

Actualización en vasculitis sistémicas

ORTIZ SANJUÁN F

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Correspondencia: Dr. Francisco Ortiz Sanjuán - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario y Politécnico La Fe - Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106 - 46026 València

✉ Ortiz_fransan@gva.es

Las vasculitis sistémicas constituyen por su complejidad y potencial morbimortalidad un grupo de enfermedades en constante revisión y estudio. El objetivo del presente resumen es exponer brevemente las principales novedades en el campo de las vasculitis sistémicas.

VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO (ANCA)

En la actualidad crece cada vez más la tendencia a clasificar las vasculitis asociadas a ANCA de forma práctica según su patrón de autoanticuerpos (MPO-ANCA o PR3-ANCA) más que por su clasificación clínica en Granulomatosis con Poliangeítis (GP) o Poliangeítis microscópica (PAM). Esta tendencia se sustenta en la evidencia mostrada en trabajos que ponen de manifiesto diferentes variantes genéticas entre los dos serotipos de anticuerpos y en diversos hallazgos en estudios clínicos^{1,2}. Desde un punto de vista clínico, los pacientes con MPO-ANCA positivos podrían presentar en general una vasculitis más limitada, menos agresiva y con menor tendencia a la recidiva que aquellos pacientes en los que se detectan anticuerpos PR3-ANCA³⁻⁵.

En el intento de profundizar en la fisiopatología de estas vasculitis, en los últimos meses, se ha puesto el foco en los neutrófilos, cuyo papel preponderante en las primeras fases de la inflamación vascular ha sido objeto de múltiples estudios de ciencia básica.

Varios trabajos han puesto en evidencia la activación de trampas extracelulares de neutrófilos o NETS⁶⁻⁸. Estas NETS contienen mediadores proinflamatorios como histonas, HMGB1, PR3, MPO y elastasas que pueden conllevar la formación de anticuerpos, inflamación de la

pared vascular y daño endotelial. Estas NETS también parecen desempeñar un papel importante en la patogenia de las Vasculitis tipo ANCA mediante la activación del sistema del complemento.

En los últimos años se han redoblado los esfuerzos para intentar encontrar biomarcadores de actividad de la vasculitis o factores pronósticos dirigidos a optimizar el manejo clínico.

La utilidad de mediciones seriadas de títulos de ANCA durante el seguimiento es todavía tema de debate. Fussner et al.⁹, estudiando datos del estudio RAVE¹⁰ han comunicado que niveles elevados de PR3-ANCA durante la remisión completa se asocian con mayor riesgo de recidiva severa sobre todo en pacientes con daño renal o hemorragia alveolar y especialmente si habían sido tratados con rituximab. En este subgrupo de pacientes, monitorizar los ANCA sí puede resultar de interés.

Con el objetivo de buscar nuevos biomarcadores, especialmente para la enfermedad ANCA negativa, Simon et al.¹¹ investigan anticuerpos frente a pentraxina 3 (PTX3). Las pentraxinas son receptores solubles y PTX3 está presente en gránulos de neutrófilos de forma similar a MPO y PR3. De tal forma que la PTX3 se ha sugerido como un nuevo ANCA antígeno. Pacientes ANCA MPO y PR3 negativos, muestran anticuerpos anti-PTX3. Es más, los autores documentaron la presencia de niveles elevados de anticuerpos anti-PTX3 en pacientes con vasculitis ANCA comparados con controles sanos y niveles elevados en pacientes con actividad de la vasculitis en comparación con pacientes en remisión. Todos estos resultados necesitan confirmación, ya que se basan en estudios con un número limitado de pacientes. No

obstante, los anticuerpos frente a PTX3 pudieran tener implicaciones en el futuro como biomarcador interesante.

Los buenos resultados mostrados en los ensayos clínicos RAVE¹² y RITUX-VAS¹³ llevaron a la aprobación de rituximab (RTX) como alternativa a la ciclofosfamida en el tratamiento para la inducción de remisión de GP y PAM severas. En el estudio RAVE, RTX se mostró especialmente útil en pacientes PR3 positivos con enfermedad refractaria.

En cuanto a si RTX es superior o no a azatioprina (AZA) en el tratamiento de mantenimiento, el grupo de Guillevin et al. ha mostrado resultados concluyentes a favor de RTX en el estudio MAINRIT-SAN¹⁴ tanto en su primer análisis a los 28 meses como en la extensión de seguimiento a 60 meses. De hecho, mantener RTX durante 18 meses después de tratamiento de inducción con ciclofosfamida y glucocorticoides se asoció a mayor supervivencia global comparado con AZA. Si bien, en este estudio, la dosis de AZA no se mantuvo estable a lo largo del seguimiento (se reducía de 2 mg/kg peso y día a 1 mg/kg de peso y día) lo cual podría haber influido en la magnitud del resultado final a favor de RTX.

Por otra parte, Puechal et al.¹⁵, han publicado un interesante estudio observacional tras 10 años de seguimiento sin encontrar diferencias significativas entre el mantenimiento con metotrexato o con AZA en cuanto a tasa de recidivas, seguridad o discontinuación del tratamiento.

Es interesante destacar que el análisis de estos dos trabajos coincide en señalar que es la positividad para PR3 y no el diagnóstico clínico de GP el factor asociado de forma independiente con la mayor frecuencia de recaídas.

Las recomendaciones EULAR recientemente revisadas en 2016¹⁶, equiparan RTX a ciclofosfamida como tratamiento de inducción de remisión y remarcan específicamente la necesidad de mantener el tratamiento de mantenimiento (bien sea RTX, AZA o metotrexato) durante al menos 2 años.

Dada la eficacia de RTX, se han empleado en pequeños ensayos de prueba de concepto otras moléculas dirigidas frente a célula B. Ofatumumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido frente a un epítipo extracelular distinto del CD 20 se ha mostrado útil consiguiendo remisión clínica a los 3 meses y sin presencia de recidivas al mes 24, pudiendo constituir una alternativa emergente¹⁷.

El hecho de conocer cada vez mejor la fisiopatología de estas vasculitis conlleva el desarrollo de terapias novedosas como las dirigidas frente al complemento. En modelos animales, el bloqueo bimodal de C5a y de su receptor en el neutrófilo se ha mostrado como factor protector frente al desarrollo de glomerulonefritis ANCA¹⁸. Un inhibidor del receptor de C5a (CCX168) ha completado recientemente un estudio fase II demostrando no inferioridad frente a prednisona en pacientes que habían recibido previamente inducción estándar con ciclofosfamida o RTX¹⁹.

En los últimos años, de la mano de la investigación en el asma bronquial se ha potenciado la búsqueda de nuevas vías en el tratamiento de la Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis. Mepolizumab es un antagonista IL-5 que ha mostrado esperanzadores resultados en estudios preliminares y está actualmente bajo investigación en pacientes con Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis refractaria²⁰.

VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA

El auge de la terapia antiviral frente a virus hepatotropos ha supuesto grandes avances en el tratamiento tanto de la periarteritis nodosa asociada a virus de la hepatitis B como de la vasculitis crioglobulinémica asociada a virus de la hepatitis C²¹⁻²³. El estudio VASCUVALDIC²⁴ es

el primer estudio abierto dirigido a evaluar la seguridad y eficacia de un régimen antiviral oral libre de interferón (sofosbuvir + ribavirina) en 24 pacientes con vasculitis crioglobulinémica. El 74% de los pacientes mostró respuesta virológica sostenida en las primeras 12 semanas. Aproximadamente el 30% de los pacientes incluidos recibió terapia inmunosupresora, incluyendo RTX. No se hallaron diferencias entre los pacientes que recibieron terapia inmunosupresora y los que no la recibieron. Es importante recalcar que en este estudio RTX no pareció disminuir la actividad antiviral de sofosbuvir y ribavirina.

A pesar del éxito de la terapia antiviral, es necesario no obviar el tratamiento inmunosupresor dada la evidencia a favor de la necesidad del mismo una vez desencadenada la vasculitis. RTX ha demostrado en pequeñas series de enfermos eficacia en la inducción a la remisión de estas vasculitis, así como mejoría de marcadores serológicos como el criocrito o los niveles de complemento. RTX también es capaz de restaurar la homeostasis de célula B, revertir el desajuste Th1-Th2 que se produce en estas vasculitis y conseguir cambiar el patrón de proliferación de célula B desde un patrón oligo-monoclonal a uno policlonal en las vasculitis crioglobulinémicas asociadas a VHC^{25,26}.

VASCULITIS DE GRANDES VASOS

Múltiples agentes microbianos han sido relacionados como posibles agentes desencadenantes de la arteritis de células gigantes (ACG). Últimamente, ha cobrado fuerza el posible papel del virus de la varicela zóster (VVZ) en la patogénesis de la ACG. Jones et al.²⁷ han demostrado recientemente la capacidad del virus para inhibir la expresión de señales pro-apoptóticas conllevando una disminución del aclaramiento del virus y persistencia de la inflamación en la pared vascular. Interesantemente, el VVZ ha sido por primera vez demostrado en la aorta de pacientes con aortitis²⁸.

En cuanto a la fisiopatología de la ACG, Samson et al.²⁹ han confirmado el papel de las células CD8+ en un estudio

prospectivo incluyendo 34 pacientes con ACG. La expresión de CXCR3 en las células CD8+ y sus ligandos CXCL9, CXCL10, CXCL11 se mostró superior en pacientes respecto a los controles y se asoció a infiltración inflamatoria en la pared vascular. Estas quimoquinas y moléculas de adhesión se han relacionado recientemente con el interferón-Gamma, es más, el bloqueo de Interferón-Gamma provoca descenso de las mismas³⁰.

Técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET) se han mostrado eficaces en el diagnóstico de vasculitis de gran vaso³¹. Actualmente, los esfuerzos se centran en identificar un sistema de gradación cuantitativa, el uso de nuevos radio-trazadores para PET y la aplicación de sistemas híbridos combinando PET con resonancia magnética nuclear. Se han realizado estudios dirigidos a identificar el valor de la intensidad y extensión de la captación inflamatoria en cuanto a posible factor pronóstico y a tratar de discernir entre inflamación activa y remisión^{32,33}. Si bien estos estudios aportan datos interesantes, por el momento hay escasa evidencia al respecto.

En cuanto al tratamiento, los glucocorticoides siguen siendo la base del mismo. Respecto a la ACG con afectación oftálmica dos estudios retrospectivos han demostrado que la utilización de aspirina a dosis bajas previene complicaciones isquémicas oculares y cerebrovasculares sin verse aumentado el riesgo de sangrado^{34,35}.

La inhibición de IL-6 en el tratamiento de la Arteritis de Takayasu y de aortitis aislada se ha mostrado en los últimos años como una alternativa eficaz y relativamente segura. Muchos han sido los trabajos mostrando la eficacia de tocilizumab (TCZ) en series de casos con reducido número de pacientes.

Recientemente han sido publicados los resultados de un ensayo clínico fase III llevado a cabo por el grupo GIAC-TA³⁶. TCZ, administrado de forma subcutánea, ha demostrado superioridad frente al tratamiento con glucocorticoides en 250 pacientes con diagnóstico de

ACG. Más del 50% de los pacientes tratados con TCZ presentó remisión sostenida a las 52 semanas con un considerable descenso de la dosis acumulada de corticosteroides empleados.

Estos resultados han traído consigo que TCZ recibiera en mayo de 2017 la aprobación para su uso en ACG por parte de la FDA y recientemente ha recibido también una opinión positiva por parte de la EMA como paso previo a su aprobación.

Por otra parte, el bloqueo de activación de linfocitos T mediante abatacept (ABA) no ha mostrado tan buenos resultados en la ACG ni tampoco en la enfermedad de Takayasu. En un estudio randomizado doble ciego incluyendo 34 pacientes con diagnóstico de Arteritis de Takayasu³⁷, la adición de ABA al tratamiento con glucocorticoides no mostró eficacia. En cuanto a pacientes con ACG, 49 fueron enrolados en otro ensayo clínico³⁸ mostrando cierta superioridad frente a glucocorticoides a las 12 semanas, si bien sus resultados han sido discutidos, en especial la pauta de descenso de tratamiento corticoideo, considerada por otros autores como demasiado acelerada en el grupo control, lo que podría sobreestimar las diferencias a favor de ABA.

Por tanto, parece que el bloqueo de IL-6 con TCZ constituye en la actualidad la baza de tratamiento en pacientes refractarios a tratamiento convencional.

En conclusión, podemos afirmar que se han producido importantes avances en los últimos tiempos en el campo de las vasculitis sistémicas, vislumbrándose un horizonte esperanzador en relación a la mejor caracterización de su fisiopatología y nuevas vías de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Merkel PA, Xie G, Monach PA, Ji X, Ciavatta DJ, Byun J, et al. Identification of functional and expression polymorphisms associated with risk for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;69:1054-66.
- 2.- Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, Schoones JW, Bruijn JA, Dekkers OM, et al. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1687-92.
- 3.- Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, Laudien M, Nölle B, Reinhold-Keller E, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) Is a clinically distinct subset of ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis of 315 patients from a German vasculitis referral center. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2953-63.
- 4.- Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, Seo P, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): distinct patient subsets. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2945-52.
- 5.- Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, Herrmann K, Nölle B, Both M, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:71-9.
- 6.- Yoshida M, Yamada M, Sudo Y, Kojima T, Tomiyasu T, Yoshikawa N, et al. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:624-9.
- 7.- Sha LL, Wang H, Wang C, Peng HY, Chen M, Zhao MH. Autophagy is induced by antineutrophil cytoplasmic Abs and promotes neutrophil extracellular traps formation. *Innate Immun.* 2016;22:658-65.
- 8.- Ma YH, Ma TT, Wang C, Wang H, Chang DY, Chen M, et al. High-mobility group box 1 potentiates antineutrophil cytoplasmic antibody-inducing neutrophil extracellular traps formation. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:2.
- 9.- Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1700-10.
- 10.- Unizony S, Villareal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75:1166-9.
- 11.- Simon A, Subra JF, Guilpain P, Jeannin P, Pignon P, Blanchard S, et al. Detection of anti-pentraxin-3 autoantibodies in ANCA-associated vasculitis. *PLoS One* 2016;11:e0147091.
- 12.- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-220.
- 13.- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-232.
- 14.- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-80.
- 15.- Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:690-701.
- 16.- 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.
- 17.- McAdoo SP, Bedi R, Tarzi R, Griffith M, Pusey CD, Cairns TD. Ofatumumab for B cell depletion therapy in ANCA-associated vasculitis: a single-centre case series. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1437-42.
- 18.- Koster MJ, Warrington KJ. Recent advances in understanding and treating vasculitis. *F1000Res* 2016; 5. pii: F1000 Faculty Rev-1436.
- 19.- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2756-2767.
- 20.- Pagnoux C, Groh M. Optimal therapy and prospects for new medicines in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:1059-67.
- 21.- Teng GG, Chatham WW. Vasculitis related to viral and other microbial agents. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29:226-43.
- 22.- Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Bombardieri S. How HCV has changed the approach to mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S115-23.
- 23.- Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, Pioltelli P, Sansonno D, Sollima S, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev.* 2011;10:444-54.
- 24.- Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCUVAL-DIC study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1777-82.
- 25.- Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, et al. Improved (4 plus 2) rituximab protocol for severe cases of mixed cryoglobulinemia: a 6-year observational Study. *Am J Nephrol.* 2016;43:251-60.
- 26.- Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Isola M, Soldano F, Falletti E, et al. Bone marrow B-cell clonal expansion in type II mixed cryoglobulinemia: association with nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1657-61.
- 27.- Jones D, Blackmon A, Neff CP, Palmer BE, Gilden D, Badani H, et al. Varicella-Zoster virus downregulates programmed death ligand 1 and major histocompatibility complex class I in human brain vascular adventitial fibroblasts, perineurial cells, and lung fibroblasts. *J Virol.* 2016;90:10527-34.
- 28.- Gilden D, White T, Boyer PJ, Galetta KM, Hedley-Whyte ET, Frank M, et al. Varicella Zoster Virus Infection in Granulomatous Arteritis of the Aorta. *J Infect Dis.* 2016;213:1866-71.
- 29.- Samson M, Ly KH, Tournier B, Janikas-hvili N, Trad M, Ciudad M, et al. Involvement and prognosis value of CD8(+) T cells in giant cell arteritis. *J Autoimmun.* 2016;72:73-83.

- 30.- Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, Terrades-García N, Alba MA, Prieto-González S, et al. Blocking interferon gamma reduces expression of chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 and decreases macrophage infiltration in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1177-86.
- 31.- Lariviere D, Benali K, Coustet B, Pasi N, Hyafil F, Klein I, et al. Positron emission tomography and computed tomography angiography for the diagnosis of giant cell arteritis: A real-life prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4146.
- 32.- Dellavedova L, Carletto M, Faggioli P, Sciascera A, Del Sole A, Mazzone A, et al. The prognostic value of baseline (18)F-FDG PET/CT in steroid-naive largevessel vasculitis: introduction of volumebased parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:340-8.
- 33.- Castellani M, Vadrucci M, Florimonte L, Caronni M, Benti R, Bonara P. 18F-FDG uptake in main arterial branches of patients with large vessel vasculitis: visual and semiquantitative analysis. *Ann Nucl Med.* 2016;30:409-20.
- 34.- Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Narvaez J, Muñoz-Cacho P. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2014;13:788-94.
- 35.- Souza AW, Okamoto KY, Abrantes F, Schau B, Bacchiega AB, Shinjo SK. Giant cell arteritis: a multicenter observational study in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68:317-22.
- 36.- Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Kleerman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377:317-28.
- 37.- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:846-53.
- 38.- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:837-45.