

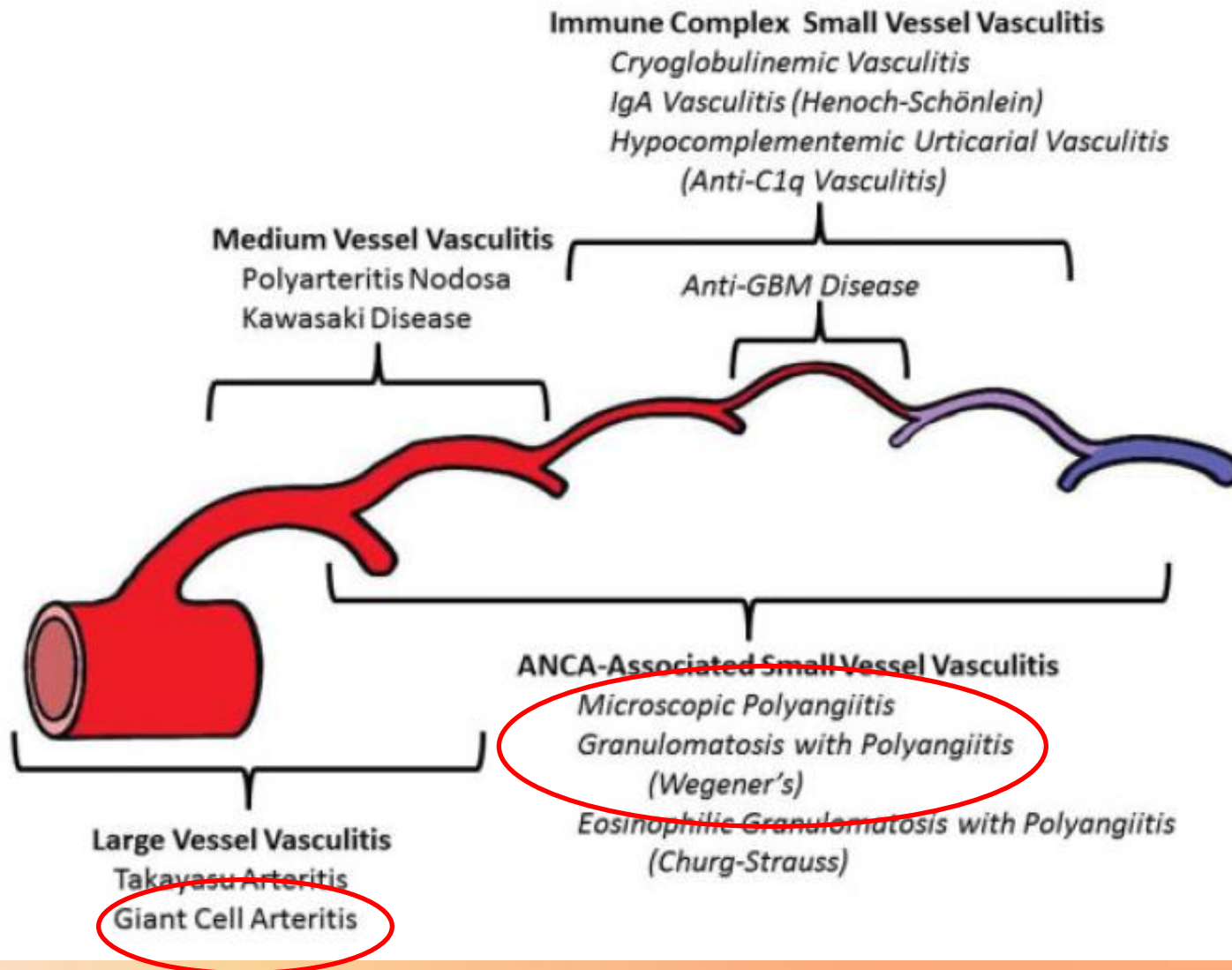
XXXIV Congreso Nacional de la
Sociedad Española de Medicina Interna
(SEMI)

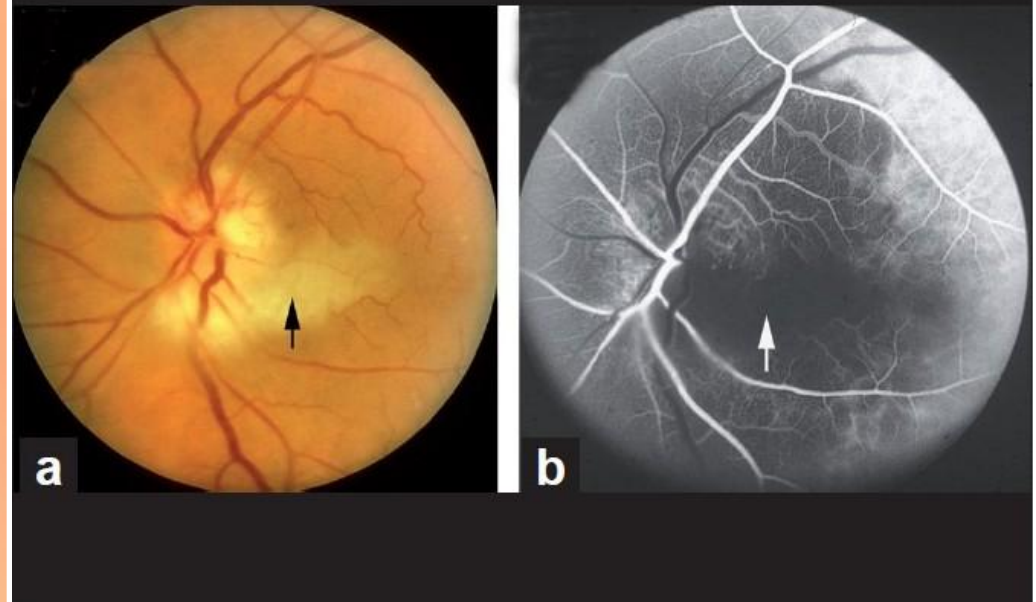
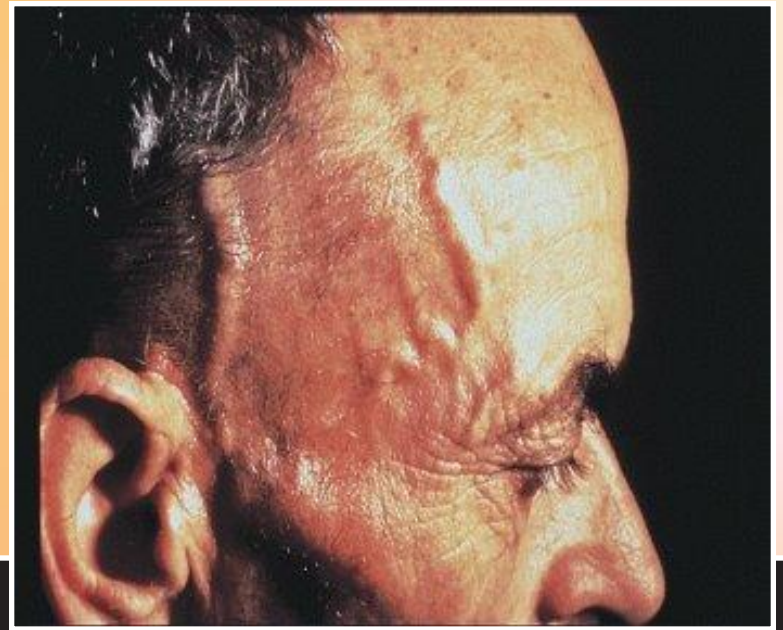
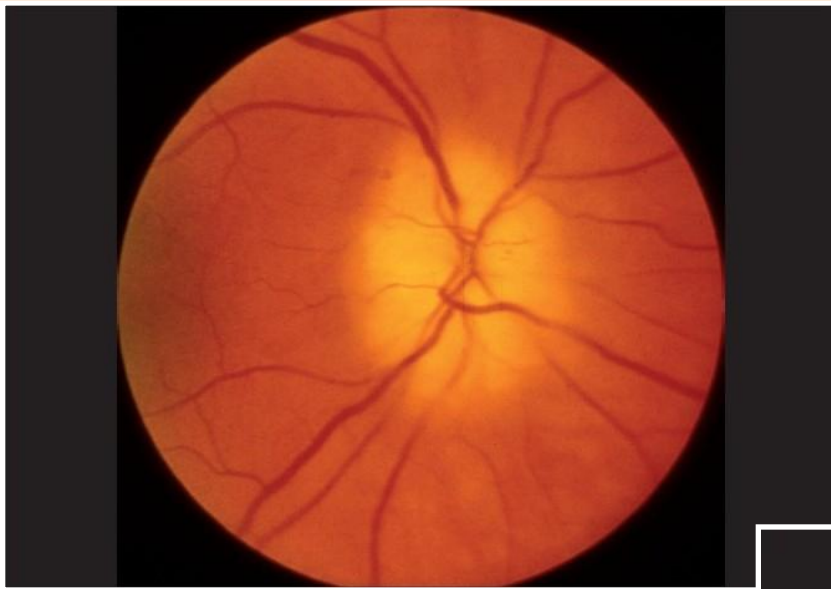
21-23 Noviembre 2013 Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. **Málaga**

XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza
de Medicina Interna (SADEMI)

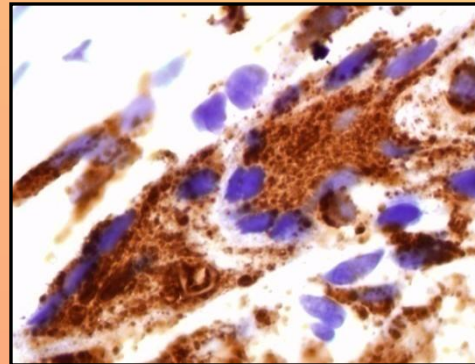
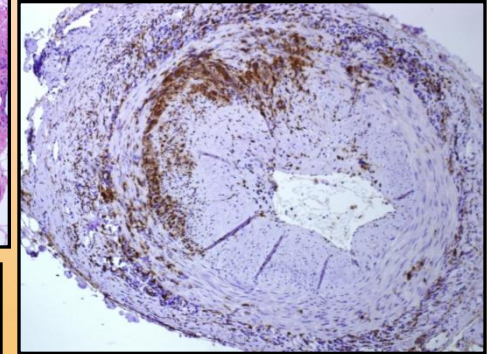
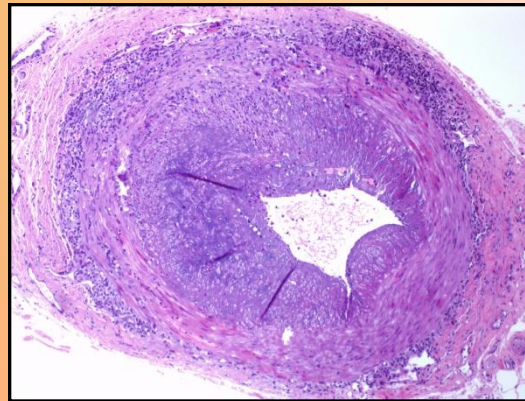
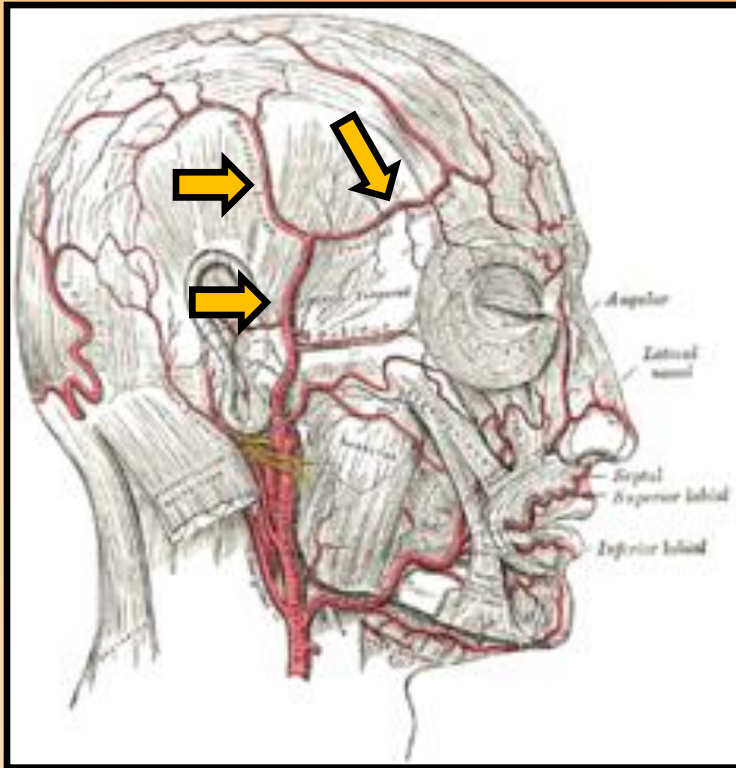
SITUACIONES URGENTES DEL PACIENTE CON VASCULITIS SISTÉMICA.

Marc Ramentol Sintas
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Vall
d'Hebron (Barcelona)
23/11/2013



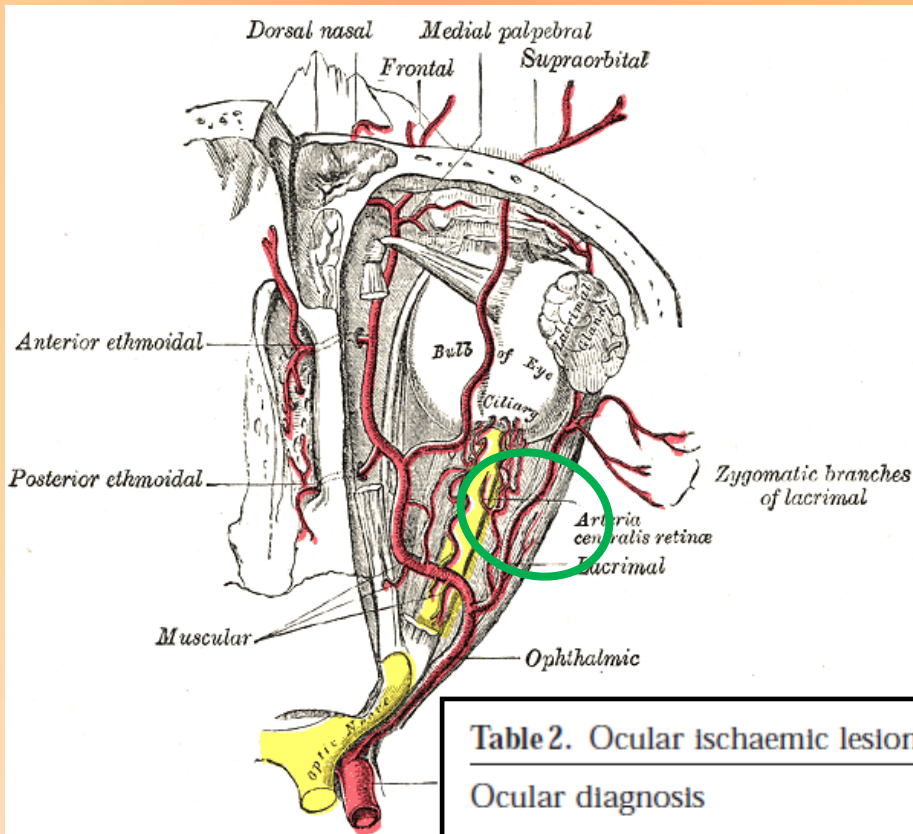


1. Arteritis de Células Gigantes y Neuropatía óptica isquémica anterior



- La ACG es la vasculitis sistémica más frecuente en Europa (incidencia en el sud de Europa: 12 casos/100.000 hab/año)
- La prevalencia de la ACG aumenta con la edad. Pico máximo de incidencia: 70-80 años
- Especial tropismo por la circulación arterial extracraneal

1. Arteritis de Células Gigantes y Neuropatía óptica isquémica anterior



- Afectación vasculítica de las arterias ciliares posteriores , responsables de la irrigación de la cabeza del nervio óptico (CNO)
- Proceso probablemente progresivo que altera abruptamente la presión de perfusión a nivel de CON ➡ infarto

Table 2. Ocular ischaemic lesions responsible for visual loss (*n* = 84 patients).

Ocular diagnosis	Eye involvement			
	Unilateral		Bilateral	
<u>Arteritic anterior ischaemic optic neuropathy</u>	50	(60%)	27	(32%)
Arteritic posterior ischaemic optic neuropathy	5	(6%)	0	(0%)
Central retinal artery occlusion	10	(12%)	1	(1%)
<u>Cilioretinal artery occlusion</u>	9	(11%)	1	(1%)
<u>Choroidal ischaemia</u>	1	(1%)	0	(0%)

Note: The numbers add up to greater than 84 patients, since some patients had more than one co-existing ocular diagnosis as the cause of visual loss.

1. Arteritis de Células Gigantes y Neuropatía óptica isquémica anterior

- 260 pacientes diagnosticados de ACG en el Hospital Vall d'Hebron en el periodo desde 1991 hasta setiembre de 2013
- 181 mujeres (69,62%), 79 hombres (30,38%).
- Edad: $76,72 \pm 7,82$ años.

Cefalea	214 (82.3%)
Claudicación mandibular	131 (50.58%)
Hiperestesia cuero cabelludo	63 (24.23%)
Glosalgia	3 (1.7%)
<i>Scalp</i>	1 (0.6%)
Amaurosis fugaz	36 (14.12%)
Amaurosis permanente/ bilateral	84/17 (32.94/7.1%)
Polimialgia Reumática	113 (43.63%)
Síndrome febril	55 (21.57%)
Síndrome constitucional	114 (44.88%)
Ictus	8 (3.13%)

1. Arteritis de Células Gigantes y Neuropatía óptica isquémica anterior

	NOIA-A	NOIA-NA
Causa	Isquémica/vasculítica	Hipoperfusión o isquemia transitoria >> embólica
Clínica asociada sugestiva de GCA	80% ¹	+/-
FRCV	++	+++
Amaurosis fugaz/diplopía	15-30% ^{1,2}	raro
↓ Agudeza visual	54% (cuenta dedos) 29% (percepción de luz) ¹	26% (cuenta dedos) 4% (percepción de luz) ¹
Alteraciones analíticas	↑ VSG y PCR	+/-
Angiografía con fluoresceína	Oclusión PCA ¹	Retraso/llenado deficiente
Eco-doppler transcraneal	72% (S y E para presencia de halo) ⁴	+/-
Respuesta positiva a tto con GCS	<5% ^{1,3}	69,8% (IC 95%: 57,3-79,9) ⁵

1. Hayreh SS, Zimmerman B. Management of Giant Cell Arteritis. *Ophthalmologica* 2003 (n=145)

2. Série de pacientes del Hospital Vall d'Hebron (datos no publicados)

3. Danesh-Meyer H et al. Poor Prognosis of Visual Outcome after Visual Loss from Giant Cell Arteritis. *Ophthalmology* 2005

4. Pérez-López J, Solans-Laqué R et al. Colour-duplex ultrasonography of the temporal and ophthalmic arteries in the diagnosis and follow-up of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009.

5. Hayreh SS, Zimmerman B. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008

1. Arteritis de Células Gigantes y Neuropatía óptica isquémica anterior

Principios generales del tratamiento de la ACG complicada:

1. La introducción de tratamiento con Glucocorticoides (GCS) a dosis **adecuadas**, **estabiliza** la agudeza visual en la **gran mayoría** de pacientes
 - Inicio de tratamiento lo más precoz posible ante sospecha moderada-alta. Valorar beneficio-riesgo en caso de sospecha baja  ¡NOIA-NA también mejora con GCS!
 - Se consideran adecuadas dosis de PDN $\geq$ 1mg/kg peso/día (o equivalente)
 - Alrededor de 5-10% de los pacientes experimentarán deterioro de la AV en los primeros 5 días de tratamiento (nunca más allá del 6º)
 - < 5% de los pacientes con amaurosis establecida presentarán mejoría **objetivable** de la AV (+ probabilidad, cuanto + precoz el inicio de tto)
 - No hay evidencia suficiente para afirmar que la administración de megabolus endovenosos mejore el pronóstico visual

1. Arteritis de Células Gigantes y Neuropatía óptica isquémica anterior

Principios generales del tratamiento de la ACG complicada:

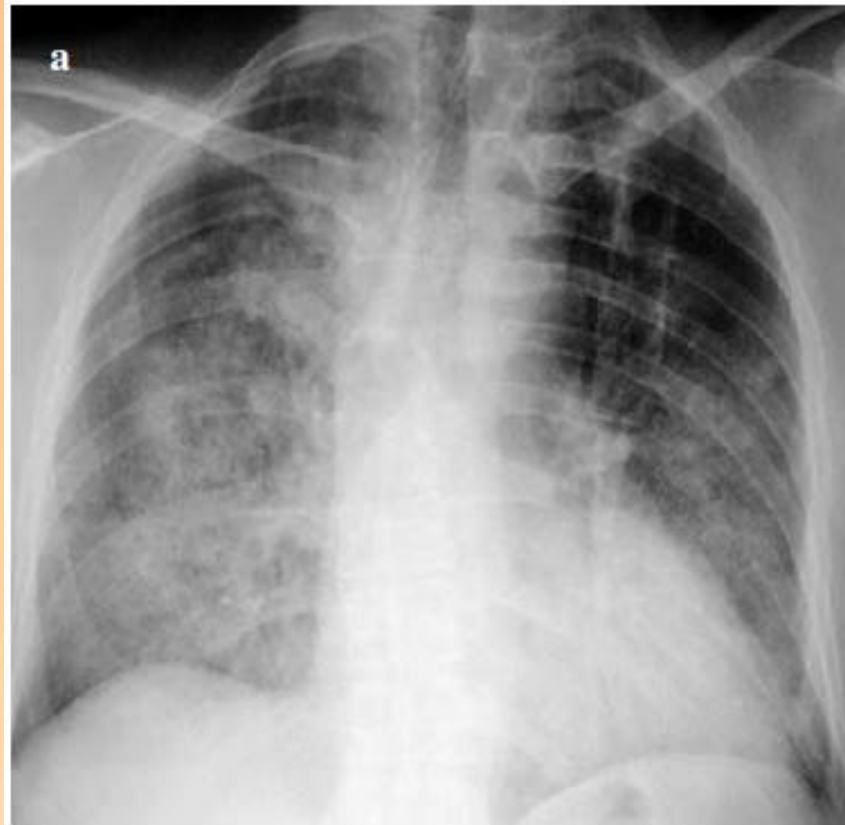
2. Se recomienda la administración de megabolus de glucocorticoides endovenosos en las siguientes circunstancias de sospecha de GCA y afectación isquémica:

- Existencia de episodios de amaurosis fugaz o AIT
- Amaurosis severa unilateral
- Signos de afectación binocular, siempre y cuando exista una AV residual razonable.
- Ictus atribuible a la ACG

3. La dosis recomendada de megabolus endovenoso es de 500-1.000mg de MPDN/día (o equivalentes) un máximo de 3-5 días.

4. Inicio simultáneo de AAS a dosis bajas (100mg/día)

2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA



Large Vessel Vasculitis
Takayasu Arteritis
Giant Cell Arteritis

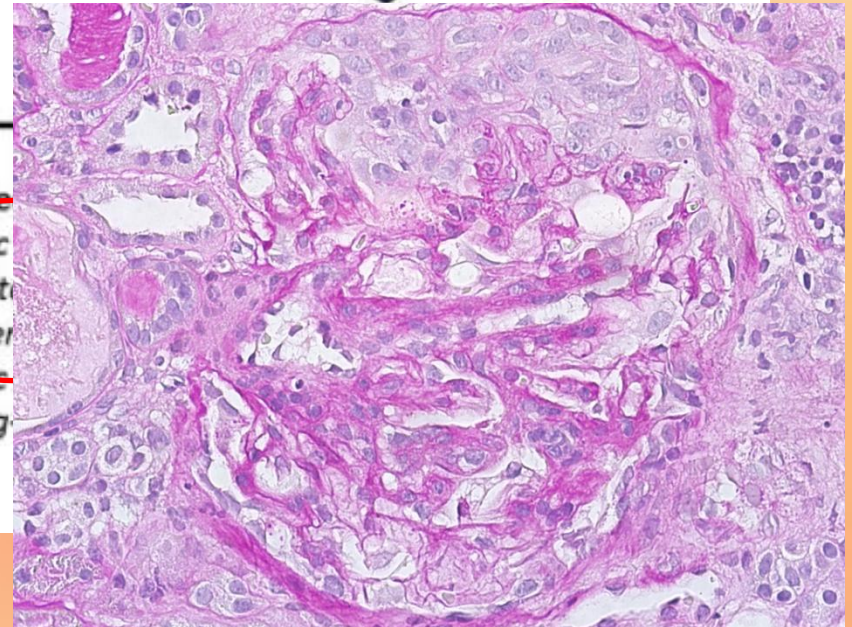
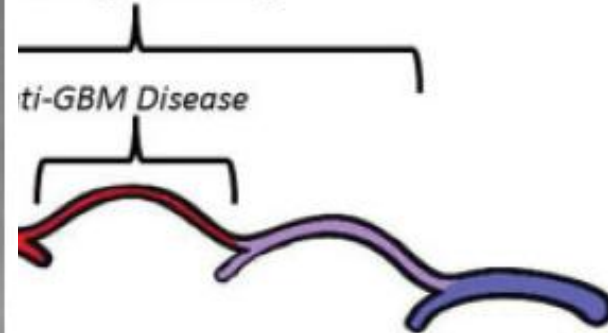
Immune Complex Small Vessel Vasculitis

Cryoglobulinemic Vasculitis

Vasculitis (Henoch-Schönlein)

Complementemic Urticarial Vasculitis

Anti-C1q Vasculitis



~~Eosinophilic~~
(Churg)

□ REVIEW ARTICLE □

Diffuse Alveolar Haemorrhage in ANCA-associated Vasculitis

Stephen West¹, Nishkantha Arulkumaran¹, Phillip W. Ind² and Charles D. Pusey¹

Intern Med 52: 5-13, 2013

- 9 estudios entre 1985 i 2012 de entre 5 y 80 pc. N total = 207

Scand J Rheumatol 2013;42:211–214

211

Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study

Z Hruskova¹, AL Casian², P Konopasek¹, B Svobodova¹, D Frausova¹, V Lanska³, V Tesar¹, DRW Jayne²

¹Department of Nephrology, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic, ²Vasculitis and Lupus Clinic, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK, and ³Statistical Unit, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

- Periodo 1990-2011. N= 53 (6,4% del total de pc con AAV)

2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

Reference	n	% of total AAV cohort	Age (Years)	Male : Female	ANCA pattern	Diagnosis
Haworth [11]* 1985	32	36%	(Not stated)	(Not stated)	(NA)	GPA 22 MPA 10
Lauque [13] 2000	29	(Not stated)	56	12:17	PR3-ANCA 14 MPO-ANCA 11 Mixed 1	MPA 29
Klemmer [12] 2003	20	(Not stated)	63	10:10	MPO-ANCA 6 PR3-ANCA 13 Negative 1	MPA 17 GPA 2 CSS 1
Gallagher [10] 2002	13	(Not stated)	65 (±2)	6:7	MPO-ANCA 5 PR3-ANCA 5 PR3-ANCA + GBM 2 Negative 1	MPA 11 MPA + GBM 2
Lin [14] 2009	12	9%	60 (±17)	9:3	MPO-ANCA 2 PR3-ANCA 10	MPA 9 GPA 2 CSS 1
Ravindran [15] 2010	9	(Not stated)	52	4:5	MPO-ANCA 6 PR3-ANCA 3	GPA 6 MPA 2 CSS 1
ter Maaten [16]* 1996	7	(Not stated)	48 (26- 73)	6:1	MPO-ANCA 6 PR3-ANCA 1	MPO 1 PR3 6
Chen [9] ^a 2009	5	8%	60 (17-78)	3:2	PR3-ANCA 5 MPO-ANCA 0	MPA 5
Kostianovsky [17] 2012	80	(Not stated)	49 (13-86)	3 :2	Positive [§] 71 ANCA + GBM 2 Negative 6	GPA 49 MPA 21 CSS 8

West S et al. Intern Med 2013

Table 1. Baseline patient characteristics (no. of patients = 53).

Age (years)	59 (18–81)
Male gender	33 (62.3)
Type of AAV	
GPA	37 (69.8)
MPA	16 (30.2)
Autoantibodies	
c/PR3-ANCA	36 (67.9)
p/MPO-ANCA	17 (32.1)
Concomitant anti-GBM	3 (5.7)
Disease duration	
AH as first manifestation	46 (86.8)
Relapse	7 (13.2)
Time from diagnosis (months)	55 (4–104)
Renal involvement	52 (98.1)
Dialysis dependence at presentation	28 (52.8)
Serum creatinine (μmol/L)*	238.5 ± 142.6

Hroskova Z et al. Scand J Rheumatol 2013

- Edad media de presentación (años cumplidos): **57** (13-86) / **59** (18-81)
- Sexo (% de sexo masculino): 53% / 62,3%
- Enfermedad de base: GPA (41%), **MPA (52%)**, EGPA (6%) / **GPA (69,8%)** , MPA (30,2%)
- Manifestación al debut de la enfermedad: - / **86,8%** (13,2% como recidiva)
- Tipo de ANCA: **57% PR3**, 39% MPO, 2% negativo / **67,9% PR3**, 32,1% MPO

2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

	West S et al (N= 207)	Hroskova Z et al (n=53)
Hemoptisis	42% - 100%	43 (86%)
Duración hemoptisis <24h	-	5 (10%)
1-7 días:	25%	24 (48%)
1 semana-1 mes:	16,3%	12 (24%)
>1 mes:	33,8%	2 (4%)
Indeterminada:	21,3% ¹	-
Hb< 10 g/dL o anemización >1g/dL	60%- 100%	52 (98,1%)
Disnea/Hipoxia	42,8% - 97%	47 (88,7%)
Soporte ventilatorio	VMNI: - VM: 13% - 57%	VMNI: 14 (26,4%) VM: 22 (41,5%)
Afectación renal concomitante/ Cr media (mg/dL)	76,3% / 2,59±2,93 ¹	52 (98%) / 2,7±1,61

¹ Datos del *French Vasculitis Study Group* recogidos en Kostianovsky et al. Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: 80 patients features and prognostic factors. Clin Exp Rheumatol 2012; 30 (70): S77-S82. Pc con hemoptisis 77 (96,7%), pc con afectación renal 61 (76,25%)

2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

- Analítica
- RX de Tórax simple
- TC torácico (de alta resolución)
- Fibrobroncoscopia
- Difusión de CO
- Histología

2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

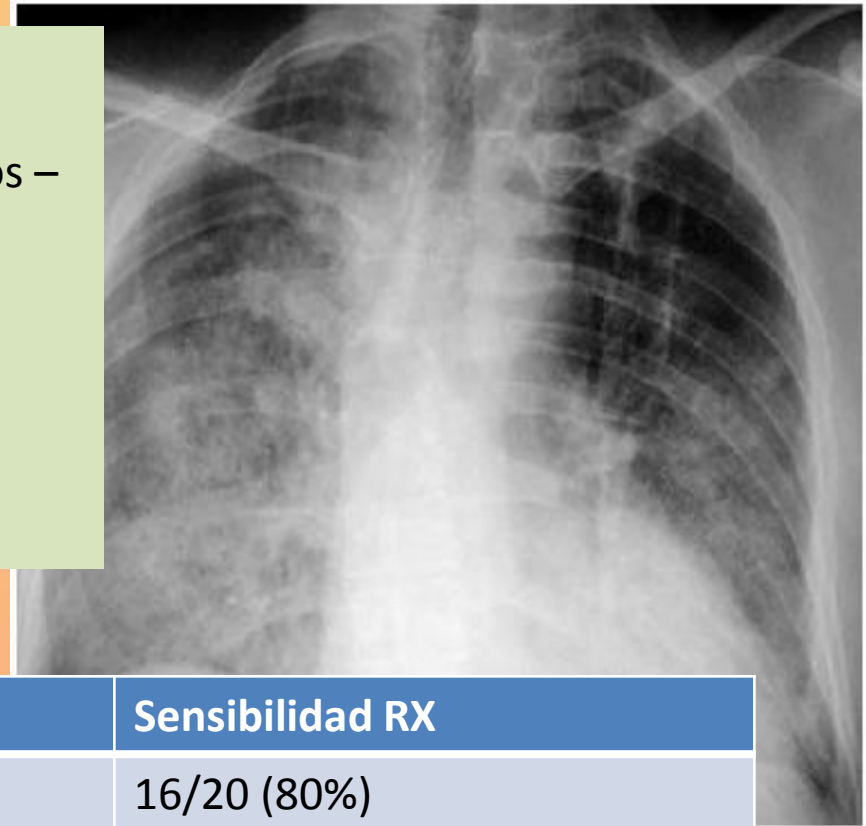
•Analítica

- RX Estudio **seriado** durante la fase aguda (almenos cada 24h) que incluya:
 - Hemograma y coagulación
 - Estudio bioquímico básico
- TC
 - Sedimento de orina + tira reactiva (proteinuria)/proteinuria de 24h
- Fib ESTUDIO INMUNOLÓGICO URGENTE (resultados disponibles en <24h):
 - **ANCA y anti-membrana basal glomerular (técnica ELISA rápido)**
- Dif
 - Otros: ANA, anti-DNAds, anti-Sm...

•Histología

2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

- Patrón de condensación alveolar bilateral
- Afectación predominante de campos medios – perihiliar- (73%). Preservación de campos superiores (43% afectados)
- Comportamiento rápidamente evolutivo
- Formas “atípicas”: patrón nodular (GPA)



	Sensibilidad RX
Cortese G <i>et al</i> (n=20)	16/20 (80%)
West S <i>et al</i> (N=207)	94%
Hruskova Z <i>et al</i> (n=53)	53/53 (100%)
Kostianovsky A (n=80)	68/80 (85%)

Cortese G *et al*. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. *Radiol med* 2008

2. Hemorragia alveolar difusa (h asociadas a ANCA

- Analítica
- RX de Tórax simple
- TC torácico (de alta reso

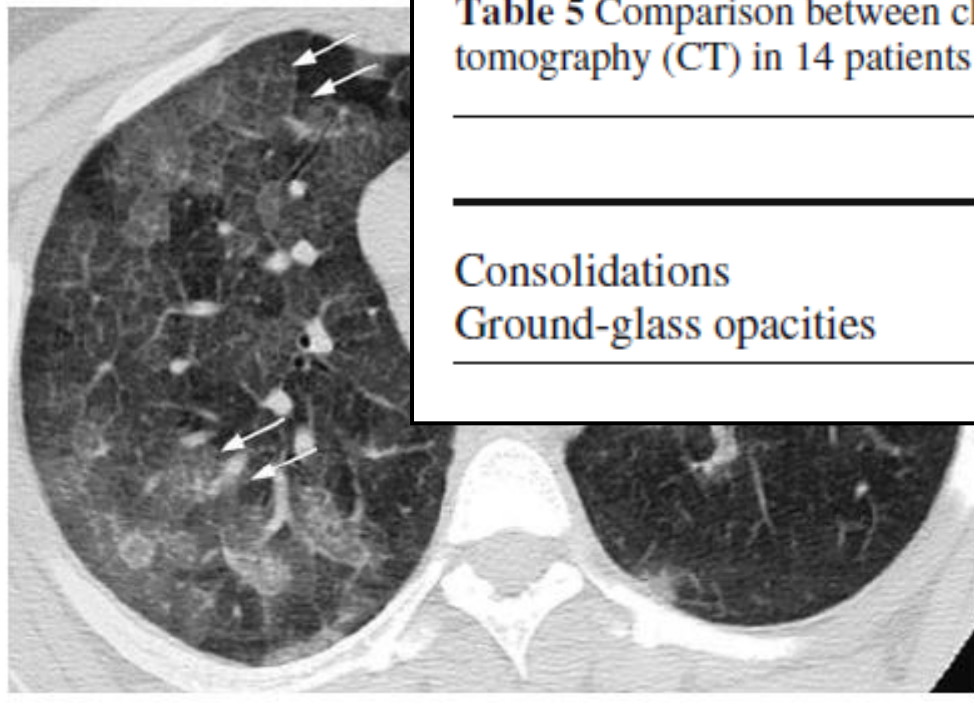
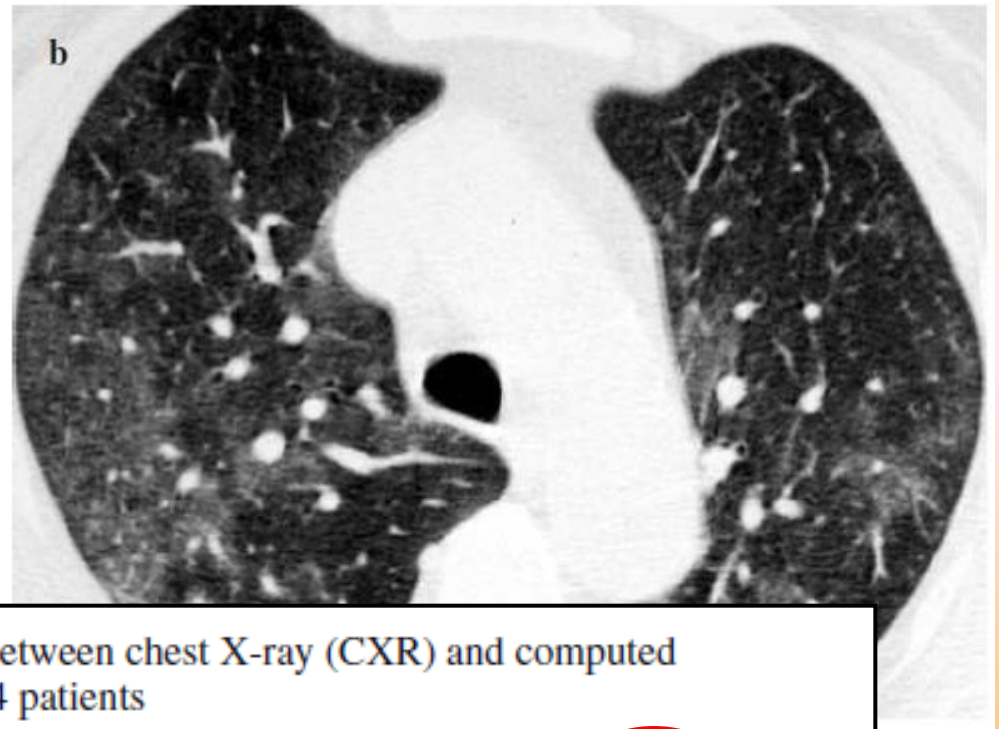


Table 5 Comparison between chest X-ray (CXR) and computed tomography (CT) in 14 patients

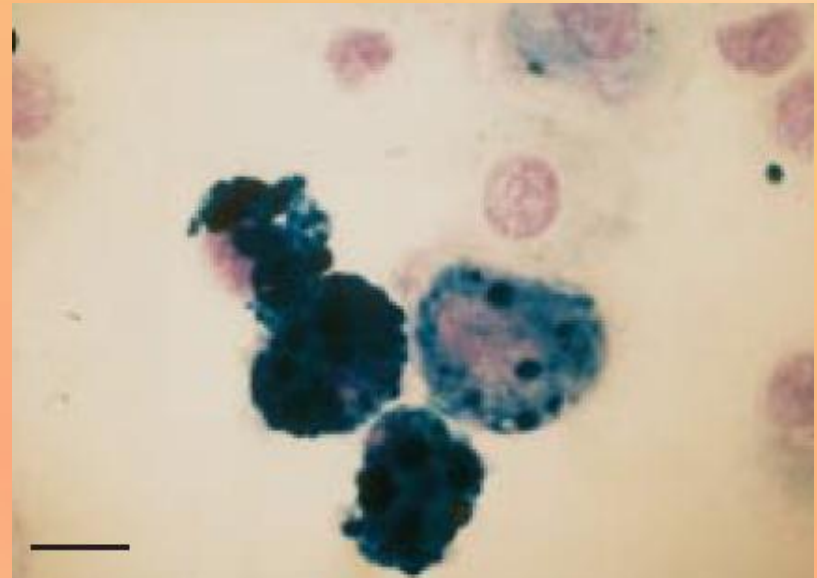
	CXR	CT
Consolidations	30/84 (37%)	32/84 (38%)
Ground-glass opacities	14/84 (16%)	36/84 (43%)

2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

- **A**
 - Puede ser de elección en formas subagudas o dudosas después del abordaje por pruebas de imagen
- **R**
 - Escasa disponibilidad como prueba diagnóstica urgente
 - Dificultosa en caso de situaciones de gravedad
- **T**
 - HAD subclínica

• Fibrobroncoscopia

- Visualización directa del sangrado y obtención del Lavado broncoalveolar (BAL)
- Cultivo y cuantificación de macrófagos con inclusiones de hemosiderina (t. Azul de Prusia):
>5% altamente sugestivo de sangrado



2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

- Analítica
 - RX de Tórax
 - Balance beneficio riesgo de la biopsia pulmonar: seguridad del paciente en situación de gravedad para biopsia a cielo abierto+ rentabilidad escasa de la biopsia transbronquial o guiada por TC (lesiones difusas)
 - TC torácica
 - A pesar de considerarse el *gold standard* en la HAD no se recomienda sistemáticamente su realización
 - Fibrobroncoscopia
 - Si sospecha de afectación renal bien establecida (Cr >1,5mg/dL o proteinuria >500mg/día con sedimento urinario activo) 
 - Difusión
- biopsia renal mandatoria y urgente (<24-48h)**
- Histología

2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

Table 2. Classification schema for ANCA-associated glomerulonephritis

Class	Inclusion Criteria ^a
Focal	≥50% normal glomeruli
Crescentic	≥50% glomeruli with cellular crescents
Mixed	<50% normal, <50% crescentic, <50% globally sclerotic glomeruli
Sclerotic	≥50% globally sclerotic glomeruli

^aPauci-immune staining pattern on immunofluorescence microscopy (IM) and ≥1 glomerulus with necrotizing or crescentic glomerulonephritis on light microscopy (LM) are required for inclusion in all four classes. See Figure 1 for hierarchical structure.

- Mínimo de 10 glomérulos
- Tinciones: H-E, PAS y plata de metenamina

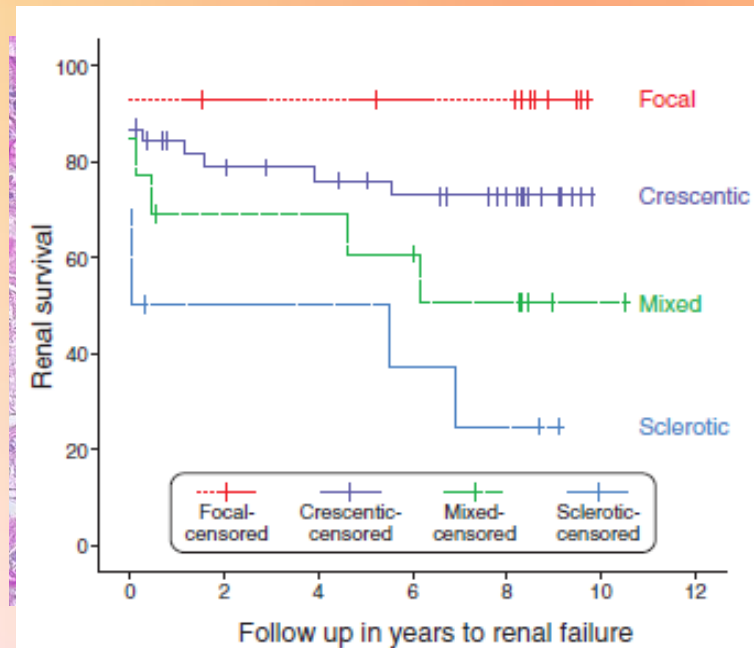


Table 4. Independent predictors of renal outcome

Multiple Linear Model	eGFR at 1 Year		eGFR at 5 Years	
	β	P	β	P
eGFR at entry	0.554	<0.001	0.530	0.002
Classification	-0.256	0.003	-0.289	0.031

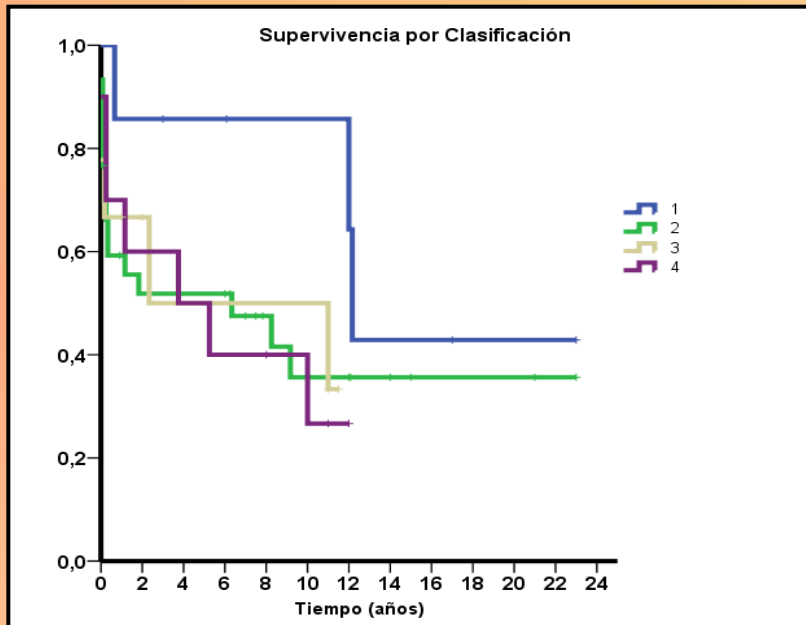
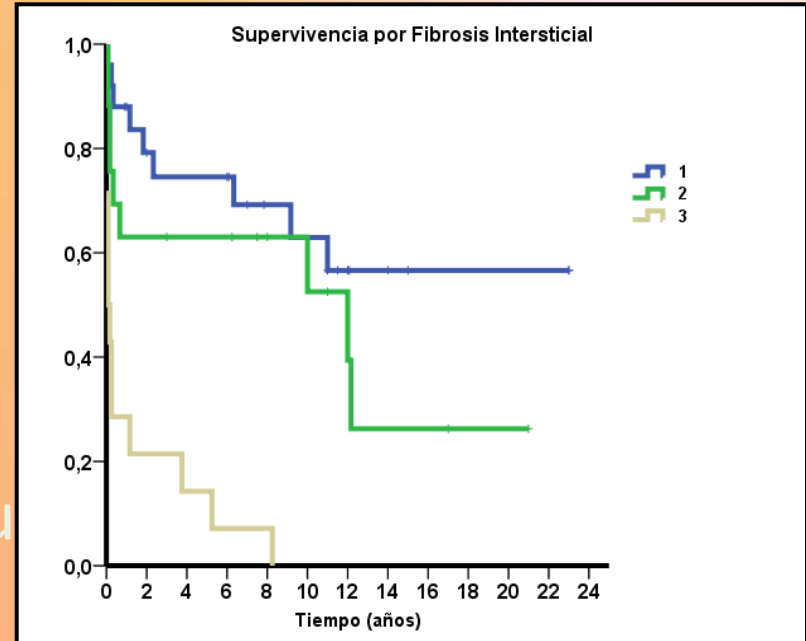
Adjusted R^2 model eGFR 1 year = 0.61; adjusted R^2 model eGFR at 5 years = 0.49.

Berden et al. Histologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2010

2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

- >50% de glomérulos normales en la biopsia es un indicador de supervivencia renal (>90% a largo plazo)
- La Cr inicial y la presencia de fibrosis intersticial en la biopsia >50% son factores independientes de desarrollo de insuficiencia renal grave y requerimientos de tratamiento renal sustitutivo a largo plazo

Agraz et al. Validación de un modelo de clasificación histológica en pacientes con vasculitis y afectación renal ANCA positivo. (Datos no publicados). N=56 (MPA>>GPA)



2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

Criterios definitorios de HAD (adoptados del PEXIVAS)¹:

- RX o TC torácico compatible
- Exclusión de otras causas que justifiquen los hallazgos radiológicos
- Al menos uno de los siguientes:
 - Evidencia de hemorragia alveolar por FBS o BAL
 - Hemoptisis presenciada
 - Anemia no explicada (Hb <10g/dL) o caída documentada de Hb >1g/dL
 - Aumento de la DLCO

Plasma Exchange and Glucocorticoids for Treatment of ANCA-associated Vasculitis (PEXIVAS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987389>

2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis

C Mukhtyar,¹ L Guillevin,² B Hellmich,⁸ D Jayne,³ D G I Scott,¹³ C Stegeman,⁴ R Luqmani,¹ for the EULAR group

Statement	Level of evidence	Median vote
1. We recommend that patients with primary small and medium vessel vasculitis be managed in collaboration with, or at centres of expertise	3	D
2. We recommend that ANCA testing (including indirect immunofluorescence and ELISA) should be performed in the appropriate clinical context	1A	A
3. A positive biopsy is strongly supportive of vasculitis and we recommend the procedure to assist diagnosis and further evaluation for patients suspected of having vasculitis	3	C
4. We recommend the use of a structured clinical assessment, urine analysis and other basic laboratory tests at each clinical visit for patients with vasculitis	3	C
5. We recommend that patients with ANCA-associated vasculitis be categorised according to different levels of severity to assist treatment decisions	2B	B
6. We recommend a combination of cyclophosphamide (intravenous or oral) and glucocorticoids for remission induction of generalised primary small and medium vessel vasculitis.	1A for WG and MPA	A for WG and MPA
7. We recommend a combination of methotrexate (oral or parenteral) and glucocorticoid as a less toxic alternative to cyclophosphamide for the induction of remission in non-organ threatening or non-life threatening ANCA-associated vasculitis	1B for PAN and CSS 1B	A for PAN and CSS B
8. We recommend the use of high-dose glucocorticoids as an important part of remission induction therapy	3	C
9. We recommend plasma exchange for selected patients with rapidly progressive severe renal disease in order to improve renal survival	1B	A
10. We recommend remission-maintenance therapy with a combination of low-dose glucocorticoid therapy and, either azathioprine, leflunomide or methotrexate	1B for azathioprine 1B for leflunomide 2B for methotrexate	A for azathioprine B for leflunomide B for methotrexate
11. Alternative immunomodulatory therapy choices should be considered for patients who do not achieve remission or relapse on maximal doses of standard therapy: these patients should be referred to an expert centre for further management and enrolment in clinical trials	3	C
12. We recommend immunosuppressive therapy for patients with mixed essential cryoglobulinemic vasculitis (non-viral)	4	D
13. We recommend the use of antiviral therapy for the treatment of hepatitis C-associated cryoglobulinaemic vasculitis	1B	B
14. We recommend a combination of antiviral therapy, plasma exchange and glucocorticoids for hepatitis B-associated PAN	3	C
15. We recommend the investigation of persistent unexplained haematuria in patients with prior exposure to cyclophosphamide	2B	C

2. Hemorragia alveolar difusa (HAD) e insuficiencia renal en vasculitis asociadas a ANCA

Principios básicos del tratamiento de la HAD con o sin insuficiencia renal asociada:

1. Se recomienda el uso inicial de megadosis de glucocorticoides iv a dosis de 15mg/kg/día de MPDN o equivalentes (duración?), seguidos de la administración de PDN a dosis de 1mg/kg/día (máx. 60mg) en la inducción de remisión
2. Ciclofosfamida es el agente inmunosupresor de elección para la inducción de remisión. Se recomienda la administración en forma de pulsos iv mensuales/quincenales a dosis de 10-15mg/kg en función de edad y *clarence* de Cr
3. Se recomienda el inicio concomitante de sesiones de recambio plasmático (5-7 sesiones a razón de 1 sesión/48h) también para la afectación extrarenal
4. Alternativas terapéuticas: inmunoglobulinas, **Rituximab**

CONCLUSIONES (I)

- Las complicaciones isquémicas visuales son la principal preocupación que debe guiar el tratamiento de la Arteritis de Células Gigantes (ACG).
- El inicio precoz de tratamiento con glucocorticoides (GCS) continua siendo el principal determinante del pronóstico visual.
- El tratamiento con dosis adecuadas de GCS (siempre $\geq 1\text{mg/kg/día}$ de PDN o equivalentes) se debe iniciar siempre en caso de sospecha moderada-alta de ACG.
- En caso de NOIA con baja sospecha de causa vasculítica, también podría estar indicado el tratamiento con corticoides a dosis altas hasta confirmación diagnóstica o descartar ACG.
- Las megadosis de GCS por vía iv pueden tener un papel en la estabilización de la agudeza visual y la mejoría del pronóstico visual.

CONCLUSIONES (II)

- El sde reno-pulmonar es una complicación poco frecuente en las Vasculitis asociadas a ANCA y suele estar presente en el debut de la enfermedad.
- El diagnóstico de Hemorragia Alveolar Difusa requiere un elevado grado de sospecha clínica (formas subagudas).
- Las técnicas exploratorias disponibles en urgencias (RX Tórax y TC torácico) son suficientes para establecer un alto grado de sospecha diagnóstica de HAD en la mayor parte de los casos.
- Cuando existen datos de afectación renal, la biopsia es mandatoria ya que tiene relevancia pronóstica.
- Aunque el *gold standard* del tratamiento continua siendo GCS+Ciclofosfamida, cada vez se acumula mejor experiencia con la administración concomitante de Plasmaféresis.
- Rituximab podría ser una alternativa al tratamiento con Ciclofosfamida

XXXIV Congreso Nacional de la
Sociedad Española de Medicina Interna
(SEMI)

21-23 Noviembre 2013 Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. **Málaga**

XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza
de Medicina Interna (SADEMI)

MUCHAS GRACIAS.

mramentol@vhebron.net