

VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA VINCULADAS A DROGAS

**Dras. Celina Lashak y María Bibiana Leroux.
Rosario, Argentina.**

Los ANCA son autoanticuerpos predominantemente de clase IgG, contra constituyentes citoplasmáticos de los neutrófilos y monocitos. La Granulomatosis de Wegener, la Poliangéitís microscópica, el Síndrome de Churg Strauss y la vasculitis limitada al riñón, son vasculitis asociadas a ANCA (VAA), que presentan histológicamente necrosis focales de vasos de pequeños tamaño.

Mediante inmunofluorescencia indirecta se pueden detectar dos patrones: el patrón citoplasmático o ANCA c y el patrón peri nuclear o ANCA p.

La mayoría de los ANCA c tienen como antígeno blanco a la Proteinasa 3 (PR3), que puede medirse mediante el método Elisa. En cuanto a los Anca p, el antígeno predominante es la mieloperoxidasa (MPO). También se reconoce un tercer patrón llamado ANCA atípico que no presenta reactividad frente a la Proteinasa 3 ni a la Mieloperoxidasa (1).

El reconocimiento de las vasculitis inducidas por drogas está basado en la relación temporal entre la evidencia clínica de la enfermedad y la administración de la droga implicada.

En la mayoría de las pacientes que presentan VAA inducidas por drogas, el anticuerpo presente es el anti MPO, aunque también se encuentran anticuerpos anti elastasa o lactoferrina y muy poco frecuentemente el ANCA PR3. Drogas inductoras en tabla n°1. (2).

TABLA N°1: DROGAS RELACIONADAS CON VAA

Propiltiouracilo	Metimazol
Carbimazol	Minociclina
Alopurinol	Sulfazalacina
Fenitoína	D penicilamina
Clozapina	Cocaína
Ciprofloxacina	

El propiltiouracilo -anti tiroideo- (PTU) es la droga que más señalada como inductor de ANCA MPO, alcanzando una prevalencia de 20 a 64% según las series. Sin embargo una pequeña proporción desarrolla vasculitis.

Si se compara la VAA con la inducida por antitiroideos:

- ◆ Los primeros signos suelen ser artralgias o mialgias tanto en VAA como en inducidas por antitiroideos
- ◆ Vasculitis cutánea es más frecuente en casos asociados a antitiroideos (63%) que VAA (25%)
- ◆ Vasculitis renal es menos frecuente en antitiroideos (19%) que VAA (75%)
- ◆ En ocasiones los cuadros relacionados antitiroideos semejan granulomatosis de Wegener o síndrome lupus-like.

La cocaína también induce una infrecuente pero extensiva complicación, donde se produce una lesión destructiva de las estructuras osteocartilaginosas de la región medio facial por aspiración de esta droga, similares a la granulomatosis de Wegener. La mayoría de estos pacientes presentan ANCA positivo, predominando el Anca P y siendo el autoantígeno blanco principal, el Leucocito Elastasa Humano (3).

La combinación de la presencia de ANCA MPO y anticuerpos anticardiolipinas Ig M son características de los síndromes vasculíticos asociados a drogas antitiroideas como PTU y metimazol. (4)

Yoshimura Noh y col. (5) realizaron un estudio recientemente acerca de las características clínicas de las vasculitis asociadas a ANCA MPO vinculadas a drogas antitiroideas como el propiltiouracilo y el metimazol con una cohorte de 92 pacientes.

En este estudio se hicieron las siguientes observaciones:

- ◆ El rango de tiempo entre comienzo de ingesta de la droga hasta el comienzo de los síntomas puede ser muy amplio, variando entre 2 meses a un año.
- ◆ La vasculitis aparece incluso a bajas dosis.
- ◆ Los títulos de ANCA MPO no se correlacionan con la severidad de la enfermedad, incluso pueden estar presentes aún cuando no se hallen presentes signos de vasculitis.
- ◆ La vasculitis mejora con la discontinuación de la droga.
- ◆ Los síntomas más frecuentes en este estudio fueron hematuria y proteinuria (38%), hemóptisis y disnea (19%), úlceras en piel, púrpura y rash (13,8%), artralgias (13,1%) y otros como uveítis, escleritis, mialgias, gastrointestinales y hemorragia cerebral

En un artículo muy reciente, Csernok y col describieron los últimos hallazgos en la patogénesis de las VAA vinculadas a drogas. Se han propuesto los siguientes mecanismos posibles de inducción de ANCA (3).

- ◆ Los metabolitos del Propiltiouracilo y otras drogas se convierten en citotóxicos en presencia de neutrófilos activados, se unen de forma covalente al MPO y se induce la producción de MPO ANCA.
- ◆ La sulfasalazina induce apoptosis neutrofílica que induciría la producción de anticuerpos a través de la presentación de ANCA contra antígenos blanco en la superficie de los cuerpos apoptóticos.
- ◆ La inmunidad innata que comprende mecanismos que no requieren el conocimiento específico del patógeno, tendría un rol en las respuestas inmunes mediadas por drogas, como lo demostró un estudio sobre modelo animal, donde el ADN expuesto durante la injuria celular hepática inducida por aminofeno, actúa como una señal de peligro, que activaría células de la inmunidad innata, vía toll like receptor 9 y Nalp3, desencadenando los procesos inflamatorios.

Puntos de interés:

- ⇒ ***Propiltiouracilo es la droga que más se ha vinculado con los ANCA***
- ⇒ ***Algunos medicamentos de amplio uso en dermatología se hallan implicados.***
- ⇒ ***Las manifestaciones cutáneas son frecuentes.***
- ⇒ ***En la mayoría de las pacientes que presentan VAA inducidas por drogas, el anticuerpo presente es el anti MPO.***
- ⇒ ***El tiempo de latencia relativo a al droga es variable.***

BIBLIOGRAFIA

1. Calvo Romero, JM; Romero Requena, J. Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA): correlaciones clínico-patológicas de una serie de 82 casos. An Med Interna 2002; 19: 7-10.
2. Diaz Perez, JL: Vasculitis cutáneas medicamentosas. Fernandez Herrera, JF; Requena Caballero, L. Erupciones Cutáneas medicamentosas. Ed. Buenos Aires: Ed tanto; año. pp. 191-196
3. Csernok, E; Lamprecht, P y Gross, W. Clinical and immunological features of drug-induced and infection-induced proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis. Current Opinion in Rheumatology 2010; 22: 43-48
4. Antonucci A; Bardazzi F.; Iozzo I; Patrizi A; Necrotizing vasculitis in a patient affected by autoimmune hyperthyroidism treated with propylthiouracil. Dermatologic Therapy, Vol. 23, 2010, S41-S43
5. Noh, JY; Yasuda, S. Clinical Characteristics of Myeloperoxidase Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Caused by Antithyroid Drugs. J Clin Endocrinol Metab, August 2009; 94: 2806-2811.