

VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

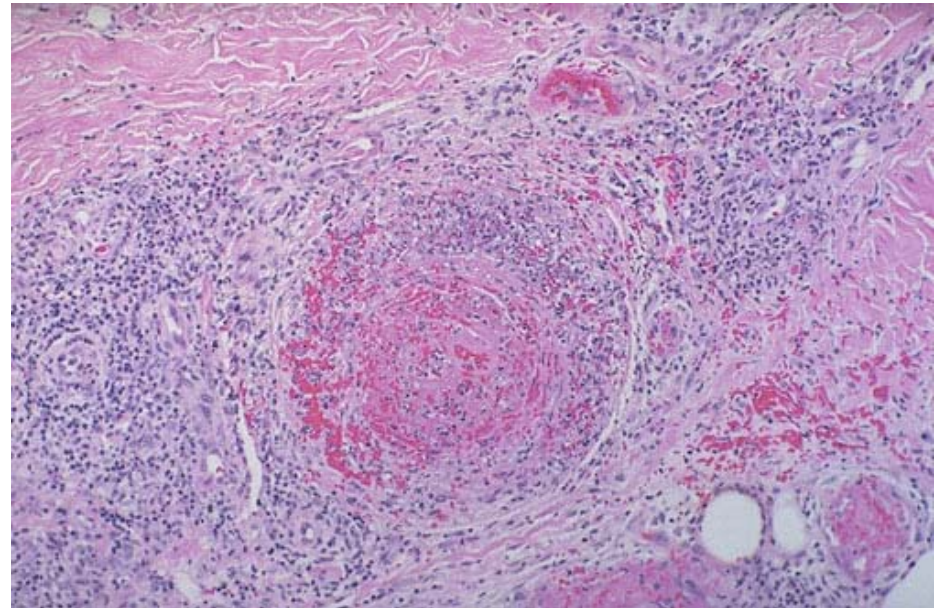
A dynamic background image featuring a large, dark blue water splash in the lower-left quadrant, with several smaller, bright blue water droplets scattered across the upper and right portions of the frame. The overall color palette is a gradient of blues, from light sky blue at the top to deep navy blue at the bottom.

Aspectos diagnósticos

Noviembre 2009

VASCULITIS

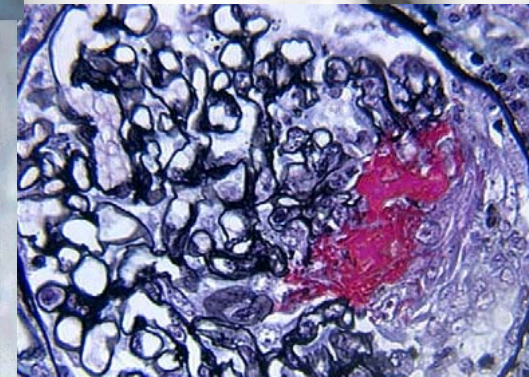
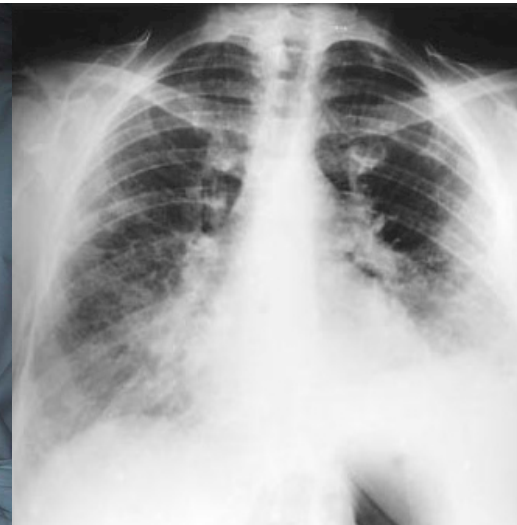
- Grupo heterogéneo de procesos que causan destrucción inflamatoria de las paredes de los vasos



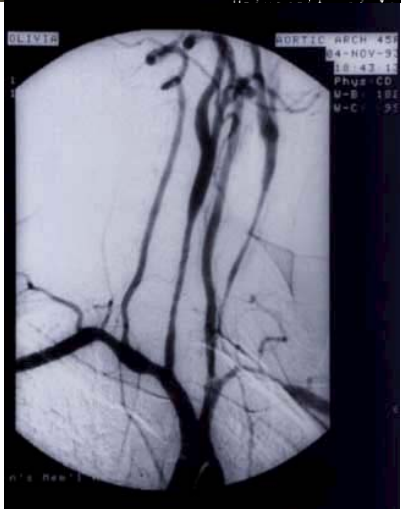
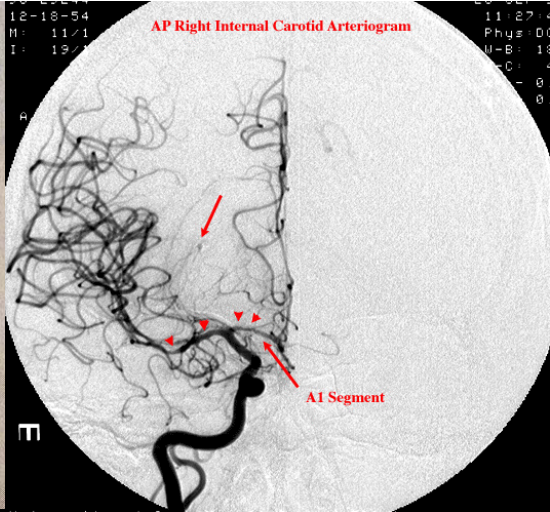
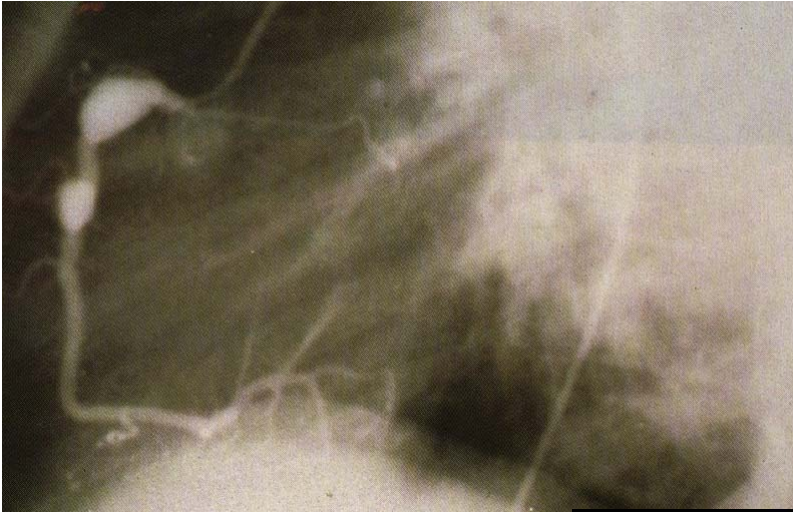
VASCULITIS ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

ETIOLOGÍA	PATOGENIA	FISIOPATOLOGÍA
Infecciones Bacterianas Víricas Protozoos Otros Fármacos Neoplasias Tóxicos Otros	Depósito IC Formación IC in situ Activación macrófagos Agresión directa de las células endoteliales x Ac Factores celulares Radicales de O ₂ libres Lesión vascular mediada -por agentes infecciosos -por células tumorales Factores endocrinos Factores genéticos Otros mecanismos...	Inflamación vascular Debilitamiento pared - formación aneurismas - ruptura de la pared Oclusión de la luz -Isquemia -Necrosis

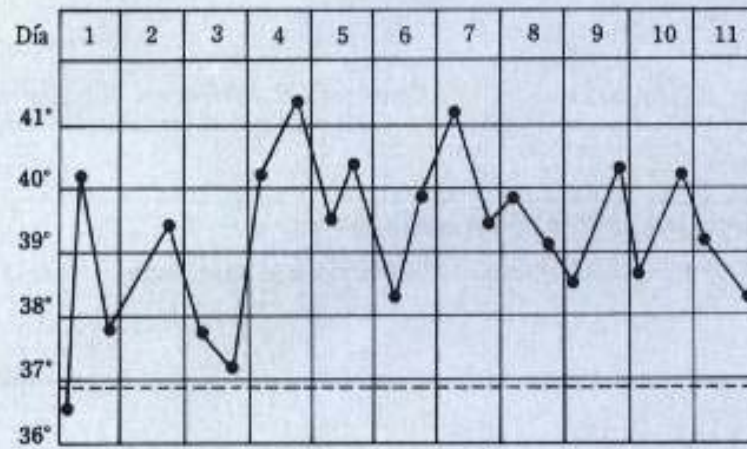
SOSPECHAREMOS SU PRESENCIA



SOSPECHAREMOS SU PRESENCIA



SOSPECHAREMOS SU PRESENCIA



A blue gradient background with a dynamic water splash graphic on the left side, featuring a large central droplet and several smaller ones, creating a sense of movement and freshness.

VASCULITIS

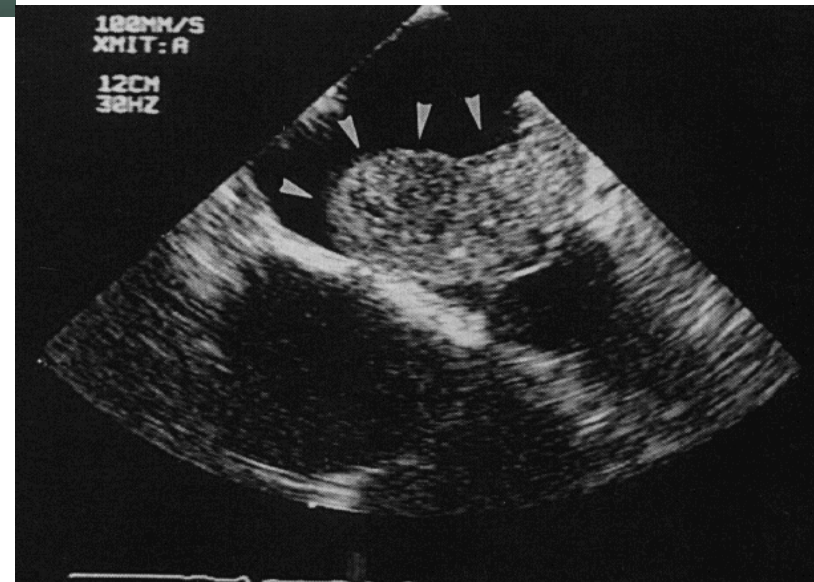
- Sospecharemos su presencia ante
 - Afectación simultánea o consecutiva de varios sistemas orgánicos.
 - Enfermedades fuera de su contexto habitual.
 - Síndrome febril o tóxico no explicado.
 - Ante ciertas manifestaciones:
 - mononeuritis múltiple
 - infiltrados pulmonares fugaces
 - cutáneas

VASCULITIS-LIKE



**Embolias
colesterol**

Mixoma



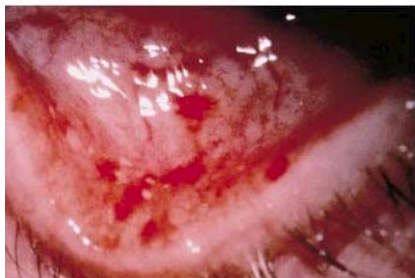
VASCULITIS-LIKE



A



C



Endocarditis



A

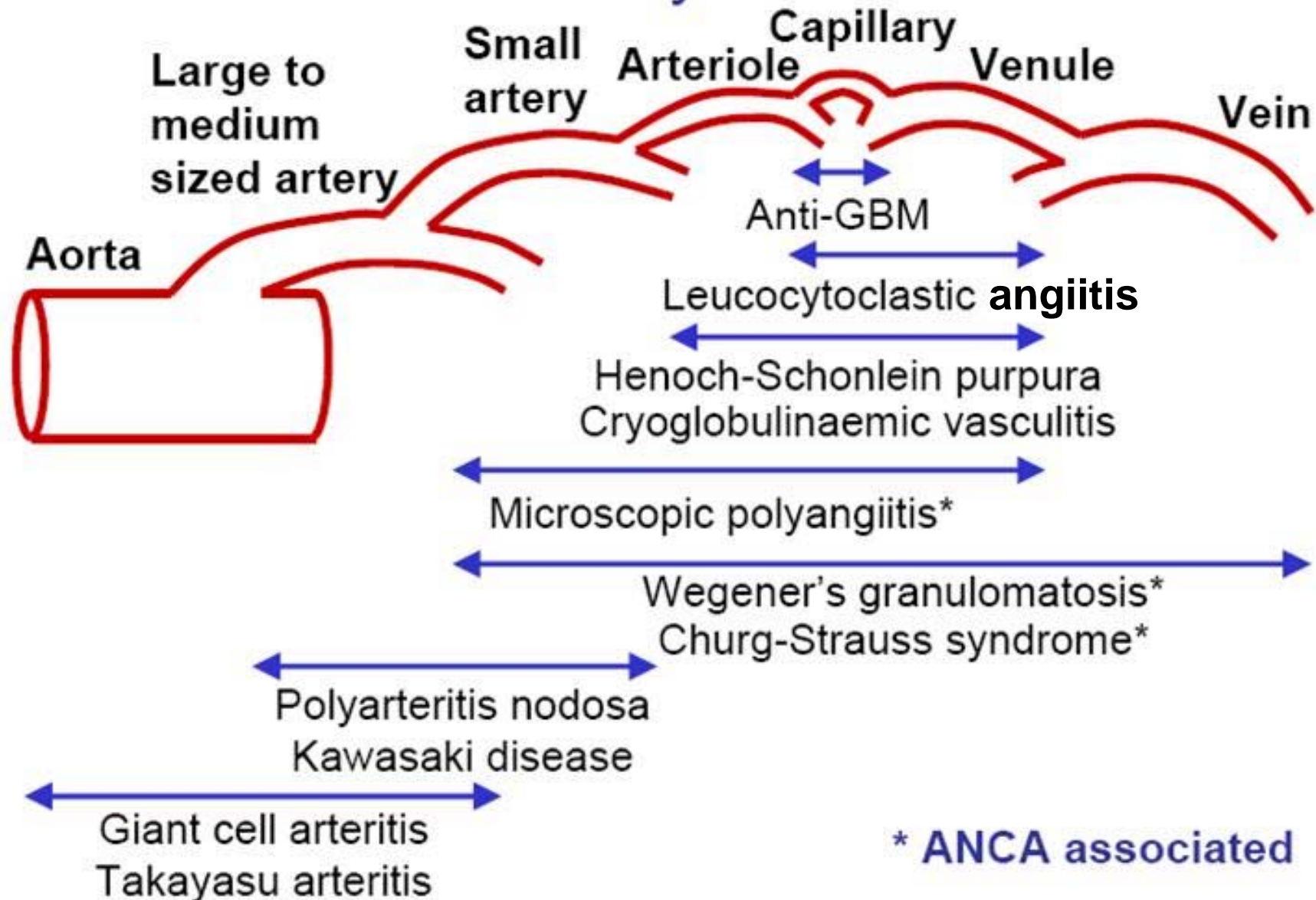
Síndrome de Sweet

A blue gradient banner with a water splash graphic on the left side. The splash is a large, dark blue droplet with smaller droplets around it, creating a dynamic, liquid effect. The text 'VASCULITIS-LIKE' is written in white, bold, uppercase letters on the right side of the banner.

VASCULITIS-LIKE

- Enfermedad ateroembólica
- Embolias por mixoma cardíaco
- Endocarditis
- Síndrome de Sweet
- Vasculopatía del SAPL
- Linfomatosis intravascular
- Anfetaminas/ cocaína
- Arteriopatía por radiación
- Enf. Degos
- PsX elástico
- S.Ehlers-Danlos
- Neurofibromatosis
- Síndrome de Call
- Calcifilaxis

Classification of systemic vasculitis



ENFERMEDADES ASOCIADAS A ANCA

Granulomatosis de Wegener

Poliangeítis microscópica

Síndrome de Churg-Strauss

Vasculitis renal limitada

Enfermedad por Ac anti-MBG

Síndromes vasculíticos inducidos por fármacos

Nefritis intersticial inducida por fármacos

Trastornos reumatológicos no vasculíticos

Trastornos gastrointestinales autoinmunes

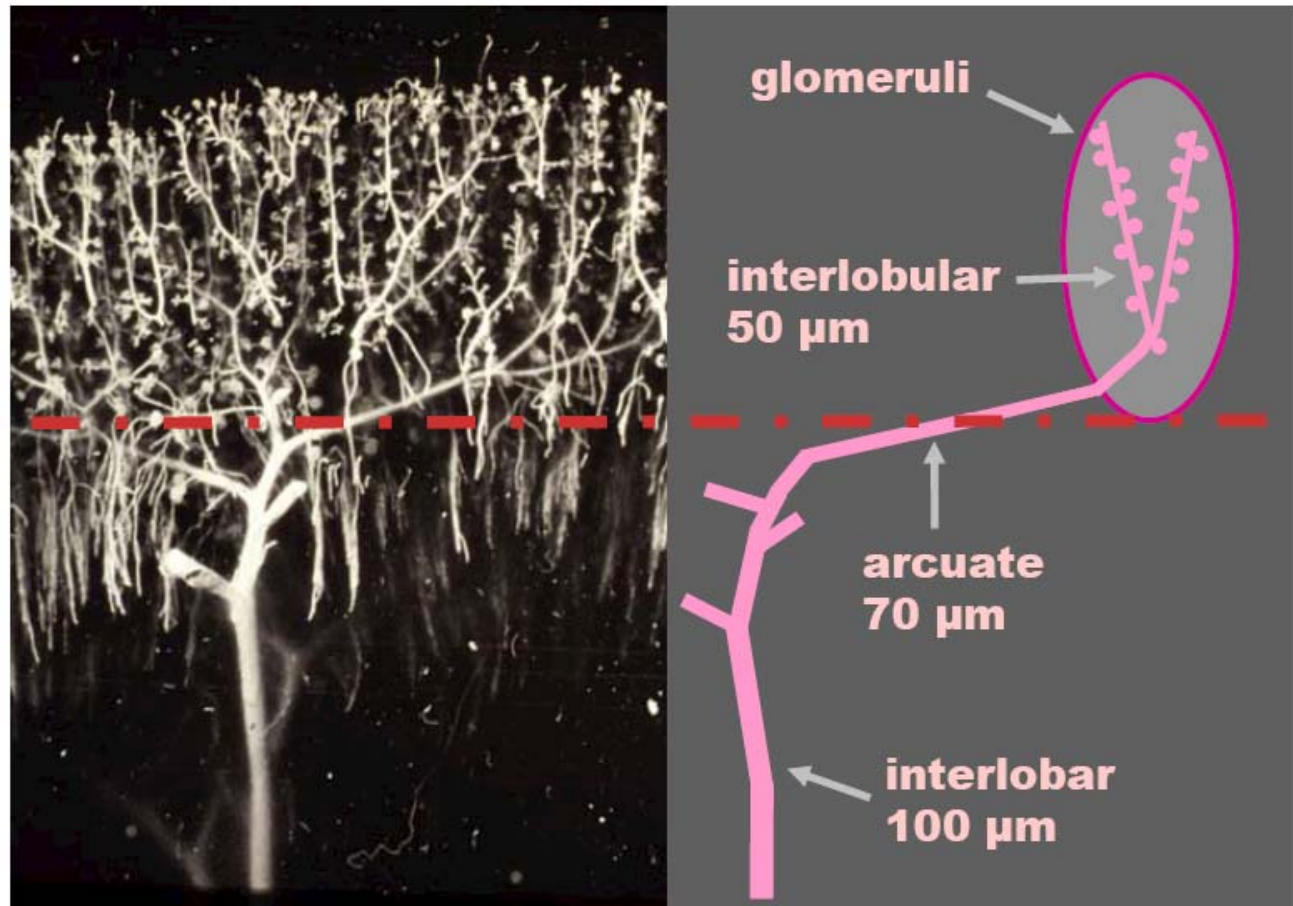
Fibrosis quística

Otros

small renal vessels

small vessels

medium size



Chapel Hill Consensus Conference Nomenclatura de las Vasculitis Sistémicas

- Granulomatosis de Wegener
 - Inflamación granulomatosa afectando el tracto respiratorio, y vasculitis necrotizante de vasos de pequeño a medio tamaño, p.e. capilares, vénulas, arteriolas, y arterias. *Es común una glomerulonefritis necrotizante.*



VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO

Chapel Hill Consensus Conference

Nomenclatura de las Vasculitis Sistémicas

□ Poliangeítis microscópica

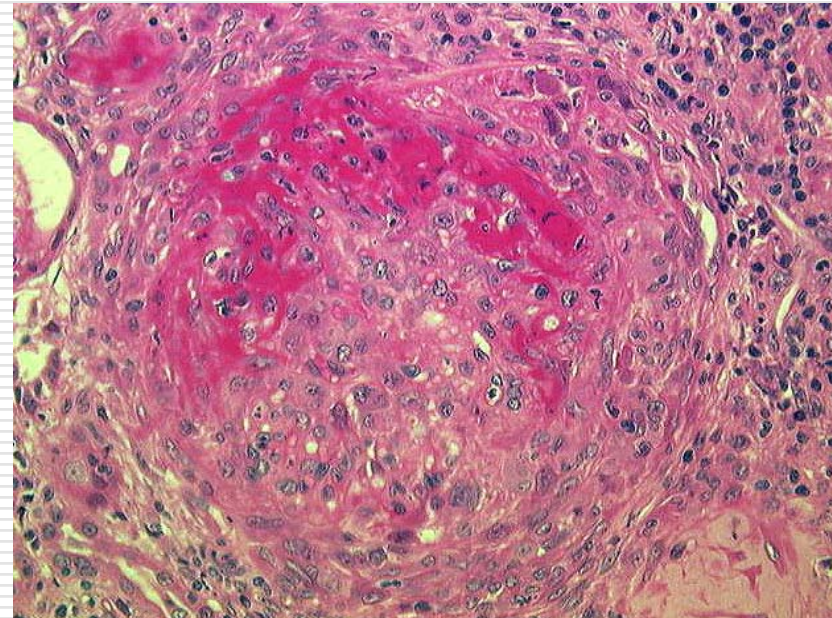
- Vasculitis necrotizante con pocos o ningún depósito inmune afectando pequeños vasos, p.e. capilares, vénulas, o arteriolas. *Puede haber arteritis necrotizante afectando arterias de tamaño pequeño o medio.*
- Es muy frecuente una *glomerulonefritis necrotizante.*
- Con frecuencia hay *capilaritis pulmonar.*



VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO

POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA

- La biopsia renal generalmente no puede diferenciar la PAM de la GW y VRL
 - GN trombosante y necrotizante focal segmentaria pauciinmune con o sin semilunas
 - las semilunas está presente en casi todas las biopsias, afectando con frecuencia a más del 60% de los glomérulos




Chapel Hill Consensus Conference Nomenclatura de las Vasculitis Sistémicas

- **Síndrome de Churg-Strauss**
 - **Inflamación granulomatosa** rica en eosinófilos que afecta al tracto respiratorio y **vasculitis necrotizante** afectando vasos de tamaño pequeño-medio, y asociada con **asma y eosinofilia sanguínea**.



VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO



ASPECTOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO DE LAS VSAA

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO : AFECTACIÓN ORGÁNICA

%

	SHÖNLEI N HENOCH	CM	PAM	WEGENER	CHURG- STRAUSS
CUTÁNEA	90	90	40	40	60
RENAL	50	55	90	80	45
PULMONAR	<5	<5	50	90	70
ORL	<5	<5	35	90	50
LOCOMOTO R	75	70	60	60	50
NEUROLÓGI CA	10	40	30	50	70
DIGESTIVA	60	30	50	50	50

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO : AFECTACIÓN ORGÁNICA

%

	SHÖNLEI N HENOCH	CM	PAM	WEGENER	CHURG- STRAUSS
CUTÁNEA	90	90	40	40	60
RENAL	50	55	90	80	45
PULMONAR	<5	<5	50	90	70
ORL	<5	<5	35	90	50
LOCOMOTO R	75	70	60	60	50
NEUROLÓGI CA	10	40	30	50	70
DIGESTIVA	60	30	50	50	50

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO : AFECTACIÓN ORGÁNICA

%

	SHÖNLEI N HENOCH	CM	PAM	WEGENER	CHURG- STRAUSS
CUTÁNEA	90	90	40	40	60
RENAL	50	55	90	80	45
PULMONAR	<5	<5	50	90	70
ORL	<5	<5	35	90	50
LOCOMOTO R	75	70	60	60	50
NEUROLÓGI CA	10	40	30	50	70
DIGESTIVA	60	30	50	50	50

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO : AFECTACIÓN ORGÁNICA

%

	SHÖNLEI N HENOCH	CM	PAM	WEGENER	CHURG- STRAUSS
CUTÁNEA	90	90	40	40	60
RENAL	50	55	90	80	45
PULMONAR	<5	<5	50	90	70
ORL	<5	<5	35	90	50
LOCOMOTO R	75	70	60	60	50
NEUROLÓGI CA	10	40	30	50	70
DIGESTIVA	60	30	50	50	50

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO : AFECTACIÓN ORGÁNICA

%

	SHÖNLEI N HENOCH	CM	PAM	WEGENER	CHURG- STRAUSS
CUTÁNEA	90	90	40	40	60
RENAL	50	55	90	80	45
PULMONAR	<5	<5	50	90	70
ORL	<5	<5	35	90	50
LOCOMOTO R	75	70	60	60	50
NEUROLÓGI CA	10	40	30	50	70
DIGESTIVA	60	30	50	50	50

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO : AFECTACIÓN ORGÁNICA

%

	SHÖNLEI N HENOCH	CM	PAM	WEGENER	CHURG- STRAUSS
CUTÁNEA	90	90	40	40	60
RENAL	50	55	90	80	45
PULMONAR	<5	<5	50	90	70
ORL	<5	<5	35	90	50
LOCOMOTO R	75	70	60	60	50
NEUROLÓGI CA	10	40	30	50	70
DIGESTIVA	60	30	50	50	50

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO : ASPECTOS DIFERENCIALES

%

	SHÖNLEI N HENOCH	CM	PAM	WEGENER	CHURG- STRAUSS
DEPÓSITOS IgA	+	-	-	-	-
CRIOGLOBU LI-NAS SANGRE Y VASOS	-	+	-	-	-
ANCA	-	-	+	+	+
GRANULOMA S CON NECROSIS	-	-	-	+	+
ASMA Y EOSINOFILIA	-	-	-	-	+

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO : ASPECTOS DIFERENCIALES

%

	SHÖNLEI N HENOCH	CM	PAM	WEGENER	CHURG- STRAUSS
DEPÓSITOS IgA	+	-	-	-	-
CRIOGLOBU LI-NAS SANGRE Y VASOS	-	+	-	-	-
ANCA	-	-	+	+	+
GRANULOMA S CON NECROSIS	-	-	-	+	+
ASMA Y EOSINOFILIA	-	-	-	-	+

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO : ASPECTOS DIFERENCIALES

%

	SHÖNLEI N HENOCH	CM	PAM	WEGENER	CHURG- STRAUSS
DEPÓSITOS IgA	+	-	-	-	-
CRIOGLOBU LI-NAS SANGRE Y VASOS	-	+	-	-	-
ANCA	-	-	+	+	+
GRANULOMA S CON NECROSIS	-	-	-	+	+
ASMA Y EOSINOFILIA	-	-	-	-	+



Table 4. Forms of vasculitis associated with granulomatous inflammation.

Giant cell arteritis
Takayasu's arteritis
Cogan's syndrome
Wegener's granulomatosis
Churg–Strauss syndrome
Primary angiitis of the central nervous system^a
Buerger's disease^b

^a Sometimes granulomatous.

^b Giant cells occur within inflammatory thrombi (and are diagnostic of Buerger's disease) but do not occur within the blood vessel wall.

VASCULITIS

ASPECTOS CLAVE

- La clave principal para el diagnóstico de un trastorno vasculítico específico es el **patrón de afectación orgánica**.
 - La histopatología de los órganos afectados, incluyendo el **patrón de necrosis, presencia de granulomas y composición del infiltrado** permite delimitar las posibilidades diagnóstico diferenciales.

VASCULITIS

ASPECTOS CLAVE

- El proceso inflamatorio con frecuencia ocasiona **alteraciones clínicas y de laboratorio inespecíficas**, que aunque pueden ser muy llamativas (p.e. elevación de la VSG, anemia, fiebre...), **no permiten diferenciar** claramente las vasculitis de otros procesos inflamatorios o proliferativos.

VASCULITIS

ASPECTOS CLAVE

- Las pruebas de laboratorio:
 - nos informan de la **repercusión orgánica**
 - en ocasiones **ayudan a excluir procesos** que pueden simular vasculitis
 - especialmente infecciones y neoplasias
 - en otras **contribuir al diagnóstico de enfermedades específicas** del tejido conectivo que pueden asociarse con vasculitis.

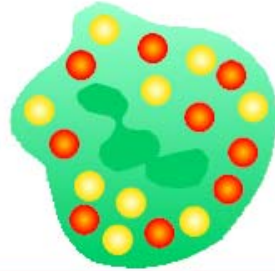
A blue gradient banner with a water splash graphic on the left side. The splash shows a large droplet hitting the surface, creating ripples and smaller droplets. The text is in white, bold, sans-serif font.

ANCA

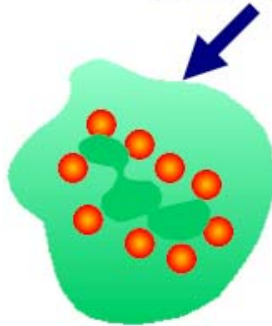
RECUERDO HISTÓRICO

- ANCA en GN pauci-inmune (1982)
- ANCA en G. de Wegener (1985)
- ANCA en GW, PAM, VRL en años sucesivos
- ANCA y su papel en el diagnóstico y clasificación de las vasculitis
- ANCA y su papel en la patogenia y fisiopatología de las vasculitis
 - El debate continúa

Formalin fixation

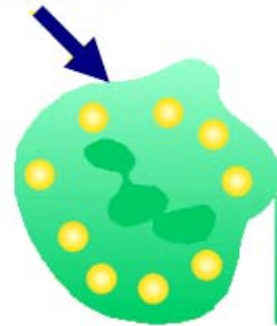


Ethanol fixation



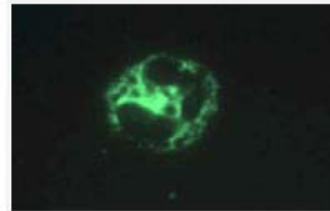
strong cation
MPO

p-ANCA



weak cation or neutral
PR3

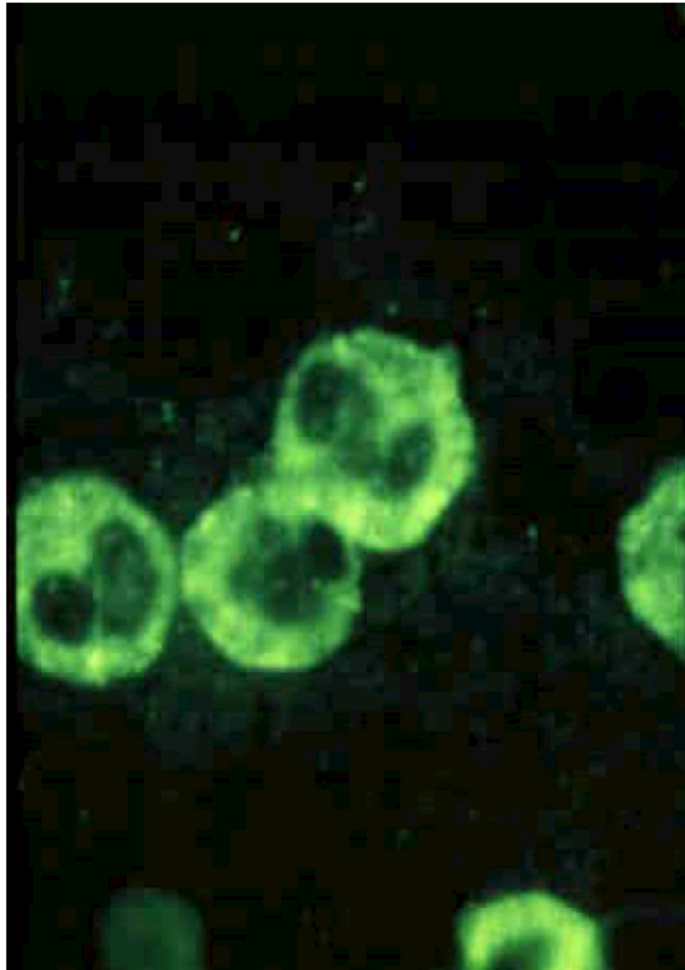
p-ANCA



c-ANCA

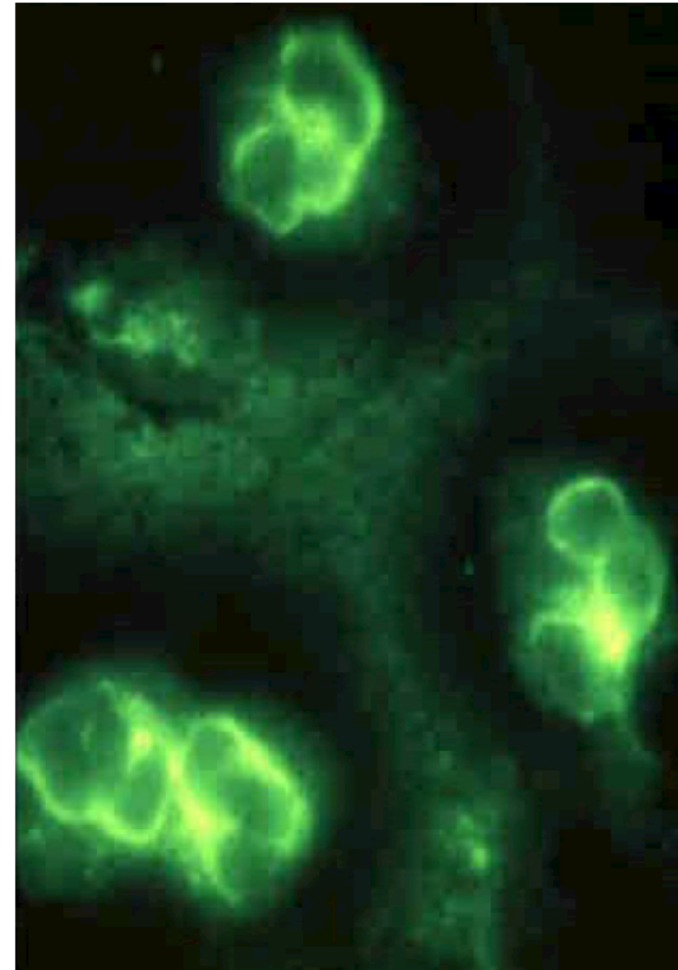
PATRONES DE INMUNOFLUORESCENCIA

C-ANCA

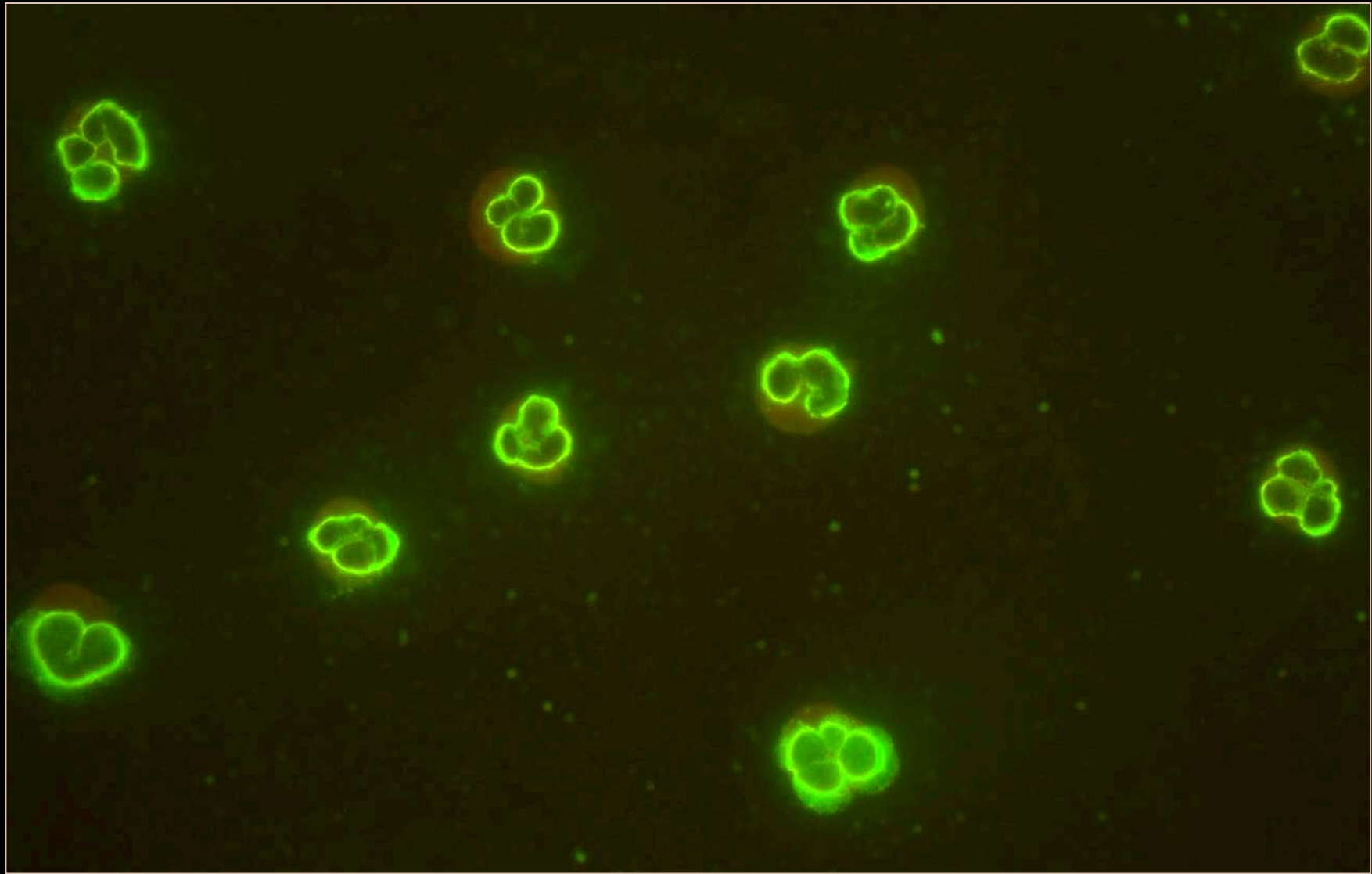


Anti-PR3

P-ANCA



Anti-MPO



P-ANCA

ANCA. PAPEL EN EL DIAGNÓSTICO

		C-ANCA	80-90%	PR3
G Wegener	90% +	P-ANCA	10-20%	MPO
		Negativos	5-10%	
		C-ANCA	15-25%	PR3
PAM	> 75% +	P-ANCA	50-60%	MPO
		Negativos	5-20%	
		C-ANCA	5-10%	PR3
S Churg-Strauss	50% +	P-ANCA	35-55%	MPO
		Negativos	40-50%	

ANCA. PAPEL EN EL DIAGNÓSTICO

		C-ANCA	80-90%	PR3
G Wegener	90% +	P-ANCA	10-20%	MPO
		Negativos	5-10%	
		C-ANCA	15-25%	PR3
PAM	> 75% +	P-ANCA	50-60%	MPO
		Negativos	5-20%	
		C-ANCA	5-10%	PR3
S Churg-Strauss	50% +	P-ANCA	35-55%	MPO
		Negativos	40-50%	

ANCA. PAPEL EN EL DIAGNÓSTICO

		C-ANCA	80-90%	PR3
G Wegener	90% +	P-ANCA	10-20%	MPO
		Negativos	5-10%	
		C-ANCA	15-25%	PR3
PAM	> 75% +	P-ANCA	50-60%	MPO
		Negativos	5-20%	
		C-ANCA	5-10%	PR3
S Churg-Strauss	50% +	P-ANCA	35-55%	MPO
		Negativos	40-50%	

ANCA. PAPEL EN EL DIAGNÓSTICO

		C-ANCA	80-90%	PR3
G Wegener	90% +	P-ANCA	10-20%	MPO
		Negativos	5-10%	
		C-ANCA	15-25%	PR3
PAM	> 75% +	P-ANCA	50-60%	MPO
		Negativos	5-20%	
		C-ANCA	5-10%	PR3
S Churg-Strauss	50% +	P-ANCA	35-55%	MPO
		Negativos	40-50%	

- Aspectos clínicos e histológicos de 112 pacientes con Síndrome de Churg-Strauss
 - ▣ 38% ANCA +
 - Afectación renal 35% vs 4%
 - Afectación SNP 84% vs 65%
 - Vasculitis histológica 79% vs 39%
 - ▣ 62% ANCA –
 - Fiebre 55% vs 39%
 - Afectación cardíaca 49% vs 12%
- La positividad de los ANCA aumenta la probabilidad de que la vasculitis afecte determinados órganos

- Limitaciones del estudio:
 - Clínicos
 - Hematuria como sinónimo de afectación renal
 - No valoración de la función cardíaca a todos, tanto ANCA + como -
 - Laboratorio no centralizado
 - Gran variabilidad interensayo de los kits comerciales
 - Ausencia de guías sobre el tamaño y profundidad de la muestra así como de su procesamiento e interpretación (63 centros)
 - Ausencia de una segunda interpretación independiente
 - Criterio variable sobre el tejido a biopsiar (conveniencia, accesibilidad y riesgo).
 - Puede subestimar la prevalencia de vasculitis afectando determinados órganos

ANCA. PAPEL EN EL DIAGNÓSTICO

	POSITIVOS	PR3	MPO
VRL	La mayoría	20-25%	75-80%
Vasculitis inducida por fármacos	6%	La minoría	La mayoría
Enfermedad por Ac anti-MBG	10-40%	1-12%	22-25%
		1-4% ambas especificidades	

ANCA. PAPEL EN EL DIAGNÓSTICO

	POSITIVOS	PR3	MPO
VRL	La mayoría	20-25%	75-80% LAMP-2
Vasculitis inducida por fármacos	6%	La minoría	La mayoría
Enfermedad por Ac anti-MBG	10-40%	1-12%	22-25%
		1-4% ambas especificidades	

ANCA. PAPEL EN EL DIAGNÓSTICO

	POSITIVOS	PR3	MPO
VRL	La mayoría	20-25%	75-80%
Vasculitis inducida por fármacos	6%	La minoría	La mayoría (lactoferrina y elastasa)
Enfermedad por Ac anti-MBG	10-40%	1-12%	22-25%
		1-4% ambas especificidades	

ANCA. PAPEL EN EL DIAGNÓSTICO

	POSITIVOS	PR3	MPO
VRL	La mayoría	20-25%	75-80%
Vasculitis inducida por fármacos	6%	La minoría	La mayoría (lactoferrina y elastasa)
Enfermedad por Ac anti-MBG	10-40%	1-12%	22-25%
		1-4% ambas especificidades	

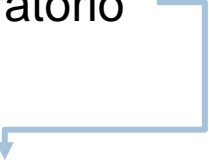
PROBLEMAS EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS ANCA

PRECAUCIÓN

Los test para ANCA no están estandarizados

La sensibilidad y especificidad puede variar según el laboratorio

No hay valores normales de referencia



La mayoría de estudios serológicos sobre ANCA se efectúan en laboratorios de investigación de centros terciarios

Gran variabilidad interensayo de los kits comerciales


PROBLEMAS EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS ANCA

PRECAUCIÓN

Los test para ANCA no están estandarizados
La sensibilidad y especificidad puede variar según el laboratorio
No hay valores normales de referencia

IFI

Sólo los patrones típicos tienen valor diagnóstico
Componente subjetivo en la interpretación visual del ensayo
Más / igual sensible que el ELISA
Confusión entre ANA y P-ANCA



El VP + ó - depende de la experiencia del sujeto que hace el ensayo
VPP para vasculitis de C-ANCA del 50-66% y de P-ANCA del 28-30%

PROBLEMAS EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS ANCA

PRECAUCIÓN

Los test para ANCA no están estandarizados
La sensibilidad y especificidad puede variar según el laboratorio
No hay valores normales de referencia

IFI

Sólo los patrones típicos tienen valor diagnóstico
Componente subjetivo en la interpretación visual del ensayo
Más / igual sensible que el ELISA
Confusión entre ANA y P-ANCA

Falsos + para ANCA por IFI
en sujetos con ANA
¡ Uso de neutrófilos fijados
con formalina y alcohol !

El VP + ó - depende de la experiencia
del sujeto que hace el ensayo
VPP para vasculitis de C-ANCA del
50-66% y de P-ANCA del 28-30%

PROBLEMAS EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS ANCA

PRECAUCIÓN

Los test para ANCA no están estandarizados
La sensibilidad y especificidad puede variar según el laboratorio
No hay valores normales de referencia

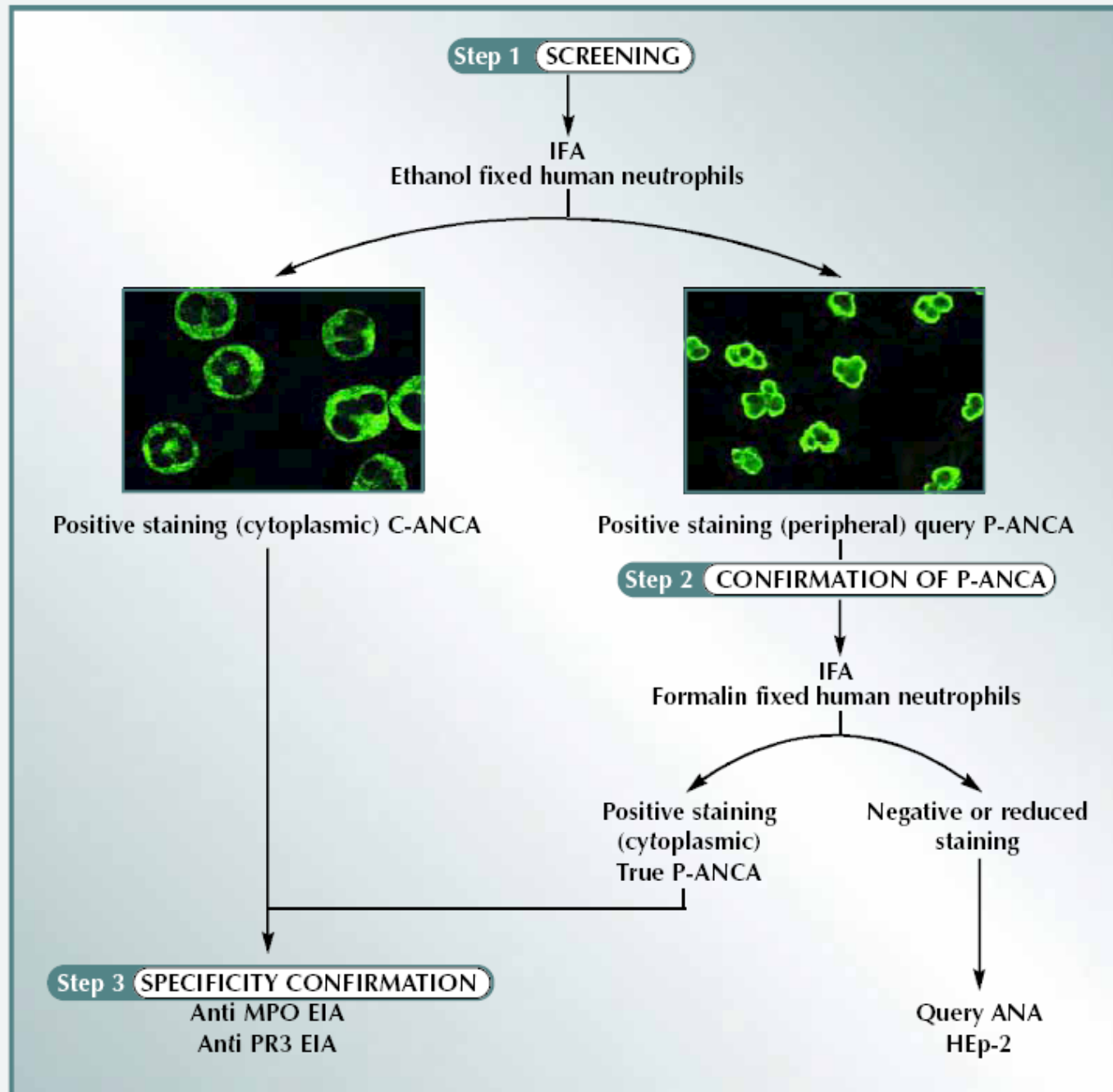
IFI

Sólo los patrones típicos tienen valor diagnóstico
Componente subjetivo en la interpretación visual del ensayo
Más / igual sensible que el ELISA
Confusión entre ANA y P-ANCA

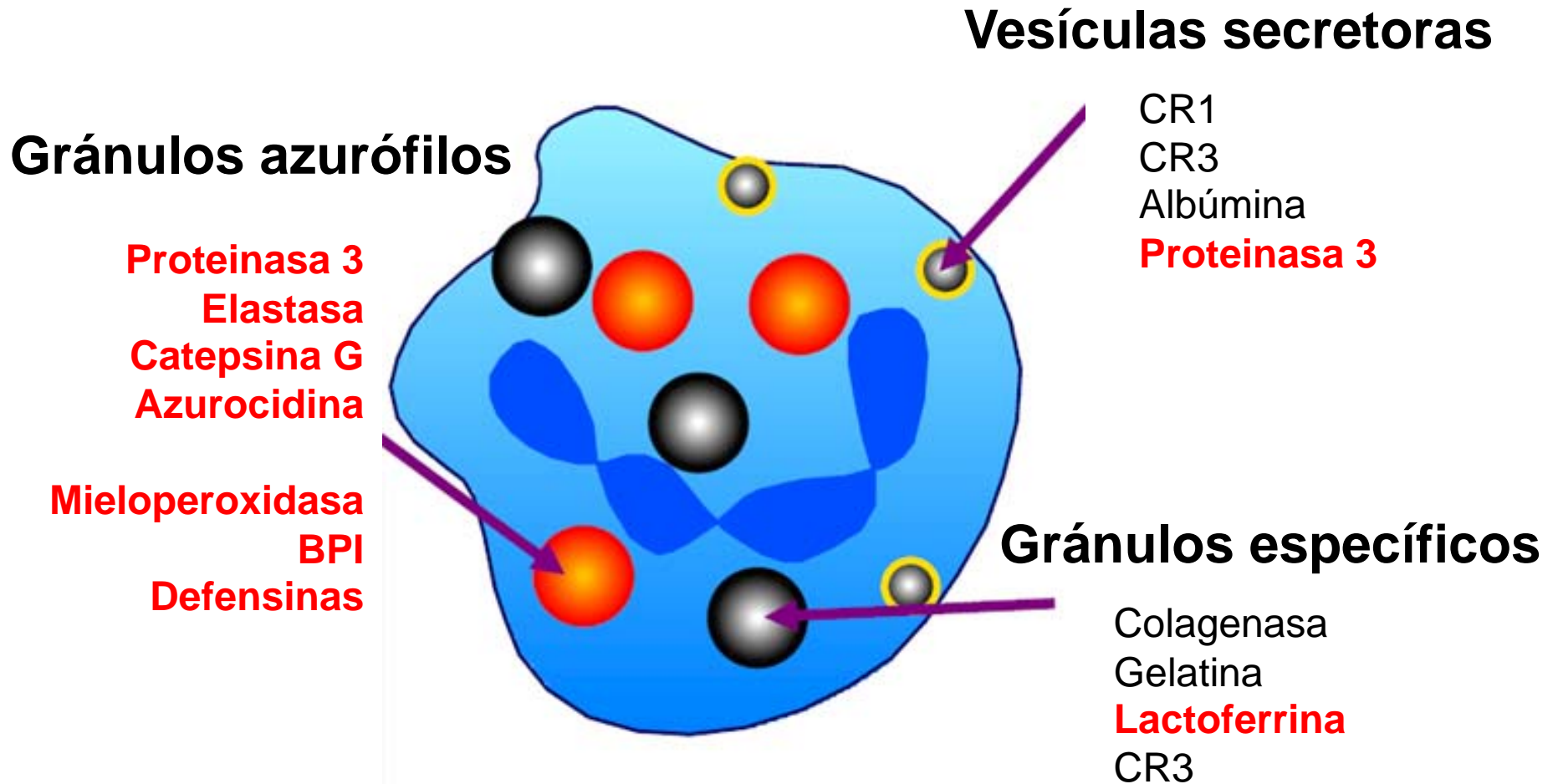
ELISA

Más específico que la IFI
Falsos negativos si el Ag está desnaturalizado
Errores si estas pruebas no se efectúan en laboratorios con experiencia

PR3-ANCA y MPO-ANCA se asocian con especificidades y VPP más altos que los patrones de IFI correspondientes



GRÁNULOS DE LOS NEUTRÓFILOS



Other ANCA assoc diseases:

IF Pattern Antigen

C-ANCA PR3

**C-ANCA (atypical) BPI alone
BPI, MPO, cathepsin G**

P-ANCA MPO alone

**Multiple specificities:
actin, HMG1/2,
catalase, a-enolase,
azurocidin, lactoferrin,
lysozyme, elastase,
cathepsin G, defensin**

Atypical ANCA

**Multiple
specificities
(as above)**

Vasculitides

Wegener's
Microscopic PAN
Pauci-immune GN
Churg-Strauss

Microscopic polyangiitis
Pauci-immune GN
Churg-Strauss syndrome

Other diseases

Subacute bacterial endocarditis*
Type I autoimmune hepatitis*
Leprosy*
Type I diabetes*
Amebiasis
Chromomycosis*

Cystic fibrosis
Inflammatory bowel disease

Type I autoimmune hepatitis
Inflammatory bowel disease
Primary sclerosing cholangitis
Systemic lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis
Drug induced vasculitis
Infections (HIV, fungal, parasites)

Drug induced vasculitis
Inflammatory bowel disease
Rheumatoid arthritis
Malaria/HIV.

FÁRMACOS

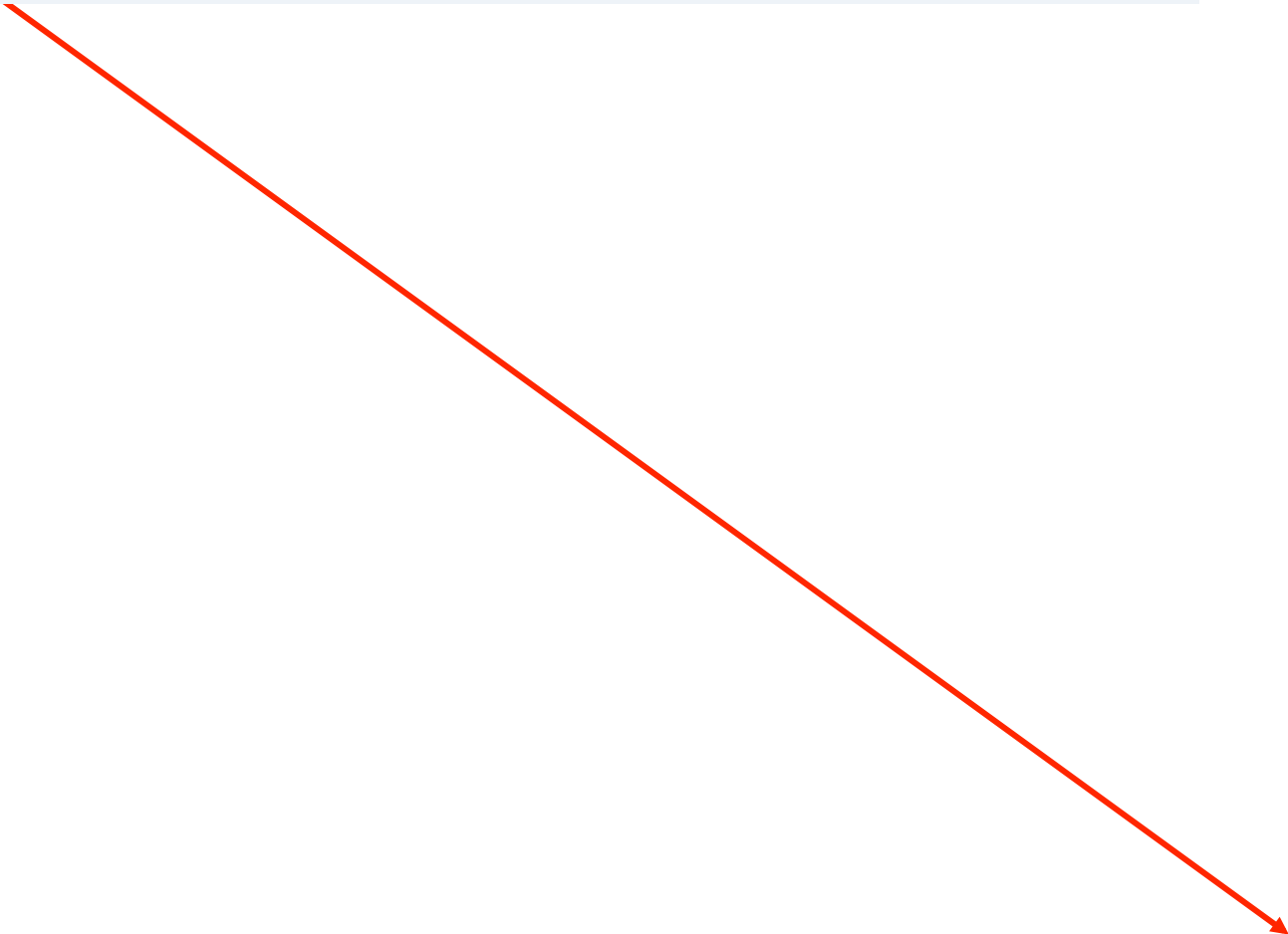


Antitiroideos: **PTU**, metimazol, carbimazol

Hidralazina

Minociclina

Otros: Allopurinol, fenitoína, cefotaxima, procainamida, penicilamina, clozapina, rifampicina, isoniacida, indometacina



FÁRMACOS

Antitiroideos: **PTU**, metimazol, carbimazol

Hidralazina

Minociclina

Otros: Allopurinol, fenitoína, cefotaxima, procainamida, penicilamina, clozapina, rifampicina, isoniacida, indometacina

ANCA POSITIVOS

PTU 27%

Títulos altos

MPO-ANCA

Lactoferrina

Elastasa leucocitaria

FÁRMACOS

Antitiroideos: **PTU**, metimazol, carbimazol

Hidralazina

Minociclina

Otros: Allopurinol, fenitoína, cefotaxima, procainamida, penicilamina, clozapina, rifampicina, isoniacida, indometacina

ANCA POSITIVOS

PTU 27%

Títulos altos

MPO-ANCA

Lactoferrina

Elastasa leucocitaria

VASCULITIS

Pocos: 6%

Manifestaciones leves

Manifestaciones graves:

GN con semilunas

Hemorragia pulmonar

FÁRMACOS

Antitiroideos: **PTU**, metimazol, carbimazol

Hidralazina

Minociclina

Otros: Allopurinol, fenitoína, cefotaxima, procainamida, penicilamina, clozapina, rifampicina, isoniacida, indometacina

ANCA POSITIVOS

PTU 27%

Títulos altos

MPO-ANCA

Lactoferrina

Elastasa leucocitaria

VASCULITIS

Pocos: 6%

Manifestaciones leves

Manifestaciones graves:

GN con semilunas

Hemorragia pulmonar

Retirada del fármaco, (+/-) GC, (+/-) Otros inmunosupresores

ANCA: ALGUNAS PREGUNTAS

- ¿Un test positivo es un “positivo verdadero”?
- ¿La negatividad de los ANCA **excluye** una vasculitis asociada a ANCA?
- ¿La positividad de los ANCA **es suficiente** para el diagnóstico? ¿Evita la biopsia?
- ¿Una elevación del título de los ANCA **predice un brote** de la vasculitis?
- ¿La negatividad persistente de los ANCA asegura que la enfermedad **está inactiva**?

¿Un test positivo es un “positivo verdadero”?

- Los resultados positivos con IFI **deben confirmarse** mediante un ELISA para MPO y PR3
 - VPP con IFI 45%
 - VPP con ELISA 83%
 - VPP con IFI + ELISA 88%

¿La negatividad de los ANCA **excluye** una vasculitis asociada a ANCA?

- Son ANCA -
 - ▣ > 40% GW localizadas y el 10% de las generalizadas
 - ▣ 30% de las PAM
 - ▣ 50% de los síndromes de Churg-Strauss
- Los ANCA- pueden dar **falsa sensación de seguridad**
 - ▣ La situación puede cambiar al generalizarse la enfermedad

¿La positividad de los ANCA **es suficiente** para el diagnóstico? ¿Evita la biopsia?

- El **valor predictivo** de los ANCA **depende** considerablemente de la **presentación clínica**
 - ▣ Ante una GNRP la positividad de los ANCA predice GW, PAM o GN necrotizante idiopática con una precisión del 98%
 - ▣ La precisión es mucho menor si la presentación es con clínica menos aparatosa
 - p.e. sinusitis crónica únicamente

¿La positividad de los ANCA **es suficiente** para el diagnóstico? ¿Evita la biopsia?

- Estudio multicéntrico europeo
 - 169 vasculitis de pequeño vaso o GNRP idiopáticas diagnosticadas recientemente
 - 189 casos diagnosticados previamente
 - Comparadas con
 - 184 controles enfermos (otras vasculitis o GN no vasculíticas)
 - 740 controles sanos

Hagen EC et al. Kidney Int 1998;53:743-53

¿La positividad de los ANCA **es suficiente** para el diagnóstico? ¿Evita la biopsia?

Sensibilidad %				
	C-ANCA	P-ANCA	Anti-PR3	Anti-MPO
Wegener	64	21	66	24
PAM	23	58	26	58
GNRPi	36	45	50	64
C-ANCA + Anti-PR3 y P-ANCA + Anti-MPO				
Wegener	73			
PAM	67			
GNRPi	82			

¿La positividad de los ANCA **es suficiente** para el diagnóstico? ¿Evita la biopsia?

Especificidad %				
	C-ANCA	P-ANCA	Anti-PR3	Anti-MPO
Controles enfermos	95	81	87	91
Controles sanos	98	96	98	96
IFI + ELISA (C-ANCA/anti-PR3 y P-ANCA/anti-MPO)				
Controles	99			

¿La positividad de los ANCA **es suficiente** para el diagnóstico? ¿Evita la biopsia?

- Deben hacerse intentos razonables para confirmar la sospecha clínica con **documentación histopatológica**.
- La **toxicidad** de los tratamientos actuales de las VSAA es demasiado **importante** como para fiarse únicamente de una serología.

VASCULITIS

ASPECTOS CLAVE

- Las pruebas de laboratorio **sólo sugieren o apoyan** el diagnóstico de vasculitis.
- La **única prueba** de vasculitis es la evidencia **histopatológica** de la enfermedad.

¿Una elevación del título de los ANCA **predice** un brote de la vasculitis?

- Las elevaciones en el título **no predicen recaídas** de la enfermedad

- ▣ Tras una remisión de más de 6 meses 46/101 GW presentaron una recaída pero sólo 9 en los 12 meses siguientes

- ▣ 40% a los 12 meses

Finkelstein JD et al. Ann Intern Med 2007, 147: 611-9
Jayne DR et al. QJM 1995; 88:127-33
Kyndt X et al. Am J Med 1999; 106:527-33

- Los títulos positivos elevados o crecientes se acompañan de **riesgo de recaída**

- ▣ La **relación temporal** entre el ascenso del título y la recaída es **pobre**

Han WK et al. Kidney Int 2003; 63: 1079-85

Pre-emptive treatment of rising ANCA titres

- 17 patients with 21 episodes of fourfold rise in ANCA titre
- Patients treated by increased immunosuppression or monitored
- Monitored group
 - 10/10 relapsed (mean 6 months)
- Treated group
 - 2/11 relapsed (3 and 6 months)

Han, Kidney Int 2003

¿Una elevación del título de los ANCA **predice**
un brote de la vasculitis?

- En un estudio prospectivo con 100 pacientes ANCA + seguidos más de dos años:
 - ▣ El **43%** de los que tenían elevaciones del título de ANCA por IFI **no presentaron recaídas**
 - ▣ Tampoco el 29% de los que aumentaron el título de PR3-ANCA

Boomsma MM et al. Arthritis and Rheum 2000; 43:2025-33

- Su uso como **criterio único** para justificar el tratamiento inmunosupresor **no** puede aceptarse

¿Una elevación del título de los ANCA **predice**
un brote de la vasculitis?

- Se recomienda seguir estrechamente a estos pacientes pero **no modificar el tratamiento** si la clínica no lo justifica
- La revisión de 22 estudios de VSAA **no permite afirmar** que el seguimiento seriado de los ANCA sea clínicamente útil

Birck R et al. Am J Kidney Dis 2006; 47:15-23

¿La negatividad persistente de los ANCA
asegura que la enfermedad está inactiva?

- Si **ERAN** positivos durante la fase activa y ahora **SON** persistentemente negativos, la situación es **consistente con remisión**

- La seguridad **no es absoluta**
 - 37% sujetos con VSAA presentaron recaídas durante el seguimiento y el 8% eran ANCA negativos



SUBGRUPOS DE VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

SUBCLASIFICACIÓN VSAA

<i>Subgrupo Clínico</i>	<i>Definiciones</i>
<i>Localizado</i>	<i>Afectación del TRS y/o inferior sin otra afectación sistémica ni síntomas generales</i>
<i>Sistémico precoz</i>	<i>Afectación localizada o multifocal, con síntomas generales pero sin amenaza vital ni funcional de ningún órgano o sistema</i>
<i>Generalizado</i>	<i>Manifestaciones generales y alteración de la función del riñón ($Cr < 500\mu\text{mol/L}$) o de algún otro órgano o sistema vital</i>
<i>Grave</i>	<i>Manifestaciones generales y fracaso de la función del riñón ($Cr > 500\mu\text{mol/L}$) o de algún otro órgano o sistema vital</i>
<i>Refractario</i>	<i>Manifestaciones generales y enfermedad progresiva tras 6 semanas de tratamiento apropiado con CF y GC</i>

SUBCLASIFICACIÓN VSAA

<i>Subgrupo Clínico</i>	<i>Síntomas generales</i>	<i>ANCA</i>	<i>Amenaza función órgano vital</i>	<i>Creatinina sérica (μmol/L)</i>
<i>Localizado</i>	<i>No</i>	<i>+ / -</i>	<i>No</i>	<i>< 120</i>
<i>Sistémico precoz</i>	<i>Sí</i>	<i>+ / -</i>	<i>No</i>	<i>< 120</i>
<i>Generalizado</i>	<i>Sí</i>	<i>+</i>	<i>Sí</i>	<i>< 500</i>
<i>Grave</i>	<i>Sí</i>	<i>+</i>	<i>Sí</i>	<i>> 500</i> <i>Hipoxia si pulmón</i>
<i>Refractario</i>	<i>Sí</i>	<i>+ / -</i>	<i>Sí</i>	<i>Cualquiera</i>

SUBCLASIFICACIÓN VSAA

<i>Subgrupo Clínico</i>	<i>Síntomas generales</i>	<i>ANCA</i>	<i>Amenaza función órgano vital</i>	<i>Creatinina sérica ($\mu\text{mol/L}$)</i>	<i>EUVAS TRIAL</i>
<i>Localizado</i>	<i>No</i>	<i>+ / -</i>	<i>No</i>	<i>< 120</i>	
<i>Sistémico precoz</i>	<i>Sí</i>	<i>+ / -</i>	<i>No</i>	<i>< 120</i>	<i>NORAM</i>
<i>Generalizado</i>	<i>Sí</i>	<i>+</i>	<i>Sí</i>	<i>< 500</i>	<i>CYCAZAREM CYCLOPS</i>
<i>Grave</i>	<i>Sí</i>	<i>+</i>	<i>Sí</i>	<i>> 500 Hipoxia si pulmón</i>	<i>MEPEX</i>
<i>Refractario</i>	<i>Sí</i>	<i>+ / -</i>	<i>Sí</i>	<i>Cualquiera</i>	<i>SOLUTION</i>

ENSAYO CLÍNICO: NORAM

SUBGRUPO	<i>Sistémico precoz de AASV , 100 pacientes</i>
OBJETIVO / DISEÑO RCT	<i>Comparar MTX (20-25 mg/sna) con CF (2 mg/Kg/d) en la inducción de remisión y su mantenimiento. Ambos grupos (51 MTX y 49 CF) recibieron además la misma dosis de prednisolona. Suspensión del tratamiento a los 12 meses.</i>
SEGUIMIENTO	<i>18 meses.</i>
END-POINT	<i>Inducción de remisión a los 6 m.</i>
RESULTADOS	<i>No hay diferencia en la frecuencia de inducción de remisión (89,8% MTX vs 93,5% CF; p=0,04). Alta frecuencia de recidivas con ambas pautas, pero mayor con MTX (69,5% vs 46,5%). Tiempo medio 13,5 meses.</i>
CONCLUSIONES	<i>MTX puede reemplazar a la CF para el tratamiento inicial del subgrupo sistémico precoz de VSAA. Necesidad de continuar el tratamiento inmunosupresor más de 12 meses con cualquier pauta.</i>

Arthritis and Rheum 2005; 52(8): 2461-2469

ENSAYO CLÍNICO: CYCAZAREM

SUBGRUPO	Generalizado de AASV, 155 pacientes
OBJETIVO / DISEÑO RCT	CF (1,5 mg/Kg/d) vs AZT (2mg/Kg/d) en el mantenimiento de la remisión después de su inducción previa con CF y P 3-6 meses.
SEGUIMIENTO	18 meses.
END-POINT	Mantenimiento de la remisión a los 18 meses. Efectos adversos.
RESULTADOS	155pac→144 remisión (93%)→ 71 AZT y 73 CF Recaídas 15,5% AZT vs 13,7% CF ; p=0,65 Reacciones adversas graves: fase inducción 10%; fase seguimiento 11% AZT vs 10% CF; p= 0,94
CONCLUSIÓN	La sustitución de la CF por AZT tras lograr la remisión no aumenta la frecuencia de recaídas. La duración de la exposición a CF puede reducirse con seguridad.
N Engl J Med 2003; 349(1): 36-44	

ENSAYO CLÍNICO: CYCLOPS

SUBGRUPO	Subgrupo generalizado de AASV, 160 pacientes
OBJETIVO / DISEÑO RCT	Comparar eficacia CFp 15mg/Kg/2 snas (los primeros 3 pulsos) y cada 3 semanas después (80 pac.) vs CFo 2mg/kg/d (80 pac.) Conseguida la remisión (+3 meses) todos recibían AZT 2mg/Kg/d
SEGUIMIENTO	18 meses
END-POINT	Periodo libre de enfermedad (remisión-recaída) Efectos adversos. Dosis acumulada de inmunosupresor
RESULTADOS (preliminares)	La CFp es igual de efectiva que la CFo en la inducción de remisión No hay diferencias en cuanto mortalidad y efectos adversos entre los dos grupos
CONCLUSIÓN	Estudio finalizado pendiente de la publicación de sus resultados
Resultados preliminares Kidney Blood Press Med 2005; 28:195	

ENSAYO CLÍNICO: MEPEX

SUBGRUPO	Subgrupo renal grave (Cr >500 µmol/L),
OBJETIVO / DISEÑO RCT	Comparar la eficacia de la PF (7 sesiones) vs MPp (3g i.v.) , en la recuperación renal de 151 pacientes con VSAA y fracaso renal Todos recibían además tratamiento estándar con CFo y Po
SEGUIMIENTO	3 y 12 meses
END-POINT	Independencia diálisis a los 3 meses. Supervivencia del paciente y renal a los 12 meses. Frecuencia de efectos adversos a los 12 meses
RESULTADOS	Supervivencia renal a los 3 meses 69% PF (70pac.) vs 49% MPp (67pac.). Los resultados se mantienen al año de seguimiento Riesgo IRT al año 19% (PF) vs 24% (MPp) Supervivencia al año 73%(PF) vs 76% (MPp) Efectos adversos 50% (PF) vs 48% (MPp)
CONCLUSIÓN	Comparada con los pulsos de MP la PF aumenta la frecuencia de recuperación de la función renal en este subgrupo de pacientes La supervivencia y efectos adversos son similares en ambos grupos
J Am Soc Nephrol 2007; 18(7): 2180-8	

ENSAYO CLÍNICO: SOLUTION

SUBGRUPO	Subgrupo de AASV refractario
OBJETIVO / DISEÑO EA	<i>Eficacia de la globulina anti-timocito (ATG)</i>
SEGUIMIENTO	<i>Seguimiento medio 21,8 meses</i>
END-POINT	<i>Remisión</i>
RESULTADOS	<i>Dos fallecieron 1 y 3 días después de la primera dosis de ATG (por hemorragia pulmonar e infección) 13 /15 GW respondieron al tratamiento de manera completa (4) o parcial (9) 7 recaídas (2 mayores) Todos requirieron inmunosupresión adicional, aunque menos intensa que antes</i>
CONCLUSIÓN	<i>El tratamiento con ATG puede ser una opción en este grupo de GW refractarias si se excluye la presencia de infección y hemorragia pulmonar</i>
<i>Kidney Int 2004; 65(4):1440-8</i>	

EUVAS: ENSAYOS CLÍNICOS ACTIVOS

REMAIN

Vasculitis renal

Inmunosupresión a bajas dosis largo tiempo vs retirada del tratamiento

En fase de reclutamiento. Protocolo revisado en 2006

MYCYC

AASV

MMF vs CFo en la inducción de remisión (RCT)

En fase de reclutamiento (1er paciente en junio 2007)

ABAVAS

AASV

Frecuencia recaídas con Abatacept vs placebo + (MTX + GC) (PRCT)

En fase de reclutamiento (empezó en octubre 2007)

IMPROVE

Vasculitis renal

MMF vs AZT como inducción de la remisión VR

Reclutamiento completado 2004. Últimas visitas: finales 2008

RITUXVAS

Subgrupo generalizado de AASV

Rituximab vs Tratamiento estándar con CF + GC como tratamiento de AASV activa generalizada

Reclutamiento completado junio 2007



Hogan SL, et al.

Predictors of relapse and treatment resistance in
antineutrophil cytoplasmic antibody–associated small-
vessel vasculitis.

Ann Intern Med. 2005;143:621-31.

- Evolución de 143 pacientes tratados con CF+GC
- Solamente pacientes ANCA +
 - Tratan a las 4 enfermedades como una sola
- La probabilidad de recaída en los tratados < de 6 meses es la misma (1.41- IC 95%-0.86-2.5) que en los tratados > 6 meses



Hogan SL, et al.
Predictors of relapse and treatment resistance in
antineutrophil cytoplasmic antibody–associated small-
vessel vasculitis.
Ann Intern Med. 2005;143:621-31.

- Objeciones al estudio
 - Dudas de si la identificación de factores predictivos de evolución tienen valor clínico en esta amalgama de enfermedades
 - No captura todo el espectro de vasculitis ya que no considera las GW,PAM,CSS y VRL ANCA-
 - Variabilidad en los centros de atención (académicos y privados) → posible influencia en los resultados

A graphic showing a splash of water with several droplets and ripples, set against a dark blue background. The splash is centered on the left side of the slide.

De Groot K, et al.

Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2461-9.

- Tasas de remisión sostenida similares en pacientes con formas ligeras-moderadas de GW y PAM.
- La suspensión de todo tratamiento inmunosupresor tras 10-12 meses de tratamiento en aquellos que habían logrado la remisión (90%) → altas tasas de recaída en ambos grupos
- No hay grupo control con tratamiento continuado




Jayne D, et al.

A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies.


N Engl J Med. 2003;349:36-44.

- 155 pacientes con GW y PAM grave
 - Inducción remisión con CF+GC
 - Un grupo sigue con CF y el otro con AZT
 - Idéntico criterio para valorar la actividad de la enfermedad
 - Recaídas similares en los 12 meses siguientes
 - AZT se continuó al menos 18 meses



Gary S. Hoffman GS and Langford CA:
Are There Different Forms of Life in the Antineutrophil
Cytoplasmic Antibody Universe?
Ann Intern Med. 2005;143:683-685..

- Las especificidades antigénicas de los ANCA no son una herramienta diagnóstica completamente fiable
 - PR3-ANCA 90% GW graves, 65% GW moderadas, 20% PAM
 - MPO-ANCA 80% PAM, 20% GW
- Algunos casos son ANCA- (40-75% CSS)
 - ¿Cómo pueden jugar un papel esencial en la patogenia?



Gary S. Hoffman GS and Langford CA:
Are There Different Forms of Life in the Antineutrophil
Cytoplasmic Antibody Universe?
Ann Intern Med. 2005;143:683-685..

- Buscar equilibrio entre
 - Duración tratamiento
 - Riesgo recaída
 - Toxicidad
- Por ahora, una vez lograda una remisión inequívoca hay que mantener tratamiento GW y PAM al menos un año más
 - No hay suficiente evidencia como para suspender el tratamiento a los 6 meses como sugieren Hogan et al.



ANCA : PAPEL EN LA PATOGENIA



Inmunidad humoral

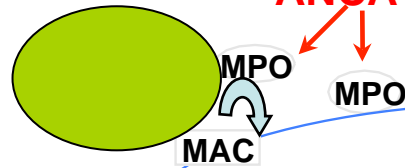
Agresión directa

Inmunidad celular

IL-4, IL-10

- ICC
- Reacción cruzada
- AECA
- ANCA

IL-2
TNF α , IFN γ



TNF- α
IL-1, IFN- γ
Sustancia P
Linfotoxina

CÉLULA ENDOTELIAL

Endotelina, Tx \uparrow

\downarrow NO, prostaciclina

PAF \rightarrow PMN

E. Lisosómicos
Radicales O₂

ICAM-1
ELAM-1
 \downarrow fibrinólisis (\downarrow t-PA)
procoagulante
activación células T

Factores quimiotácticos PMN
Factores estimulantes de colonias

IL-8
IL-6

Estimula
-proliferación cél T y B
-fibroblastos

BIOLOGICAL ACTIVITIES OF PR3

Regulation of differentiation

- Truncation of NF- κ B
- Hydroxylation of Hsp 28
- Truncation of Sp126
- Component of leukemia-associated inhibitor

Impact on cytokine network

- Conversion of IL-8 to active form
- Conversion of TNF- α to active form
- Conversion of IL-1 β to active form
- Activator of latent TGF β
- Enhances IL-8 production by endothelial cells

Other substrates and physiological functions

- Cleavage of C1 inhibitor
- Cleavage and inactivation of the thrombin receptor
- Cleavage of matrix macromolecules (elastin, fibronectin, laminin, vitronectin, type IV collagen)
- Activator of MMP-235

Effect on endothelial cells

- Internalization into cells
- Induction of apoptosis
- Activates signaling molecules
- Stimulates tissue factor production



BIOLOGICAL ACTIVITIES OF MPO

- Bactericidal through enzymatic production of hypochlorous acid
- Functions as a peroxidase to produce free radicals causing lipid peroxidation of low-density lipoproteins
- Produces oxidants that activate cell-signaling pathways
- Produces hypochlorous acid activates NF- κ B transcription factor
- Produces advanced glycation end products at sites of inflammation
- Internalized by endothelial cells causing increased free radical production
- Tyrosine nitration of vascular ECM proteins



Rodent models of vasculitis

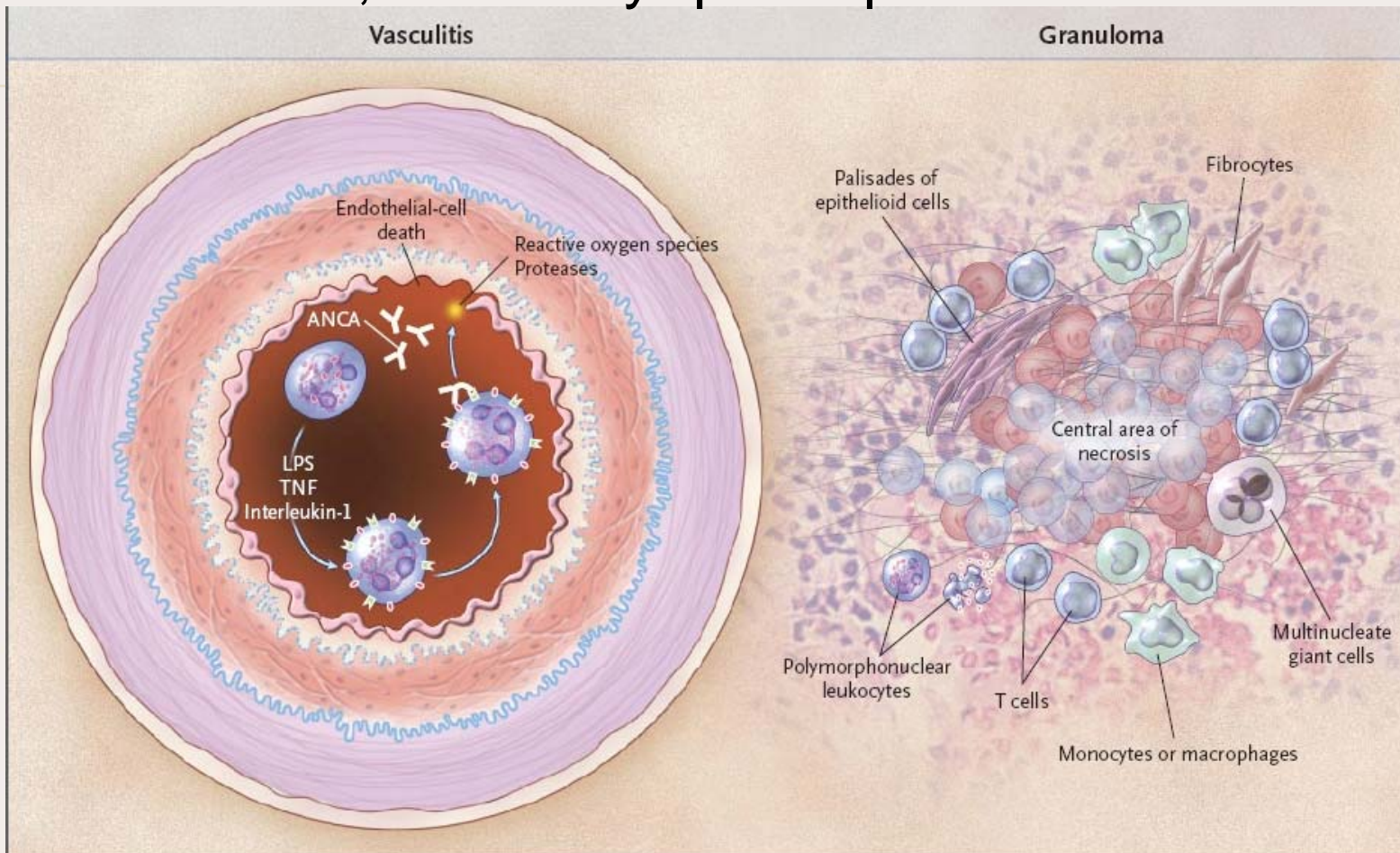
- Anti-MPO antibodies raised in MPO knockout mice can transfer pauci-immune crescentic GN to naïve recipients

Xiao, J Clin Invest 2002

- Rats immunised with MPO develop ANCA with pauci-immune crescentic GN and vasculitis (EAV)
- ANCA from these rats enhance leukocyte endothelial interactions and cause microvascular haemorrhage in vivo

Little, Blood 2005

ANCA: Activan a neutrófilos sensibilizados para liberar ROS, enzimas y quimoquinas



Spectrum of Wegener's Granulomatosis.

The pathogenic mechanisms of the vasculitis (left) — which are related to the role of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) — are well established. The principal cell involved is the polymorphonuclear leukocyte. By contrast, the granuloma (right) presents a variable histologic picture involving multiple types of cells whose specific roles are not clear. LPS denotes lipopolysaccharide.

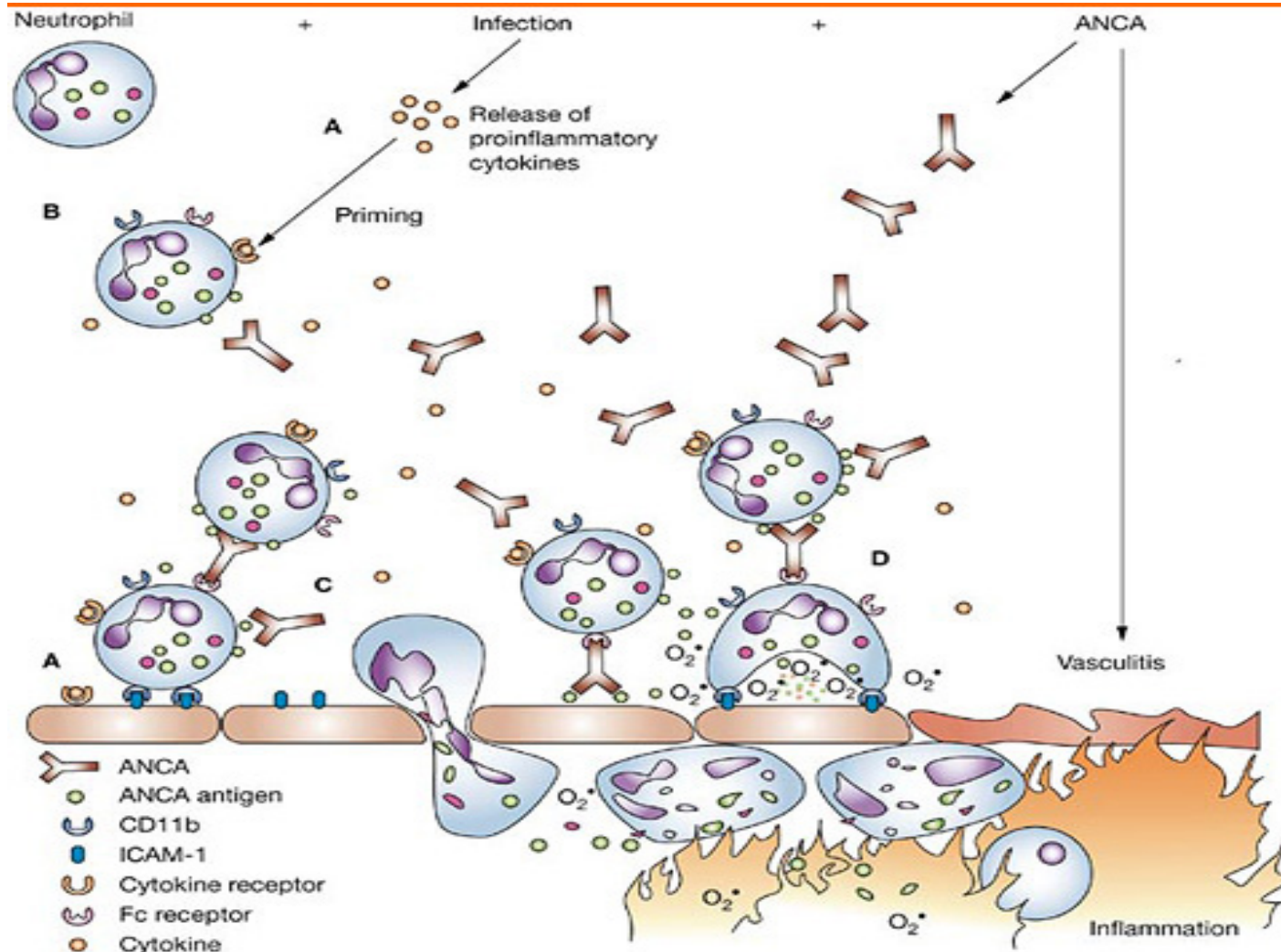
A blue graphic featuring a water splash with droplets and ripples, serving as a background for the title.

ANCA: PAPEL PATOGENICO

- *In vitro*, los ANCA pueden activar a PMN sensibilizados y liberar ROL y enzimas líticos y, junto con los PMN, lesionar y lisar a las células endoteliales.
- Los pacientes con GW o PAM tienen un porcentaje elevado de PMN que expresan constitucionalmente PR3 en su membrana. Estos PMN pueden ser activados por los ANCA, sin sensibilización previa.

ANCA:

Inducen la adhesión de los neutrófilos y su migración entre las CE





ANCA: PAPEL PATOGENICO

- *In vivo*, la transferencia de esplenocitos procedentes de ratones deficientes en MPO que han sido inmunizados con MPO de ratón, a ratones “wild-type” da lugar a una vasculitis pauci-inmune.
- Un experimento similar en ratones deficientes en PR3 no ocasiona lesiones vasculíticas significativas.

A blue graphic featuring a water splash with several droplets, serving as a background for the title.

ANCA: PAPEL PATOGENICO

- Junto a la clínica, los hallazgos experimentales *in vitro* e *in vivo* sugieren un papel patogénico de los ANCA en la GW y PAM, especialmente los MPO-ANCA. El papel de los PR3-ANCA es menos claro.



CONCLUSIONES

VASCULITIS

ASPECTOS CLAVE

- El diagnóstico de un síndrome vasculítico específico se basa en la combinación de datos clínicos, pruebas de laboratorio y, cuando es posible, en la confirmación histopatológica.
- El diagnóstico de las vasculitis sistémicas no debe basarse primariamente en test serológicos o en la presencia de vasculitis cutánea de pequeños vasos.

VASCULITIS

ASPECTOS CLAVE

- El médico puede, a veces, encontrarse con un paciente cuyo estado clínico se deteriora rápidamente y en el que los hallazgos son sugestivos de una vasculitis sistémica pero no pueden diferenciarse de una infección o neoplasia.
 - En estos casos uno puede verse obligado a considerar y tratar múltiples diagnósticos (p.e. vasculitis y sepsis), antes de conseguir un diagnóstico definitivo.
 - Para minimizar el riesgo que implica esta estrategia, la evaluación debe ser completa y agresiva.

VASCULITIS

ASPECTOS CLAVE

- Los determinantes más importantes para el pronóstico y la elección del tratamiento son la extensión, gravedad y velocidad de progresión de la afectación visceral junto con la historia natural del síndrome específico. Estos factores dictan la agresividad terapéutica.