

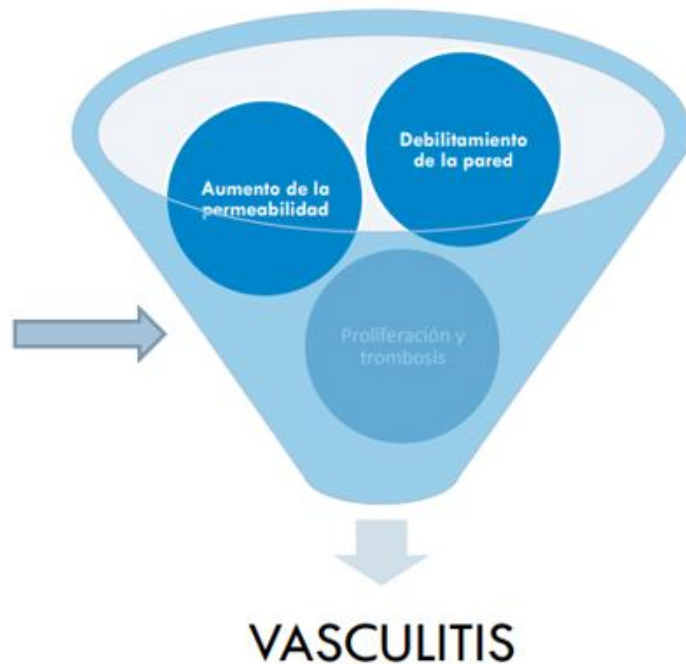
**IX JORNADA MULTIDISCIPLINAR.
SÍNDROME DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA.**

**VASCULITIS PULMONARES:
definición, clasificación y patogenia.**

Dra. Estefanía Galera. Neumología. CHGUV.

Definición: VASCULITIS

Inflamación, destrucción y necrosis dentro de las **paredes de los vasos sanguíneos**, con infiltración de células inflamatorias, lo que da lugar a la **pérdida de la integridad del vaso** y puede provocar **sangrado, isquemia y necrosis** del tejido distal (**vasculitis necrotizante**)



Órgano
Único



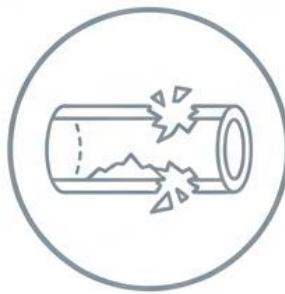
Multisistémica
Grave

¿Qué es una Vasculitis Pulmonar?



**Inflamación
Celular**

+



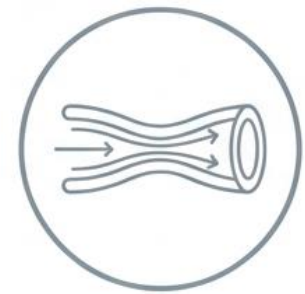
**Destrucción
Vascular**

+



**Necrosis
Tisular**

=



**Isquemia y
Reducción de Flujo**

La Complicación Crítica

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD). Una manifestación potencialmente mortal de vasculitis sistémica grave que exige diagnóstico precoz.

VASCULITIS PULMONARES

- Las vasculitis que con más frecuencia afectan al pulmón son las asociadas a los ANCAs, pero hay otras vasculitis sistémicas que pueden afectar al pulmón y no se asocian a ANCAs

	Vasculitis afectan al pulmón	ANCA
Grandes vasos (aorta y su ramas)		
Arteritis Celulas gigantes	Rara	No
Arteritis Takayasu joven < 50 a	Frecuente	No
Vasos mediano (arterias viscerales y ramas) es comun aneurismas inflamatorios y estenosis		
PAN	Rara	No
Kawasaki infancia y juvenes	No	No
Vasos pequeños: VAA		
Granulomatosis con poliangitis (GPA)	Frecuente	PR3
Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GEPA)	Frecuente	MPO or PR3
Poliangitis Microscópica (PAM)	Frecuente	MPO or PR3

		Vasculitis afectan al pulmón	ANCA
Vasos pequeños : vasculitis mediada por inmuno-complejos			
	Enfermedad anti membrana basal glomerular (anti- GBM) (Sd Goodpasture)	Hemorragia (sd pulmón-riñon)	No
	Vasculitis crioglobulinemica	Rara	No
	Vasculitis por IgA (Purpura Henoch Schonlein)	Rara	No
	Vasculitis anti-C1q Vasculitis urticarial hipocomplementemica	No	No
Vasculitis de vasos variables			
	Enfermedad de Bechet	Si	NO
	Sd de Cogan		

		Vasculitis afectan al pulmón	ANCA
Vasculitis de un solo organo			
	Angeitis leucocitoclastica cutanea		No
	Arteritis cutanea...otras	raro	No
Vasculitis asociada a enfermedades sistemicas			
	Vasculitis lúpica	Rara	No
	Vasculitis reumatoide Vasculitis sarcoide Otras..	No	No
Vasculitis asociadas con una etiologia probable			
	Asociada a drogas		
	Asoiciada a infecciones (VHC,VHB, sifilis)		

El Desafío de la Clasificación



Parámetros Histológicos

Tamaño del vaso afectado y tipo de inflamación (granulomatoso, necrotizante, eosinofílico).



Mecanismos

Agentes infecciosos vs. Anticuerpos vs. Inmunocomplejos.



Tropismo Orgánico

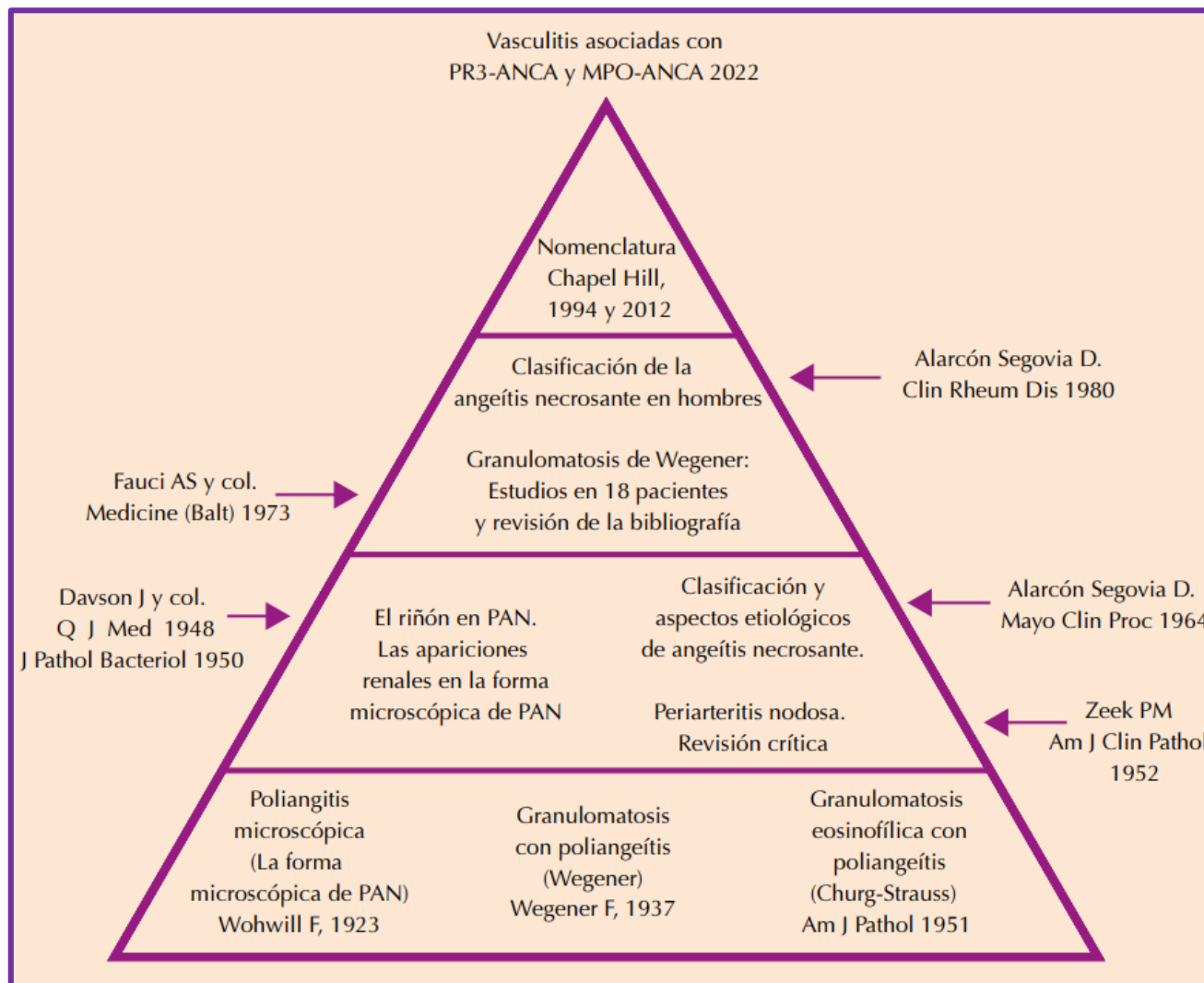
Afectación localizada versus afectación sistémica.



Presentación Clínica

Signos y síntomas predominantes en el paciente.

Clasificación



Primeras descripciones de vasculitis asociadas a ANCA y omisiones en la clasificación de las vasculitis necrosantes.

Clasificación

American College of Rheumatology 1990

- Poliarteritis nodosa
- Síndrome de Churg Strauss
- Granulomatosis de Wegener
- Vasculitis por hipersensibilidad
- Purpura de Schönlein-Henoch
- Arteritis de células gigantes
- Arteritis de Takayasu

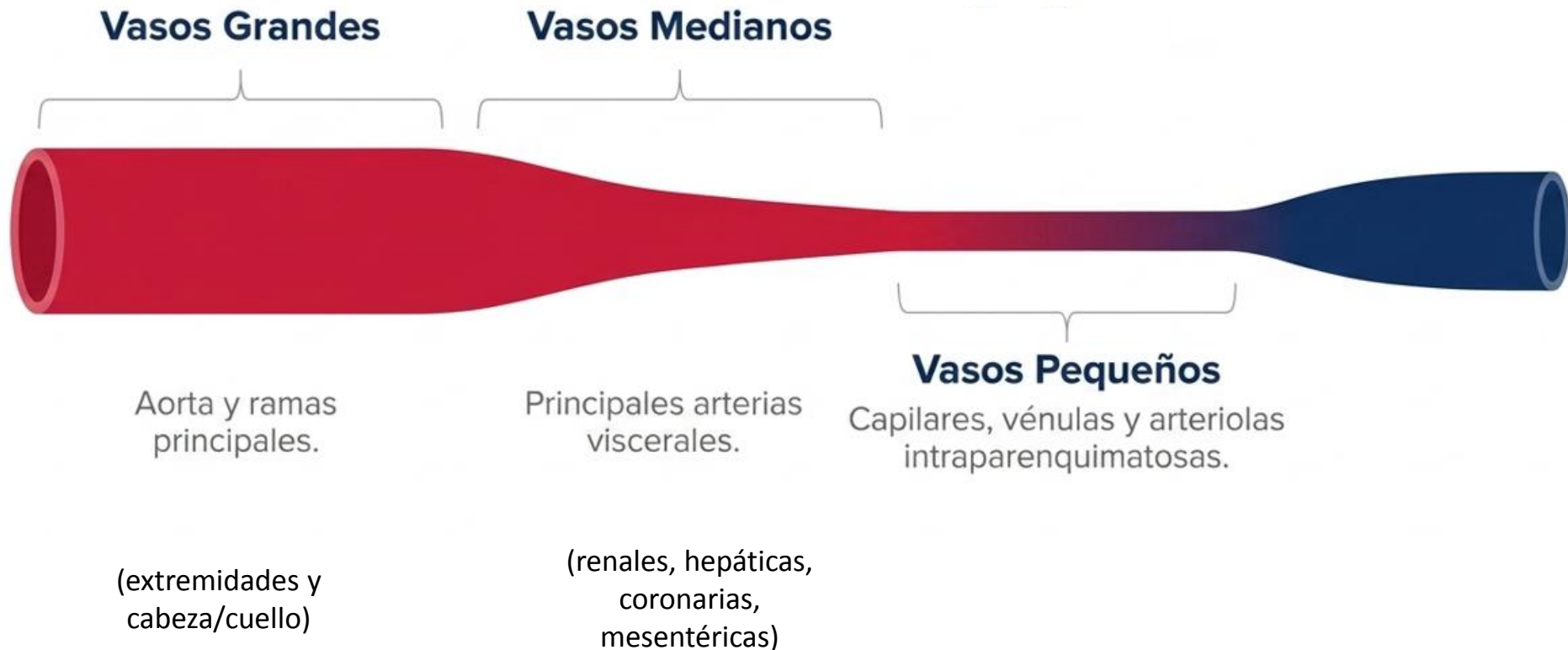
Consenso de Chapel-Hill 1994

- **Vasculitis de grandes vasos**
 - Células gigantes
 - Takayasu
- **Vasculitis de medianos vasos**
 - Poliarteritis Nodosa clásica
 - Enfermedad de Kawasaki
- **Vasculitis de pequeños vasos**
 - Purpura de Schönlein-Henoch
 - Crioglobulinemia esencial
 - Vasculitis leucocitoclástica cutánea
 - Granulomatosis de Wegener
 - Síndrome de Churg Strauss
 - Poliangeitis microscópica

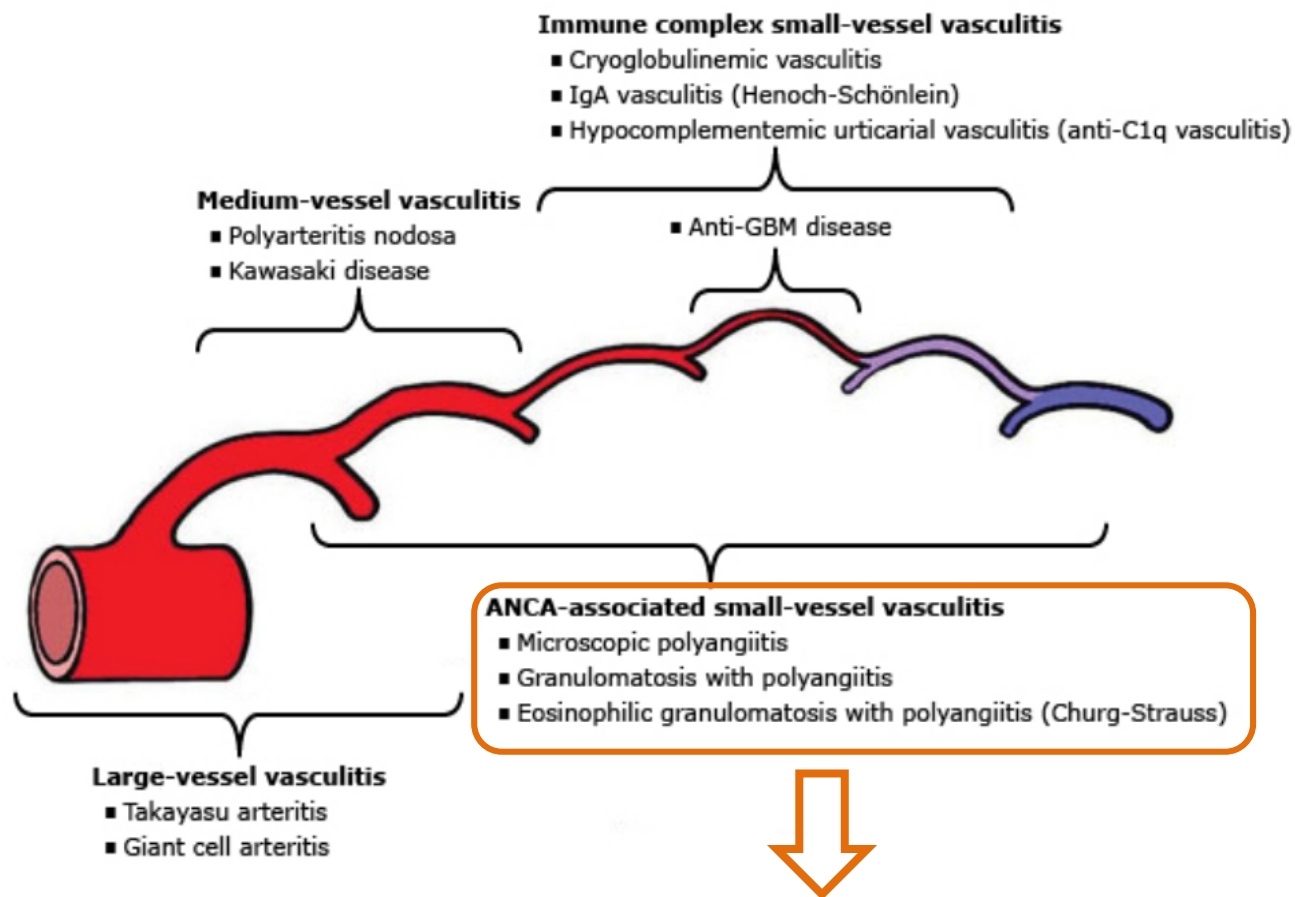
Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CHCC) 2012:

Clasificación clásica por tamaño y localización del vaso.

- Nomenclatura y definición de VS fue revisado en la 2 CHCC basado en criterios histopatológicos y en el tamaño del vaso afectado



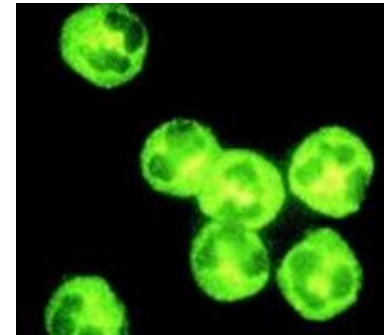
Conferencias de Consenso de Chapel Hill



Vasculitis pulmonar asociada a ANCA

Conferencia de Consenso Internacional Chapel Hill de la nomenclatura de las Vasculitis 2012

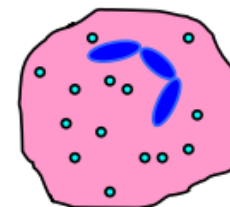
- Se adoptó formalmente el nombre de VAA (anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo), incluyendo 3 trastornos:
 1. GPA (Wegener)
 2. PAM
 3. GEPA (Churg-Strauss)



Son las vasculitis **necrotizantes**, con poco o ningún depósito inmune, que con **más frecuencia afectan al pulmón y** predominantemente a **vasos pequeños** (capilares, vénulas, arteriolas, y arterias pequeñas)

ANCA: anticuerpo anticitoplasma del neutrófilo

- Considerados como un marcador diferenciador de un subtipo de vasculitis sistémicas, con características clínicas y patológicas distintas de otras vasculitis de vasos pequeños.
- Se añadió el prefijo PR3-ANCA (85% pacientes con GPA y 2-27% con PAM) y MPO (75-97% en PAM y 16% GPA)
- Pacientes con PR3-ANCA Y MPO-ANCA tienen un contexto genético diferente y difiere en la frecuencia de algunas manifestaciones clínicas, y tasa de recidiva
- **Dos patrones:**
 - ❖ IFI: los neutrófilos se fijan en etanol
 - ✓ Tinción del citoplasma difuso: C-ANCA
 - ✓ Tinción perinuclear : P-ANCA
 - ❖ ELISA: identifica los antígenos específicos de los neutrófilos
 - MPO (mieloperoxidasa) pANCA
 - PR3 (proteínasa-3) cANCA



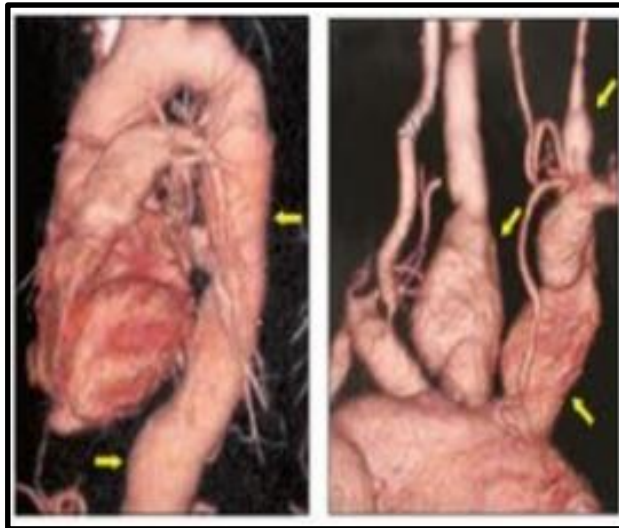
Vasculitis de Grandes y Medianos Vasos



GRANDES VASOS

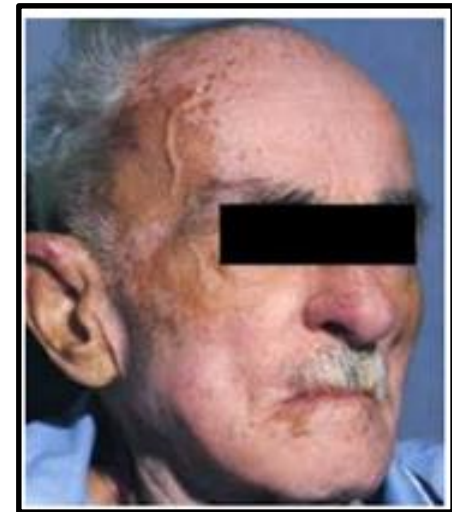
Arteritis de Takayasu

- Mujeres <50 años.
- Afectación pulmonar: 15-60%.
- Síntomas: Fase preisquémica (fiebre, artralgia) -> Fase isquémica (claudicación, pulso variable).
- Cuando la arteria pulmonar se ve afectada: disnea, tos, dolor torácico, hemoptisis y, ocasionalmente, HTP.

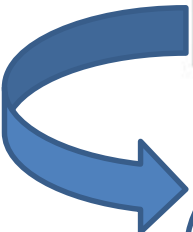


Células Gigantes (Temporal)

- Adultos >50 años (pico 80-90 años).
- Afectación pulmonar: Rara (~10% tos no productiva).



MEDIANOS VASOS



Enfermedad de Kawasaki

- Niños <5 años.
- Aneurismas coronarios.
- Afectación pulmonar:
Dependiente de la etnia (patrón
intersticial difuso).

Poliarteritis Nodosa (PAN)

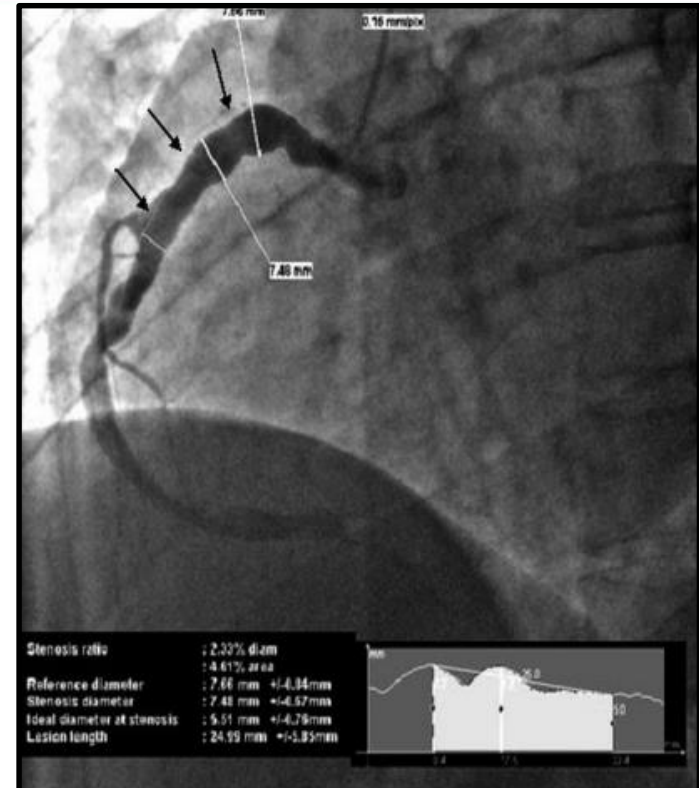
- Necrosante sistémica.
- Sin glomerulonefritis.
- Afectación pulmonar: Rara.

- Arteritis pulmonar: 45-71% de las autopsias
- La prevalencia de la afectación pulmonar está asociada con la etnia.
- ✓ serie de casos en Japón: 14,7% alteraciones pulmonares en Rx tórax.
- ✓ estudio italiano (250 pacientes): no se documentó afectación pulmonar
- Síntomas respiratorios son secundarios a la EPID (s/t patrón reticular/micronodular) o a la presencia de infiltrados pulmonares y derrame pleural.

Poliarteritis Nodosa



Enfermedad de Kawasaki



Vasculitis de Pequeños Vasos



VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS

(Arterias, arteriolas, capilares y vénulas intraparenquimatosas.
Afectan piel, riñones, pulmones).

Por Inmunocomplejos

Presencia de abundantes depósitos de inmunoglobulina y/o complemento en la pared vascular.

Asociadas a ANCA

Vasculitis "Pauciinmune".
Ausencia o escasa cantidad de depósitos de inmunocomplejos.
Naturaleza necrotizante.

Vasculitis por Inmunocomplejos

Crioglobulinémica

- Precipitación proteica por frío.
- Pulmón: Raro (2%), pero cursa con Hemorragia Alveolar Difusa (HAD).
- Pronóstico: Malo cuando hay afectación pulmonar.

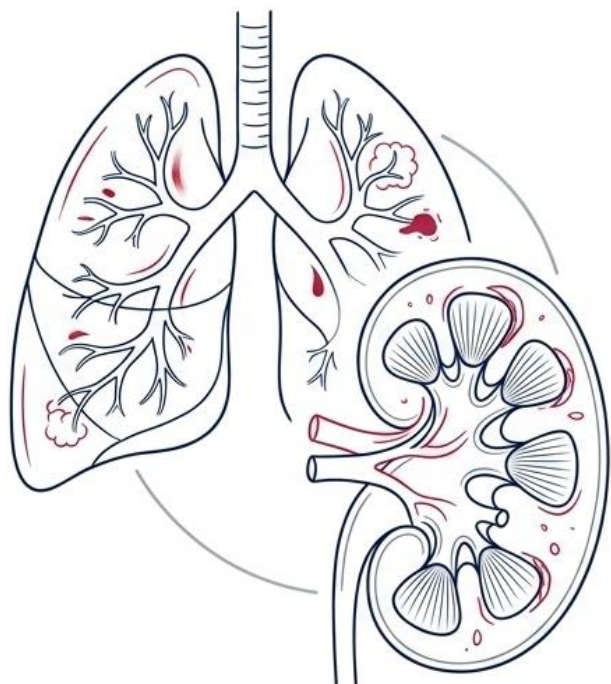
IgA (Henoch-Schönlein)

- Depósitos de IgA1 tisulares.
- Infección respiratoria previa frecuente.
- Pulmón: Raro en niños, más frecuente en adultos.
- Consecuencias: Alveolitis, HAD y derrame pleural.

Urticarial Hipocomplementémica (VHU)

- Pulmón: Afecta al 20% de los pacientes.
- Manifestación: Cursa con EPOC y asma bronquial.
- Mecanismo: Liberación de elastasa por neutrófilos, lo que causa enfisema panacinar basal.

Enfermedad por Anticuerpos Anti-MBG (Goodpasture)



Diferencia Semántica: Enfermedad de Goodpasture (presencia de anticuerpos anti-MBG) vs. Síndrome de Goodpasture (coexistencia clínica de Glomerulonefritis + Hemorragia Alveolar Difusa, sin importar la causa).

Demografía: Incidencia máxima a los 30 años. Altamente prevalente en hombres.

Afectación Orgánica: Pulmonar (40-60%) presentando capilaritis alveolar y HAD. Renal manifestando glomerulonefritis (necrosis y formación de semilunas).

El Solapamiento Clínico: 20-30% de los pacientes presentan doble positividad con anticuerpos ANCA (generalmente MPO).

Vasculitis Asociadas a ANCA (AAV)

- **Naturaleza:** Pauciinmunes y necrotizantes. Asociadas a **MPO-ANCA** o **PR3-ANCA**.
 - **Variantes Principales:** Poliangeítis Microscópica (**PAM**), Granulomatosis con Poliangeítis (**GPA**), Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (**EGPA**).
- Existen casos **ANCA-negativos** (cumplen definición clínica pero la serología es negativa, especialmente en EGPA y GPA).

Vasculitis de Calibre Variable (Enfermedad de Behçet)

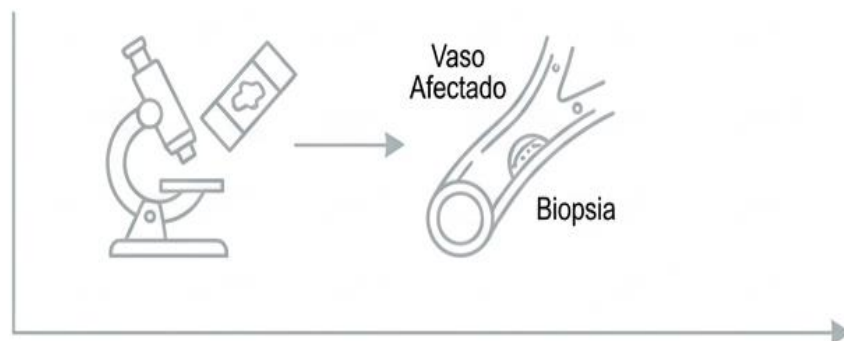
- **Anatomía:** Afecta arterias (20%) y venas (80%). Cursa con úlceras aftosas recurrentes.
- **Afectación Torácica (<10%):** Aneurismas de la arteria pulmonar principal o lobular (generalmente múltiples y bilaterales). Infarto pulmonar y hemoptisis grave.



El Cambio de Paradigma en la Clasificación

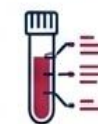
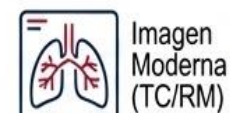
Consenso Chapel Hill 2012

- **Enfoque:** Estrictamente Patológico.
- **Método:** Define y clasifica la enfermedad basándose en los hallazgos de las biopsias y el tamaño anatómico del vaso afectado.



Criterios ACR/EULAR 2022

- **Enfoque:** Clínico, Analítico y Radiológico.
- **Método:** Sistema de puntos ponderados que estadifica variables complejas.
- **La Clave:** Introduce técnicas de imagen modernas en la clasificación y otorga un peso masivo a los resultados serológicos. Marca un cambio definitivo hacia la clasificación por serotipos (ANCA).



Puntuación Ponderada

Clasificación Serotipos (ANCA)

Criterios de clasificación de vasculitis ACR/EULAR de 2022

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss)

1. Enfermedad obstructiva de la vía aérea (+3)

2. Pólipos nasales (+3)

3. Cuenta de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ (+5)

4. Anti-PR3-ANCA + (-3)

5. Inflamación extravascular eosinofílica (+2)

6. Mononeuritis múltiple/neuropatía motora no debida a radiculopatía (+1)

7. Hematuria (-1)

≥ 6 puntos

Sensibilidad: 85%

Especificidad: 99%

CRITERIOS CLÍNICOS

CRITERIOS LABORATORIO Y BIOPSIA

Sum the scores for 7 items, if present. A score of ≥ 6 is needed for classification of **EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**.

Criterios de clasificación de vasculitis ACR/EULAR de 2022

Granulomatosis con poliangeítis

Secreción nasal sanguinolenta, costra o congestión nasal (+ 3)

Afección de cartílago (+2)

Nódulos pulmonares, masas o cavitaciones en tórax por imagen (+2)

Cuenta de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ (-4)

Anti-PR3-ANCA + (+5)

Glomerulonefritis pauciinmune (+1)

Anti-MPO-ANCA positivo (-1)

Granulomas o células gigantes por biopsia (+2)

Pérdida de audición conductiva o sensineural (+1)

Inflamación o consolidación de senos nasal/parasinusal por imagen (+1)

≥ 5 puntos

Sensibilidad: 85%

Especificidad: 99%

**CRITERIOS
LABORATORIO,
IMAGEN Y
BIOPSIA**

**CRITERIOS
CLÍNICOS**

Sum the scores for 10 items, if present. A score of ≥ 5 is needed for classification of **GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**.

Criterios de clasificación de vasculitis ACR/EULAR de 2022

Poliangeítis microscópica ACR/EULAR 2022

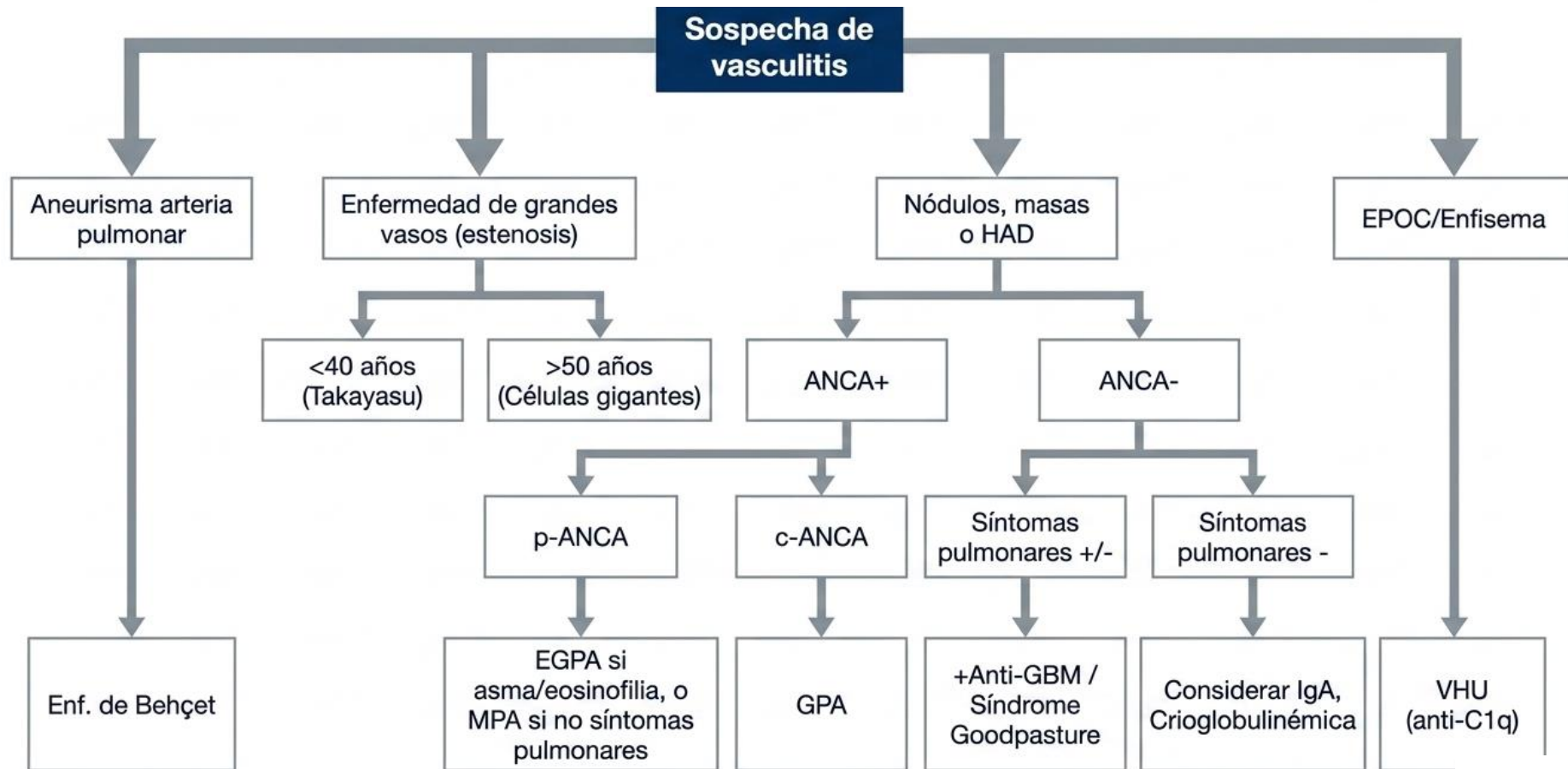
1. pANCA o anti-MPO-ANCA+ (+6)
2. Glomerulonefritis pauciinmune (+3)
3. Fibrosis pulmonar o intersticial (+3)
4. Síntomas o signos nasales/sinusales (-3)
5. Anti-PR3-ANCA+ (-1)
6. Eosinofilia $\geq 1 \times 10^9/L$ (-4)

≥ 5 puntos se necesitan para la clasificación de poliangeítis microscópica

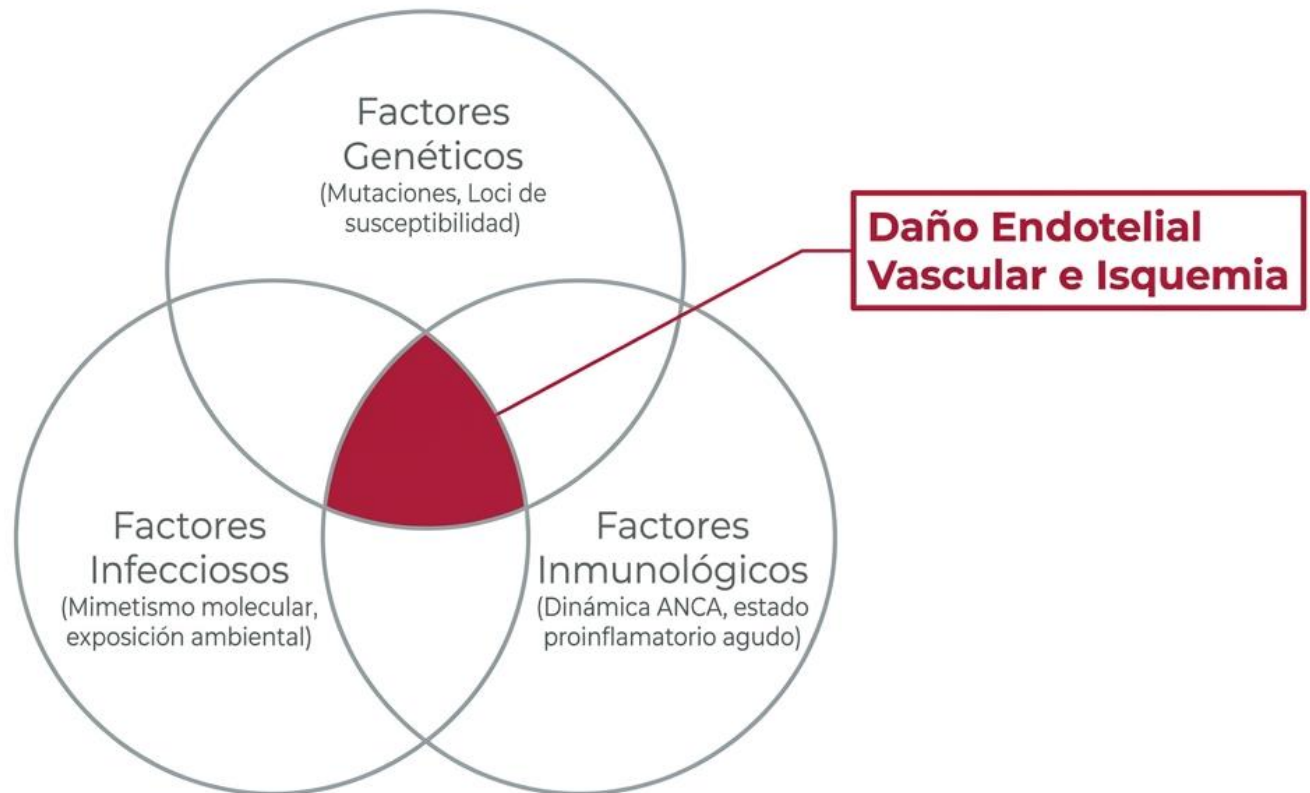
Sum the scores for 6 items, if present. A score of ≥ 5 is needed for classification of **MICROSCOPIC POLYANGIITIS**.

CRITERIOS CLÍNICOS

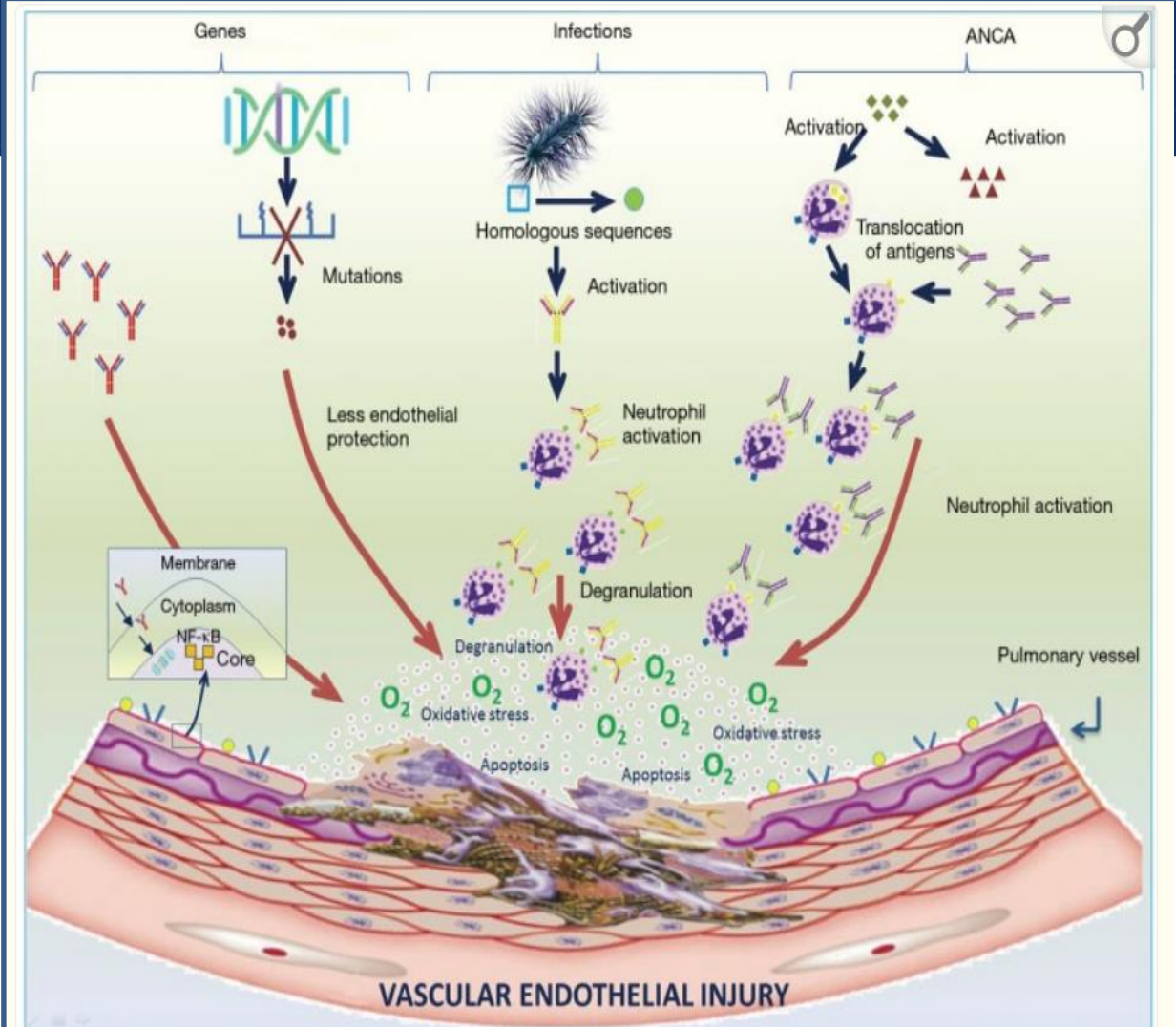
CRITERIOS LABORATORIO, IMAGEN Y BIOPSIA



La Etiopatogenia: Una Interacción Multifactorial



En la mayoría de los casos, se desconocen los mecanismos patogénicos exactos que subyacen

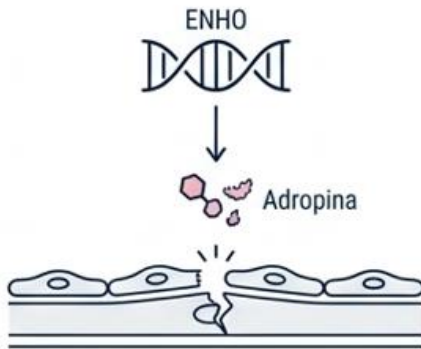


Pulmonary vasculitis. Ana Casal, Juan Diaz, Tara Pereiro et al. J Thorac Dis. 2018 Sep;10(9):5560-5575. doi: 10.21037/jtd.2018.08.117.

*Factor genético

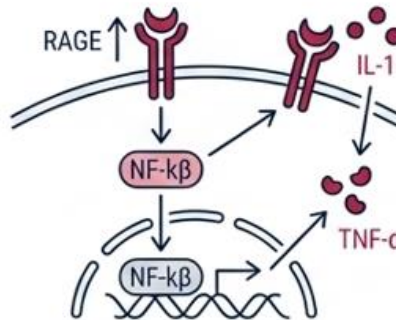
Paso 1: Falla Protectora

Mutación en el gen ENHO provoca una reducción de Adropina. Esto resulta en la pérdida directa de la protección endotelial normal.



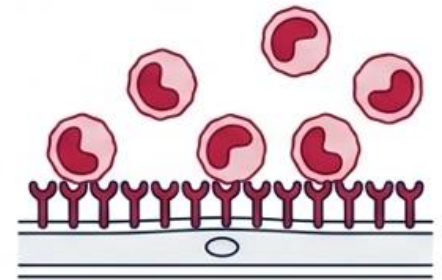
Paso 2: Amplificación Inflamatoria

El aumento de los receptores **RAGE** promueve el factor **NF- κ B**, iniciando una **cascada inflamatoria** profunda inducida por **IL-1** y **TNF- α** .



Paso 3: Adhesión Celular

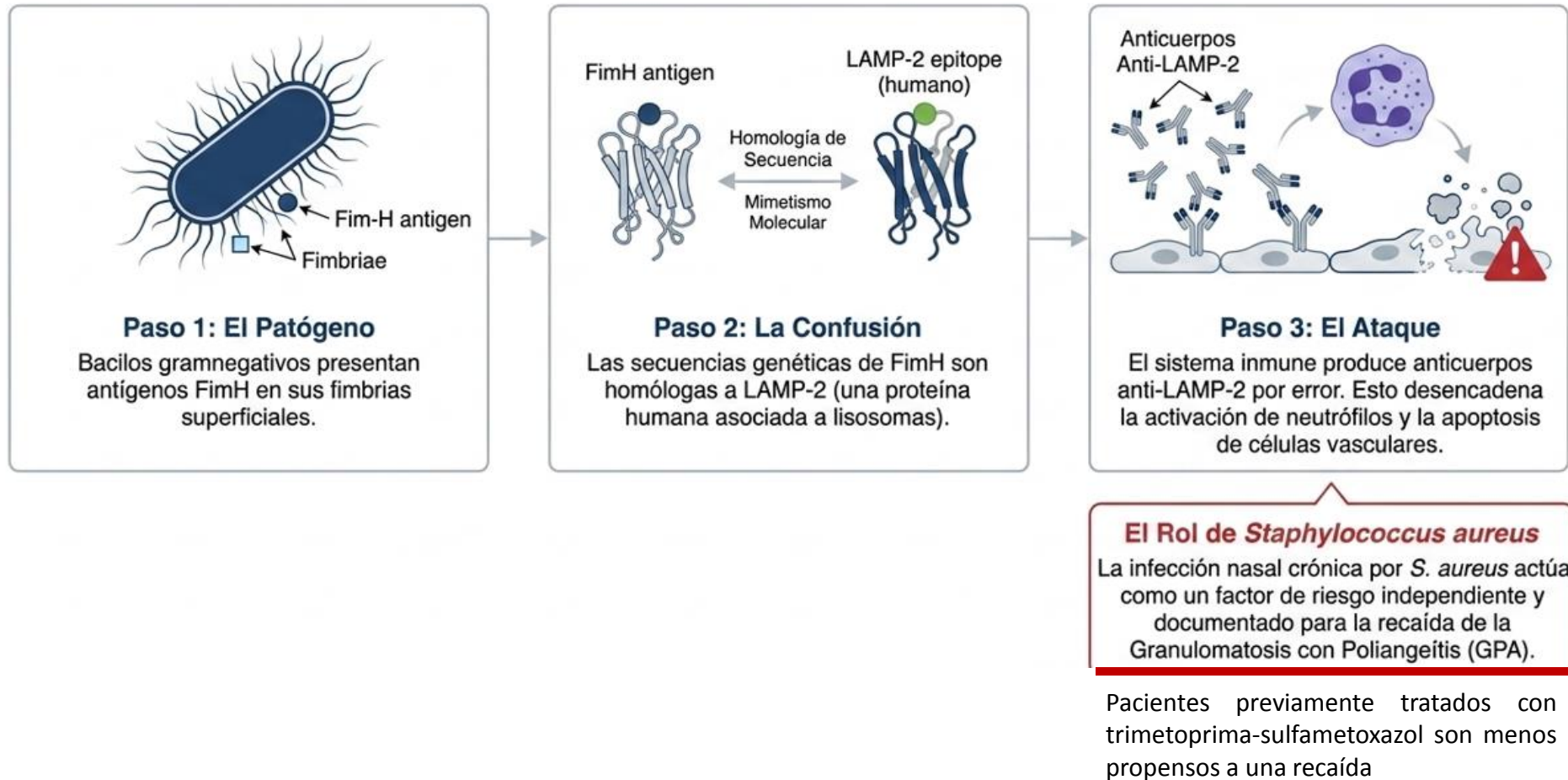
Se produce una sobreexpresión masiva de la molécula **VCAM-1** en la superficie endotelial, garantizando el reclutamiento y la **adhesión letal** de **leucocitos**.



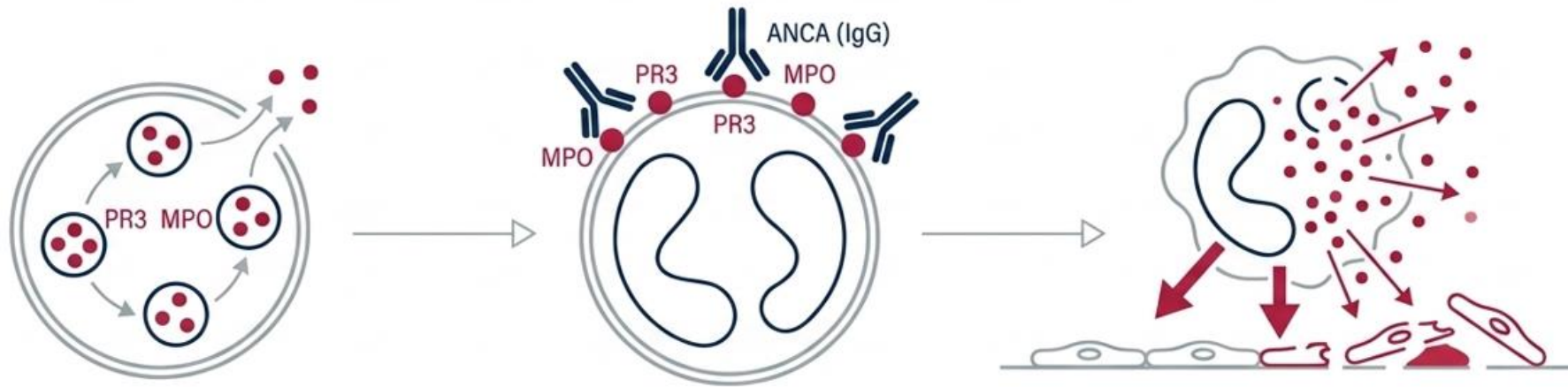
Se reduce la protección endotelial y se promueve el daño vascular/endotelial

Nota genética: Los loci principales fuertemente vinculados a esta predisposición incluyen HLA-DP, HLA-DQ, PR3, SERPINA1 y SMA6A.

*Factor infeccioso



*Factor inmunológico



Fase 1: Translocación

Debido a un estado proinflamatorio (citocinas), los antígenos PR3 y MPO migran desde el lisosoma interno hasta la superficie de la membrana celular.

Fase 2: Accesibilidad

Una vez en la membrana, los antígenos quedan completamente expuestos y se unen patológicamente a los anticuerpos ANCA circulantes (tipo IgG).

Fase 3: Destrucción

Los anticuerpos ANCA provocan una migración y degranulación masiva de neutrófilos, generando estrés oxidativo extremo. Esto resulta en lisis endotelial y desprendimiento de la pared vascular.

La Naturaleza de los ANCA

Anticuerpo Citoplasmático

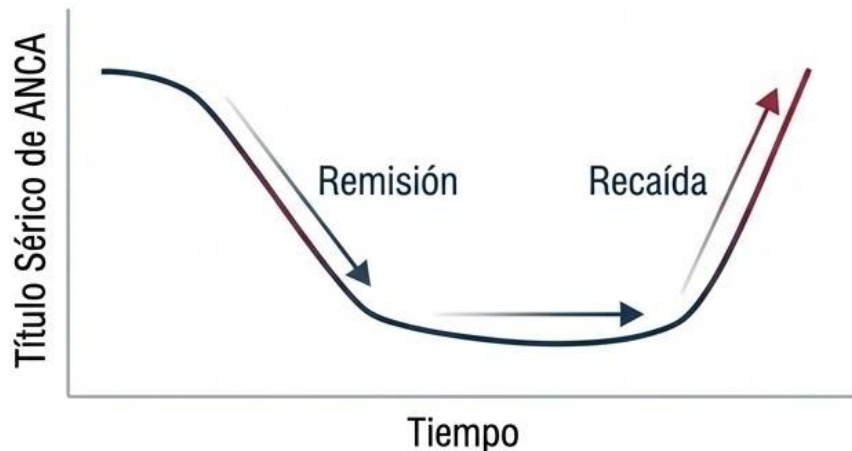
c-ANCA.

Antígeno diana: Proteinasa 3 (PR3).
Típicamente asociado a:
Granulomatosis con Poliangéitis (GPA).

Anticuerpo Perinuclear

p-ANCA.

Antígeno diana: Mieloperoxidasa (MPO).
Típicamente asociado a:
EGPA y MPA.



Correlación Clínica de Títulos

El título sérico de ANCA se correlaciona directamente con la actividad fisiológica de la enfermedad: el marcador disminuye visiblemente durante el tratamiento exitoso (remisión) y aumenta abruptamente durante una recaída clínica.

CONCLUSIONES

- La vasculitis pulmonar abarca un espectro patológico inmensamente heterogéneo.
- La presencia de Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) marca el pronóstico vital y exige una acción inmediata.
- El proceso diagnóstico ha pasado de una visión estrictamente anatómica e histológica (Chapel Hill 2012) a un paradigma clínico integral ponderado por serotipos e imágenes (ACR/EULAR 2022)
- La patogenia suma susceptibilidad genética, mimetismo molecular por agentes infecciosos y translocación antigénica, culminando en la degranulación mediada por ANCA y la destrucción vascular irreversible.



MUCHAS GRACIAS