



## Editorial

### Actualización en vasculitis pulmonar

### Pulmonary vasculitis: An update

Ana Casal<sup>a</sup>, Tara Pereiro<sup>a</sup> y Luis Valdés<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>b</sup> Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, La Coruña, España



Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por inflamación y destrucción de la pared de los vasos sanguíneos. Son enfermedades raras con una incidencia para las vasculitis primarias de 20–100 casos/millón/año y una prevalencia de 150–450 casos/millón<sup>1</sup>. El órgano y el tamaño de los vasos afectados influyen sobre los hallazgos clínicos y radiológicos y son los criterios utilizados en la clasificación de Chapel-Hill del año 2012<sup>2</sup>. Las vasculitis de pequeños vasos asociadas a anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) (VAA) son las que con mayor frecuencia afectan al pulmón.

Las vasculitis son difíciles de diagnosticar porque sus formas de presentación varían y sus síntomas y signos se superponen a entidades más frecuentes. Debemos sospechar ante los siguientes escenarios clínicos: 1) hemorragia alveolar difusa (HAD) (tríada de infiltrados alveolares difusos, hemoptisis [no siempre necesaria] y caída del hematocrito, en ocasiones con aumento de la capacidad de difusión >30%); 2) glomerulonefritis rápidamente progresiva (sedimento urinario activo [cilindros eritrocitarios, hematuria con hematíes dismórficos y proteinuria → 500 mg/dl—], niveles séricos elevados de urea y creatinina, hipertensión arterial y edemas); 3) síndrome pulmón–riñón (pacientes con HAD y glomerulonefritis); 4) ulceración/deformidad del tejido blando en las vías aéreas superiores; 5) lesiones pulmonares nodulares o cavitadas en las pruebas de imagen; 6) púrpura palpable (que sugiere vasculitis cutánea); 7) manifestaciones del sistema nervioso periférico, como mononeuritis; y 8) enfermedad sistémica (presencia simultánea de signos y síntomas que implican la afectación simultánea o a lo largo del tiempo de varios órganos).

En la HAD, las alteraciones analíticas más frecuentes son anemia, leucocitosis, valores elevados de urea y creatinina (si glomerulonefritis, o síndrome pulmón–riñón) y ANCA positivos (anticuerpos tipo IgG dirigidos contra antígenos citoplasmáticos de neutrófilos y monocitos [c-ANCA, anticuerpos específicos contra la proteinasa-3 y p-ANCA, anticuerpos contra la mieloperoxidasa]). Los ANCA promueven la migración de neutrófilos, la desgranulación en la pared

del vaso y la liberación de proteasas y otros metabolitos tóxicos responsables del daño vascular<sup>3</sup>, por lo que tienen un papel relevante en la fisiopatología de las VAA (granulomatosis con poliangeitis, poliangeitis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeitis), y son importantes para establecer su diagnóstico. La determinación de crioglobulinas y de anticuerpos anti-membrana basal también pueden ayudar a establecer el diagnóstico final.

En la HAD, la tomografía computarizada de tórax de alta resolución suele mostrar consolidaciones bilaterales u opacidades en vidrio deslustrado difusas y bilaterales; en fases más avanzadas puede observarse engrosamiento septal («patrón en empedrado») y si las HAD son recurrentes puede conducir a una fibrosis pulmonar<sup>4</sup>. El lavado broncoalveolar puede confirmar el diagnóstico de HAD si al menos un 20% de los macrófagos alveolares obtenidos están cargados de hemosiderina. La rentabilidad de la biopsia transbronquial suele ser <10%, pero la biopsia pulmonar por videotoroscopia proporciona un alto rendimiento para el diagnóstico de vasculitis de pequeños vasos<sup>5</sup>. El diagnóstico final se establece en base a determinados patrones de anomalías clínicas, analíticas, radiológicas e histopatológicas.

El tratamiento de las vasculitis consiste en una inmunosupresión agresiva con complicaciones frecuentes y graves. Por ello se recomienda evaluar la gravedad de la enfermedad de acuerdo a la propuesta de la *European League against Rheumatism* (EULAR)<sup>6</sup>. El tratamiento suele dividirse en una fase inicial de «inducción de remisión», en la que se utiliza una terapia inmunosupresora más intensa para controlar la enfermedad activa, y una fase de «mantenimiento» con un tratamiento menos agresivo para minimizar los efectos secundarios, mientras se mantiene la remisión de la enfermedad. Durante décadas, el tratamiento consistía en dosis elevadas de ciclofosfamida y glucocorticoides, lo que inducía la remisión a los 3 meses en un 75% de los pacientes y hasta el 90% a los 6 meses, aunque las recaídas y los efectos adversos eran frecuentes<sup>7</sup>. Los nuevos tratamientos con terapias biológicas tratan de limitar la exposición a ciclofosfamida. Así, tratamientos dirigidos contra los linfocitos B para eliminar los ANCA parecen reducir selectivamente la producción de anticuerpos mientras se preservan otras células inmunitarias. Rituximab es un anticuerpo

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [luis.valdes.cuadrado@sergas.es](mailto:luis.valdes.cuadrado@sergas.es) (L. Valdés).

monoclonal anti-CD20 expresado en la superficie de los linfocitos B. Dos ensayos clínicos (rituximab vs. ciclofosfamida oral en las VAA<sup>8</sup> y rituximab vs. ciclofosfamida intravenosa en la vasculitis renal asociada a los ANCA<sup>9</sup>), demostraron que el rituximab no era inferior a la ciclofosfamida, aunque con evidencia muy sugestiva de superioridad en pacientes c-ANCA positivos con enfermedad recurrente o grave, pero sin lograr reducir los eventos adversos en ambos ensayos. Los pacientes tratados con rituximab que presentan bajos porcentajes de células B CD5<sup>+</sup> recaen significativamente antes que los que los mantienen normalizados, por lo que se considera que estas células son un indicador de actividad de la enfermedad y permiten guiar la terapia de mantenimiento de la remisión<sup>10</sup>. Actualmente, la EULAR recomienda el uso indistintamente de rituximab o ciclofosfamida combinados con glucocorticoides como terapia de inducción<sup>6</sup>. Tocilizumab, un inhibidor de los receptores alfa de la interleucina-6, permite reducir las dosis de glucocorticoides en la arteritis de células gigantes<sup>11</sup> y el infliximab, un inhibidor del factor-alfa de necrosis tumoral que está sobreexpresado en las vasculitis, ha demostrado mejoría clínica, disminución de los marcadores inflamatorios y regresión de los aneurismas de la arteria pulmonar en pacientes con síndrome de Behçet<sup>12</sup> y puede ser, al igual que el adalimumab, un fármaco útil y ahorrador de glucocorticoides en las vasculitis de grandes vasos<sup>13</sup>. Por último, la plasmaféresis es otra estrategia para eliminar los ANCA y los mediadores inflamatorios de la circulación y ha demostrado su utilidad en pacientes con una VAA que tienen deterioro renal grave o HAD<sup>14,15</sup>.

En resumen, las vasculitis pulmonares precisan un diagnóstico rápido e iniciar el tratamiento precozmente para que el resultado sea óptimo. El diagnóstico requiere un elevado índice de sospecha y tener experiencia clínica en su manejo. Las estrategias terapéuticas actuales son más personalizadas, de acuerdo a la naturaleza de la enfermedad. Rituximab permite una reducción de la exposición a la ciclofosfamida, e infliximab y adalimumab son fármacos efectivos ahorradores de corticoides. Los continuos avances en la comprensión de los mecanismos implicados en la etiología de estas

enfermedades conducirán, en el futuro, al desarrollo de tratamientos más efectivos.

## Bibliografía

1. Mahmoud S, Ghosh S, Farver C, Lempel J, Azok J, Renapurkar RD. Pulmonary vasculitis: Spectrum of imaging appearances. *Radiol Clin N Am*. 2016;54:1097–118.
2. Jenette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1–11.
3. Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1:i59–63.
4. Chung MP, Yi CA, Lee HY, Han J, Lee KS. Imaging of pulmonary vasculitis. *Radiology*. 2010;255:322–41.
5. Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter HA. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol*. 1990;14:1112–25.
6. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1583–94.
7. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02500317>, pii: CJN.02500317.
8. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. RAVE-ITN Research Group: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221–32.
9. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:211–20.
10. Bunch DO, McGregor JG, Khandoobhai NB, Aybar LT, Burkart ME, Hu Y, et al. Decreased CD51 B cells in active ANCA vasculitis and relapse after rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:382–91.
11. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317–28.
12. Schreiber BE, Noor N, Juli CF, Haskard DO. Resolution of Behçet's syndrome associated pulmonary arterial aneurysms with infliximab. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:482–7.
13. Silva-Fernández L, Loza E, Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rúa-Figueroa I, Pego Reigosa JM, et al. Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:542–57.
14. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:1149–53.
15. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004;66:1535–40.