

I Sesión Autoinmunes Madrid

S^o Medicina Interna. H Fuenlabrada
22 abril 2009

Varón de 32 años con AP

- Fumador de 20 cig/d
- Exbebedor de 60g alcohol/d
- Hipertransaminasemia e Hiperferritinemia relacionada con sobrepeso e ingesta enólica
- Sobrepeso
- HDA por ulcus duodenal 10 años antes
- Infección por H. Pylori tratada y erradicada

Inicio síntomas....

- **Dic 06**: episodio de fiebre + celulitis hemicara D tras extracción premolar superior D.
Valorado por Cx maxilofacial H, Clínico con dtco de **CELULITIS FACIAL+ SINUSITIS** etmoidomaxilar y **FÍSTULA OROANTRAL**
* Se indica tto con Amox-clav + Prednisona 30
- **Enero 07**: rinorrea purulenta por fístula oroantral + fiebre + edema facial.
Valorado por Cx Maxilofacial DO con extracción de resto de pieza dentaria
- **FEB 07**: clínica de 20 días de **FIEBRE** prolongada + **ARTRITIS** codos, muñeca D y tobillos + **PÚRPURA PALPABLE** + **ÚLCERAS ORALES** + **DOLOR ABDOMINAL** difuso

* Durante ingreso presenta además cuadro compatible con **APENDICITIS AGUDA** + diarrea + **RECTORRAGIA** con hallazgo quirúrgico de apendicitis aguda flemonosa e ileitis terminal con sufusión hemorrágica

En estudio realizado

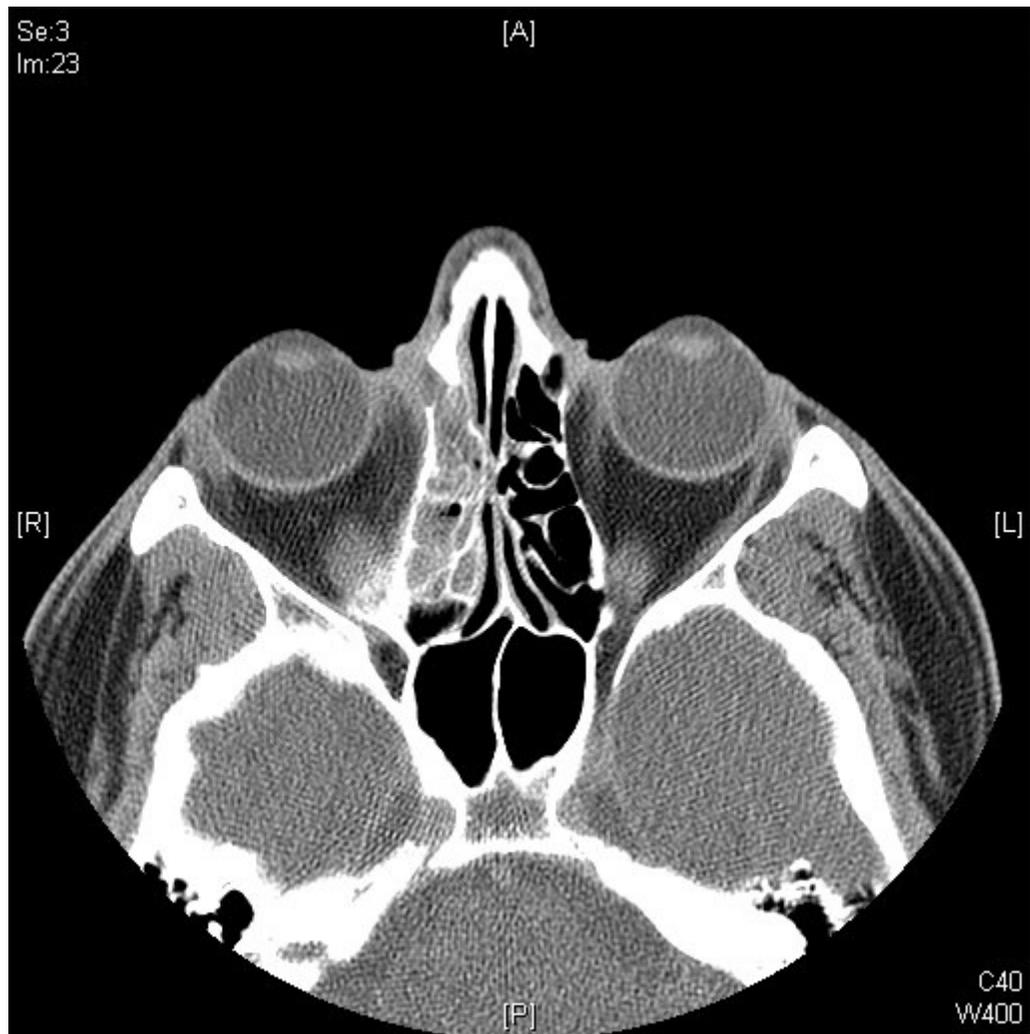
- PCR 12, VSG 68
- Hb normal
- función renal normal
- SO: gluc+2, proteinuria+1, Hb+2, cilindros 2-3/c granuloso e hialinos
- proteinuria/creatinuria 0.20, proteinuria 24h 230mg
- Glucosuria 24h 1739mg/24h
- VHB neg, VHC neg, VIH neg
- mantoux negativo
- Estudio inmunológico: Ig normales, complemento C3 y C4 normal, FR 46, ASLO neg, ANA neg, antiMBG neg, ENAS neg.

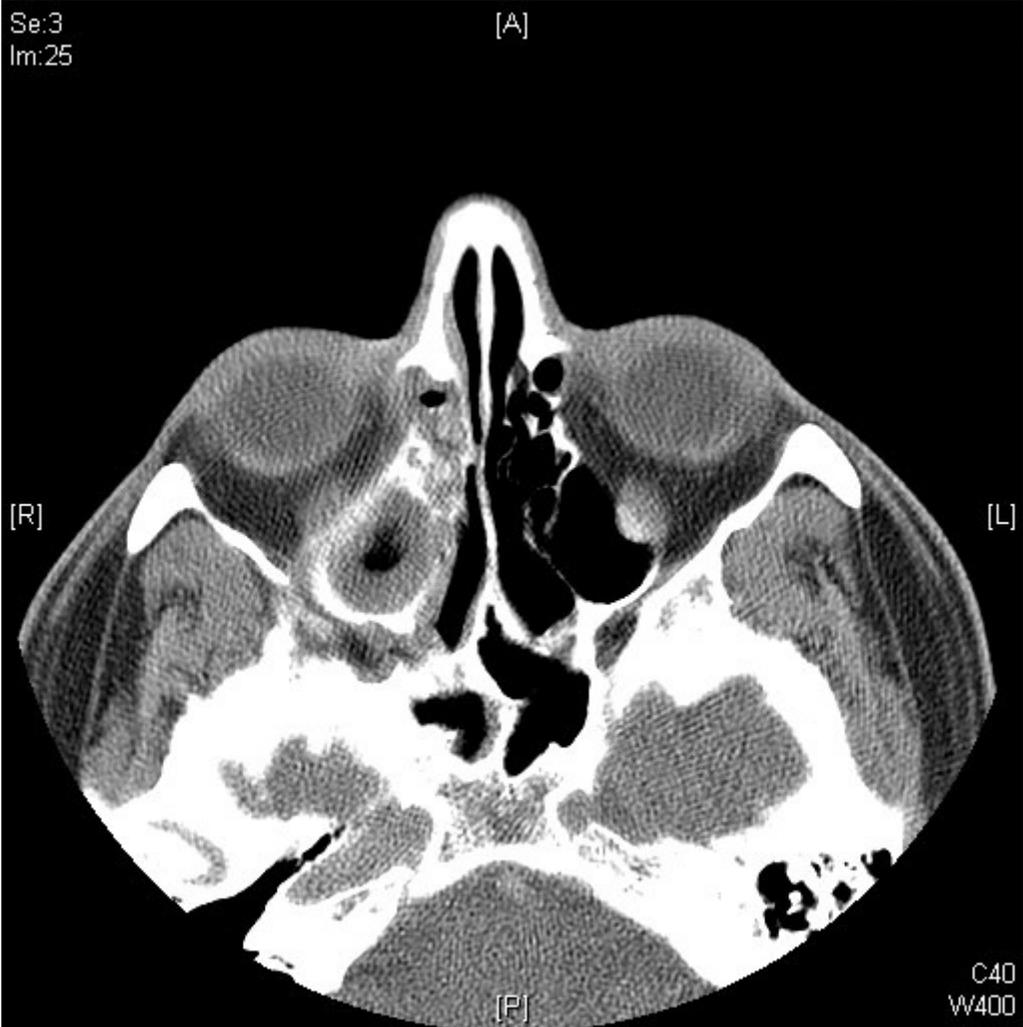
c-ANCA antiPR3+

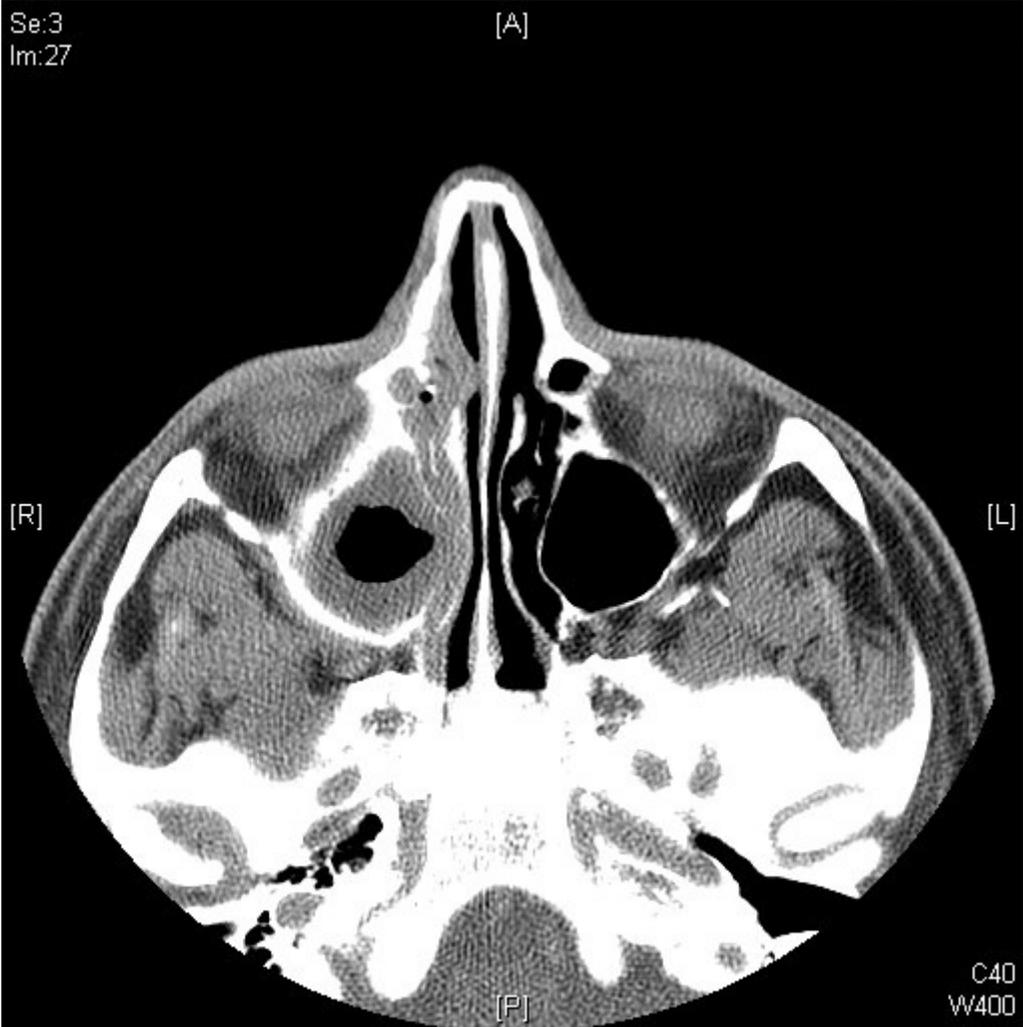


Sin hallazgos significativos

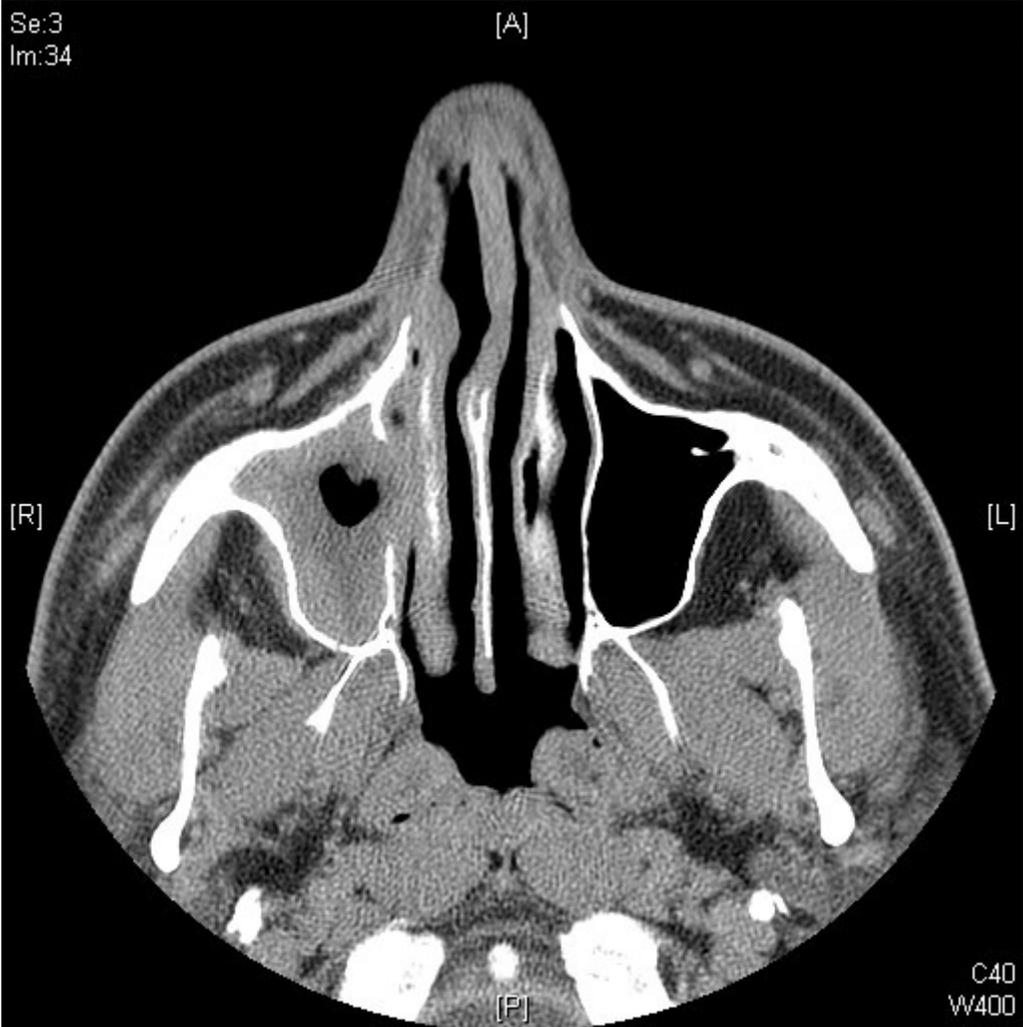
TC SENOS PARANASALES

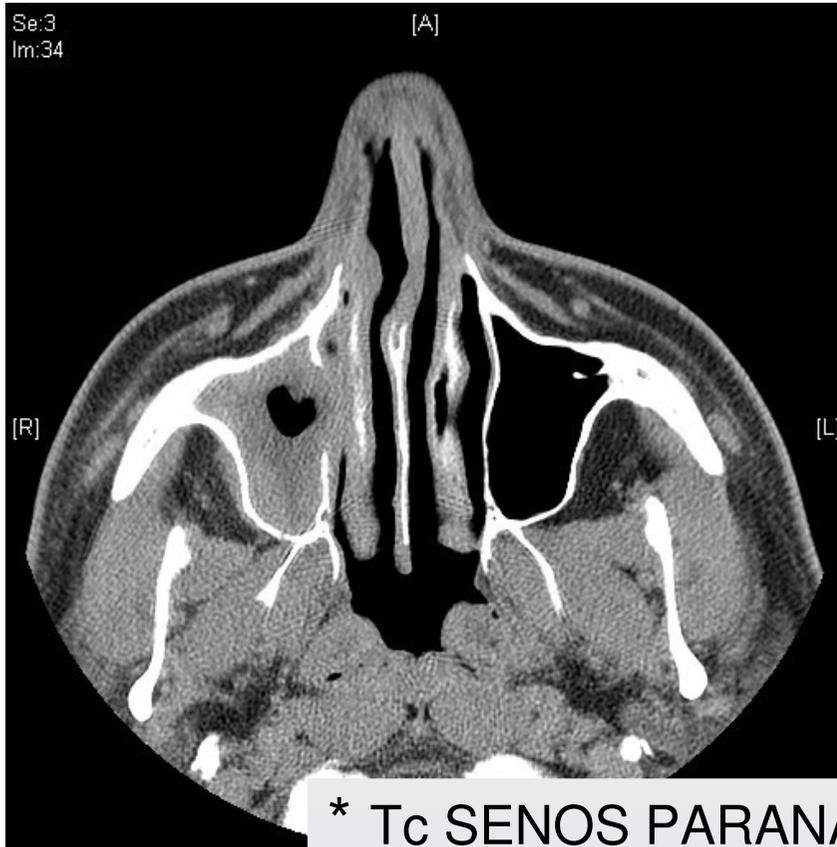












* Tc SENOS PARANASALES: defecto óseo en suelo maxilar D en relación a ausencia de pieza dentaria. **Engrosamiento mucoso y contenido de atenuación mucoide en el seno maxilar D. Remodelación de la pared medial del seno maxilar D** con defectos focales y extrusión de la mucosa hacia fosa nasal D. Hipertrofia cornetes nasales D. Ocupación de celdillas etmoidales D y engrosamiento mucoso en seno frontal D. Senos paranasales I sin alteraciones.

Se toman múltiples biopsias

- * Bx cutánea: **vasculitis leucocitoclástica**
 - * Bx LABIAL: úlcera inespecífica + inflamación grave aguda y crónica
 - * Bx APÉNDICE: **necrosis fibrinoide** en la pared de algunos **vasos de pequeño tamaño**, a veces con trombosis intraluminal. Afectación de algún vaso de mediano tamaño. Infiltrado linfohistiocítico en adventicia sin lesiones granulomatosas. 1 vaso mediano con acúmulos de neutrófilos en íntima
-
- **NO GRANULOMAS** en ninguna de las Bx realizadas

Dtcado de **GRANULOMATOSIS DE WEGENER** con afectación:

- * ORL: senos paranasales, úlceras orales
- * RENAL: sedimento urinario activo con microhematuria y proteinuria <1g, función renal normal
- * ARTICULAR: poliartritis
- * DIGESTIVA: apendicitis aguda (operado), ileitis terminal, rectorragia
- * CUTÁNEA: púrpura palpable- vasculitis leucocitoclástica
- * c-ANCAS POSITIVOS (antiPR3)

Además

- HTA estadio 1
- DM tipo 2 diagnosticada coincidiendo con GW

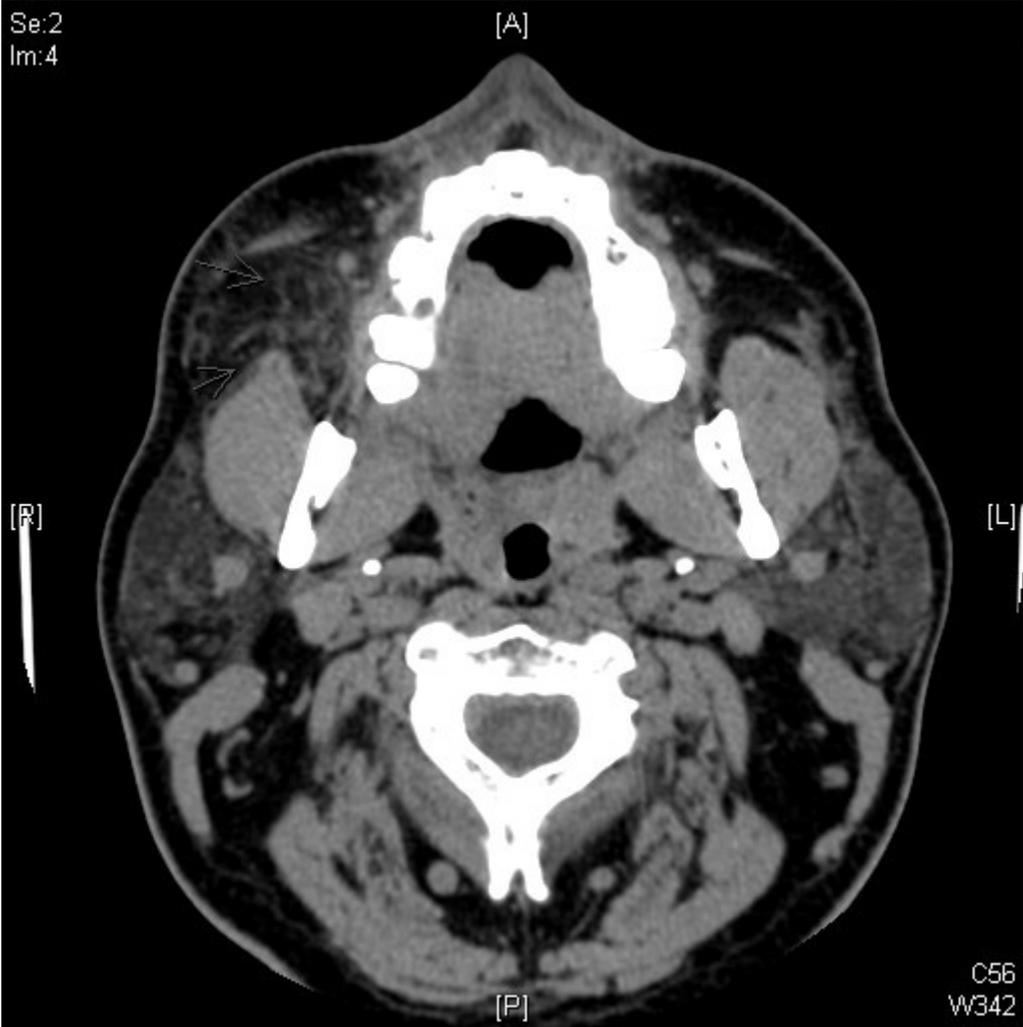
Inicia tto inducción con **METILPREDNISOLONA iv**
+ CICLOFOSFAMIDA 2mg/kg/d el 3.02.07

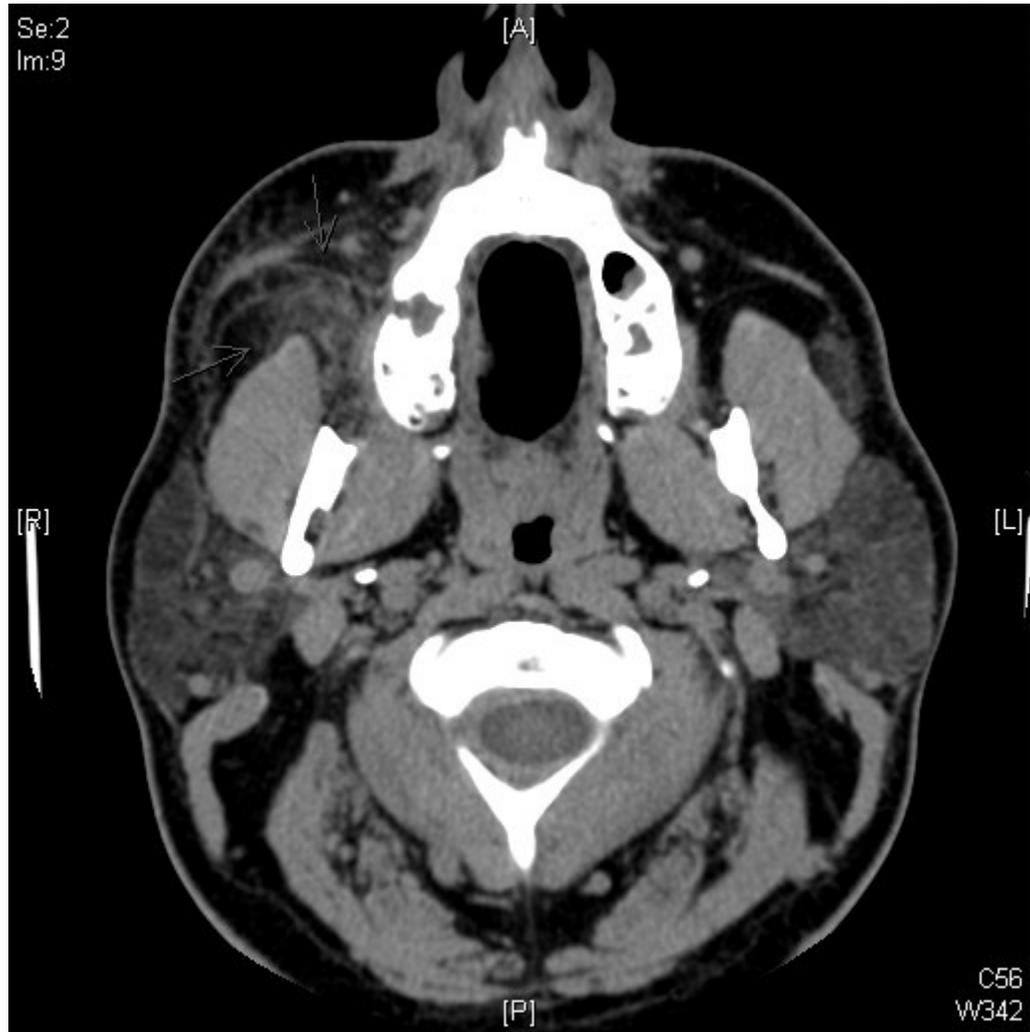
- Tras inicio tto:
DESAPARICIÓN FIEBRE, ARTRITIS, RECTORRAGIA
Y LESIONES CUTÁNEAS
- Además inicia tto con TMP/SMX profiláctico + METFORMINA 0.5cp
en comidas y AMLODIPINO 10mg/d (cambio posterior a
TELMISARTAN 80mg/d)
+ calcio-vitD + Simvastatina 20
Desde dic 07 con insulina Lantus

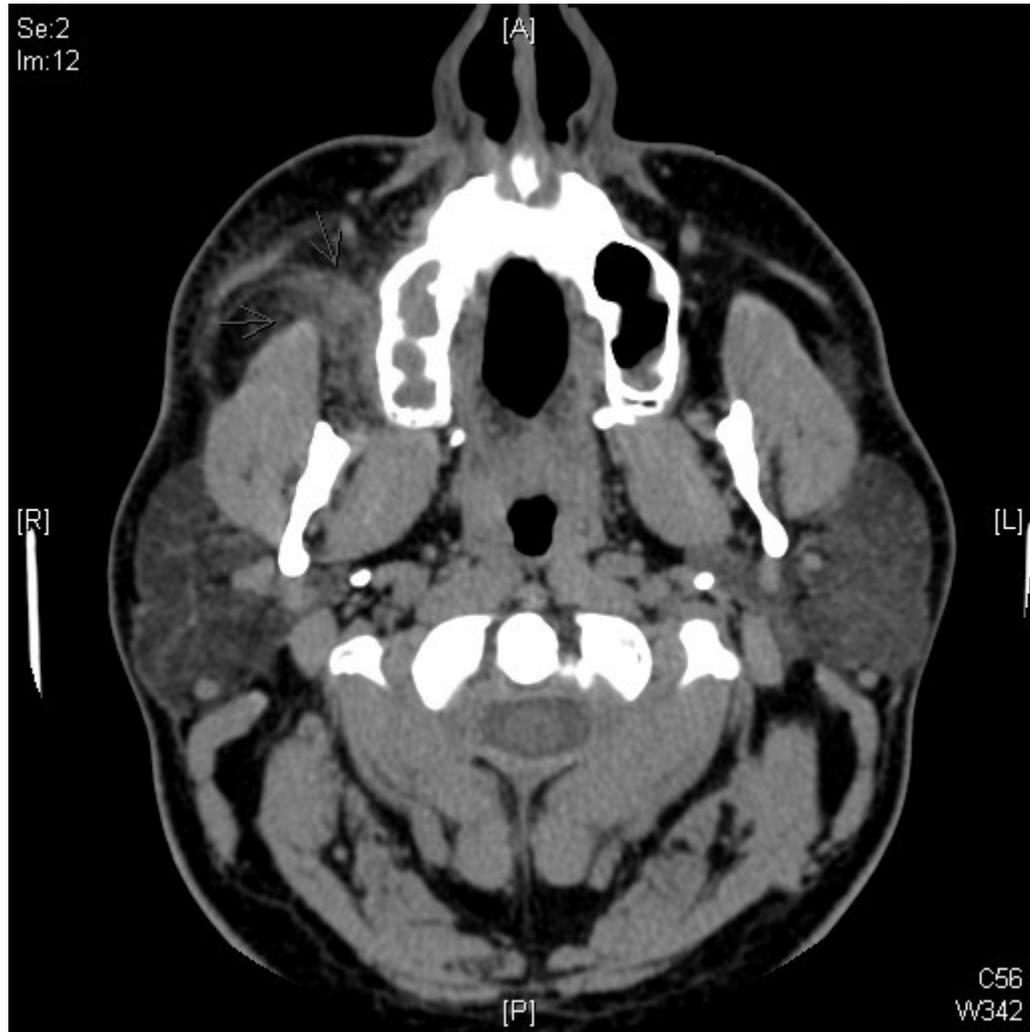
Evolución bajo tto inmunosupresor

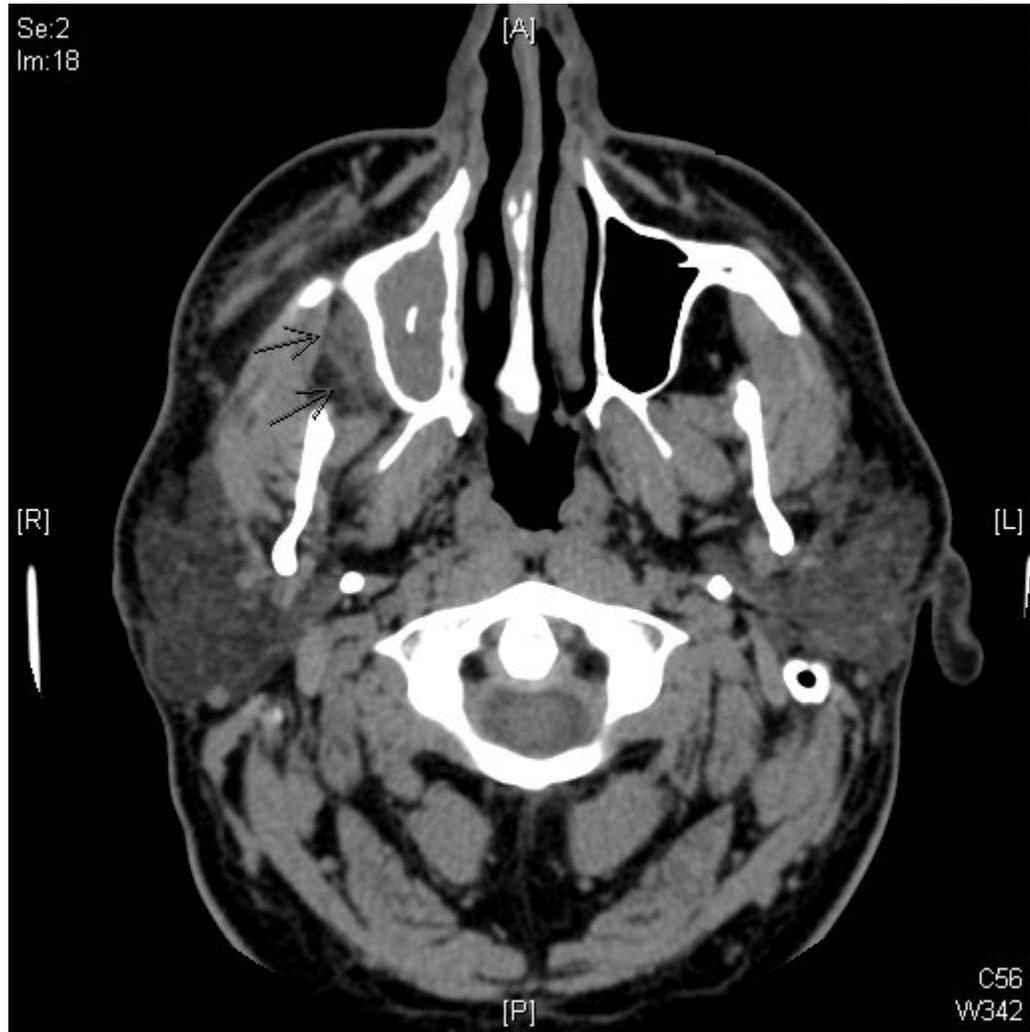
Complicaciones desde inicio tto inmunosupresor:

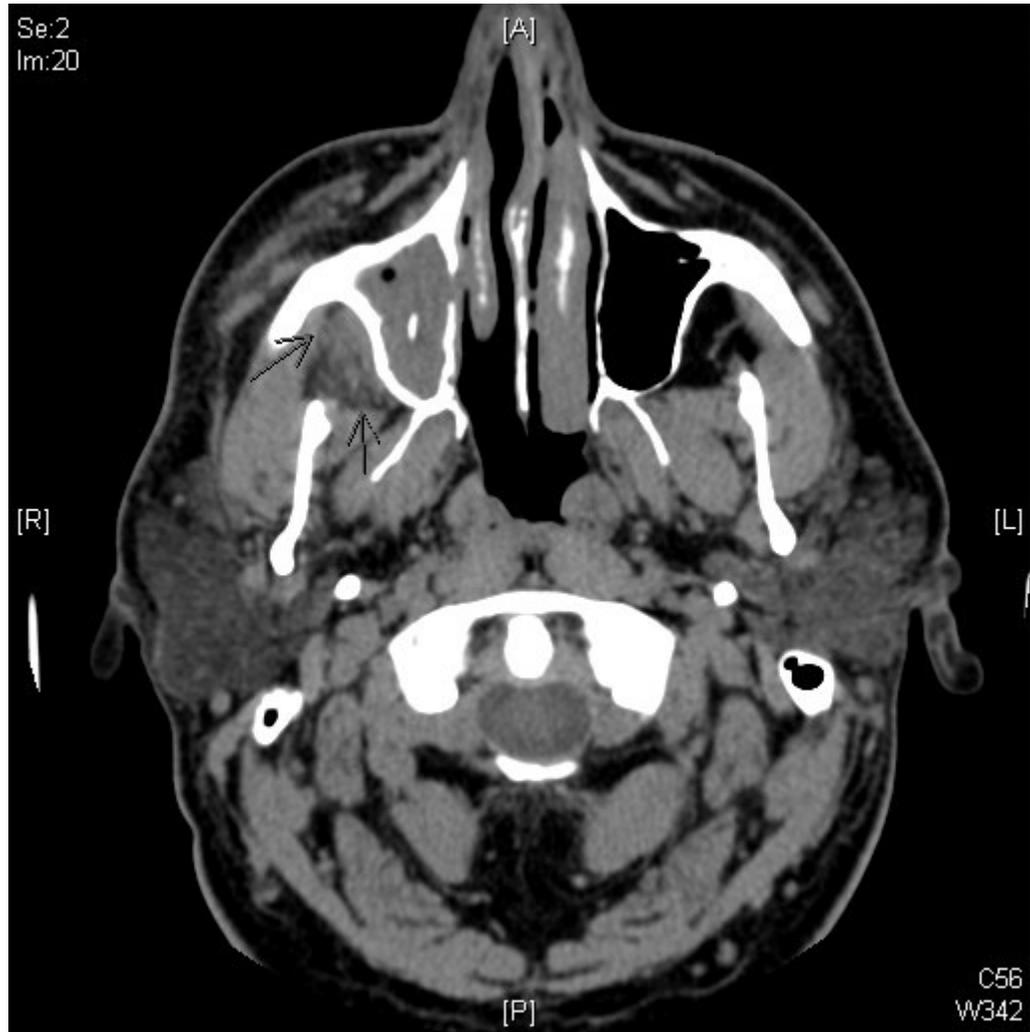
- **Mayo 07:** de nuevo PÚRPURA en EEII. En ese momento con Prednisona 30mg/d. Se aumenta a 40mg/d
- **Julio 07:** **EPIESCLERITIS** difusa AO, mayor en OI. Se trata con Dexametasona + Tobramicina + ciclopéjico tópico. Se aumenta Prednisona a 60mg/d
- **SEPT 07:** nueva **CELULITIS FACIAL + SINUSITIS D + FIEBRE** (desde feb a sept 07 tto continuado con Amox-clavulánico)
En analítica sept07: VSG 12, PCR 0.2, SO: 11-20 htes/c, prot/creat 0.72



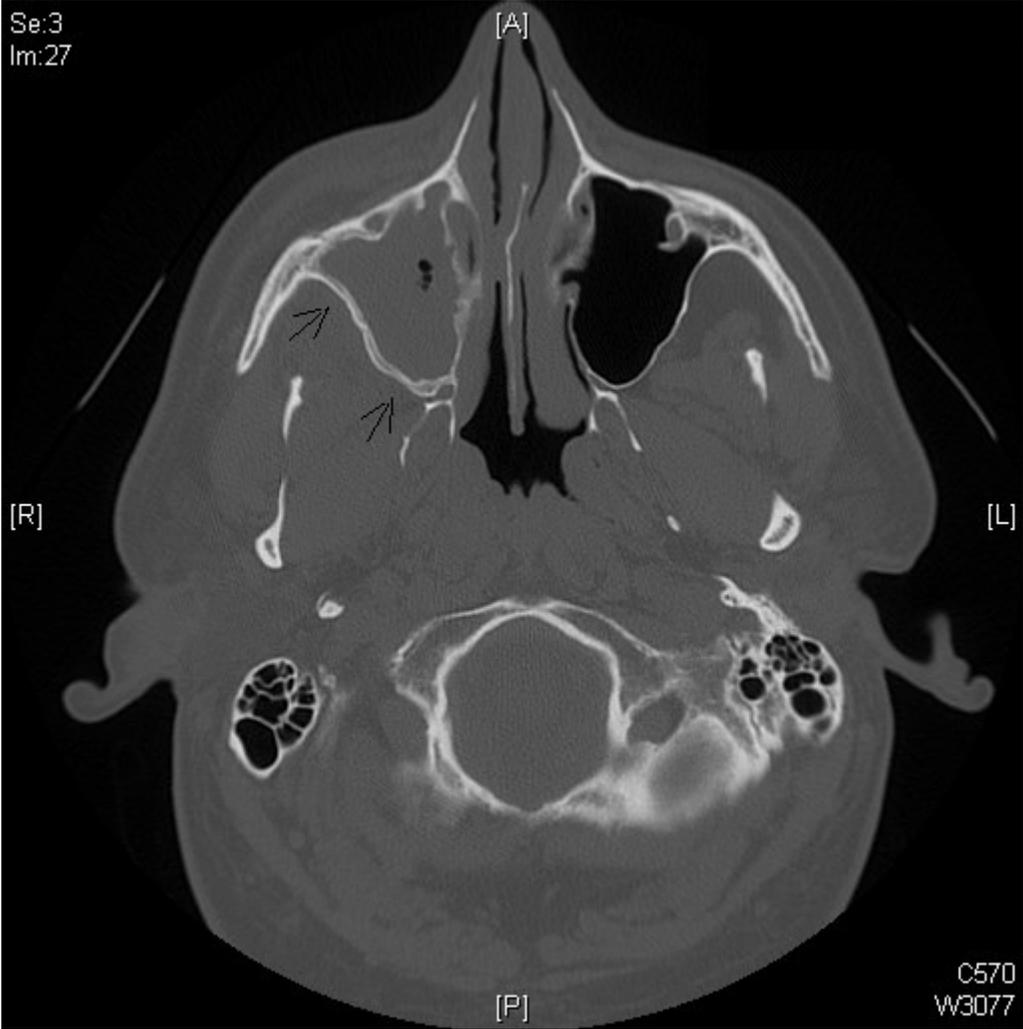


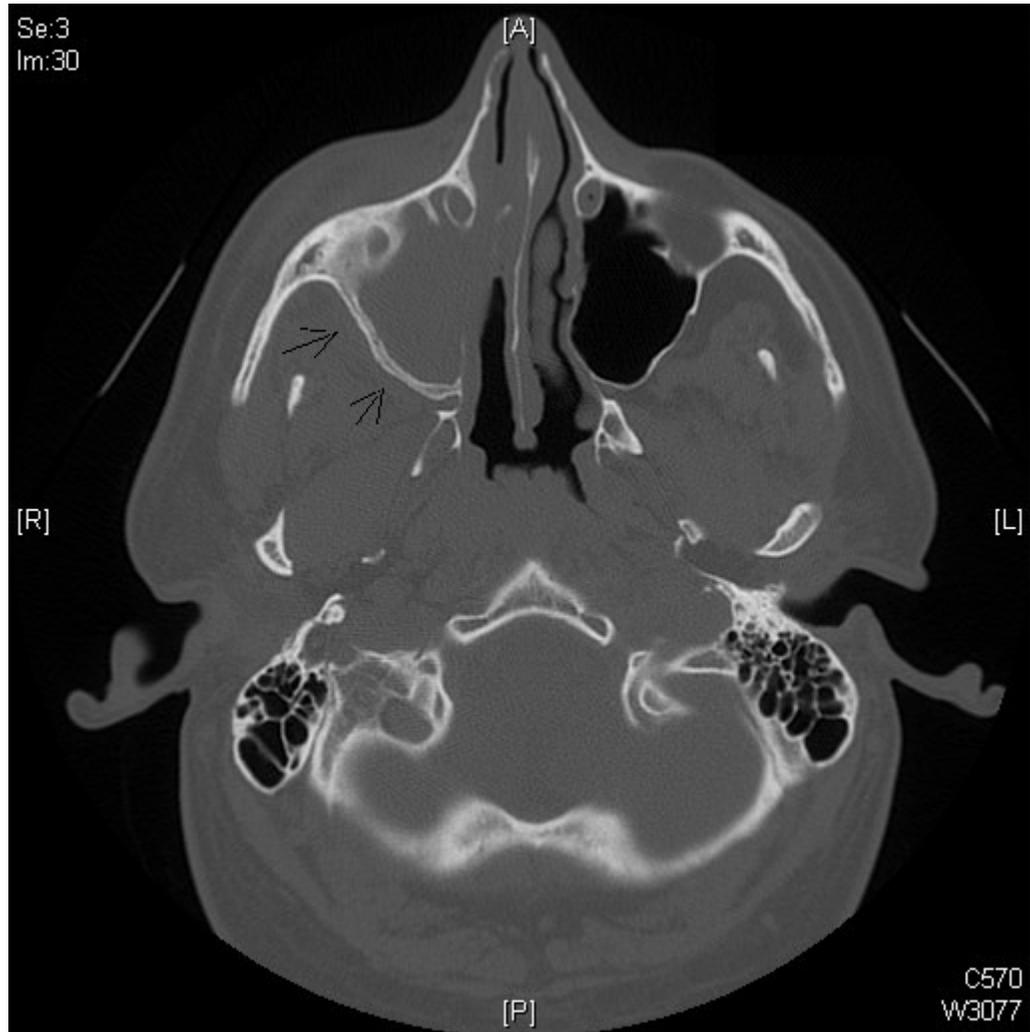












Se:700
Im:8

[H]



[R]

[L]

[F]

C56
W342

Se:700
Im:9

[H]



[R]

[L]

[F]

C56
W342

Se:700
Im:12

[H]



[R]

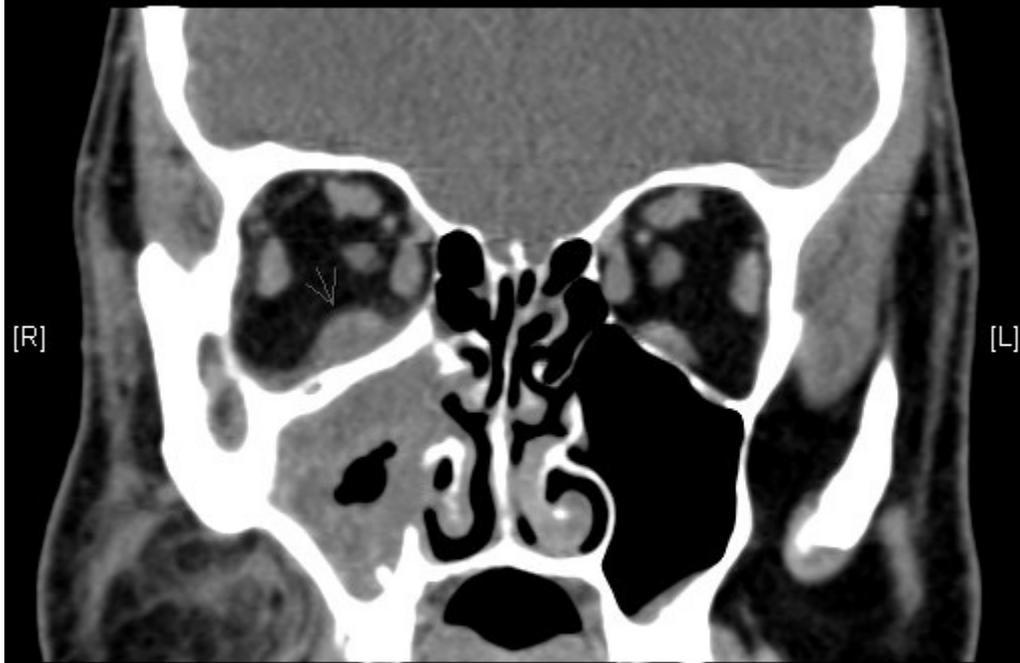
[L]

[F]

C56
W342

Se:700
Im:14

[H]



[R]

[L]

[F]

C56
W342

Ante:

- Celulitis de repetición
- progresión sinupatía con extensión orbitaria
- extensión inflamación a partes blandas..

➤ INTERVENCIÓN en sept 07: CENS dcha con apertura maxilar, etmoidal anterior y posterior y extirpación cornete medio D. Septoplastia parcial tipo Cottle.

NO granulomas en ninguna de las biopsias tomadas:

- * Bx CORNETE MEDIO: infiltrado linfoplasmocitario con frecuentes eosinófilos. Tejido granulación
- * Bx ETMOIDES ANT D: cambios inflamatorios inespecíficos
- * Bx ETMOIDES POST D: cambios inflamatorios inespecíficos
- * Bx SENO MAXILAR D: intensos cambios inflamatorios inespecíficos
- * Bx MUCOSA SEPTAL I: cambios inflamatorios inespecíficos

**MANTIENE CICLOFOSFAMIDA 200mg/d + PREDNISONA A
DOSIS ALTAS hasta dic 07**

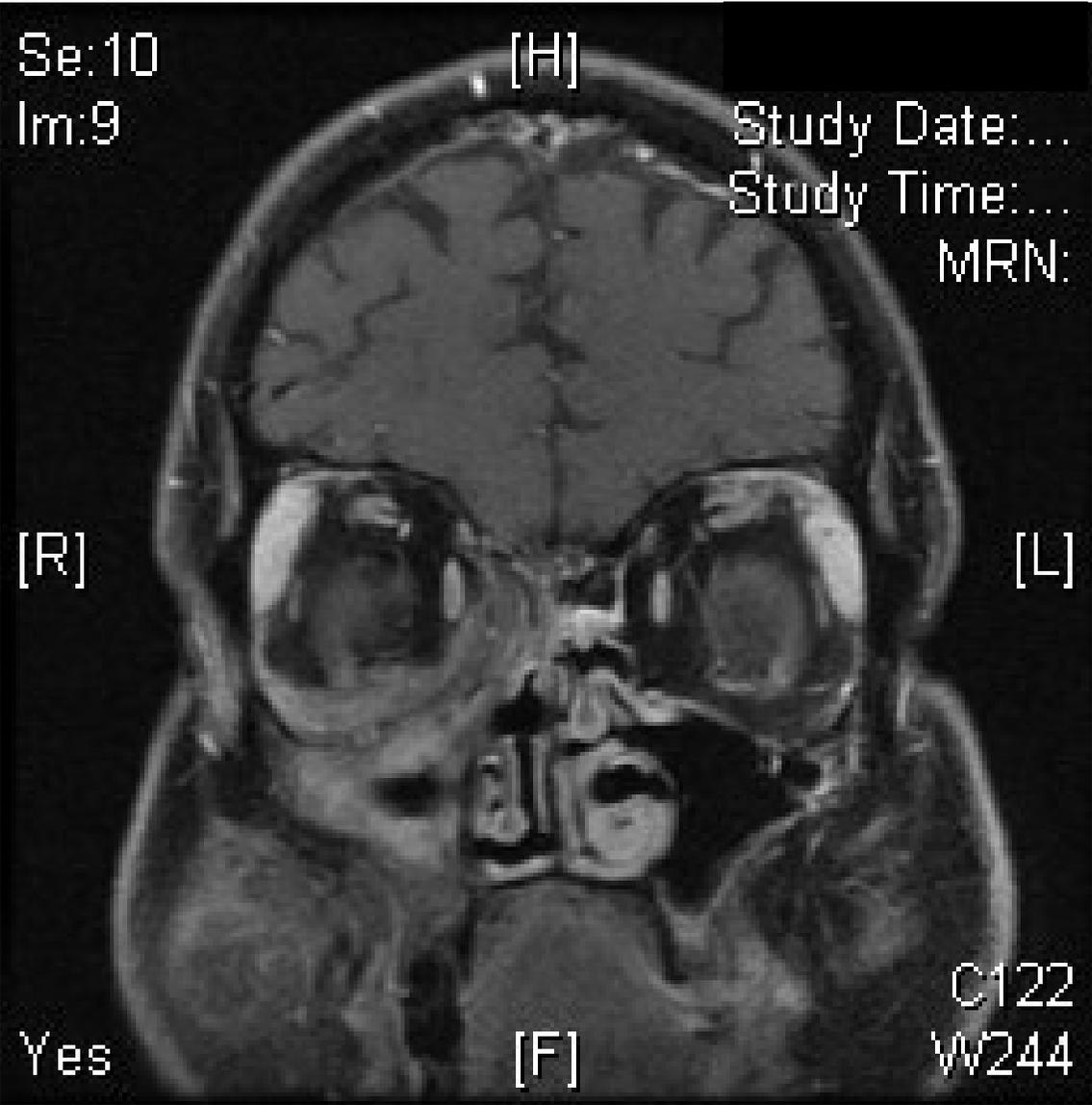
(11 meses Ciclofosfamida-66g ACUMULADOS)

* no se consigue bajar dosis de Prednisona 30mg/d e incluso varios meses con 60mg/d por los episodios repetidos de hemicelulitis facial y epiescleritis

Inicia tto mantenimiento con **AZATIOPRINA 200mg/d**
(peso 100kg) en dic 07

+ intento de bajada progresiva de esteroides

- **Enero 08:** nueva sinusitis maxilar D con edema párpado y mejilla (con Prednisona 30mg/d)
Analítica de control con negativización c-ANCA. VSG 42



Se:10

[H]

Im:9

Study Date:...

Study Time:...

MRN:

[R]

[L]

Yes

[F]

C122

W244

Se:10

Im:10

[H]

Study Date:...

Study Time:...

MRN:

[R]

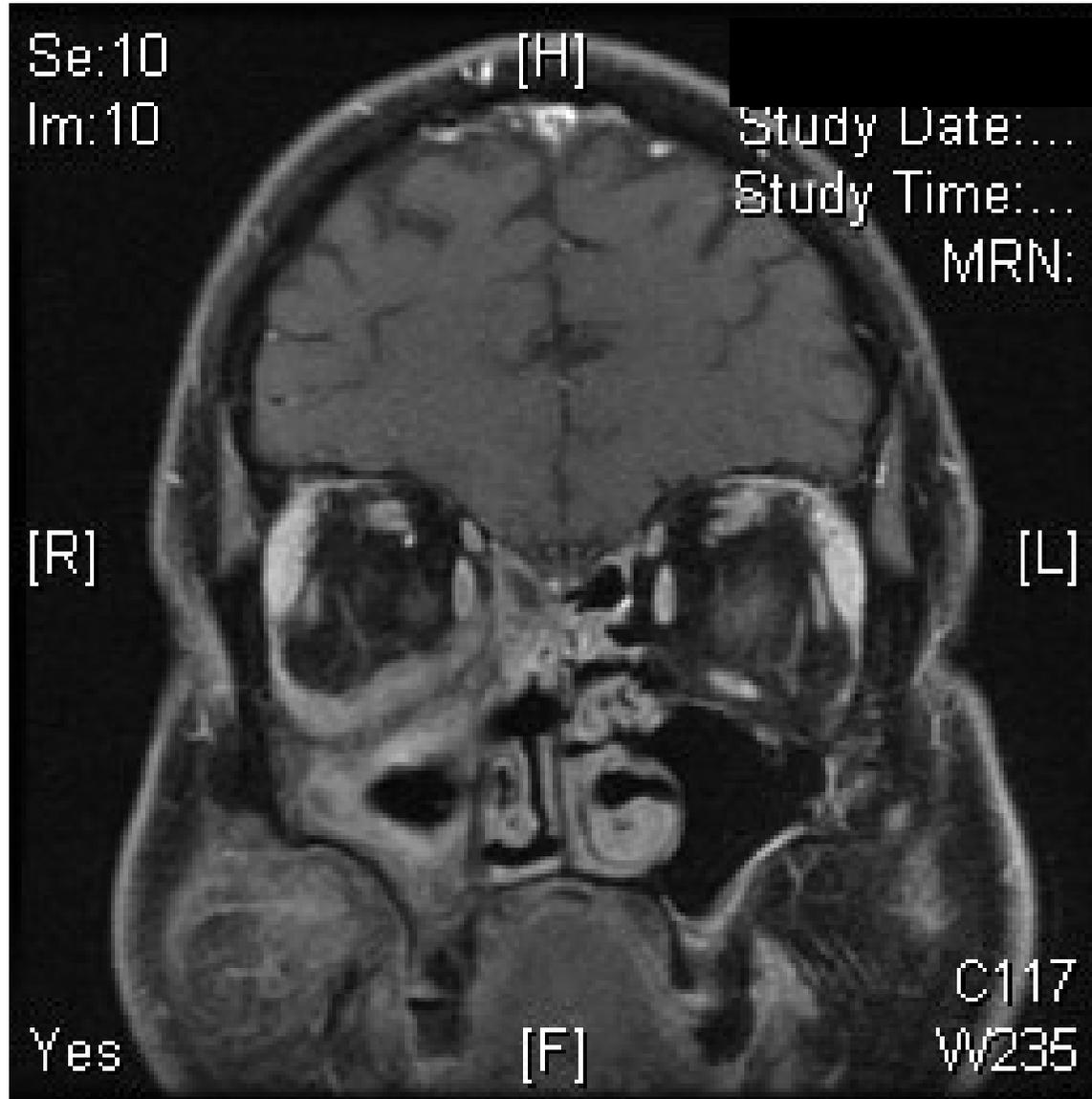
[L]

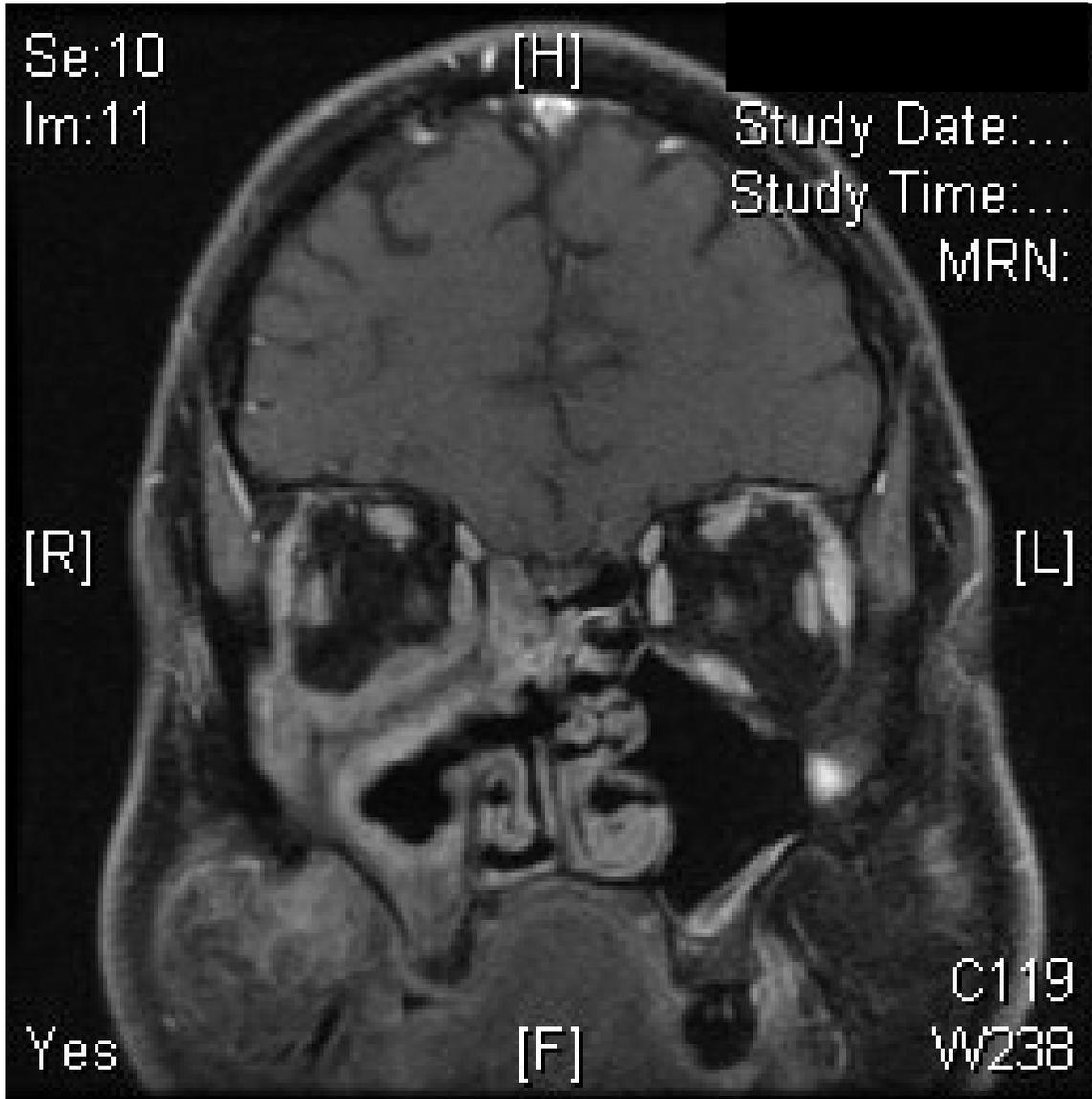
Yes

[F]

C117

W235





Se:10

[H]

Im:11

Study Date:...

Study Time:...

MRN:

[R]

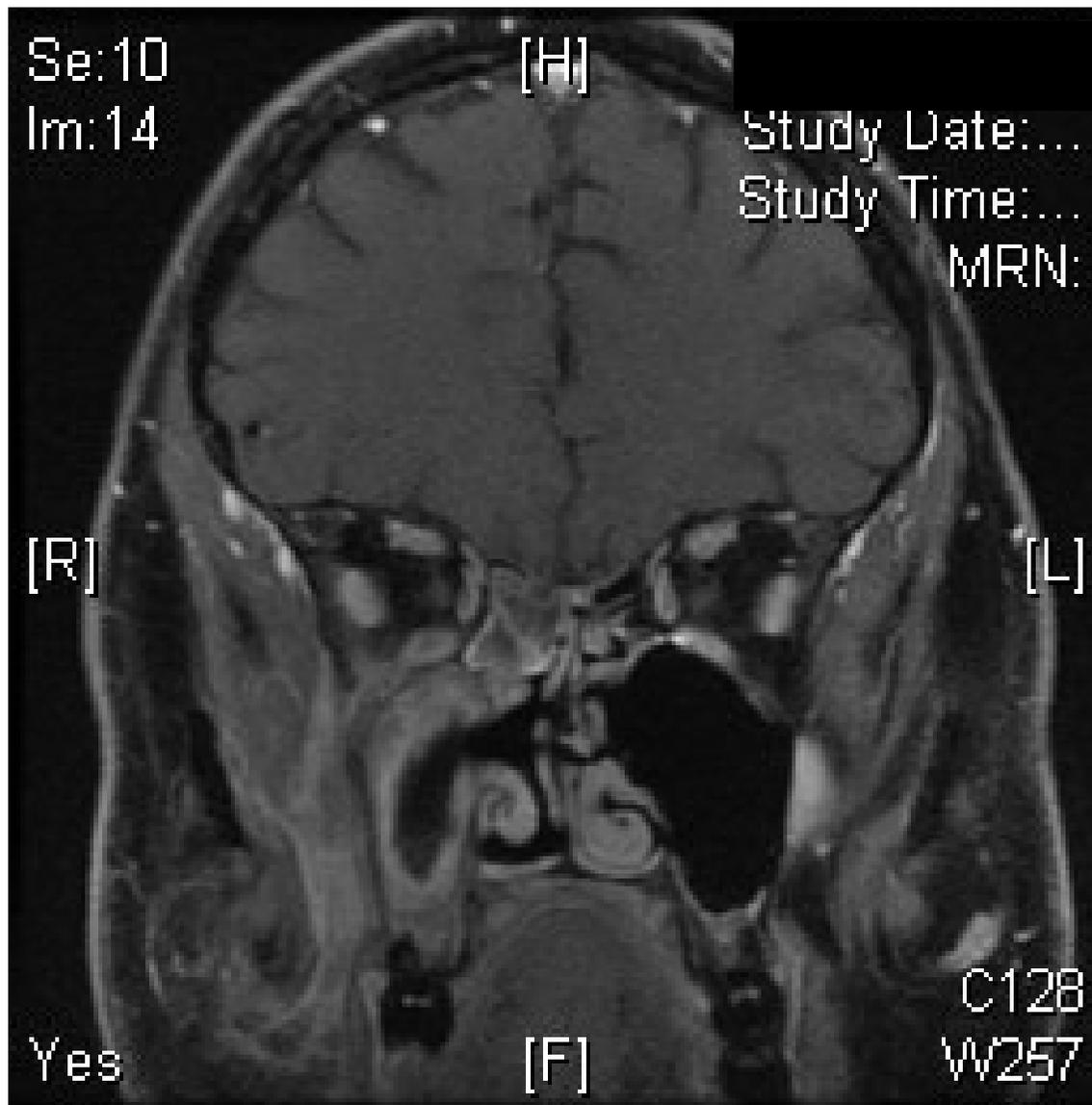
[L]

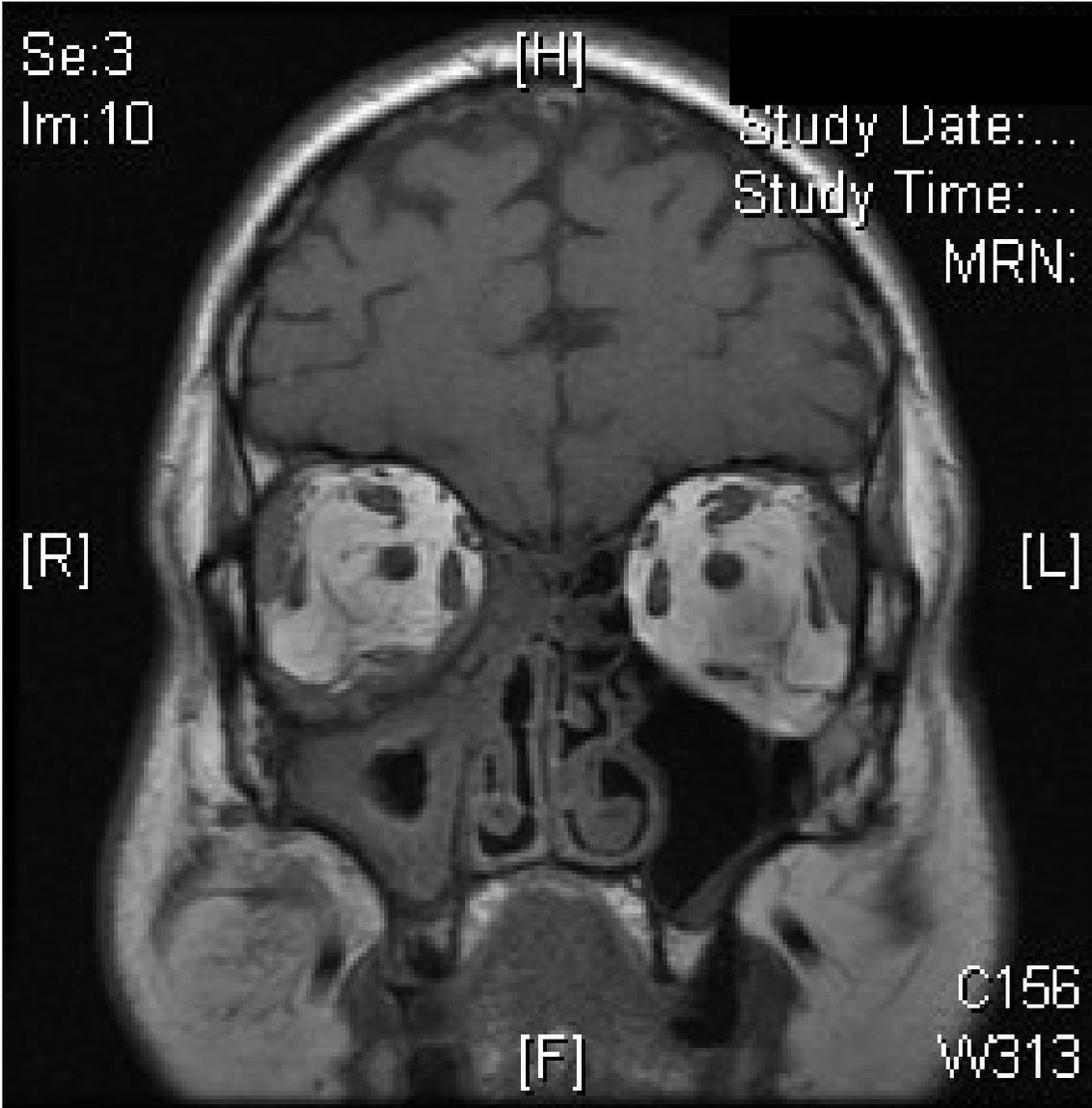
Yes

[F]

C119

W238





Se:3

Im:10

[H]

Study Date:...

Study Time:...

MRN:

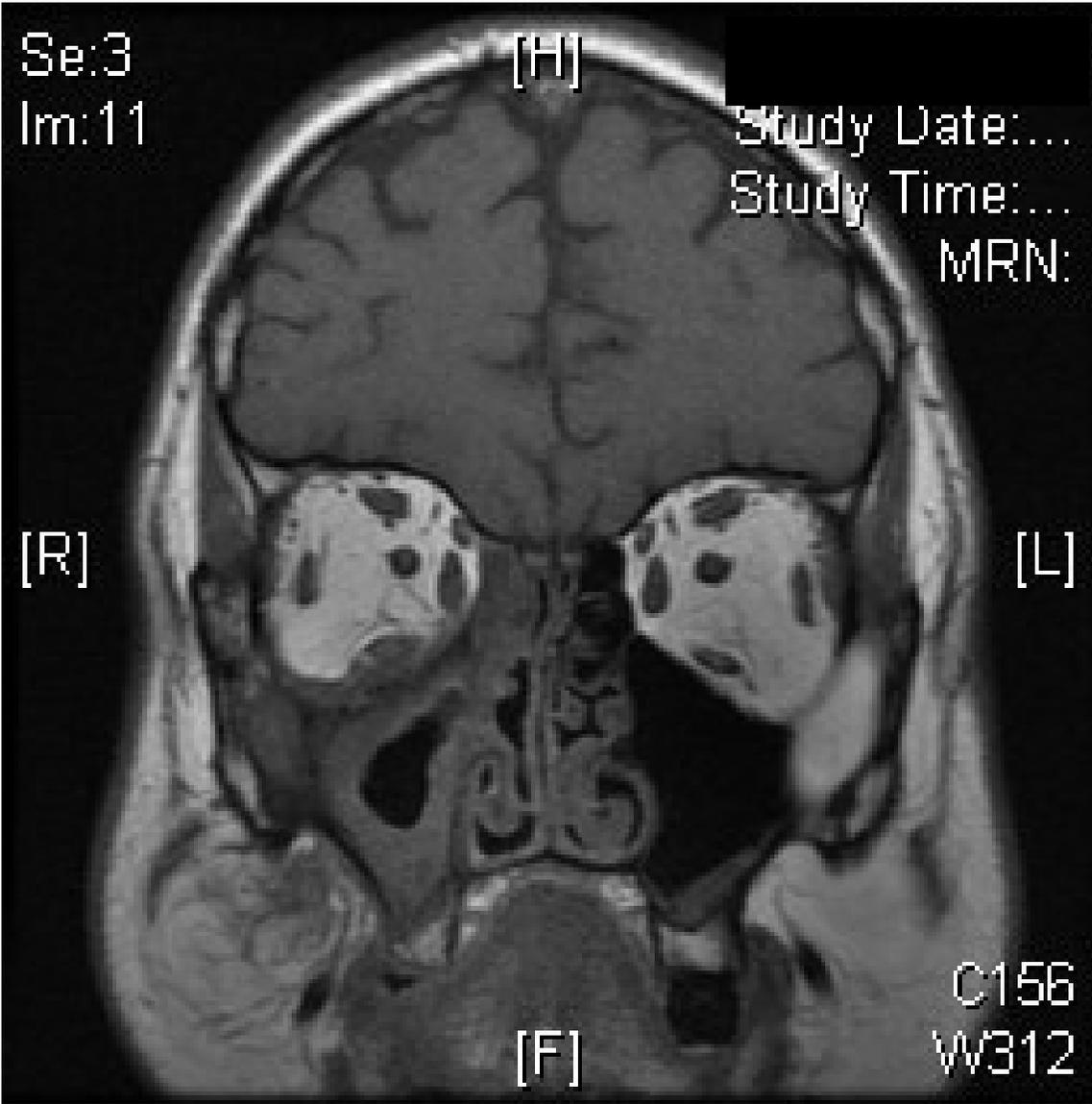
[R]

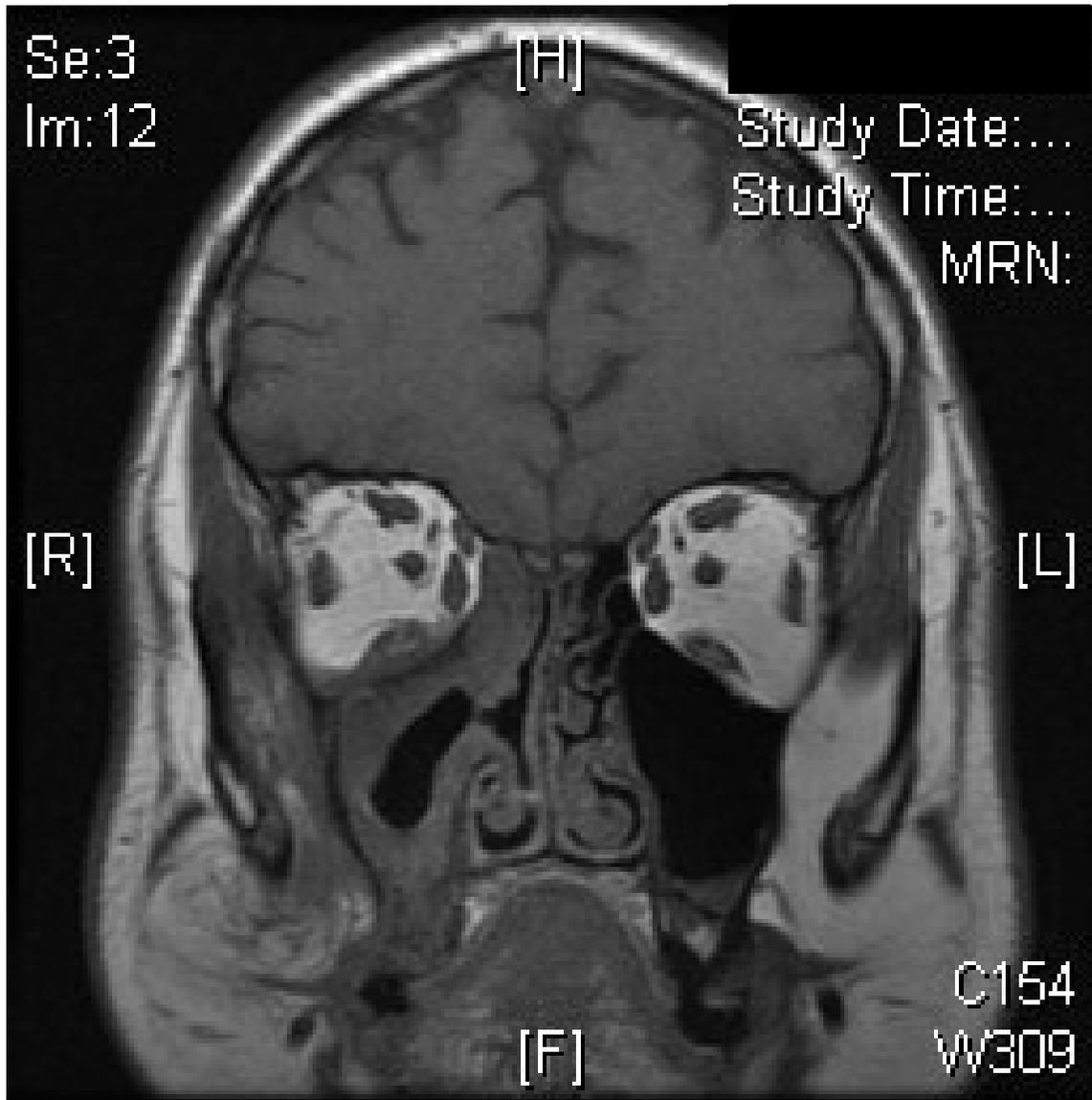
[L]

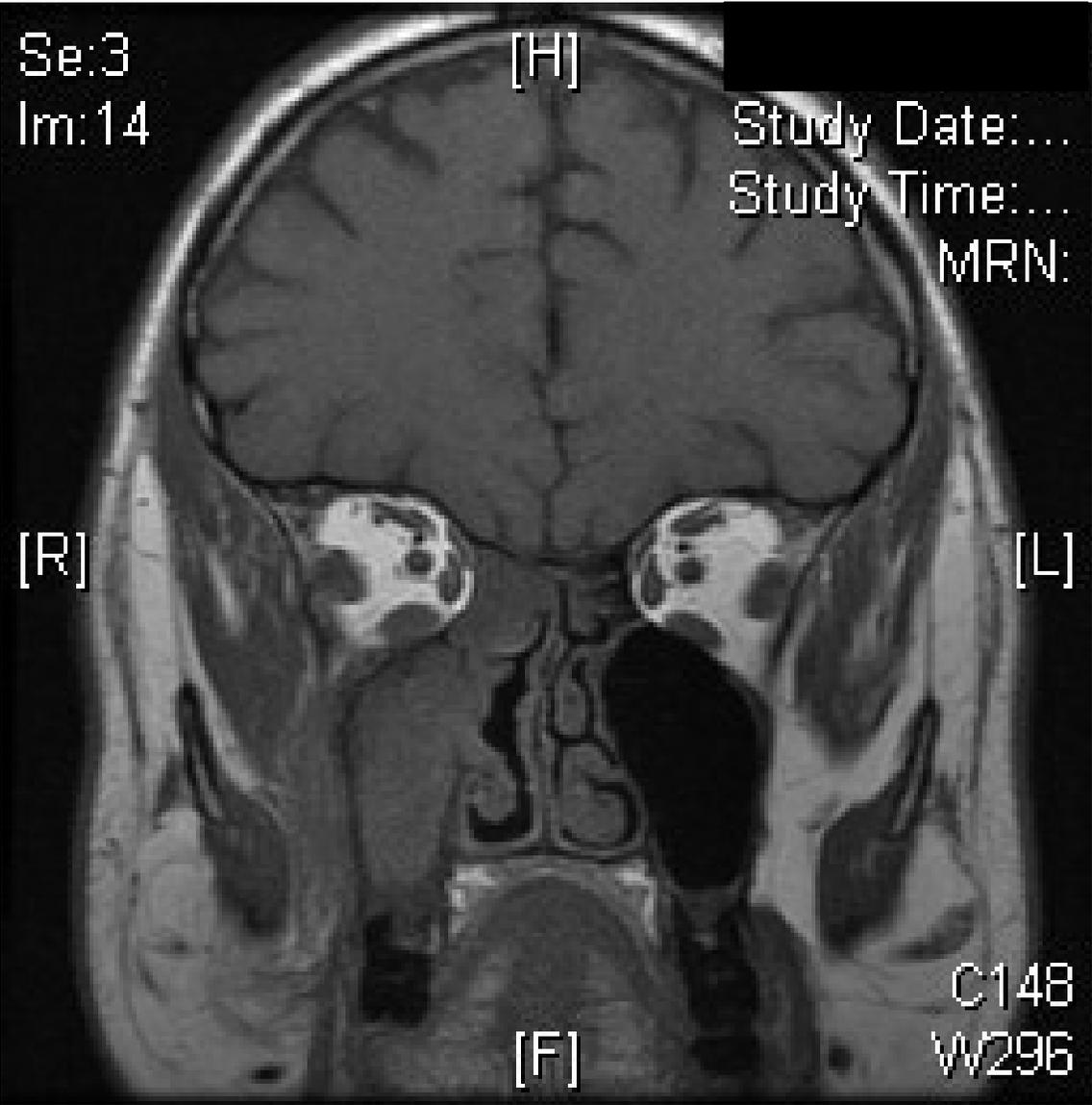
[F]

C156

W313





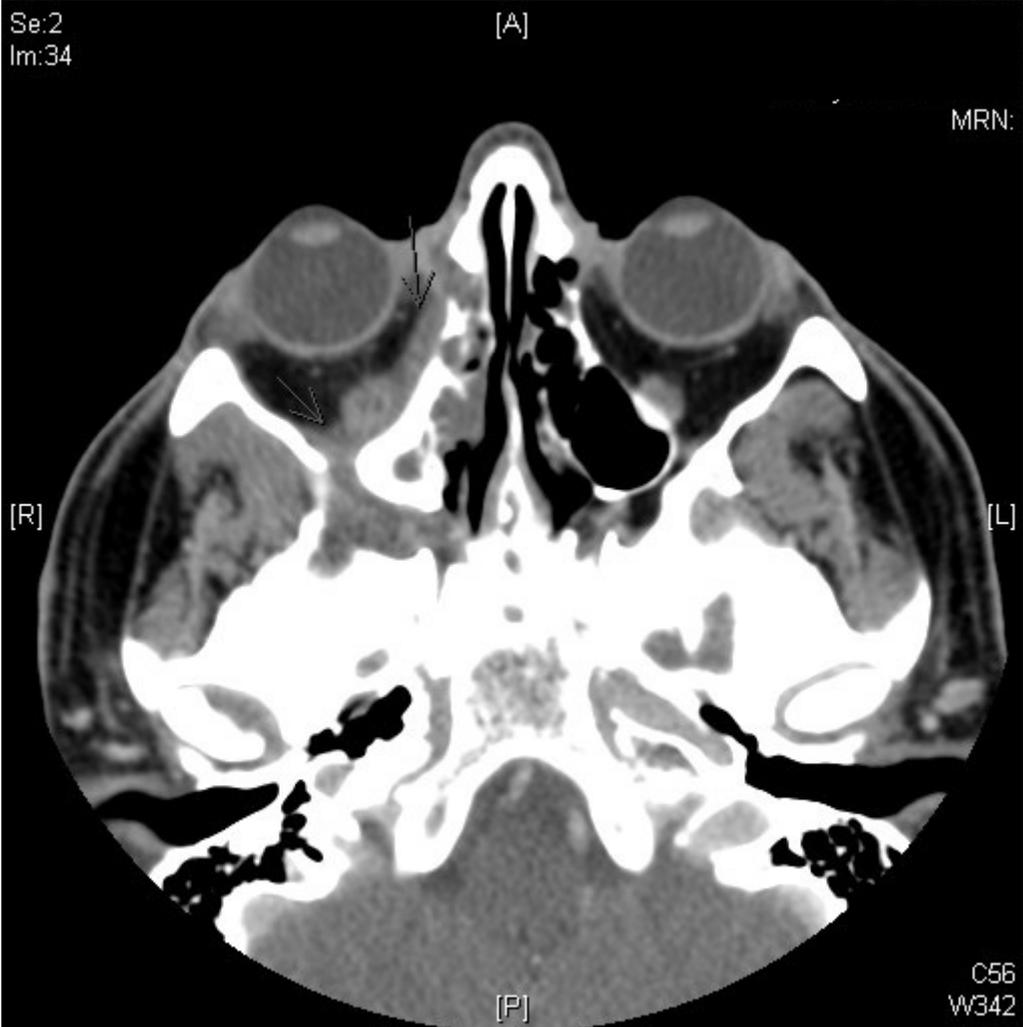


Jun08.

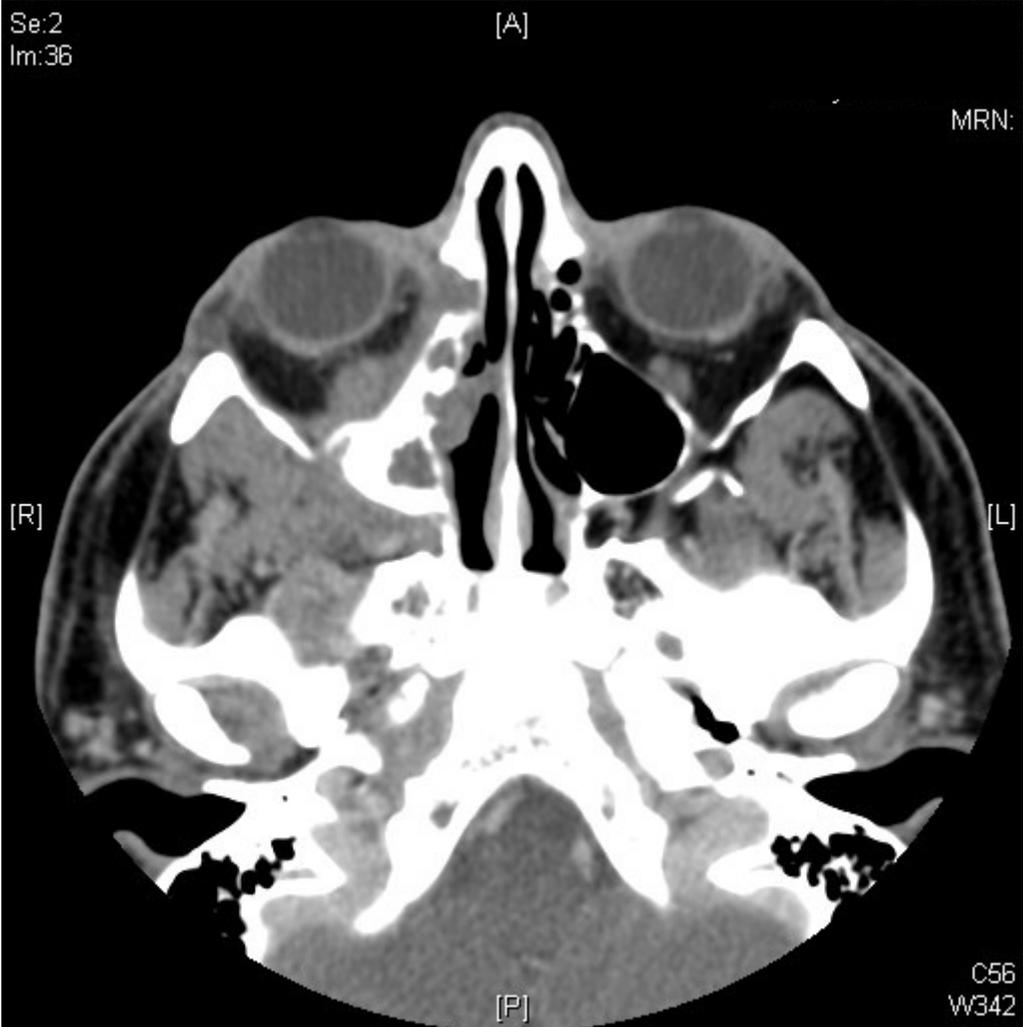
- NUEVO EPISODIO DE EDEMA HEMIFACIAL DERECHO + RINORREA
Buena evolución clínica con antibioterapia y limpieza con fibroscopio.
* muestras para micobacterias sin BAAR, cultivos micobacterias negativos; hongos neg. Aislamiento Staph aureus.
- SEDIMENTO URINARIO ACTIVO y **POSITIVIZACIÓN c-ANCA.**
Brote actual? No control enfermedad renal?

Bx RENAL: Dos cilindros renales con **leves cambios glomerulares inespecíficos.** No se observan imágenes concluyentes de necrosis ni de actividad inflamatoria en la muestra estudiada.

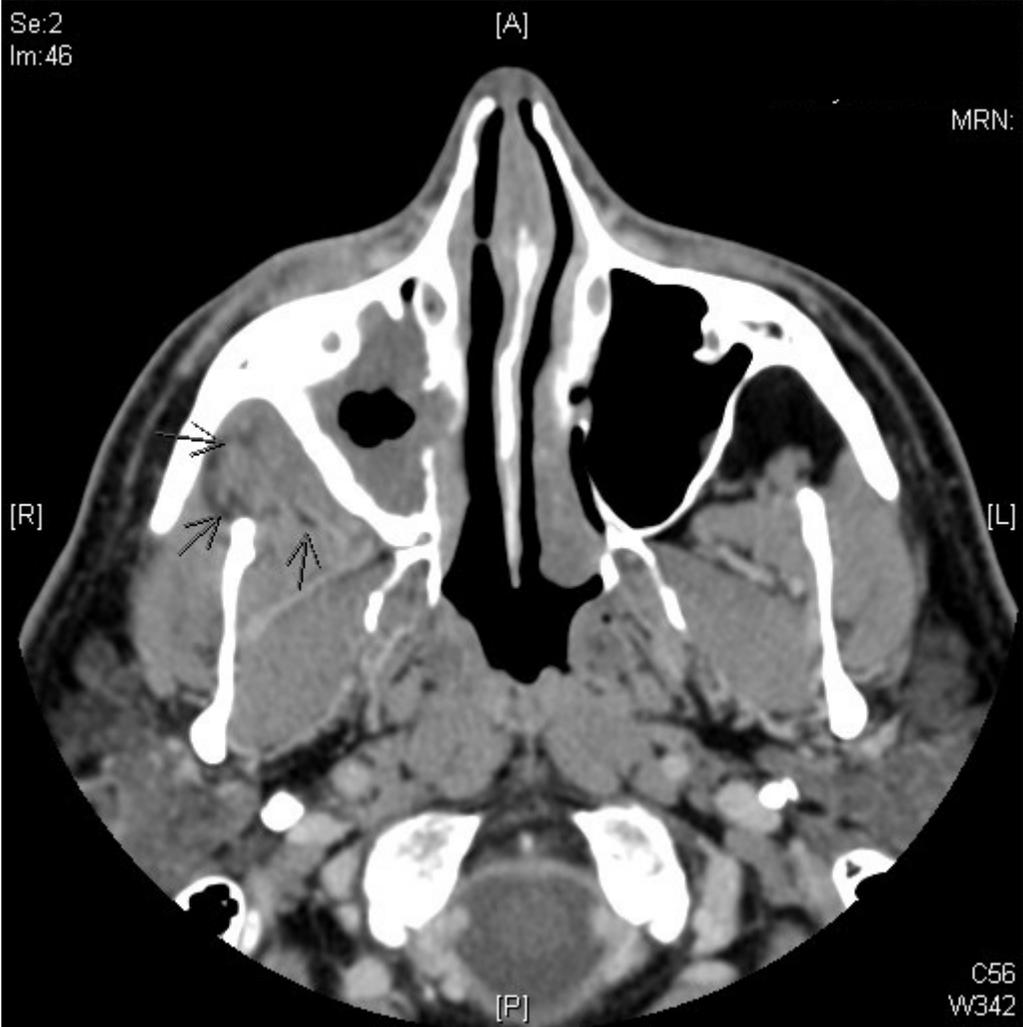
Bx MUCOSA NASAL: Mucosa de tipo respiratorio con erosión e intensos **cambios inflamatorios inespecíficos.**

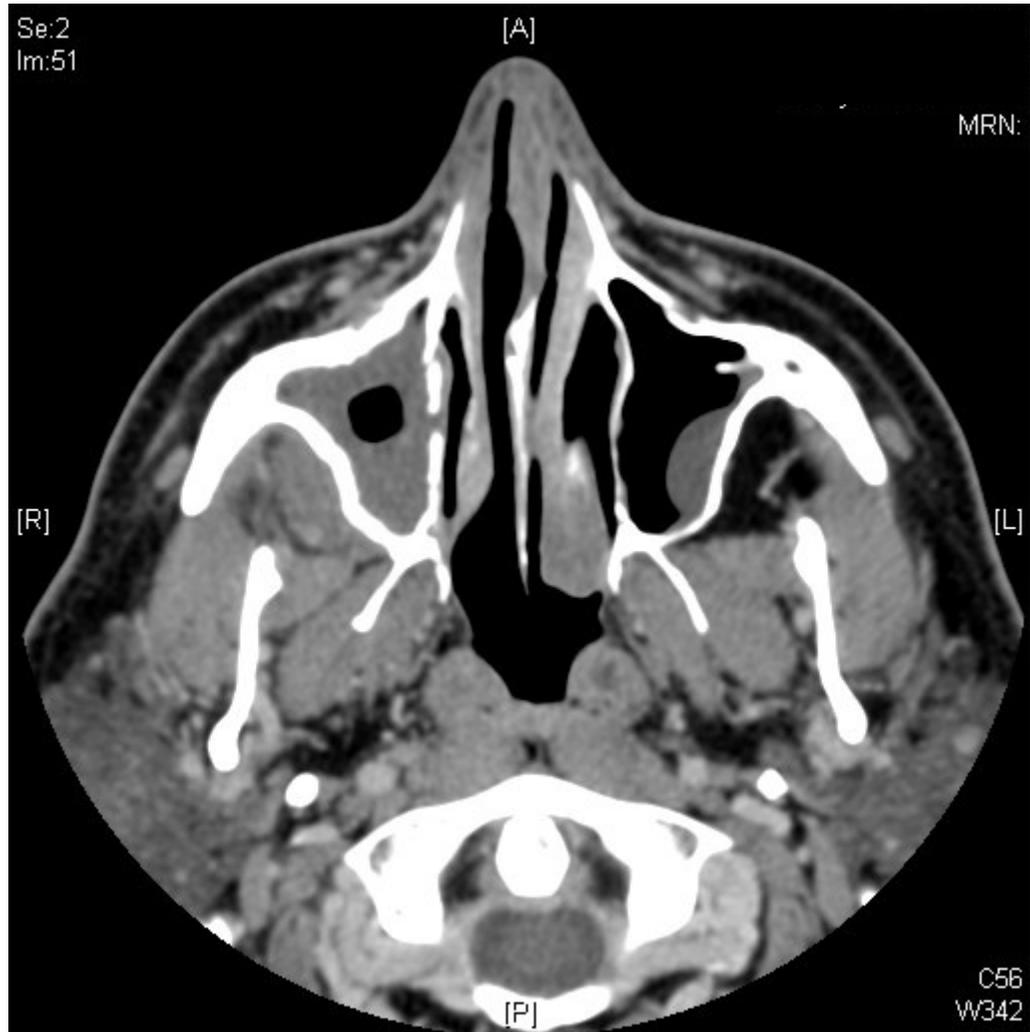






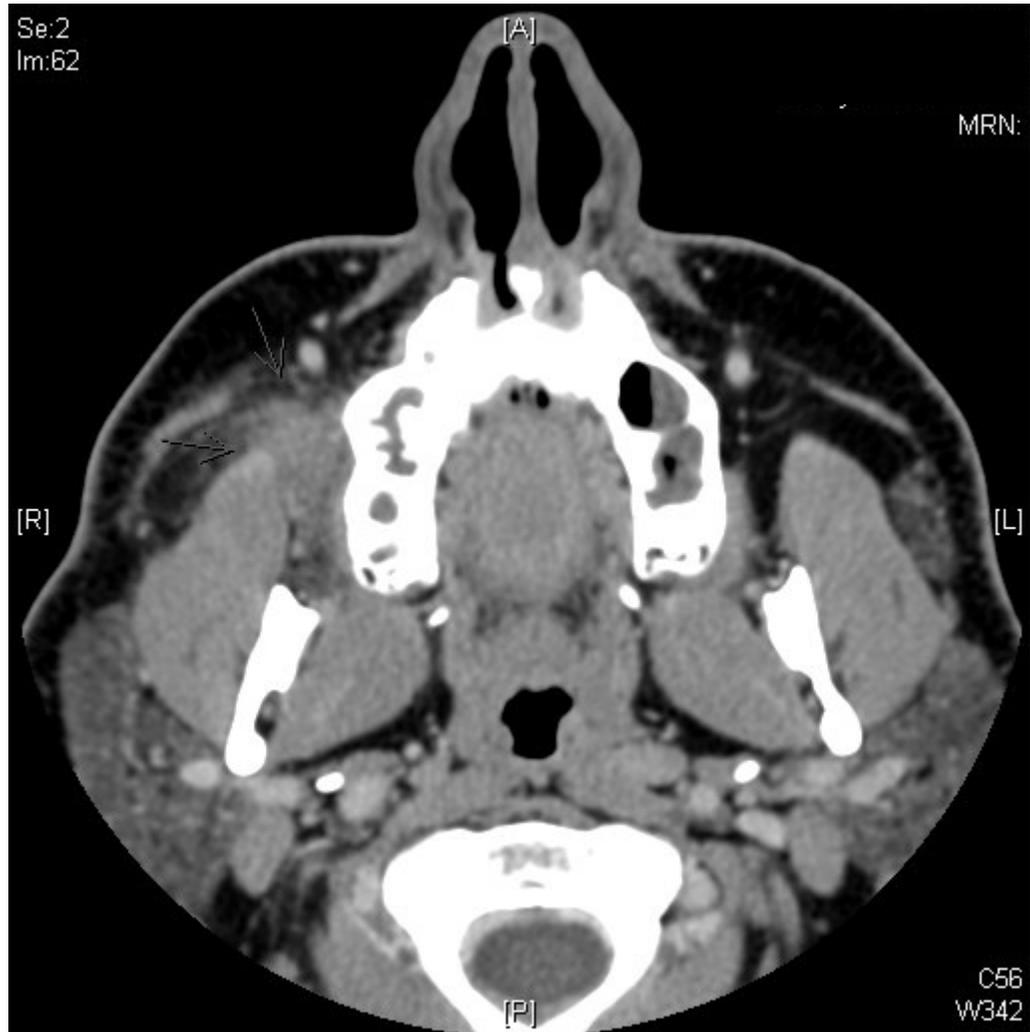


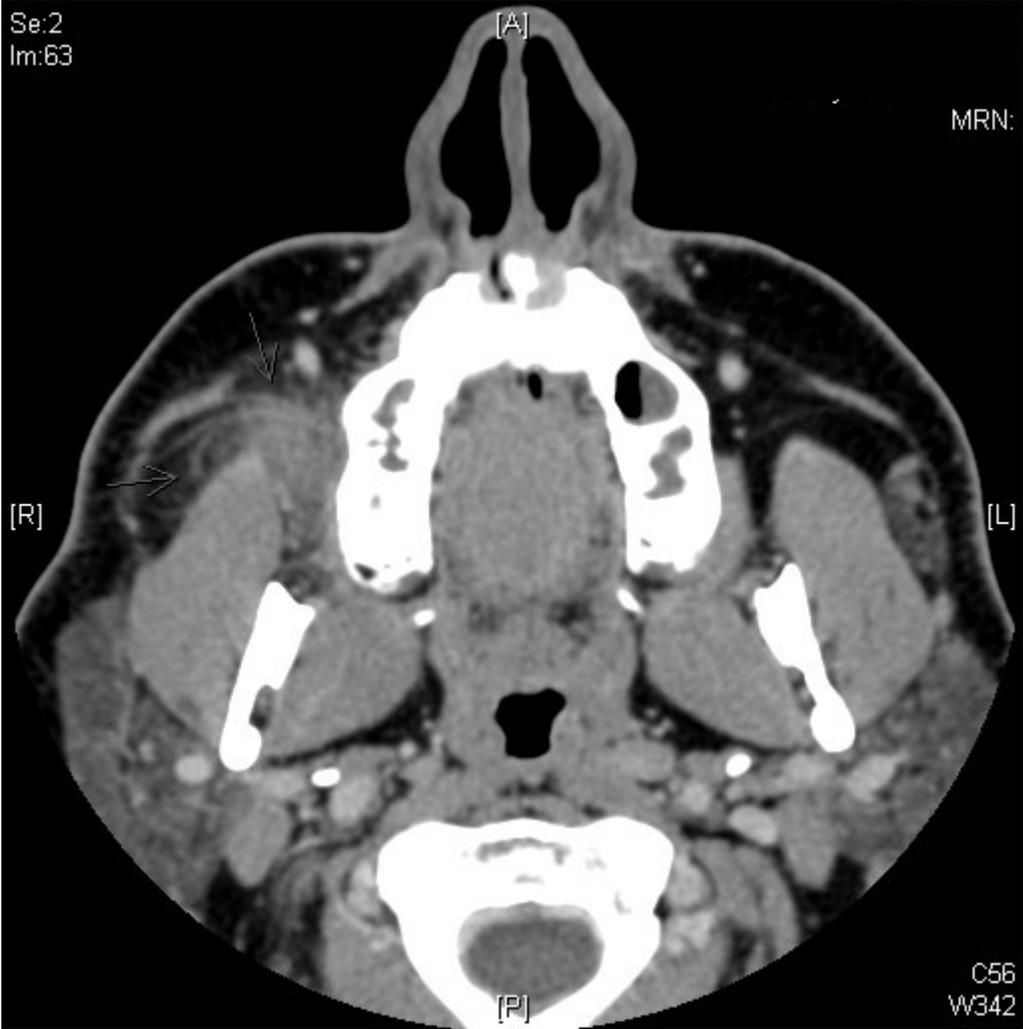


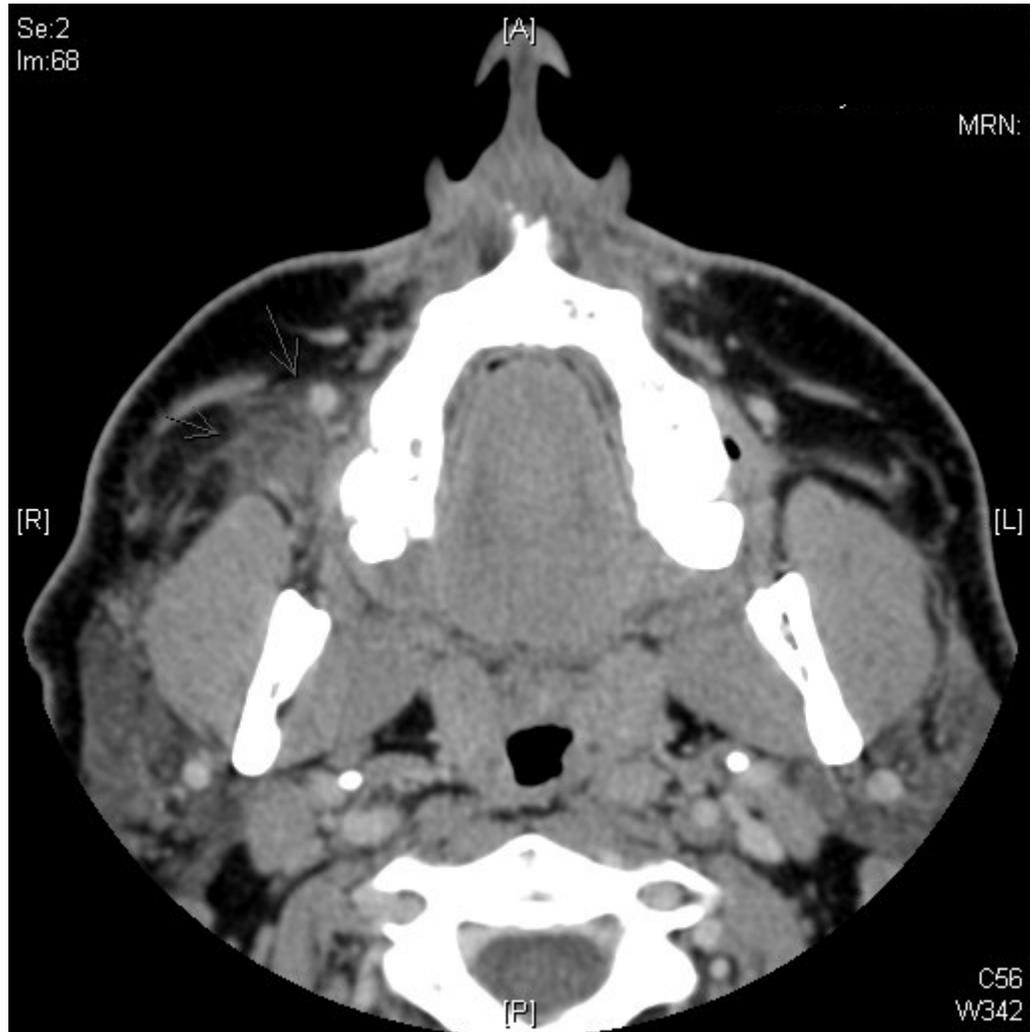












Se:103
Im:31

[H]

MRN:



[R]

[L]

[F]

C276
W2584

Se:103
Im:34

[H]

MRN:



[R]

[L]

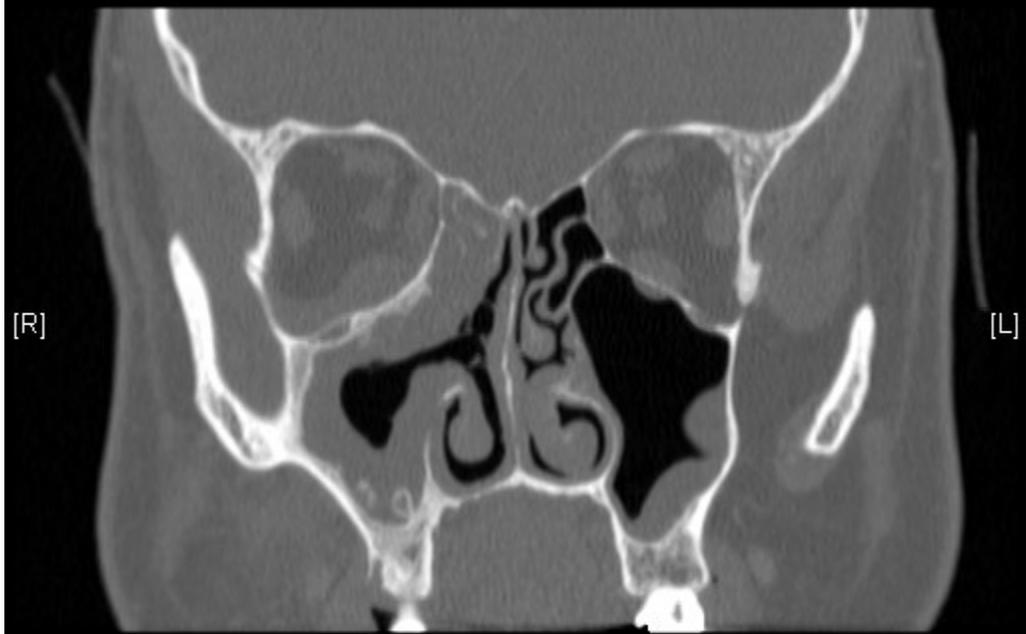
[F]

C276
W2584

Se:103
Im:37

[H]

MRN:



[R]

[L]

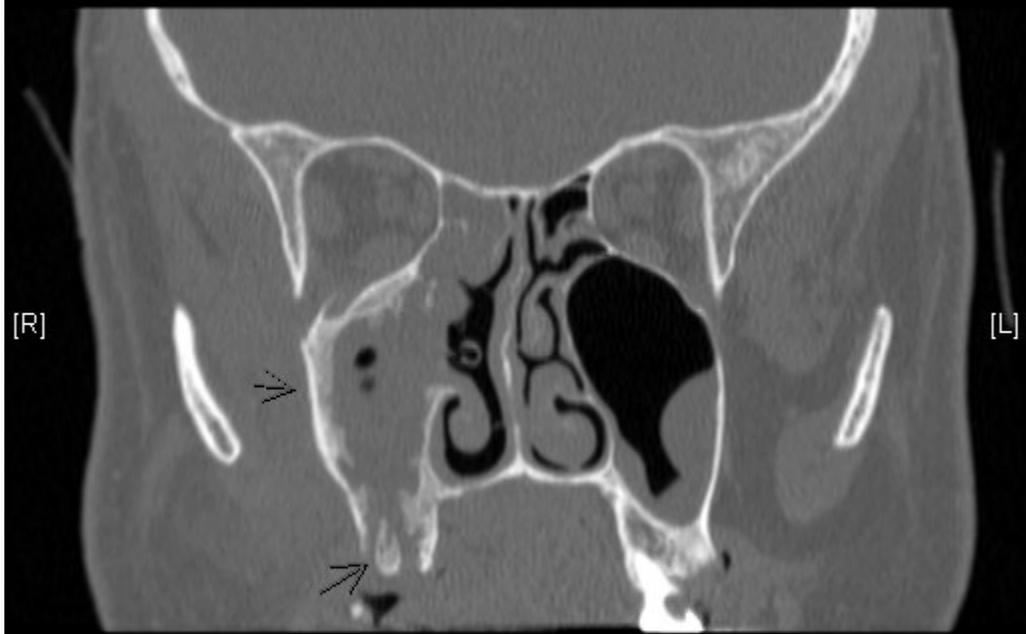
[F]

C276
W2584

Se:103
Im:41

[H]

MRN:



[R]

[L]

[F]

C276
W2584

En resumen:

Evolución afectación sistémica:

- ✓ Tras tto de inducción buen control de la sintomatología sistémica, sin nuevos episodios de rectorragia, dolor abdominal, artritis ni fiebre. Negativización de c-ANCA.
- ✓ SO repetidos con Hb+1, proteinuria+1 en rango no nefrótico.
Realizada Bx renal en jun08 por positivización c-ANCA y persistencia de SO alterado, descartándose signos de actividad inflamatoria o necrosis
- ✓ Nefroangioesclerosis por HTA y DM mal controladas?

Hª afectación ORL:

- ✓ 6 episodios de SINUSITIS y CELULITIS HEMIFACIAL D desde el debut de la enfermedad
 - ✓ Tratamiento con antibioterapia prolongada + esteroides tópicos y orales + cirugía cornetes + limpieza con fibroscopio
 - ✓ Revisiones periódicas en ORL, con limpieza con fibroscopio y lavados periódicos de fosas nasales con SSF y esteroides tópicos nasales
- Sin nuevos episodios de celulitis ni sinusitis desde jun08

H^a afectación ocular:

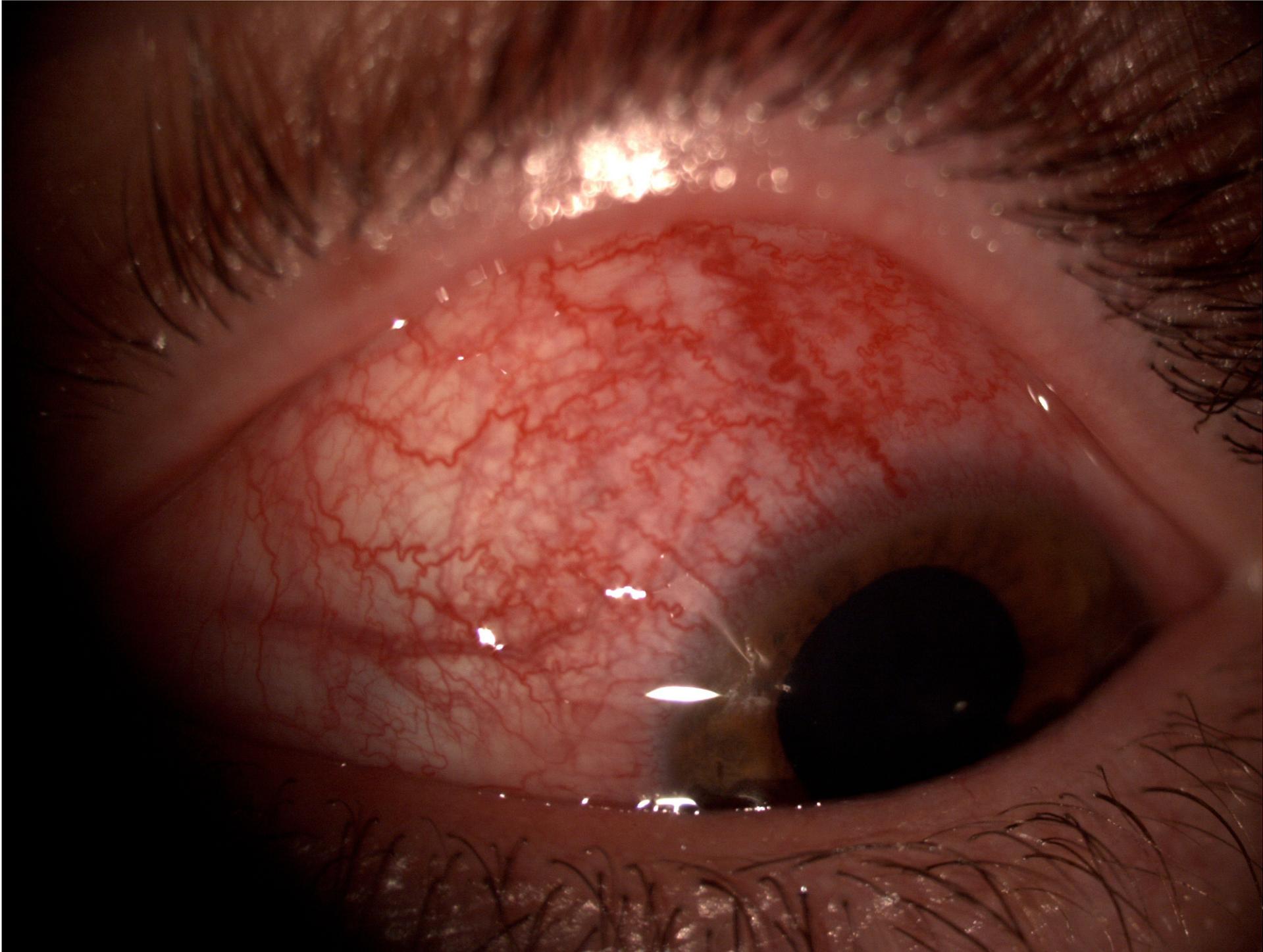
- Julio 07: EPIESCLERITIS difusa AO, mayor en OI.
Mejoría sólo parcial con tto tópico + Prednisona 60mg/d oral
- Entre jul07 y hasta dic07 mantiene Prednisona a dosis de 30-60mg/d por no control o de síntomas ORL u oculares
- Varios BROTES DE ESCLERITIS posteriores:
 - * **marzo08** con afectación palpebral añadida
 - * **abril08** con enrojecimiento ocular, dolor y se confirma en RM afectación orbitaria por extensión de sinupatía crónica maxilar derecha con afectación de partes blandas del suelo de la órbita y grasa
 - * **junio08** de nuevo enrojecimiento AO y dolor ocular con escleritis temporal inferior y nasal OD.
 - * Último brote escleritis AO en **agosto 08**

✓ **Agosto08**: brote de **ESCLERITIS AO**. Tratado con aumento de Prednisona a 30mg/d + ciclopléjico + diclofenaco tópico, con ligera mejoría pero rebrote al descender Prednisona a 15mg/d (dolor e hiperemia conjuntival bilateral intensa)

- En analítica de control destaca:
 - Hipercolesterolemia con LDL 189
 - Deterioro progresivo de BQ hepática (probable relación con Azatioprina)
 - Mínima elevación RFA (PCR0.8, VSG 25)
 - Negativización c-ANCA











PROBLEMAS

ESCLERITIS:

* Primer brote durante tto con Ciclofosfamida + Prednisona a dosis altas, sin llegar a control de afectación ocular a pesar de desaparición de resto de síntomas sistémicos

* Resto de brotes ya en tto de mantenimiento con Azatioprina.

NO RESPUESTA a tto tópico con esteroides + AINES + Prednisona oral a dosis altas

+ AFECTACIÓN SINUSAL + ORBITARIA, probablemente GRANULOMATOSA

¿QUÉ HACEMOS?

PROBLEMAS

- Muy mala respuesta manifestaciones granulomatosas a terapia convencional
- Tampoco descrito respuesta a antiTNF*, MMF, ciclosporina...

* datos contradictorios. Casos aislados publicados de respuesta a Infliximab. No respuesta a Etanercept

- Eye(2005) 19:1017-18
- Bartolucci P. Rheumatology 2002; 41:1126-1132

Papel Rituximab

* Br J Ophthalmol. 2005 Nov;89(11):1542 Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis with rituximab. Cheung CM, Murray PI, Savage CO.

* Br J Ophthalmol. 2007 Oct;91(10):1414. Rituximab treatment for peripheral ulcerative keratitis associated with Wegener's granulomatosis. Freidlin J, Wong IG, Acharya N.

* Clin Exp Rheumatol. 2007 Jan-Feb;25(1 Suppl 44):S23-7. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L.

RITUXIMAB 375mg/m² x 4 sem

+ AZATIOPRINA + PREDNISONA

Actualmente...

- A los 3 meses tto:
 - no se ha repetido episodio de ojo rojo ni dolor ocular
 - descenso lento de Prednisona (actualmente con 15mg/d)
 - mantiene AZA 150mg/d + TMP/SMX profiláctico. Duración tto mantenimiento?
 - pte de nuevo TC SENOS (descrito disminución afectación orbitaria a los 4 meses de tratamiento con Rituximab)
 - SO activo: prot+1, Hb +2, prot/creatinuria 0.38
 - TA y DM aceptablemente controladas
 - c-ANCA negativo

Y si recidiva?

- Papel TMP/SMX? *
- Azatioprina iv? **
- Reinfusión Rituximab? Rituximab de mantenimiento?
- Cambio inmunosupresor?

* Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. **Stegeman CA; N Engl J Med 1996 Jul 4;335(1):16-20**

** 2 casos tto AZA iv en enfermedad retroorbitaria refractaria incluso a Rituximab. **Aries PM. Rheumatology(Oxford) 2004; 43:1307-1308**

Consideraciones...

- Clara DESCOORDINACIÓN en manejo por distintos especialistas
- Dificultad manejo de cada caso individual
- Uniformidad criterios manejo terapéutico?
 - Ciclofosfamida 11 meses
 - Prednisona a dosis altísimas por períodos muy prolongados
- Papel especialista en Enfermedades Autoinmunes?