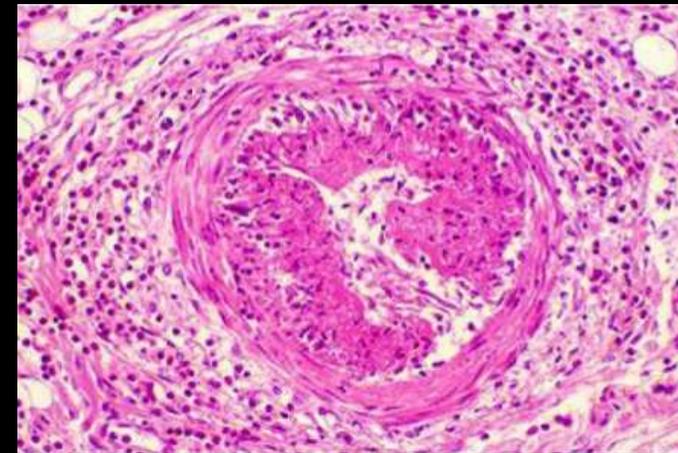
- **Histologicamente**

- Infiltrados eosinofílicos en tejidos  
Granulomas eosinofílicos extravasculares  
Vasculitis necrotizante en pared vasos

**Tratamiento:**

Corticoides 1 mg/Kg/ d

α- Interferón



Sdne de Churg-Strauss: vasculiti  
eosinofílica

# **Crterios de vasculitis granulomatosa eosinoflica poliangectica**

- **Asma**
- **Eosinoflia superior al 10 %**
- **Neuropatía**
- **Infiltrados pulmonares cambiantes**
- **Anomala de los senos paranasales**
- **Biopsia de vasos que demuestre eosinoflia extravascular**

**4/6 criterios ACR  
E:99% ,S:85%**

## Poliangitis microscópica (MPA)

- Variante de PAN. Vasculitis necrosante de capilares, vénulas o arteriolas
- Más frecuente en el sexo masculino
- 50 años
- Es común la asociación con glomerulonefritis y capilaritis pulmonar

# Diferencias entre PAN y Poliangeitis microscópica

	<b>PAN</b>	<b>PAN microscópica</b>
<b>Afección Renal</b>	<b>Microaneurisma, infarto</b>	<b>GMN necrosante</b>
<b>Hipertensión renovasc.</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Rara</b>
<b>Afección Pulmonar</b>	<b>Rara</b>	<b>Hemorragia (30%)</b>
<b>SNP</b>	<b>50- 80 %</b>	<b>10- 20 %</b>
<b>Recaídas</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuentes</b>
<b>Vasos afectados</b>	<b>Arterias de pequeño y mediano calibre</b>	<b>Pequeños(arteriolas, capilares,vénulas)</b>
<b>Angiografía</b>	<b>Microaneurismas</b>	<b>No</b>
<b>p-ANCA</b>	<b>Negativo</b>	<b>Frecuente</b>

# Vasculitis de vaso variable

# Epidemiología Behçet

Ligera predominancia  
sexo masculino

Distribución  
universal

Autoinmunidad Ac  
contra la mucosa oral

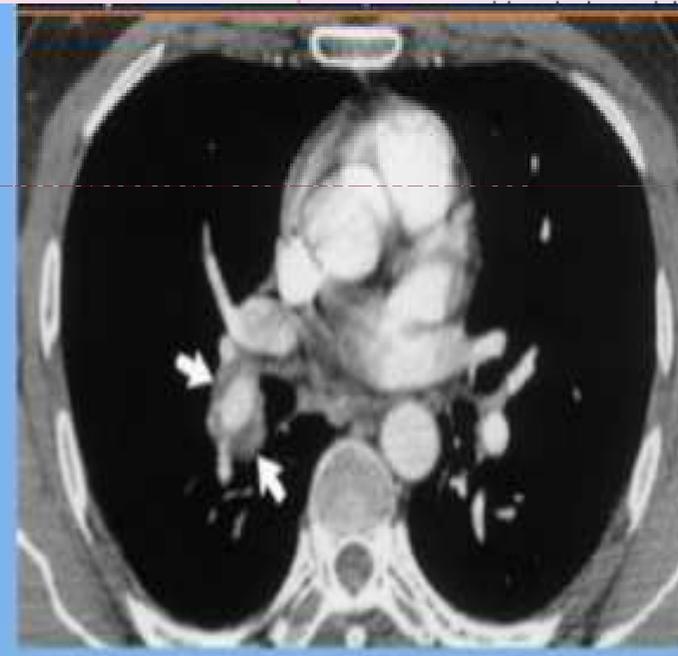
Vasculitis  
Primaria

Edad Joven

HLA B51-  
58

# Correlación Clínica patológica

TIPO de EB	AFECTACIÓN	CUADRO CLÍNICO	HALLAZGOS PATOLÓGICOS
No vasculopáticas	Aftas mucosas menores	Úlceras aftosas.	Infiltrado linfocitario perivascular
Vasculopáticas			



Tomado de Magro y Crowson

# Correlación Clínica patológica

TIPO de EB	AFECTACIÓN	CUADRO CLÍNICO	HALLAZGOS PATOLÓGICOS
<b>Puramente vascular</b>	Venas y arterias en el celular subcutáneo. Capilares, vénulas, arteriolas de la dermis.	Pocas lesiones de tipo eritema nudoso; tromboflebitis múltiples pápulas purpúricas, vesículas y pústulas.	Vasculitis trombogénicas granulomatosas. Vasculitis de células monocíticas trombogénicas. Reacción vascular +/- LCV con o sin pustulosis subcórnea.
<b>Extravascular. Inflamación +/- vasculitis; Pústulas; Folliculitis acneiformes</b>	Dermis y subcutáneo. Folículos pilosos	Lesiones de tipo eritema nudoso. Pústulas foliculares.	Neutrofilia. Paniculitis lobular linfohistiocítica. Folliculitis granulomatosa y supurativa.



# Tratamiento Beçhet

- a) Colchicina: artritis y eritema nodoso
- b) Corticoides: VO: ocular, vascular, articular  
Pulsos de esteroides: SNC  
Tópicos : úlceras orales y genitales externos, colirio
- c) Inmunosupresores
- d) Antiagregantes y anticoagulantes: afectación vascular
- e) Terapia Anti TNF
- f) Talidomida y Dapsona: úlceras orales recurrentes

- Vasculitis asociada a complejos inmunes

# Caso Clínico



- Paciente de 19 años que consulta a la guardia por dolor abdominal localizado en FID.
- Refiere vómitos, fiebre
- Se realiza intervención quirúrgica

# Lesiones purpúricas en ambos MII



Laboratorio: creatinina:  
1,7 mg/dl, urea 56 mg/dl ,  
orina: proteínas +  
hematíes:++  
Artralgia de ambas  
rodillas  
Manifestaciones cutáneas

# Vasculitis asociada a complejos inmunes



- Vasculitis Ig A



- Crioglobulinemia



- Vasculitis Anti MBG. Síndrome de Goodpasture



- Vasculitis urticariana hipocomplementemica

# Vasculitis IG A .PSH

Vasculitis necrotizante, caracterizada por púrpura palpable y depósito de IgA en la pared de los vasos

Se caracteriza por una púrpura palpable, artritis o artralgias, dolor cólico abdominal o hemorragia gastrointestinal y nefritis

## Epidemiología

Pacientes jóvenes, adolescentes

Varones 1,5/ 1 Incidencia 10-20/100000

No hay predominio racial

Tras infección de vías respiratorias alta o GI

Existe una variedad limitada al riñón o cutánea. Puede preceder a la forma de vasculitis sistémica

# Vasculitis a IG A

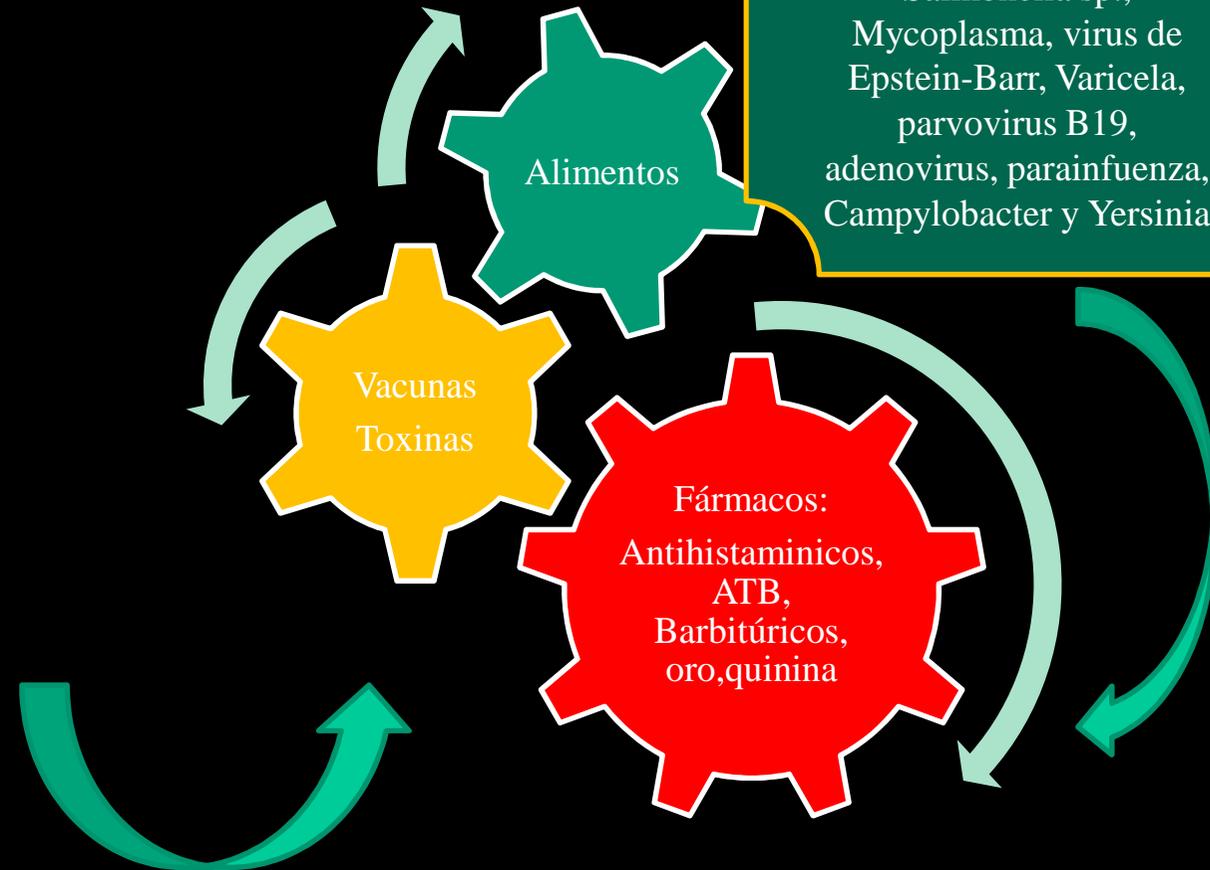
(Púrpura de Schönlein –Henoch)

Etiopatogenia desconocida

↑ de producción de Ig A 1

polimérica ante exposición a Ag depósito de IgA, reacción cruzada con AECA

Niveles elevados de FNT alfa e IL-6-8 alterada



El mecanismo fisiopatológico es la producción de Ig A1 polimérica anormalmente glicada que genera IgG. El complejo IgG-IgA generaría el daño endotelial.

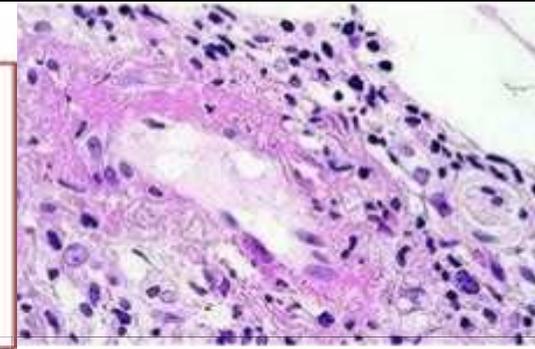
# Vasculitis IG A

## Laboratorio

- Elevación de IgA
  - Leucocitosis
  - Eosinofilia
  - Anemia
  - VSG y plaquetas elevadas
- En orina:
- Hematuria
  - Proteinuria.
  - Urea y creatinina elevadas en caso de fallo renal.

## Biopsia cutánea

- Vasculitis leucocitoclástica
- Depósito de IgA (IFD)
  - lesiones de la piel
  - mesangio renal



**Criteria** (The International Consensus Conferencerealizado en Viena 2005)

**Vasculitis de pequeño vaso ,vénulas postcapilar**

**Manifestaciones clínicas:**

**Angina abdominal**

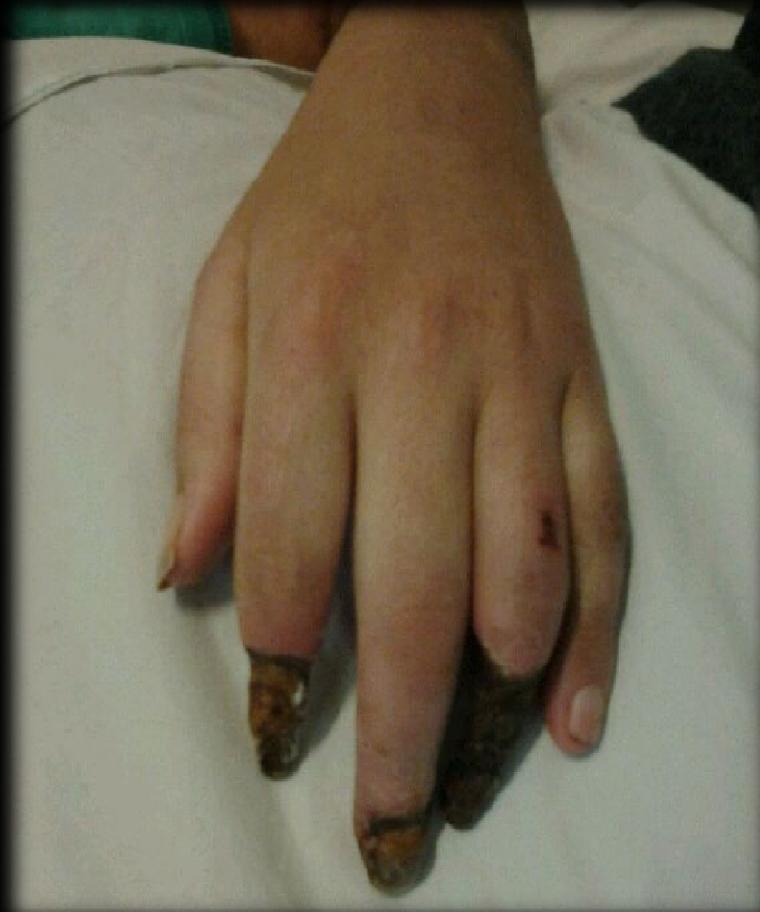
**Compromiso articular**

**Púrpura palpable no trombocitopénica**

**Compromiso renal es tardío (1-6 meses)**

**Depósito de inmunocomplejos de IG A en piel, riñón, intestino**

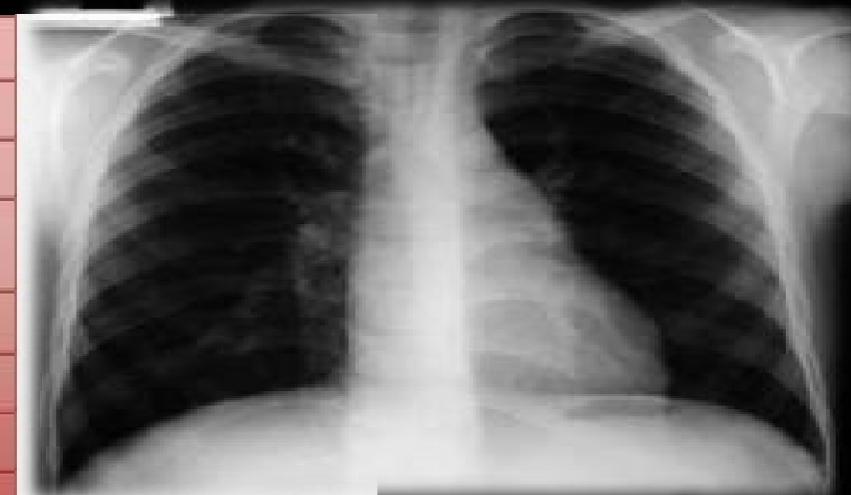
# Caso Clínico



Paciente de **sexo masculino** de **43 años** ingresa el **6/05/13** , por presentar necrosis seca/húmeda en falanges distales de ambas manos, que comenzaron una semana atrás.

**Antecedentes: HIV** diagnóstico en el 2011, abandonó TARV.  
**2011 Anemia hemolítica autoinmune** secundaria a patología de base.

Glóbulos blancos: 5300/L	B. Total: 0,36 mg/dl
Linfocitos: 1400/L	GOT: 25 U/l
Neutrofilos: 3500/L	GPT: 13 U/l
Hemoglobina: 9,7 gr/dl MCV 72,8 fL MCH 26 pg RDW 15,8 %	Albumina: 2,6 gr/dl
Hematocrito: 27 %	P. Totales: 6,2 gr/dl
Plaquetas: 258000/mm	T de P: 11 seg
Glucemia: 49 mg/dl	C de P: 100%
Urea: 52 mg/dl	RIN: 1
Creatinina: 2,042 mg/dl	



GB 5610 /L	Glucemia 158 mg/dl
Neutrófilos 3730/L	Urea 63 mg/dl
Linfocitos 1160/L	Creatinina 2,78 mg/dl
Hb 8,0 gr/dl	Prot totales 6,1 gr/dl
Hto 25,4 %	Albúmina 2,7 gr/dl
Plaquetas 271000/L	FAL 232 U/L
TP 11 seg - CP 100 % - RIN 1 KPTT 41 seg	TGP 12 U/L - TGO 23 U/L

Orina completa
Ph 7
Densidad 1010
Proteinas ++

<b>EAB</b>	<b>Ionograma</b>
PH 7,39	Na 145 mmol/L
PCO <sub>2</sub> 46	K 5,1 mmol/L
PO <sub>2</sub> 89	Cl 114 mmol/L
HCO <sub>3</sub> 29	
Sat 97%	
EB 8	



**Serologias Virales:** negativas  
**Ecografía abdominal:** bazo aumentado tamaño de 145 mm, resto s/p.  
**Ecocardiograma:** HTP, Miocardiopatía dilatada.



# Evolución

Registros de HTA,  
Disminución de ritmo  
diurético y ascenso de niveles  
de urea 112 mg/dl y  
creatinina:4,56 mg/dl  
Prueba de Coombs indirecta  
+++

## Examen de orina con sedimento en fresco

Densidad 1020

Proteínas ++ y hematíes aislados

Glóbulos rojos dismórficos

Células escasas

Leucocitos 12-15 x cpo

Cilindros hialinos 4-6 x cpo

Cilindros granulosos 2-4 x cpo

Cuadro compatible con Glomerulonefritis y Anemia hemolítica, inicia metilprednisona 80 mg/día (1mg/kg/día).  
Interconsulta con Nefrología: solicita biopsia renal para etiología,  
tratamiento albumina+furosemida 40 mg c/12hs ev.

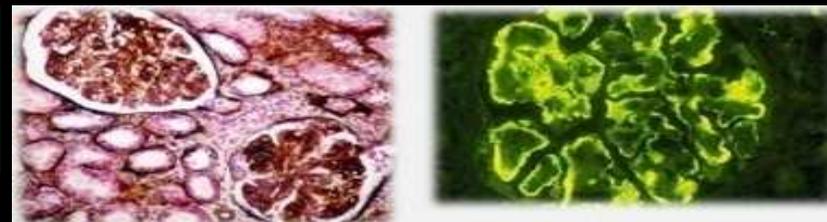


Tratamiento:  
 Metilprednisona  
 1mg/kg/día.  
 Lopenavir/Ritonavir  
 y Abacavir ajustado  
 a función renal  
 Plasmaferesis.

Complemento : C3 78 VN (84-193 mg/%) C4 15 (VN 20-40 mg/%)	ANA negativo ANCA negativo
<u>Anticardiolipinas</u> IgG 20 U/ml (indeterminado) IgM 21 U/ml, (indeterminado)	PCR: 5,26 ERS > 120 mm
B-2 <u>glicoproteína</u> : negativa	<u>Proteínograma</u> electroforético
<u>Crioglobulinas</u> 1/256 (V.R: 1/32)	Perfil hematológico: <u>Transferrina</u> 149 mg/ml ( 250-400 mg/dl)
	Ferritina 291 ng/ml (20-400 ng/ml) <u>Ferremia</u> 65 ug/dl (33-193 ug/dl)
FR menor a 20 (0-30 UI/ml)	Ácido fólico 8.42 ng/ml vitamina b12 453 pg/ml

## Crioglobulinemia mixta tipo II – III

Biopsia Renal: GMN Membrano Proliferativa



# Crioglobulinemias

## CRIOGLOBULINAS

- Monoclonales
- Policlonales

## CRIOCITO

- Significativo a partir de 0,5-1

## CRIOGLOBULINEMIA

- Asintomática
- Sintomática - Síndrome Crioglobulinémico

### Epidemiología

Prevalencia 1/100.000 - M/H 3/1  
 Niveles detectables de CG:  
 -HIV 15-20%  
 -Hepatitis C 40-65%  
 -HIV+Hepatitis C 64%  
 -E.T.C 15-25%

### RECUERDO HISTÓRICO

-1933 Wintrobe y Buell descripción hiperviscosidad + M.M.  
 -1947 Lerner término crioglobulinemia.  
 -1966 Meltzer y Flankin triada Síndrome crioglobulinémico.

## Clasificación de Brouet (1974)

**Tipo I** (10% a 15%) se asocia, sobre todo, a neoplasias hematológicas.

**Tipo II** (50% a 60%)

**Tipo III** (25% a 30%)

Abarcan la gran mayoría y se denominan *crioglobulinemia mixta*, se asocian estrechamente con el VHC.

Tipo	Composición	Porcentaje	Enfermedad
I	Inmunoglobulinas monoclonales aisladas	10-15%	<u>Waldeström</u> Mieloma Leucemia linfática <u>cr.</u>
II	Inmunocomplejos formados por IgM <b>monoclonal</b>	50-60%	<u>S. Linfoproliferativos</u> <u>Conectivopatías</u> Idiopática <b>HVC</b>
III	Inmunocomplejos formados por IgM policlonal	25-30%	<u>Conectivopatías</u> Infecciones Idiopática

## Manifestaciones Clínicas

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Artralgia/Artritis	+	+++	+++
Púrpura	+ gen No palpable	+++ ,palpable	+++ ,palpable
Gangrena/acrocianosis	+++	++	++
Hiperviscosidad	+++	+	+
Hematológicas	++	+	+
Renales	+	++	+
Neurológicas	+	++	++

Criocito	>5%	<5%(1-2)	<5%(1-2)
C <sub>3</sub> ,C <sub>4</sub> ,CH <sub>50</sub>	N	↓	↓
FR	-	++	++
AutoAc (ANA,ENA,AMA)	-	++	++
Hepatitis B	-	+	+
Hepatitis C	-	+++	+++

- Cutáneas: púrpura palpable, úlceras MI, síndrome de Raynaud, acrocianosis, necrosis digital
- Artritis- artralgias
- SN: Mononeuritis- polineuritis sensitivo-motora. ACV, convulsiones
- Renales: GMN Membranoproliferativa



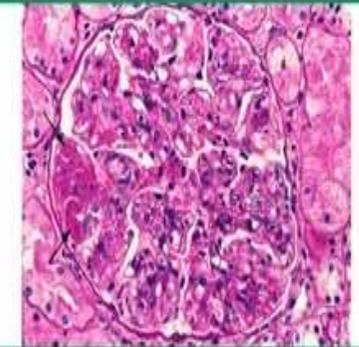
## GN membranoproliferativa en 60-80%

Subendothelial deposits in mixed cryoglobulinemia



Electron micrograph in mixed cryoglobulinemia shows subendothelial deposits (D) under the glomerular basement membrane (GBM) with some of the granular material present within an infiltrating macrophage (arrows). The latter represents a phagocytic process that would remove the cryoprecipitate if no further deposition occurred.  
*Courtesy of Helmut Rennke, MD.*

Membranoproliferative pattern in mixed cryoglobulinemia



Light micrograph in mixed cryoglobulinemia showing a membranoproliferative pattern with increased cellularity and thickening of the glomerular capillary walls. The pathognomonic finding is PAS-positive microthrombi composed of precipitated cryoglobulins that are occluding some of the capillary loops (arrows).  
*Courtesy of Helmut Rennke, MD.*

## LABORATORIO

- Detección de crioglobulinas en suero. Presencia de **CRIOCITO** lo más importante del laboratorio (40% de indiv. sanos tienen Crioglobulinas detectables en concentraciones que no generan criocito detectable).
- Complemento : ↓ de C<sub>3</sub>, CH<sub>50</sub> y C<sub>4</sub>
- Reactantes fase aguda: VSG ↑, PCR ↑.
- **Hipergammaglobulinemia** de IgM, IgG y/o IgA.
- **Auto Ac ANA, ENA, AMA.**
- Demostrar Infección viral: Serologías : VHC, VHB, VIH, VEB



Day 0      7      centrifugation +4°C

# Criterios Diagnósticos de Crioglobulinemia Mixta

Criterios	Mayor	Menor
Serológica	Crioglobulinas mixta C4 bajo	Factor reumatoide + HCV + HBV +
Patológica	Vasculitis leucocitoclástica	Infiltrados focal de células B (hígado y/o médula ósea)
Clínica	Púrpura	Hepatitis crónica Glomerulonefritis membrano- proliferativa Neuropatía periférica Úlceras en piel

Diagnóstico definitivo :Tres criterios mayores o  
Presencia de crioglobulinas mixtas  
positivas con o sin disminución del C4 asociado a dos criterios  
menores( serológicos o clínicos)

# Tratamiento

- Interferón alfa más ribavirina aumenta y mejora la respuesta (HVC) + esteroides

Mazzaro C,J Rheumatol 2003; 30:1775-1781.

- VHC - con síntomas no controlados : ciclosporina, azatioprina o ciclofosfamida como monoterapia o en combinación con esteroides sistémicos
- Rituximab
- Plasmaféresis

Safety and efficacy of rituximab in non-viral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French AIR registry. Arthritis Care Res 2010; 62: 1787-1795.

Vasculitis urticariforme  
hipocomplementémica (HUV)  
Vasculitis anti-C1q.

- Vasculitis leucocitoclastica de capilares vénulas y arteriolas
- Asociada a anticuerpos C1q.
- Urticaria recurrente > 6 meses , persiste +24 hs
- Hipocomplementemia (C1q ↓ con o sin ↓C3 y C4)
- Afecta más a mujeres 8:1
- Se presenta cuarta década de vida ( en la infancia)
- Puede dar GMN, dolor abdominal, compromiso articular y ocular



# Caso Clínico



❖ E. D. Paciente m

❖ Antecedentes pe  
años de evolucion

❖ Enfermedad actu  
evolución, hemo  
síndrome anémic



e 4  
g/d

78 A  
eso ,

SU/H

# Laboratorio



- GB 5300 mm<sup>3</sup>, Pla<sub>q</sub> 273000 mm<sup>3</sup>.
- Hb 6,2 g/dl, GR 2140000 mm<sup>3</sup>, Hto 19 %, VCM 90,5

- ANA negativo
- ANCA negativo

## Corticoides VO

Evolucionada con hemorragia pulmonar masiva

Pasa a UTI .Pulsos corticoides ,ciclofosfamida, gamaglobulina .

Fallece

Cr 8,58 mg/dl

- Ionograma 144/5,6
- Sedimento Urinario:  
hematuria +++, proteínas +

Síndrome de  
Goodpasture

Enfermedad Anti-membrana  
basal glomerular (Ac anti-  
MBG)

Con Hemorragia  
pulmonar

Síndrome de  
Goodpasture

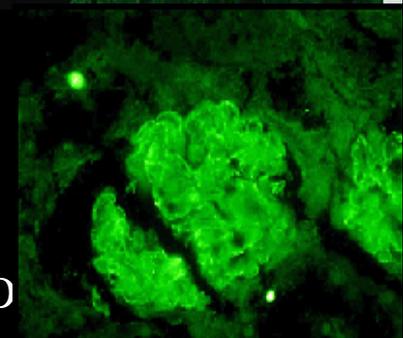
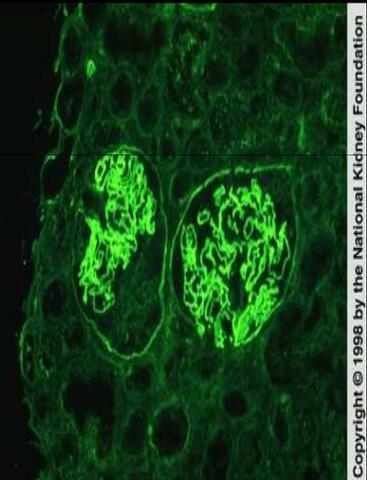
Sin Hemorragia  
Pulmonar

Nefritis con Ac anti MBG  
GMN necrotizante con proliferación  
extracapilar y depósitos lineales de  
IgG y C3 a lo largo de la membrana  
basal glomerular

# Síndrome de Goodpasture (SGP)

Descrito en 1919 por Ernest Goodpasture durante la pandemia de Influenza. Incidencia : 1 caso por millón de habitantes/año .Presentación 20-60años. Sexo masculino

- ❖ Fiebre con pródromos gripales
- ❖ Tos –Hemoptisis precede a GMN
- ❖ Insuficiencia renal
- ❖ **Triada Goodpasture:**
- ❖ Hemorragia pulmonar (HP)
- ❖ Glomerulonefritis (GNRP)
- ❖ Los anticuerpos anti-MBG dirigidos contra la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV  
y/o IFI lineal para IgG en la membrana basal renal o pulmonar por biopsia



# Tratamiento

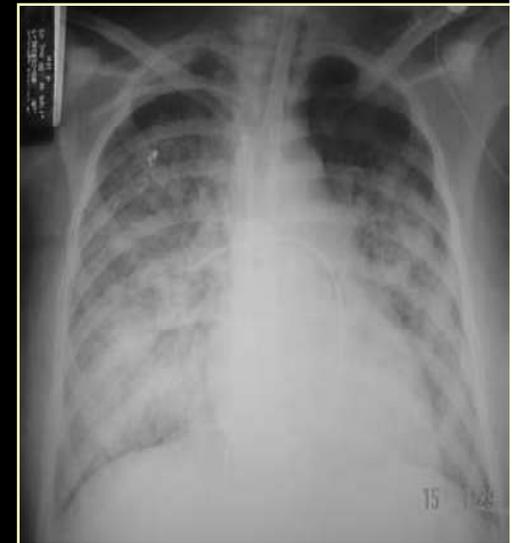
- Hemodiálisis
- Plasmaféresis (4lts/día x 2-4 semanas) o Gammaglobulinas IV
- Esteroides: Pulsos de corticoides, prednisona (1mg/Kg./día)
- Inmunosupresión: ciclofosfamida o azatioprina

# Síndrome pulmón riñón (SPR)

- Es la coexistencia de hemorragia alveolar difusa (HAD) y glomerulonefritis necrotizante (GN), producidas por enfermedades de distintos mecanismos patogénicos.
- La hemoptisis es la manifestación clínica más común en la HAD, presentándose en el 65% al 70% de los casos.
- La manifestación clínica renal puede expresarse como hematuria glomerular asintomática, síndrome nefrítico o GN rápidamente progresiva con insuficiencia renal aguda grave.

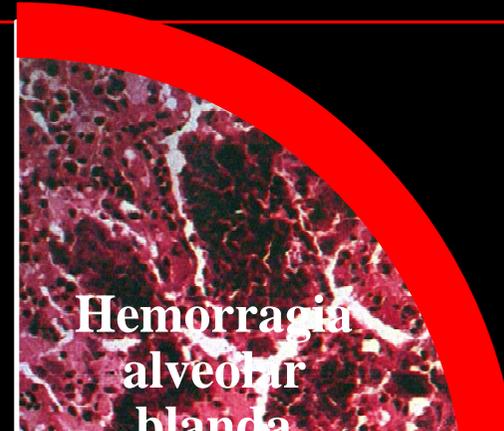
# Hemorragia Alveolar Difusa (HAD)

- Presencia de sangre en los espacios alveolares distales sin que se pueda identificar anormalidad endobronquial
- Hemoptisis, anemia ,disnea
- Infiltrados en la radiografía de tórax  
Respeto vértices y ángulos costofrénicos
- Hipoxemia , Insuficiencia respiratoria

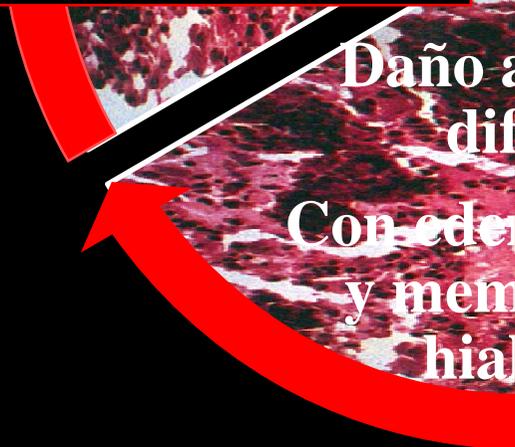


# Hemorragia Pulmonar

Síndrome antifosfolípido  
Síndrome de Goodpasture  
Lupus eritematoso sistémico  
Granulomatosis poliangéitica  
Panarteritis microscópica  
Síndrome pulmón riñón idiopático  
Púrpura de Henoch-Schönlein  
Enfermedad de Behçet

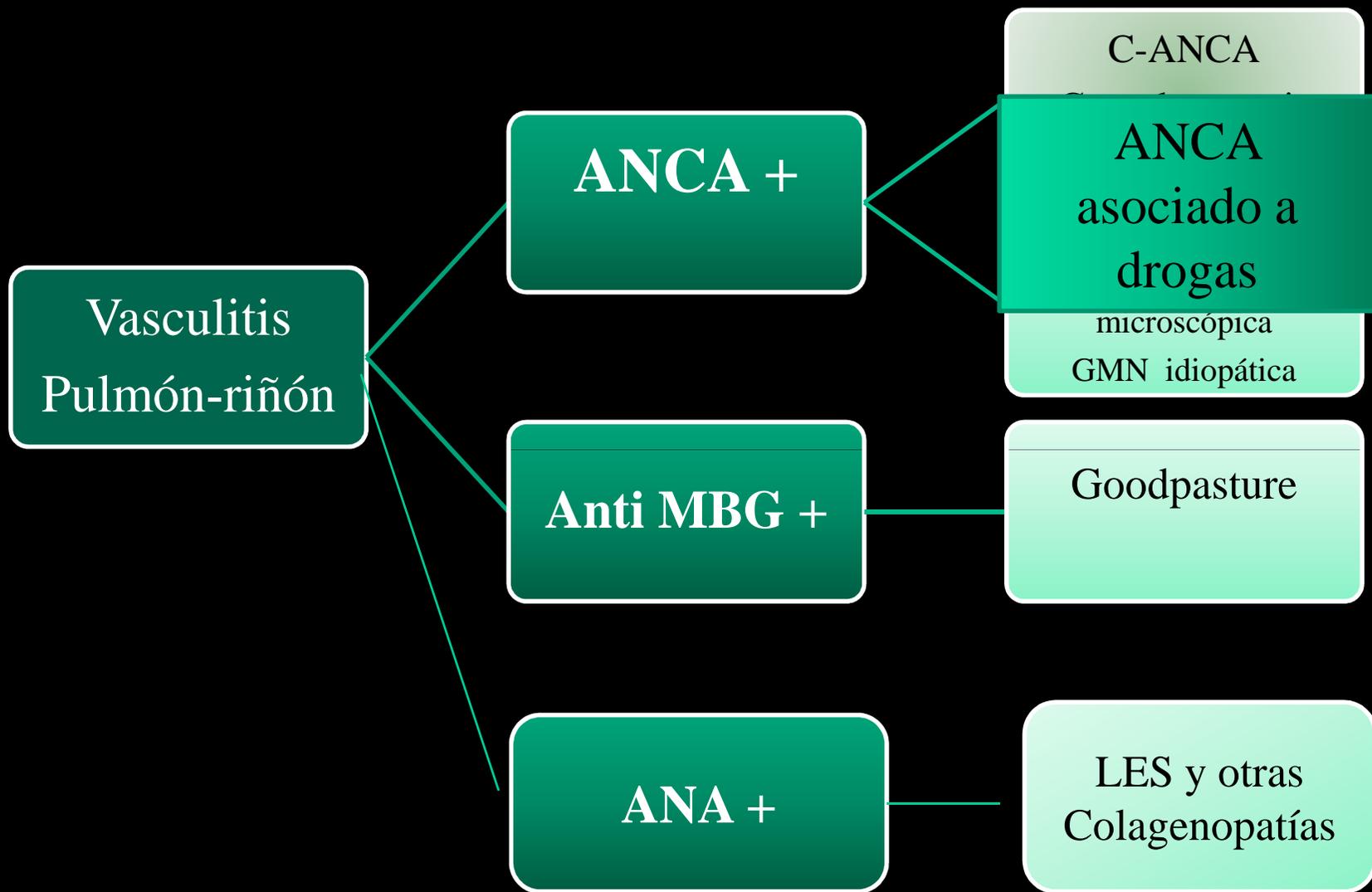


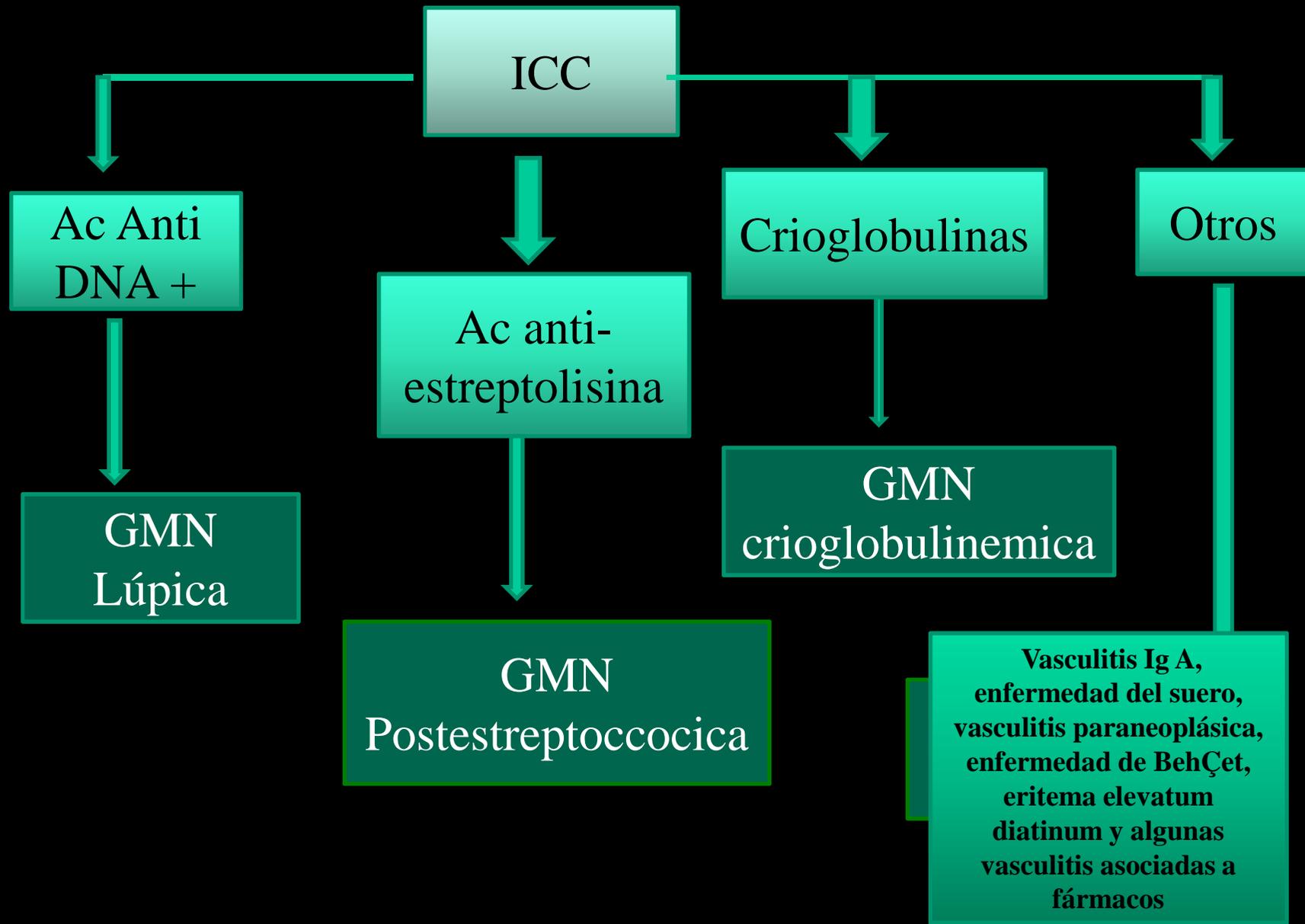
Enfermedades infecciosas (leptospirosis y neumonía necrotizante), uremia, ICC, infarto pulmonar, desórdenes de la coagulación, CID, secundaria a drogas (D-penicilamina, infliximab, cocaína)



# Diagnóstico

- Evidencia de injuria alveolar, expresada como infiltrados pulmonares multilobares.
- Defecto ventilatorio restrictivo con aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno
- Lavado broncoalveolar que demuestre
  - Presencia de líquido sanguinolento proveniente de 3 subsegmentos separados
  - o la presencia de más del 20 % de macrófagos cargados con hemosiderina
  - o la presencia de sangre en al menos el 30 % de la superficie alveolar en una muestra de tejido pulmonar.





# Tratamiento

- Soporte ventilatorio
- Bolos de metilprednisolona 1 g /d por 3 días continuar con 1- 2mg/Kg/d +Bolos de ciclofosfamida (GMN)

Plasmaféresis +inmunosupresión    Gammaglobulinas IV  
corticoides + ciclofosfamida vs  
corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis

# Vasculitis de órgano único

Vasculitis leucocitoclastica cutánea

Vasculitis del SNC

# Vasculitis leucocitoclástica

Vasculitis

- Púrpura  
eritrocítica  
ampollosa  
resistente
- Se localiza en  
zonas

## CONCEPTO

## ANATOMOPATOLÓGICO

Engrosamiento e infiltración de pared por PMN, en vénulas postcapilares, que se extienden perivascularmente y degeneran con formación de polvillo nuclear (leucocitoclasia)



# Etiología

Depósito de inmunocomplejos con activación de C3 y C5, quimiotaxis PMN, y liberación de enzimas lisosomales que producen el daño tisular.

- El origen de los complejos Ag-Ac:

**50% idiopático**

5% AG Tumorales  
linfoproliferativos o  
mieloproliferativo

**20%  
infecciones**

**12% Enf. Tej.  
conectivo**

Penicilinas, sulfas, alopurinol,  
tiazidas, pirazolonas, retinoides,  
quinolonas, hidantoína,  
propiltiouracilo.  
PTU y la Hidralazina causan  
vasculitis por inducción de ANCA.

# Vasculitis primaria de SNC

Se presenta en edad media vida .Más frecuente en hombres  
Afectación inflamatoria segmentaria de cualquier vaso cerebral o espinal, con predilección por los vasos leptomeníngeos de pequeño tamaño, Etiología desconocida. Desencadenantes: Virus Varicela Zoster. Proteína  $\beta$  Amiloide

## Síntomas

Cefalea, SHE, Convulsiones

ACV isquémicos/hemorrágicos

Síndrome confusional trastornos cognitivos

# Criterios de Moore

1. Presencia de recurrentes pero la
2. Exclusión de labora
3. Estudio de vación
4. Estudio de seguimiento crane
5. Biopsia y mació

**RMN: signos inespecíficos :  
infarto cortical y subcortical  
generalmente múltiples,  
bilaterales, con aumento  
parenquimatoso y leptomeníngeo,  
hemorragia intracraneal, lesiones  
tipo tumorales.**

un curso  
cientes,  
ados de  
y/o ele-  
nósticas,  
os intra-  
de infla-



# Vasculitis secundarias

## Vasculitis asociada con enfermedad sistémica

- Vasculitis reumatoide, vasculitis lúpica, vasculitis asociada a Sarcoidosis, asociada a Policondritis Recurrente

# Caso Clínico



Paciente femenina BC 47 años

Antecedentes:

- Ex-tabaquista: 10cig/día desde los 25 años hasta los 40 años.
- Hipertensión, diagnosticada en 2009.

- Dolor e inflamación en pabellones auriculares
- Disnea CF IV. Cianosis+ Equivalentes febriles+ artralgias generalizadas.
- Púrpura palpable





## LABORATORIO

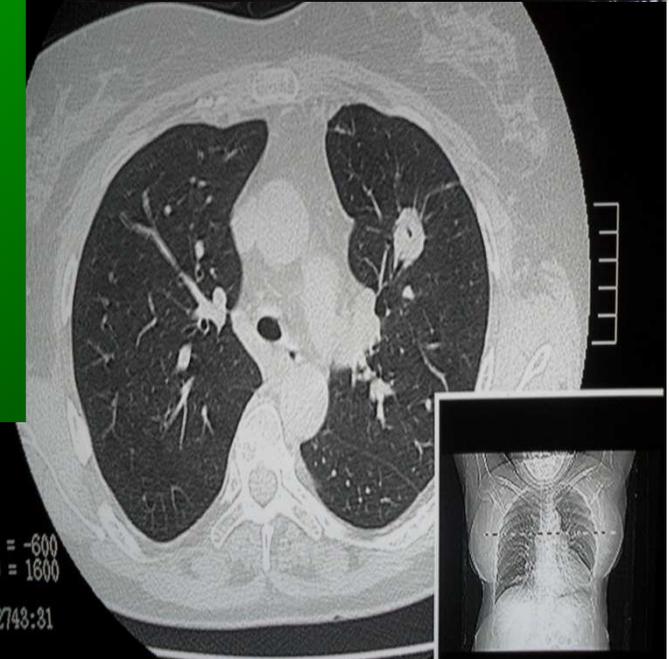
- GB: 18.700 mm<sup>2</sup>
- Neu: 86.6% (16200 mm<sup>2</sup>)
- Lin: 8.7% (1600 mm<sup>2</sup>)
- GR: 4.720.000 mm<sup>2</sup>
- Hb: 14.5 g/dl
- Pla: 265.000mm<sup>3</sup>
- Glu: 83
- Urea: 29mg/dl
- Creatinina: 0.67mg/d
- Fal: 250 UI
- TGP: 16mg/dl
- TGO: 16mg/dl
- Bt: 0.51mg/dl
- Bd: 0.1mg/dl

## COLAGENOGRAMA

- FAN 1/160 moteado
- Anti Rnp +
- Ac antiDNA IgM 1/160  
IgG 1/40
- \* FR: 21.7
- C3: 164
- C4: 50
- PCR: 3.82 ..
- PCC: 24 ..
- ERS: 54 mm 1 Hora



FBC : laringe normal, cuerdas vocales móviles, subglotis y traquea de calibre disminuido con malacia laterolateral dejando luz del 70% con la tos. Los cartílagos dejan impronta sobre la mucosa



Biopsia pabellón auricular: infiltrado inflamatorio PMN con una pérdida de la basofilia.

WL = -600  
MM = 1600  
12748:31

# Policondritis recidivante

- Enfermedad inflamatoria sistémica infrecuente
- Etiología desconocida .Raza caucásica en la 3ª y 6ª décadas de la vida.
- Lesiones recurrentes en las estructuras cartilagosas :pabellón auricular, tabique nasal, laringe, tráquea y articulaciones
- Cardiovascular :vasculitis de vasos VARIABLE, aneurismas de aorta
- Puede relacionarse con otras enfermedades autoinmunes sistémicas.

## Diagnóstico:

### Laboratorio :

Anticuerpos anticolágeno tipo II  
ANCA p

Reactantes de fase aguda↑

Biopsia : infiltrado inflamatorio  
PMN con pérdida de la basofilia  
de la matriz cartilaginosa.

### Tratamiento

Colchicina .Corticoesteroides  
MTX, azatioprina, ciclosporina

Grave: realización de  
traqueotomía temporal o  
permanente, stent

# Vasculitis de Leo Buerger

## Tromboangeitis obliterante

### EPIDEMIOLOGÍA

A

Vasculitis  
mediano va  
varones, 3 a 4  
vi  
Población m  
cauc  
Ac antic  
Disfunción

Consumo  
tab

Enterobacter  
cloacale

### CLÍNICA

Afecta paquete  
vasculo-nervioso de  
manos y pies

claudicación ,dolor  
de reposo , necrosis  
dedos,úlceras,  
gangrena.

Tromboflebitis  
migratoria





Cianosis del cuarto y quinto dedos del pie.

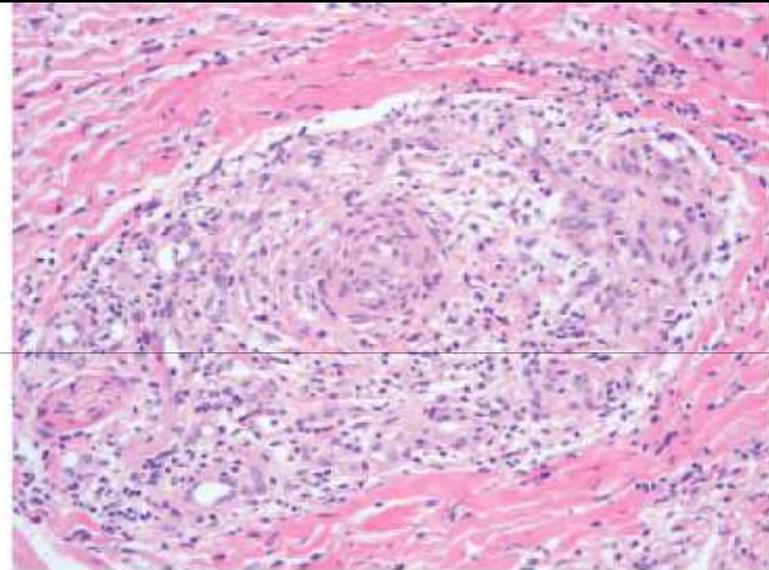
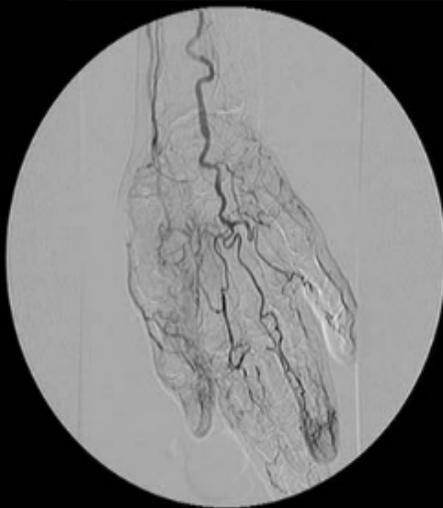
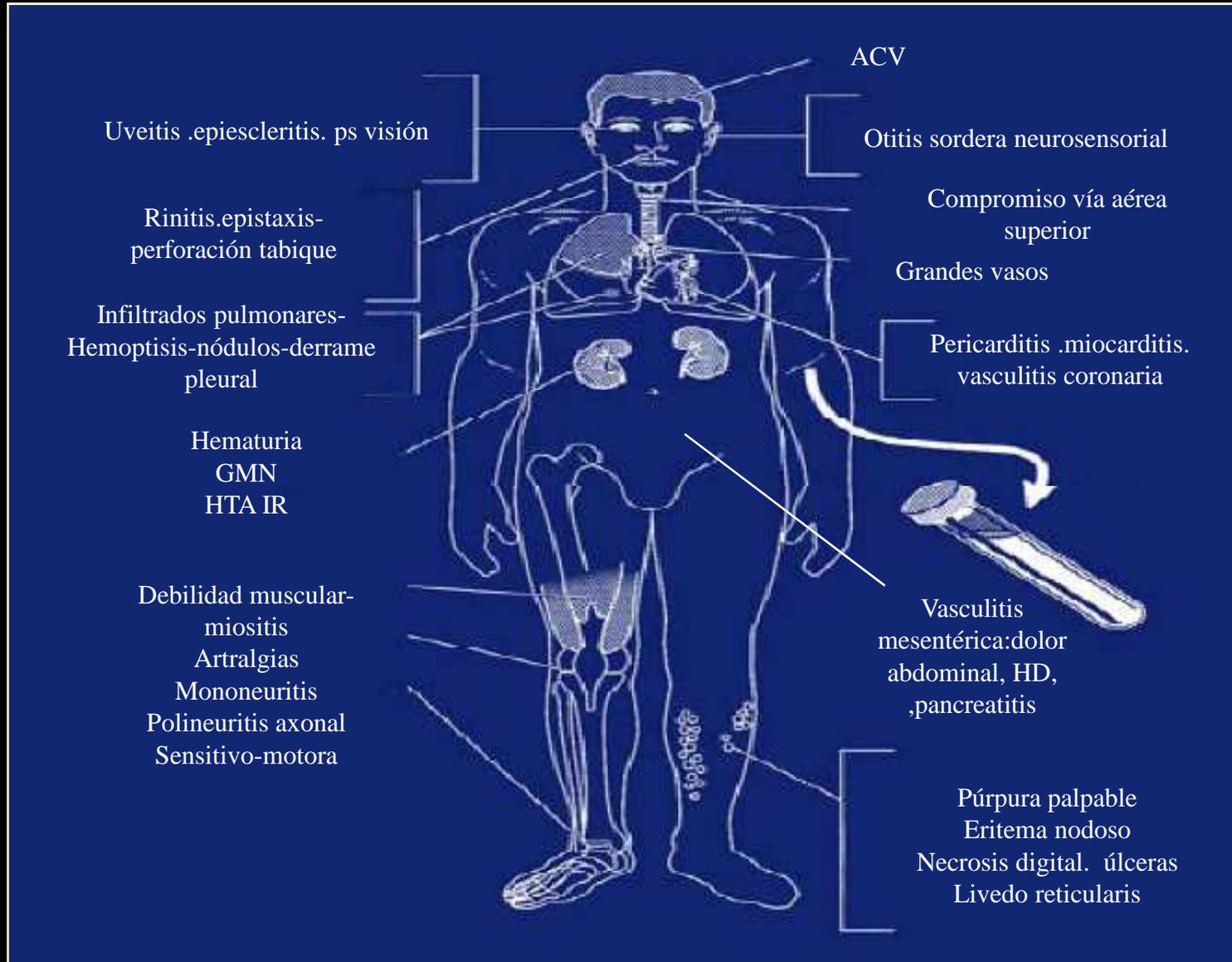


Fig. 15.—Biopsia de lesión cutánea en la que se aprecia trombo oclusivo intraluminal con abundantes células inflamatorias de predominio agudo. (Hematoxilina-eosina,  $\times 100$ .)



Tratamiento:  
Abandono tabaco  
AAS- Heparina  
Prostaglandinas  
Simpatectomía

Para recordar.....



*Inflammatory Diseases of Blood Vessels.*

*Editado por: GaryS. Hoffmany CorneliaM. Weyand. 2002 pág383*

# Como estudiar las vasculitis

- **Hemograma**

- GB aumentados,  
eosinófilos elevados

- **Ers aumentada**

- **Sedim. orina activo**

- **Función renal**

- urea, creatinina  
elevadas
- Clearance creatinina
- Proteinuria de 24 hr

- **Inmunológico**

- ANA
- Dosaje de C3 y C4
- Crioglobulinas
- ANCA P y C
- AMBG

# Como estudiar las vasculitis

- **Microbiología**
  - Hemocultivos, cultivo de esputo
  - Serologías: Hep B/C  
HIV
- **Diagnóstico por imágenes**
  - RX de senos paranasales
  - TAC, RMN, Angiografía
- **Biopsia (para confirmar el diagnóstico)**
  - A ciegas poco rentable

Cuando biopsia es impracticable  
Vasculitis de grandes vasos  
Pacientes con dolor abdominal: renal o  
mesentérica

# Vasculitis Cutánea

Pequeño vaso : **vesículas hemorrágicas, pústulas, lesiones urticariformes, hemorragias en astilla**

**Púrpura palpable**

Vaso de calibre mediano : **nódulos subcutáneos, lívido reticular, úlceras, lesiones pápulo-necróticas, infartos digitales**

Vaso grande no suelen tener afectación cutánea

# Tratamiento

## **PREDNISONA**

- **Dosis altas (0,5-1 mg/kg peso/día)**
- **Oral...**  
**...o endovenosa si riesgo de compromiso vital/funcional**
  - **insuficiencia renal aguda**
  - **hemorragia pulmonar masiva**
  - **compromiso de la visión**
  - ...
- **Duración variable (tipo de vasculitis, respuesta)**  
**Normalmente, hasta 6 meses o hasta mejoría clínica**  
**Luego, reducción gradual dosis**

**1 g día por 3 días**

# Tratamiento Inmunosupresores

- mantenimiento
- prevención de recaídas
- ahorrador de esteroides
- si dosis altas corticoides son insuficientes
- desde el principio si afectación visceral importante / progresiva

## CICLOFOSFAMIDA

2 mg/kg/día

1 año, luego, reducción gradual dosis

EV: 0,5 -1 g/ m<sup>2</sup>,o 15  
mg/k

**METROTREXATO** como alternativa

**Azatioprina, Ciclosporina** menos eficaces

## Biológicos:

**Rituximab:** Vasculitis tipo ANCA, Crioglobulinas

**Anti-TNF:** PAN

- *Muchas Gracias....*