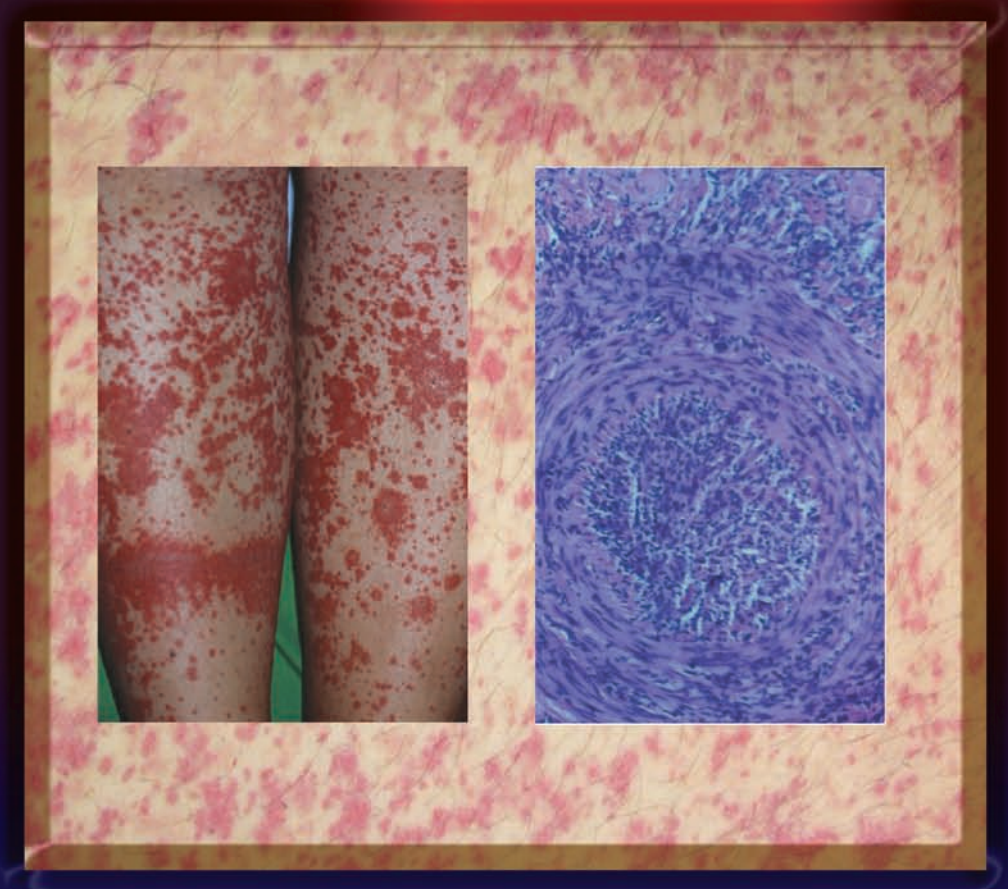
Vasculitis

Olga Lidia Vera Lastra
José Halabe Cherem



Editorial Alfil

VASCULITIS

www.medilibros.com

Vasculitis

Olga Lidia Vera Lastra

Médico especialista en Medicina Interna y Reumatología
Expresidenta del Colegio de Medicina Interna de México
*Fellow, American College of Physician*s
Profesora del Curso de Especialización en Medicina Interna
de la Universidad Nacional Autónoma de México
Investigadora del Instituto Mexicano del Seguro Social
Integrante del Sistema Nacional de Investigadores
Jefa del Departamento de la Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret",
Centro Médico Nacional "La Raza"

José Halabe Cherem

Médico especialista en Medicina Interna
Expresidente del Consejo Mexicano de Medicina Interna
Profesor de posgrado de Medicina Interna,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México
Miembro de la Academia Nacional de Medicina
y de la Academia Mexicana de Cirugía
Autor de 8 libros y 150 artículos médicos
Gobernador del *American College of Physicians,* Capítulo México
Presidente del Colegio de Medicina Interna de México

Editorial
Alfil

Vasculitis

Todos los derechos reservados por:
© 2006 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51-204, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e-mail: alfil@editalfil.com
www.editalfil.com

ISBN 968-7620-55-2

Primera edición, 2006

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Editor:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión técnica:
Dr. Sergio Herrero Herrera

Diseño de portada:
Arturo Delgado-Carlos Castell

Dibujos:
Alejandro Rentería

Impreso por:
Publidisa Mexicana, S. A. de C. V.
Calz. Chabacano 69, Col. Asturias.
06850 México, D. F.
Febrero de 2006

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Autores y colaboradores

AUTORES

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Médico cirujano egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Realizó la especialidad en Medicina Interna y Reumatología en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", del Instituto Mexicano del Seguro Social. Fue Presidenta del Colegio de Medicina Interna de México en el año 2003. Es profesora de la especialización de Medicina Interna de la Universidad Nacional Autónoma de México, Consejera Titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna y *Fellow, American College of Physicians.* En relación a sus actividades de investigación, ha desarrollado diversos proyectos que han terminado en publicaciones internacionales; sus áreas de interés son la vasculitis, la esclerosis sistémica y el lupus eritematoso sistémico, entre otras. Es Investigadora del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Sistema Nacional de Investigadores. Actualmente es Jefa del Servicio de Medicina Interna de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza".

Capítulos 1, 8, 22, 24, 34

Dr. José Halabe Cherem

Médico cirujano egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; realizó la especialidad de Medicina Interna en el Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. Fue Presidente del Colegio Mexicano de Medicina Interna y Jefe de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". Es miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía. Actualmente es profesor de la especialidad de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Es autor de 8 libros y 150 artículos médicos. Entre sus obras destacan *El internista, Valoración preoperatoria* y *Enfermedades sistémicas de etiología infecciosa*. Sus líneas de investigación son la valoración preoperatoria, la vacunación en adultos y otras áreas de la medicina interna. Es Gobernador del *American College of Physicians,* Capítulo México, y Presidente del Colegio de Medicina Interna de México.

Capítulos 1, 13

COLABORADORES

Dr. Carlos Abud Mendoza

Médico Internista y Reumatólogo, Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S. L. P., México. Profesor e Investigador de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S. L. P., México. Ex Presidente del Colegio Mexicano de Reumatología.

Capítulo 21

Dra. Magdalena Alcalá Márquez
Médico Reumatóloga, Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Dr. Antonio Fraga Mouret", México, D. F.
Capítulo 18

Dr. Jesús Alcántar Ramírez
Médico Internista, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México, D. F.
Capítulo 32

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra
Reumatólogo e Internista, Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, D. F.
Capítulo 7

Dra. Mary Carmen Amigo
Médico Internista y Reumatóloga, Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Profesora Adjunta de Reumatología, Universidad Nacional Autónoma de México. Ex Presidenta del Colegio Mexicano de Reumatología. Investigadora del SNI. Miembro de la Academia Nacional de Medicina.
Capítulo 31

Dr. Juan C. Amor Dorado
Médico Adjunto, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España.
Capítulo 11

Dr. Juan Manuel Anaya
Médico Reumatólogo e Internista. Investigador Titular, Unidad de Biología Celular e Inmunogenética, Corporación para Investigaciones Biológicas, y Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
Capítulo 30

Dra. Lilia Andrade Ortega
Médico Reumatóloga, Médico Adscrito. Servicio de Reumatología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D. F.
Capítulo 20

Dr. Francisco Aranda Verástegui
Médico Internista y Nefrólogo, Departamento de Nefrología y Trasplante, Hospital Central y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S. L. P., México.
Capítulo 21

Dr. C. Raúl Ariza Andraca
Médico Internista. Director de Investigación, Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México, D. F. Profesor de Posgrado de Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de México. Ex Presidente del Colegio de Medicina Interna de México.
Capítulo 32

Dr. Vicente Baca Ruiz
Médico Reumatólogo Pediatra. Jefe del Departamento de Reumatología e Inmunología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.
Capítulo 19

Dra. Leonor Adriana Barile Fabris
Médico Reumatóloga, Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, México, D. F. Vicepresidenta del Colegio Mexicano de Reumatología.
Capítulos 28, 32

Dra. María Magdalena Becerra Lomelí
Médico Anatomopatólogo. Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret"del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto. Mexicano del Seguro Social.
Capítulo 5

Dra. Luisa Beirana Palencia
Médico Cardióloga Pediatra, Adscrita al Departamento de Cardiología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.
Capítulo 19

Dr. Antonio Borjas Jaime
Médico Nefrólogo e Internista, Departamento de Nefrología y Trasplante, Hospital Central y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S. L. P., México.
Capítulo 21

Dra. Reyna Bustamante González
Médico Reumatóloga, Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS, México, D. F.
Capítulo 33

Dra. Ma. Consuelo Calleja
Médico Anatomopatólogo, Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Antonio Fraga Mouret", IMSS.
Capítulo 6

Dra. Liliana Candia
Médico Reumatólogo. *Postdoctoral Fellow* de Reumatología, *Louisiana State University School of Medicine,* New Orleans, LA, EUA.
Capítulo 29

Dra. Sandra Carrillo Vázquez
Médico Reumatóloga, Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México, D. F.
Capítulo 33

Dr. Ricard Cervera Segura
Médico Internista, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clinic, Barcelona, España.
Capítulo 30

Dr. Enrique Cuevas Orta
Médico Internista y Reumatólogo, Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S. L. P., México.
Capítulo 21

Dr. Gerard Espinosa
Médico Internista, Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Institut Clínic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clínic, Barcelona, Catalunya, España.
Capítulo 17

Dr. Luis R. Espinoza
Médico Reumatólogo. Profesor y Jefe de Reumatología, *Louisiana State University School of Medicine,* New Orleans, LA, EUA.
Capítulo 29

Dr. Luis Felipe Flores Suárez
Médico Internista y Reumatólogo, Adscrito al Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.
Capítulos 4, 15

Dr. Josep Font Franco
Médico Internista, Jefe de Servicio del Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Institut Clínic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clínic, Barcelona, Catalunya, España. Ex Presidente del Colegio Catalán de Medicina Interna.
Capítulos 17, 26

Dr. Antonio Fraga Mouret
Médico Internista y Reumatólogo. Jefe del Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS. México, D. F. Profesor de Posgrado de Reumatología, UNAM. Ex Presidente del Colegio Mexicano de Reumatología. Ex Presidente de la Academia Nacional de Medicina.
Capítulo 2

Dr. Dionisio Ángel Galarza Delgado
Médico Internista y Reumatólogo. Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario de Monterrey, Nuevo León. Profesor de Posgrado de Reumatología, Universidad Autónoma de Nuevo León. Ex Presidente del Colegio Mexicano de Medicina Interna de México.
Capítulo 16

Dr. Mario García Carrasco
Médico Reumatólogo. Profesor Titular de Reumatología, Facultad de Medicina, BUAP, Puebla, México. Servicio de Reumatología HGR 36, CMN del IMSS, Puebla, México.
Capítulo 30

Dra. Araceli García González
Médico Reumatóloga, Departamento de Medicina, *Baylor College of Medicine*, Houston, Texas, EUA.
Capítulo 3

Dr. Carlos García Porrúa
Médico Adjunto, Sección de Reumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España.
Capítulo 11

Dr. Miguel A. González Gay
Médico Adjunto, Sección de Reumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España.
Capítulo 11

Dr. Ramiro Hernández Vásquez
Médico Reumatólogo, Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS. México, D. F.
Capítulo 2

Dr. Felipe Iniestra Flores
Médico Internista, Alergólogo e Inmunólogo, Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México, D. F.
Capítulo 23

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Médico Reumatóloga. Jefa de Servicio de Reumatología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D. F.
Capítulo 20

Dr. Luis Javier Jara Quezada
Jefe de la División de Investigación, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza". Profesor de Posgrado de Reumatología, UNAM. Ex Presidente del Colegio Mexicano de Reumatología.
Capítulos 1, 14

Dr. Héctor Ricardo Lara Torres
Médico Anatomopatólogo. Hospital General de México OD y Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.
Capítulo 5

Dr. Alberto Lifshitz G.
Médico Internista. Director General de la Coordinación y Desarrollo de los Institutos Nacionales de Salud. Ex Presidente del Colegio de Medicina Interna de México.
Capítulo 34

Dr. Javier Márquez
Médico Reumatólogo. *Postdoctoral Fellow* de Reumatología, *Louisiana State University School of Medicine.* New Orleans, LA, EUA.
Capítulo 29

Dra. Gabriela Medina García
Médico Internista. Adscrita a la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México, D. F.
Capítulo 24

Dr. Francisco Medina Rodríguez
Médico Reumatólogo, Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI", México, D. F. Ex Presidente del Colegio Mexicano de Reumatología. Profesor del Curso Reumatología de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México.
Capítulo 25

Dr. Víctor Cristóbal Mendoza Vázquez
Médico Internista y Dermatólogo. Adscrito al Hospital Regional Nº 72, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.
Capítulo 9

Dr. Ricardo Moreno Valdés
Internista y Reumatólogo, Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S. L. P., México.
Capítulo 21

Dr. Rogelio Navarrete Castro
Médico Internista e Infectólogo. Adscrito al Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. México, D. F.
Capítulo 24

Dr. Haiko Nellen Hummel
Médico Internista. Jefe de Medicina Interna, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, México, D. F.
Capítulo 27

Dr. Juan E. Olvera Rabiela
Médico Anatomopatólogo. Hospital General de México, OD, y Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.
Capítulo 5

Dr. Manuel Pacheco Ruelas
Médico Internista. Director del Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México, D. F.
Capítulo 24

Dra. Carolina Pérez Jiménez
Médico Internista, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI", México, D. F.
Capítulo 13

Dr. Carlos Pineda Villaseñor
Reumatólogo e Internista, Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio

Chávez", México. Presidente del Colegio Mexicano de Reumatología.
Capítulo 7

Dr. Eduardo David Poletti Vázquez
Médico Internista y Dermatólogo. Profesor de Dermatología de la Universidad de Aguascalientes. Asesor del Hospital de Especialidades "Miguel Hidalgo", Aguascalientes, México.
Capítulo 10

Dr. Juan Carlos Ramírez Sánchez
Médico Reumatólogo, Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. México, D. F.
Capítulo 14

Dr. Manuel Ramos Casals
Médico Internista, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona, España.
Capítulo 26

Dr. Jesús M. Ramos Gordillo
Médico Internista y Nefrólogo, Departamento de Nefrología, Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Antonio Fraga Mouret", IMSS.
Capítulo 6

Dr. Pedro A. Reyes
Especialista en Reumatología e Inmunología Clínica. Director de Investigación, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, D. F.
Capítulo 12

Dr. Jorge Rojas Rodríguez
Médico Reumatólogo. Profesor Titular de Reumatología, Facultad de Medicina, BUAP, Puebla, México.
Capítulo 30

Dr. Andrés Jacobo Ruvalcaba
Médico Internista, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, México, D. F.
Capítulo 27

Dra. Eva Nina Santillán Guerrero
Médico Reumatóloga, Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, México, D. F.
Capítulo 28

Dra. Ma. Elena Soto L.
Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Investigador en Ciencias Médicas "C". Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". México, D. F.
Capítulo 12

Dra. María Suárez Almazor
Médico Reumatóloga y Epidemióloga. Profesora de Servicios en Salud, Inmunología, Alergia y Reumatología. Departamento de Medicina, *Baylor College of Medicine*, Houston, Texas, EUA.
Capítulo 3

Dra. Patricia Vega
Médico Reumatóloga. Médico Investigador, Unidad de Biología Celular e Inmunogenética, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.
Capítulo 30

Contenido

	Prólogo ..... *Efraín Díaz Jouanen*	**XIII**
	***In memorian*. Doctor Donato Alarcón Segovia** ..... *Luis Javier Jara Quezada, Olga Lidia Vera Lastra, José Halabe Cherem*	**XV**
Capítulo 1.	**Vasculitis sistémicas. Conceptos generales** ..... *Olga Lidia Vera Lastra, José Halabe Cherem, Luis Javier Jara Quezada*	**1**
Capítulo 2.	**Clasificación de las vasculitis** ..... *Antonio Fraga Mouret, Ramiro Hernández Vásquez*	**5**
Capítulo 3.	**Epidemiología de las vasculitis** ..... *Araceli García González, María Suárez Almazor*	**13**
Capítulo 4.	**Patogenia de las vasculitis primarias** ..... *Luis Felipe Flores Suárez*	**27**
Capítulo 5.	**Vasculitis del sistema nervioso central: aspectos anatomopatológicos** ..... *María Magdalena Becerra Lomelí, Héctor Ricardo Lara Torres, Juan E. Olvera Rabiela*	**35**
Capítulo 6.	**Aspectos histopatológicos de la vasculitis renal** ..... *Ma. Consuelo Calleja, Jesús M. Ramos Gordillo*	**47**
Capítulo 7.	**El papel de los estudios de imagen en las vasculitis sistémicas** ..... *Luis Manuel Amezcua Guerra, Carlos Pineda Villaseñor*	**67**
Capítulo 8.	**Abordaje diagnóstico de las vasculitis** ..... *Olga Lidia Vera Lastra*	**77**
Capítulo 9.	**Manifestaciones cutáneas de las vasculitis** ..... *Víctor Cristóbal Mendoza Vázquez*	**101**
Capítulo 10.	**Paniculitis y vasculitis** ..... *Eduardo David Poletti Vázquez*	**117**
Capítulo 11.	**Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática** ..... *Miguel A. González Gay, Carlos García Porrúa, Juan C. Amor Dorado*	**135**
Capítulo 12.	**Arteritis de Takayasu** ..... *Pedro A. Reyes, Ma. Elena Soto L.*	**149**
Capítulo 13.	**Poliarteritis nodosa** ..... *José Halabe Cherem, Carolina Pérez Jiménez*	**159**
Capítulo 14.	**Poliangeítis microscópica** ..... *Luis Javier Jara Quezada, Juan Carlos Ramírez Sánchez*	**169**

Capítulo 15. Granulomatosis de Wegener **179**
Luis Felipe Flores Suárez

Capítulo 16. Síndrome de Churg-Strauss **189**
Dionisio Ángel Galarza Delgado

Capítulo 17. Enfermedad de Behçet **201**
Gerard Espinosa, Josep Font Franco

Capítulo 18. Enfermedad de Buerger (tromboangeítis obliterante) **211**
Magdalena Alcalá Márquez

Capítulo 19. Enfermedad de Kawasaki **225**
Vicente Baca Ruiz, Luisa Beirana Palencia

Capítulo 20. Vasculitis primaria del sistema nervioso central **241**
Fedra Irazoque Palazuelos, Lilia Andrade Ortega

Capítulo 21. Púrpura de Henoch-Schönlein **251**
Carlos Abud Mendoza, Antonio Borjas Jaime, Francisco Aranda Verástegui, Enrique Cuevas Orta, Ricardo Moreno Valdés

Capítulo 22. Vasculitis y enfermedades del tejido conjuntivo **257**
Olga Lidia Vera Lastra

Capítulo 23. Vasculitis por medicamentos **273**
Felipe Iniestra Flores

Capítulo 24. Vasculitis e infecciones **299**
Rogelio Navarrete Castro, Gabriela Medina García, Manuel Pacheco Ruelas, Olga Lidia Vera Lastra

Capítulo 25. Vasculitis y virus **317**
Francisco Medina Rodríguez

Capítulo 26. Crioglobulinemia **327**
Manuel Ramos Casals, Josep Font Franco

Capítulo 27. Vasculitis asociada a neoplasia **343**
Haiko Nellen Hummel, Andrés Jacobo Ruvalcaba

Capítulo 28. Síndrome de vasculitis urticariana hipocomplementémica **347**
Leonor Adriana Barile Fabris, Eva Nina Santillán Guerrero

Capítulo 29. Policondritis recidivante **351**
Liliana Candia, Javier Márquez, Luis R. Espinoza

Capítulo 30. Síndrome de Cogan **359**
Mario García Carrasco, Patricia Vega, Jorge Rojas Rodríguez, Ricard Cervera Segura, Juan Manuel Anaya

Capítulo 31. Patología vascular en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos **367**
Mary Carmen Amigo

Capítulo 32. Seudovasculitis **375**
C. Raúl Ariza Andraca, Leonor Adriana Barile Fabris, Jesús Alcántar Ramírez

Capítulo 33. Vasculitis en niños **381**
Reyna Bustamante González, Sandra Carrillo Vázquez

Capítulo 34. Granulomatosis linfomatoide **395**
Olga Lidia Vera Lastra, Alberto Lifshitz G.

Índice alfabético **403**

Prólogo

Dr. Efraín Díaz Jouanen
Expresidente del Colegio Mexicano de Reumatología, A. C.

Hace poco más de 35 años confronté mi primera experiencia con el concepto de vasculitis. Reconozco y acepto mi más completa y absoluta ignorancia de lo que este término significaba.

De ahí surgió mi fascinación por lo que ahora podemos ser capaces de reconocer, identificar, diferenciar y tratar cuando estas manifestaciones clínicas ocurren en un importante grupo de pacientes que seguimos incluyendo como un conjunto de padecimientos cuyo denominador común es el daño vascular.

El concepto inicial de Kussmaul y Maier (1866) de relacionar la infestación por triquina con la poliarteritis nodosa quedó en el olvido por los mismos autores cuando, a poco menos de un año después de su descripción original, ellos mismos hicieron la descripción del padecimiento que ahora reconocemos como poliarteritis nodosa clásica, cuyos conceptos siguen siendo vigentes hasta el momento actual.

Sin embargo, tuvieron que transcurrir un poco más de 80 años para que la Dra. Peral M. Zeek, en 1952, intentara poner un orden con respecto a las similitudes y diferencias de los distintos padecimientos capaces de causar inflamación y daño agudo o crónico en el sistema vascular.

Es aquí cuando regreso al inicio de este prólogo. En ese momento de mi vida sabía poco o nada de Donato Alarcón Segovia; sin embargo, cuán grande fue mi sorpresa al revisar la literatura y saber que un mexicano, Donato, quien ya trabajaba en Nutrición, cuando estaba por terminar su residencia en reumatología en la Clínica Mayo, había intentado por vez primera clasificar las distintas formas de vasculitis en un artículo clásico publicado en *Mayo Clinic Proccedings* en 1964, mismo que, desafortunadamente, ha quedado en el olvido, ya que *Medline* y otros sistemas de consulta electrónicos tienen menos memoria que el ser humano.

No tengo la menor duda, y es más, me atrevo a incluir aquí a los autores de este texto, que Donato Alarcón Segovia fue un pionero e innovador en el mundo entero sobre distintos aspectos de las vasculitis, como son su clasificación, patogenia y entendimiento clínico terapéutico, conceptos que día con día tanto internistas como reumatólogos utilizan como fuente de información para el estudio de sus pacientes y representan un motivo de inspiración para el desarrollo de nuevos conocimientos sobre este apasionante tema de la medicina.

Durante los últimos 10 a 15 años hemos sido testigos del extraordinario desarrollo en el conocimiento del proceso inflamatorio vascular; de los diversos mecanismos de amplificación y perpetuación del mismo daño, así como de los elementos que, en un intento de restituir o reparar el proceso inicial, contribuyen a la irreversibilidad del mismo.

No cabe duda de que este siglo será testigo, a mediano plazo, de modificaciones importantes en nuestro entendimiento, conocimiento y tratamiento de estos síndromes o padecimientos, primordialmente a través del impulso generado por el desarrollo de la biología molecular y genómica.

Todos aquellos interesados en el conocimientos de las vasculitis, perivasculitis y/o vasculopatías encontrarán en esta obra los aspectos más interesantes, completos y actualizados sobre ellos.

Donato, de manera directa para quienes tuvimos el privilegio de estar a tu lado, aprendiendo día con día de tus experiencias e inquietudes, estimulados por tu cuestionamiento sobre la verdad del conocimiento, nos sentimos orgullosos de esta obra dedica a tu memoria. Todos

y cada uno de los hispanoparlantes que, independientemente de su origen y sitio de trabajo, contribuyen en el texto, son directa o indirectamente productos de tu ejemplo e influencia. Te nos fuiste en forma temprana e inoportuna, pero tus enseñanzas, inquietudes y cuestionamiento del conocimiento prevalecerán en quienes fuimos tus alumnos, maestros de nuestros alumnos y alumnos de nuestros alumnos.

In memorian
Doctor Donato Alarcón Segovia

Luis Javier Jara Quezada, Olga Lidia Vera Lastra, José Halabe Cherem

Esté libro, *Vasculitis,* está dedicado a la memoria de un gran médico, maestro de la reumatología mexicana e investigador notable, que en vida fue el doctor Donato Alarcón Segovia, cuya reciente muerte (21 de diciembre de 2004) llenó de congoja a discípulos, colaboradores y a quienes recibimos sus enseñanzas transmitidas con entusiasmo, dedicación y elevado sentido de la perfección. Fue notable su pasión por la reumatología, exhibida en cada una de sus publicaciones, conferencias y presentaciones en congresos nacionales e internacionales.

El doctor Alarcón Segovia dedicó su vida al estudio de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias, las cuales se convirtieron, para él, en un reto a vencer a través del método científico y sus aplicaciones, sin las cuales la ética y el humanismo que caracterizan al médico se quedan en un puñado de buenas intenciones y en una forma de amabilidad sincera, pero ineficaz. Para el doctor Alarcón Segovia la vasculitis fue uno de sus frentes cotidianos de batalla ante el paciente y ante sus alumnos.

En el prólogo del volumen *The necrotizing vasculitides* (*Clinics in Rheumatic Diseases* 1980;6:2), el doctor Alarcón Segovia escribió lo siguiente: *As I write this foreword a young woman in our hospital is dying with an unusual form of necrotizing vasculitis unresponsive to all forms of treatment...* (Mientras yo escribo este prólogo, una mujer joven se está muriendo en nuestro hospital con una forma inusual de vasculitis necrosante que no responde a ninguna forma de tratamiento...). Estas frases trascendentales reflejan, por un lado, la sensibilidad del doctor Alarcón Segovia frente a sus pacientes que están perdiendo la vida, y por otro el compromiso en el estudio de la enorme complejidad diagnóstica y terapéutica de los síndromes vasculíticos.

El doctor Alarcón Segovia, con su obra científica y con su capacidad docente y asistencial, llevó a la ciencia mexicana a elevados niveles de reconocimiento internacional y, por lo tanto, es y será ejemplo a seguir. Él nos enseñó que nuestro compromiso con la ciencia y con el proceso de aprendizaje que ésta exige a lo largo de toda la vida es lo que guía, engrandece y hace única a la profesión médica.

Con el dolor de su ausencia

Luis Javier Jara Quezada
Olga Lidia Vera Lastra
José Halabe Cherem

A Liz, Alberto, Isaac y Carlos

José Halabe Cherem

A mis padres,
Sr. Antonio Vera y Sra. Manuela Lastra,
y a la Sra. María de la Luz Vera,
con gran amor

Olga Lidia Vera Lastra

Capítulo 1

Vasculitis sistémicas. Conceptos generales

Olga Lidia Vera Lastra, José Halabe Cherem, Luis Javier Jara Quezada

Las vasculitis comprenden un grupo heterogéneo de entidades cuya etiología y manifestaciones clínicas son diversas. Se caracterizan por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos, lo cual compromete la función del órgano afectado.[1]

La clasificación de las vasculitis ha sido una tarea difícil y constituye un reto. El primer intento de clasificación fue realizado en 1952 por Zeek, quien propuso clasificarlas de acuerdo al tamaño de los vasos y por primera vez utilizó el término de vasculitis necrosante.[2] Otro intento de clasificación fue realizado por Donato Alarcón Segovia,[3] quien agrupó todas las vasculitis dentro de tres categorías, de acuerdo a la patogenia y al tamaño de los vasos:

1. Arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal y arteritis de Takayasu).
2. Grupo de las poliarteritis nodosas, que afectan las arterias de mediano calibre e incluyen la clásica poliarteritis nodosa (PAN), PAN localizada y enfermedad de Kawasaki.
3. Las vasculitis de pequeños vasos, que comprenden el resto de las vasculitis, como las vasculitis asociadas a enfermedades autoinmunes, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y la granulomatosis linfomatoide, ahora reconocida como un linfoma angiocéntrico de células T.

Posteriormente se han realizado otras clasificaciones, como la del Colegio Americano de Reumatología, en 1990,[4] que propuso criterios de clasificación para siete tipos de vasculitis sistémicas: la arteritis de Takayasu (AT), la arteritis de células gigantes (ACG), la granulomatosis de Wegener (GW), la poliarteritis nodosa (PAN), el síndrome de Churg-Strauss (CS), la vasculitis por hipersensibilidad y púrpura de Henoch-Schönlein (HS) y la más reciente, la del Consenso de Chapel Hill, en 1994, en la cual se define apropiadamente a las vasculitis y se separa a la poliangeítis microscópica (PAM) de la PAN y otras vasculitis.[5]

Aunque las causas de las vasculitis son desconocidas, estudios epidemiológicos han considerado que los factores geográficos, genéticos (HLA) y ambientales tienen un papel importante en la etiopatogenia de estas entidades.[6] Debido a su relativa rareza y complejidad, se han descrito pocos estudios epidemiológicos de las vasculitis.[6-8]

La patogénesis de las vasculitis es compleja, y están implícitos varios mecanismos, que incluyen:

1. La formación y depósito de complejos inmunes patogénicos en la pared de los vasos.
2. Autoanticuerpos como los anticuerpos anticitoplásmicos del neutrófilo (ANCA) y los anticuerpos anticélulas endoteliales.
3. Respuesta inmune celular y molecular que involucra citocinas y moléculas de adhesión celular.
4. Formación de granulomas.
5. Daño o función endotelial alterada debido a microorganismos infecciosos, tumores o toxinas.

Los complejos inmunes parecen iniciar la inflamación en la vasculitis leucocitoclástica relacionada con infecciones y medicamentos, en la púrpura de Henoch-Schönlein y en algunos casos de crioglobulinemia. Los ANCA probablemente tienen un papel patogénico importante en las vasculitis paucinmmunes, PAM y en otras vasculitis, como en la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss, entre otras.[9-11]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las manifestaciones clínicas de los síndromes vasculíticos son diversas, y dependen de la localización, del tamaño, del tipo y del número de vasos afectados. La vasculitis puede acompañarse de sintomatología general, como fiebre, astenia, pérdida de peso o la presencia de manifestaciones locales orgánicas, como afección cutánea, síntomas neurológicos, dolor abdominal, afección renal y afección pulmonar, entre otras. La piel y el tejido celular subcutáneo se afectan en forma frecuente en las vasculitis; las manifestaciones más características son la púrpura palpable y los nódulos, pero pueden observarse otras manifestaciones cutáneas, como las petequias, equimosis, máculas eritematosas, urticaria, *livedo reticularis*, necrosis, úlceras, vesículas, pústulas, ampollas, lesiones de tipo pioderma gangrenoso y otras. Estas lesiones dérmicas pueden ser la manifestación inicial de las vasculitis, y su reconocimiento es importante para el diagnóstico de las mismas. Las manifestaciones clínicas cutáneas de las vasculitis en piel orientan al diagnóstico, pero no son específicas de ninguna forma de vasculitis.[12]

El diagnóstico de las vasculitis constituye un verdadero reto aun para el clínico más experimentado. Los síndromes vasculíticos con frecuencia presentan síntomas inespecíficos o disfunción de algún órgano. El diagnóstico temprano y la extensión de la afección orgánica son importantes para el tratamiento de estos pacientes. La historia clínica completa y el examen físico de los pacientes son esenciales, y el diagnóstico de las vasculitis es fundamentalmente clínico; las pruebas de laboratorio son de gran utilidad, en especial los ANCA y los estudios de imagen. La histopatología es muy importante, ya que confirma el diagnóstico de las vasculitis y permite diferenciar la vasculitis verdadera de las seudovasculitis.[13]

Las pruebas de laboratorio pueden proporcionar suficiente información para el diagnóstico y el tratamiento de algunos de los síndromes vasculíticos más allá de la evaluación clínica; otros requerirán la realización de biopsia o angiografía u otros estudios de imagen. La biometría hemática con anemia normocítica normocrómica, la velocidad de eritrosedimentación globular aumentada, que en los adultos mayores puede orientar al diagnóstico de ACG, la trombocitosis, las alteraciones en el sedimento urinario con eritrocituria, cilindruria o proteinuria, con o sin elevación de la creatinina, orientan a una vasculitis con compromiso glomerular, como PAN, GW o la poliangeítis microscópica. La hipocomplementemia puede encontrarse presente en la crioglobulinemia y la vasculitis por hipersensibilidad. Las determinaciones de los ANCA que se encuentran dirigidos contra la enzima mieloperoxidasa del neutrófilo p-ANCA o contra la proteinasa-3 c-ANCA han sido de gran utilidad para el diagnóstico de algunas vasculitis, y se consideran como marcadores serológicos de las vasculitis asociadas a ANCA. Los c-ANCA son específicos para la GW. Los p-ANCA no son lo suficientemente específicos, pero, sumados a las manifestaciones clínicas, sí pueden orientar al diagnóstico de algunas vasculitis, como la PAM, el síndrome de CS, con menor frecuencia asociado a PAN y GW, además de que se pueden encontrar presentes en enfermedades del tejido conjuntivo, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, etc.[13-18]

Las radiografías del tórax son de utilidad, y se debe investigar la presencia de infiltrados o nódulos pulmonares u otras lesiones, como en casos de GW y síndrome CS; en casos de sinusitis, las radiografías o la TC de los senos paranasales también son de utilidad cuando se sospecha de GW y síndrome de CS; la resonancia magnética nuclear también es de gran utilidad para el diagnóstico de las vasculitis con afección sistémica.[13,19,20]

Los estudios de angiografía proveen información diagnóstica importante para algunas vasculitis, y el diagnóstico se basa en la identificación de anormalidades arteriales y su patrón de distribución. La angiografía es preferible a la biopsia cuando el riesgo de la biopsia es mayor que el de la angiografía. Cuando el sistema nervioso central o el intestino están involucrados, la angiografía es más segura que la biopsia. También cuando se sospecha de vasculitis que afectan a vasos de mediano y gran calibre, como la arteritis de Takayasu, en la que la aorta y sus ramas principales están afectadas y no son accesibles a la toma de biopsia; asimismo, los estudios de angiografía son de gran utilidad; en caso de sospecha de arteritis de la temporal con biopsia negativa, la realización de angiografía del arco aórtico puede ser positiva. La angiografía puede ser de utilidad en casos de PAN cuando no se puede realizar una biopsia de órganos internos.[21-23]

El diagnóstico definitivo de las vasculitis casi invariablemente requiere de la confirmación histológica. Aunque cada vasculitis presenta su propia característica histopatológica, su correcta interpretación depende del patólogo, la selección del tejido, el tamaño de la muestra, la etapa cronológica de la vasculitis y el empleo previo de medicamentos. Las biopsias pueden mostrar inflamación sin llegar a un diagnóstico específico; sin embargo, los hallazgos histológicos son útiles al sugerir un determinado tipo de vasculitis.[24] Las biopsias de piel y del nervio sural son los tejidos más accesibles, pero en ocasiones son necesarias las biopsias de riñón, pulmón e hígado si por clínica o por exámenes de laboratorio o imagen están afectados.[24,25]

En relación al tratamiento de las vasculitis, los esteroides constituyen el pilar fundamental, así como la administración conjunta de inmunosupresores en los casos de vasculitis sistémicas necrosantes. En vasculitis como la GW, el síndrome de CS, PAN, PAM y AT, los esteroides y la ciclofosfamida son los medicamentos indicados. En casos de vasculitis por hipersensibilidad o HS, los esteroides pueden ser suficientes.

En casos de vasculitis secundarias, como las infecciosas, será necesario el tratamiento con antibióticos; en caso de vasculitis asociada a virus de la hepatitis C está indicado el interferón más ribavirina.

El tratamiento de elección en las vasculitis sistémicas, como la GW, los glucocorticoides mejoraron la sobreviva de los pacientes.[26] Posteriormente se demostró que los pacientes tratados sólo con esteroides tenían progresión de la enfermedad. La adición de la ciclofosfamida por vía oral a los glucocorticoides ha constituido uno de los avances más importantes en el tratamiento de algunas de las vasculitis, como la GW, la PAN, SCS y AT.[27-30]

Se han buscado alternativas para disminuir la toxicidad de la ciclofosfamida por vía oral, por lo que se han realizado estudios con ciclofosfamida (CFM) en pulsos mensuales para el tratamiento de algunas vasculitis, como en la GW y PAM, entre otras. Estos esquemas de CFM en pulsos mensuales han logrado tener una eficacia similar para alcanzar la remisión de la enfermedad; sin embargo, aunque disminuyen los efectos adversos, las recaídas son mayores.[28]

Entre otras opciones terapéuticas se ha estudiado el micofenolato de mofetilo, con adecuada respuesta terapéutica en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA.[30]

Actualmente se están estudiando nuevas alternativas terapéuticas, como la administración de terapia biológica con bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa como infliximab en pacientes con vasculitis asociada a ANCA,[31-33] así como en pacientes con enfermedad de Behçet.[32-35] Asimismo, se ha empleado el tratamiento con etanercept, pero se ha observado menor eficacia y un mayor número de recaídas.[36] Otras terapias que han mostrado efectividad en el tratamiento de las vasculitis son el empleo de la gammaglobulina intravenosa[37-39] y el uso de plasmaféresis.[40-41]

Los anticuerpos anti-CD20 (rituximab) se han empleado en el tratamiento de algunas vasculitis ANCA positivas y en algunos pacientes con GW con resultados adecuados.[42-44]

Los síndromes vasculíticos son complejos y ponen a prueba nuestra capacidad como internistas integradores o como especialistas en reumatología, dermatología, inmunología e infectología, entre otras.

REFERENCIAS

1. **Jennet JC, Falk RP:** Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.
2. **Zeek PM:** Periarteritis nodosa. A critical review. *Am J Clin Pathol* 1952;22:777-790.
3. **Alarcón-Segovia D:** Classification of the necrotizing vasculitides in man. *Clin Rheum Dis* 1980;6:223-231.
4. **Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS *et al.*:** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-1067.
5. **Jennete JC, Falk RP, Andrassy K, Bacon PA, Churg J *et al.*:** Nomenclature of systemics vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-192.
6. **González-Gay MA, García Porrúa C:** Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:729-749.
7. **González Gay MA, García Porrúa C:** Systemic vasculitis in the adults in Northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiological aspects. *Medicine (Baltimore)* 1999;78: 292-308.
8. **Watts RA, Lane SE, Bentham G *et al.*:** Epidemiology of systemic vasculitis-a ten year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:414-419.
9. **Ball GV, Bridges SL Jr:** Pathogenesis of vasculitis. En: Ball GV, Bridges L JR (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:34-52.
10. **Holland M, Hewins P, Goodall M, Adu D, Jeffens R *et al.*:** Antineutrophil cytoplasm antibody IgG subclass in Wegener's role for the IgG4 subclass. *Clin Exp Immunol* 2004; 138:183-192.
11. **Hollmen C, Christensson M, Pettersson E *et al.*:** Wegener's granulomatosis is associated with organ-specific antiendothelial cell antibodies. *Kidney Int* 2004;66:1049-1070.
12. **Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JC:** Cutaneous small-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:667.
13. **Cohen MD, Conn DL:** An approach to the adult with suspected vasculitis. In: Ball GV, Bridges SL Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:227-233.
14. **Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ:** The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:925-932.
15. **Guillevin L, Visser H, Noel LH:** Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic poliarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome: 62 patients. *J Rheumatol* 1993;20:1345-1349.
16. **Wiik AS:** Clinical use of serological tests for antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27: 799-813.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

17. **Merkel PA, Polisson RP, Chang Y:** Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med* 1997; 126:866-873.
18. **Costello F, Zimmerman MB, Podbasky PA, Hayreh SS:** Role of thrombocytosis in diagnosis of giant cell arteritis from non-arteritis anterior ischemic optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:245-257.
19. **Sabater EA, Stanson AW:** Cross-sectional imaging in vasculitis. In: Ball GV, Bridges SL Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:189-208.
20. **Bley TA, Weiben O, Uaith P, Schmidt D, Ghanem NA *et al.:*** Magnetic resonance image depicts mural inflammation of the temporal artery in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:1062-1063.
21. **Stanson AW:** Roentgenographic findings in major vasculitis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:293-308.
22. **Saddeknin S, Horeh L, Leonardo R, Kasthuri S:** Angiography and percutaneous interventions. In: Ball GV, Bridges SL Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:167-188.
23. **Mnif N, Chaker M, Oueslati S, Ellouze T, Tenzakhti F *et al.:*** Abdominal polyarteritis nodosa: angiographic features. *J Radiol* 2004;85:635-638.
24. **Lie JT:** Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:883-909.
25. **González Gay MA, García Porrúa C, Amor Dorado JC, Llorca J:** Fever in biopsy giant arteritis: clinical implications in a defined population. *Arthritis Rheum* 2004;15:652-655.
26. **Hollander D, Manning RT:** The use of alkylant agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1976;67:393-398.
27. **Fauci AS, Hayness BF, Katz P, Wolf SM:** Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Clinical review. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
28. **Hoffman GS, Kerr GS, Leavit RY, Hallahan CW, Levovics RS *et al.:*** Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498.
29. **Guillevin L, Cordier JF, Lhote FM, Cohen P, Jarrousse B *et al.;*** A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide *versus* steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187-2198.
30. **Vanoli M, Daine E, Salvarini C, Sabbadini MG, Rossi C *et al.:*** Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum* 2005;53:100-107.
31. **Nowack R, Gobel U, Llooker P, Hergesell O, Andrassy K *et al.:*** Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1965-1971.
32. **Booth A, Harper L, Hammad T, Baccon P, Griffith LJ et al.:** Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717-721.
33. **Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P *et al.:*** Efficacy on the anti-TNF alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitis: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1126-1132.
34. **Mang R, Ruzicka T, Stege H:** Therapy for severe necrotizing vasculitis with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2004;51: 321-322.
35. **Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR:** Successful treatment of long standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181-183.
36. **Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM *et al.:*** Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis; a six month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149-1154.
37. **Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ, Black CM, Lockwood CM:** Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1991;337;1137-1139.
38. **Richter C, Schnabel A, Csernok E, de Groot K *et al.:*** Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995;101:2-7.
39. **Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D *et al.:*** Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2002; 93:433-439.
40. **Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lookwood CM:** Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991;40:757-763.
41. **Gaskin G, Pusey CD:** Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Ther Apher* 2001;5:176-181.
42. **Elliott JD, Lookwood CM, Hale G, Waldmann H:** Semispecific immuno-absorption and monoclonal antibody therapy in ANCA positive vasculitis: experience in four cases. *Autoimmunity* 1998;28:163-171.
43. **Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC:** Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44: 3836-3840.
44. **Kallenbach M, Duan H, Ring T:** Rituximab induced remission in a patient with Wegener's granulomatosis. *Nephron Clin Prac* 2005;99:92-96.

Capítulo 2

Clasificación de las vasculitis

Antonio Fraga Mouret, Ramiro Hernández Vásquez

INTRODUCCIÓN

Una definición simple de vasculitis sería inflamación del sistema vascular. Sin embargo, habrá que ser más precisos en algunos aspectos. El sistema vascular está constituido por venas, arterias y capilares cuya función es conducir la sangre a todos los sistemas y órganos del cuerpo.

Recubriendo internamente a todo el sistema vascular se encuentra el aparato endotelial, que es el encargado de activar y regular en forma regional el sistema inmune y el proceso inflamatorio.

El aparato endotelial está constituido por una capa de células que recubre la pared interna de los vasos sanguíneos; estas células tienen distinta morfología, con reacciones específicas dependiendo de la región en la que se encuentren; por ejemplo, en algunos sitios del sistema linfático existen células endoteliales persistentemente activadas.

De acuerdo a ello, los procesos de inflamación son sutilmente diferentes obedeciendo al tipo de estímulo, intensidad, región y células endoteliales estimuladas. La consecuencia de este proceso es la infiltración de células inflamatorias dentro de la pared vascular en cualquier región del cuerpo, que, dependiendo de su intensidad, altera e incluso obstruye el flujo sanguíneo normal.

Así llegamos a la conclusión de que vasculitis es un proceso clínico patológico que se caracteriza por infiltrado inflamatorio en la pared vascular cuyas manifestaciones clínicas dependen de la intensidad del infiltrado, sus características, y sobre todo, del territorio vascular dañado.

EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Existen indicios de que las vasculitis necrosantes ya habían sido descritas desde antes del siglo XVIII, pero se considera a Kussmaul como el primer médico que las describió, en 1866. Los primeros intentos de clasificarlas surgieron en 1952 con el trabajo de la doctora Pearl Zeek,[1] quien, como vemos en el cuadro 2–1, las dividió en cinco tipos de lesiones básicas diferentes y las asoció con los trastornos clínicos, el calibre de los vasos afectados, sitios de predilección y distribución y otras lesiones frecuentemente asociadas.

En esta primera clasificación se observan condiciones clínicas superpuestas a las que conocemos hoy, pero también se evidencian grandes aciertos que han sustentado las clasificaciones actuales.

Desde entonces se han publicado varias decenas de clasificaciones con conceptos distintos y nomenclatura variada, que engloban en total a más de 100 padecimientos entre vasculitis primarias, secundarias y enfermedades asociadas a ellas.[2]

Las bases más usadas para la clasificación han sido el tamaño de los vasos afectados, el órgano dañado, la etiología, las bases patológicas, etiopatogénicas y recientemente la relación con algunos autoanticuerpos. Esta dificultad de lograr una clasificación completa de los síndromes vasculíticos tiene su origen en el desconocimiento claro de su etiología, lo variado de los mecanismos patológicos y la múltiple superposición que existe en las manifestaciones clínicas de cada uno de ellos.

Uno de los esfuerzos más importantes se llevó a cabo en 1990; lo coordinó el Colegio Americano de Reuma-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 2-1. Clasificación de las vasculitis necrosantes (según Pearl Zeek)

Tipo de lesión	Trastornos clínicos relacionados	Calibre de los vasos afectados
Vasculitis por hipersensibilidad	Hipersensibilidad del suero, sulfonamidas, fármacos, etc.	Arteriolas, vénulas, capilares y arterias pequeñas
Angeítis alérgica granulomatosa	Asma y otros estados alérgicos con brotes de fiebre y eosinofilia	Tal vez vasos de cualquier tamaño, en especial arterias y venas pequeñas
Arteritis	Fiebre reumática fulminante	Arterias pequeñas y en ocasiones venas
Poliarteritis nodosa	Polineuritis, fiebre y enfermedad sistémica múltiple. Por lo regular con hipertensión	Arterias musculares de tamaño pequeño cerca de los hilios viscerales, en músculo estriado y cerca de nervios periféricos
Arteritis del temporal	Dolor en los vasos afectados, malestar, fiebre, anorexia	Arteria temporal y otros vasos craneales

tología e incluyó 48 centros de EUA, Canadá y México; de aquí se derivaron criterios de clasificación de siete categorías diferentes de vasculitis: poliarteritis nodosa, granulomatosis alérgica, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis por hipersensibilidad, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu y granulomatosis de Wegener.[3,4] Con el objetivo de llegar a un consenso, en 1994 se reunió en Chappel Hill un grupo de expertos que emitieron una propuesta de clasificación de las vasculitis sistémicas con base en el tamaño de los vasos afectados, aunque, como se ve en el cuadro 2-2, el calibre de los vasos dañados por cada una de las vasculitis es variado y se superponen entre sí.

En este capítulo hemos utilizado estas bases para emitir una propuesta de clasificación de las vasculitis. Obviamos el concepto de generalizada, regional o localizada, por lo difícil que es determinar con precisión la extensión del daño en las etapas iniciales, además de que las vasculitis localizadas o regionales pueden rebasar en cualquier momento los mecanismos de control y transformarse en un proceso sistémico con daño a diversos órganos distantes entre sí (pulmón, riñón, piel, etc.).

Así, podemos clasificar a las vasculitis como primarias o secundarias de acuerdo a si se encuentra o no una causa desencadenante. Las vasculitis primarias las dividimos en aquéllas que afectan vasos de gran calibre, e incluimos a la arteritis de células gigantes o arteritis del temporal y la vasculitis (arteritis) de Takayasu. Entre las vasculitis que afectan a vasos de mediano calibre incluimos a la poliarteritis nodosa y a la enfermedad de Kawasaki.

Las vasculitis que afectan vasos de pequeño calibre son más complejas en sus manifestaciones clínicas y, por lo tanto, en su clasificación. Estas vasculitis las podemos subdividir en aquéllas que son mediadas por inmunocomplejos, entre las que se encuentran la angeítis leucocitoclástica cutánea (vasculitis por hipersensibilidad), la púrpura de Henoch-Schönlein, la vasculitis urticariana y la crioglobulinemia. La siguiente subclasificación corresponde a las vasculitis que están asociadas a la presencia de anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) y en donde destaca la granulomatosis de Wegener, por su estrecha relación con c-ANCA, así como la poliangeítis microscópica, el síndrome de Churg-Strauss y las vasculitis asociadas a ANCA inducidas por medicamentos. El último apartado es el de las vasculitis misceláneas que afectan a vasos de pequeño calibre, entre las que se cuentan la enfermedad de Beh-

Cuadro 2-2. Vasos dañados

Síndrome vasculítico	Aorta	Arterias grandes y medianas	Arterias pequeñas	Arteriolas	Capilares	Vénulas	Venas
Vasculitis leucocitoclástica cutánea					■	■	
Púrpura de Henoch-Schönlein				■	■	■	
Crioglobulinemia				■	■	■	
Poliangeítis microscópica			■	■	■	■	
Granulomatosis de Wegener			■	■	■	■	■
Síndrome de Churg-Strauss			■	■	■	■	■
Poliarteritis nodosa		■	■				
Enfermedad de Kawasaki		■	■				
Arteritis de células gigantes	■	■					
Arteritis de Takayasu	■	■					

çet, el eritema *elevatum diutinum*, el síndrome de Cogan y la vasculitis aislada del sistema nervioso central.

Las vasculitis secundarias se caracterizan por un proceso patológico subyacente capaz de generar inflamación por diversos procesos en la pared vascular, sin importar el mecanismo etiopatogénico. Aquí se encuentran las vasculitis secundarias a infecciones, ya sea por bacterias, por virus o por hongos, y aquéllas que son secundarias a neoplasias, tanto sólidas como del sistema hematolinfático. El siguiente apartado lo constituyen las vasculitis que son desencadenadas por el uso de drogas y, por último, se incluyen las vasculitis que tienen de fondo una enfermedad autoinmune, más frecuentemente la vasculitis relacionada con el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, etc. Esto se resume en el cuadro 2-3.

Esta amplia clasificación explica por sí sola lo difícil que es establecer la incidencia y prevalencia de las vasculitis, aunque se calcula que en los países occidentales la prevalencia de cualquier tipo de vasculitis en adultos es de 1 en 2 000, y su incidencia es de 1 por cada 7 000 adultos por año.[5] Se hablará por separado de la epidemiología de cada una de las vasculitis en los capítulos siguientes.

Cuadro 2-3. Vasculitis primarias

Que afectan vasos de gran calibre:	Arteritis de células gigantes (arteritis del temporal)
	Arteritis de Takayasu
Que afectan vasos de mediano calibre:	Poliarteritis nodosa
	Enfermedad de Kawasaki
Que afectan vasos de pequeño calibre:	Mediadas por inmunocomplejos:
	Angeítis leucocitoclástica cutánea
	Púrpura de Henoch-Schönlein
	Vasculitis urticariana
	Crioglobulinemia
	Asociadas a la presidencia de ANCA:
	Granulomatosis de Wegener
	Poliangeítis microscópica
	Síndrome de Churg-Strauss
	Vasculitis asociadas a ANCA inducida por drogas
	Vasculitis misceláneas:
	Enfermedad de Behçet
	Eritema *elevatum diutinum*
	Síndrome de Cogan
	Vasculitis aislada del sistema nervioso central
Vasculitis secundarias	
Vasculitis secundarias a infecciones por:	Bacterias
	Virus
	Hongos
Vasculitis secundarias a neoplasias:	Sólidas
	Del sistema hematolinfático
Vasculitis que tienen de fondo una enfermedad autoinmune:	Lupus eritematoso sistémico
	Artritis reumatoide
	Síndrome de Sjögren
	Otras
Vasculitis secundarias al uso de drogas.	Con o sin p-ANCAs

ETIOPATOGENIA

Los mecanismos patogénicos de los síndromes por vasculitis son muy variados, debido a la gran cantidad de posibles circunstancias disparadoras[6] en un terreno fértil para desarrollar inflamación vascular y otras tantas alteraciones que la puedan mantener; por ello es difícil establecer una base genética para estos problemas como grupo. Los procesos infecciosos se han relacionado con respuestas anómalas del sistema inmune, y entre ellas las infecciones virales son las que más se han estudiado como factores etiopatogénicos. Existe una gran relación entre la infección por el virus de la hepatitis B y la presencia de poliarteritis nodosa con vasculitis cutánea[7] y por virus de la hepatitis C en aquellos pacientes que desarrollan crioglobulinemia;[8] además, desde la década de 1980 se ha reconocido a la infección por VIH como desencadenante de vasculitis; en este tipo de pacientes incluso se han encontrados cuadros de vasculitis cerebral, del tracto gastrointestinal y cutánea relacionada a superinfección por citomegalovirus.[9] Aunque no tan comunes, las infecciones bacterianas, incluida la endocarditis, son capaces de desencadenar vasculitis cutánea.

No está claro cuáles son las alteraciones patológicas por las cuales las infecciones desencadenan inflamación vascular, pero se han propuesto cuatro mecanismos:[10]

1. Daño endotelial directo por el agente infeccioso.
2. Lesión por radicales libres y enzimas celulares.
3. Respuesta inmune a variación inmunogénica de las células endoteliales.
4. Secundaria a depósito de complejos inmunes.

Las neoplasias también están asociadas a vasculitis y en ellas también se relacionan el depósito de complejos inmunes en la pared vascular, la presencia de gammaglobulinas monoclonales producidas por las células neoplásicas y la expresión de antígenos cancerosos en la membrana de las células endoteliales.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Más complejo ha sido determinar las causas de las vasculitis inducidas por drogas, pues estos cuadros se presentan en personas con antecedentes alérgicos de la misma manera que en personas sin evidencia de respuesta inmunológica alterada. En cuanto a las causas de las vasculitis secundarias a enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, comparten procesos similares a las producidas por las infecciones, además de la producción de autoanticuerpos tanto de estructuras vasculares como de las células endoteliales específicamente.[11]

El proceso inflamatorio en las vasculitis requiere de la activación de las células endoteliales e inflamatorias, la invasión de la pared vascular por las células inflamatorias y la destrucción de estos vasos y tejidos perivasculares. Estos pasos se pueden resumir entonces en:

1. Activación de células endoteliales.
2. Activación y extravasación de células inflamatorias.
3. Amplificación de la respuesta inflamatoria.
4. Destrucción tisular.

Activación de células endoteliales

En condiciones fisiológicas, la célula endotelial se encuentra inactiva, pues no expresa moléculas de adhesión en su superficie. Estas moléculas corresponden a cinco familias: selectinas, sialomucinas, integrinas, proteoglicanos y moléculas similares a inmunoglobulinas, y son expresadas por varios estímulos. Las citocinas tal vez sean las moléculas más conocidas con la capacidad de activar al endotelio, aunque su efecto puede ser muy variado, dependiendo del patrón de citocinas liberadas; por ejemplo, la IL-1 y el FNT-α provocan la expresión de VCAM, ICAM y E-selectina en forma generalizada, mientras que el interferón-γ es más selectivo para estimular la expresión de estas moléculas. Sin embargo, además de las citocinas, otras moléculas son capaces de activar a las células endoteliales, tales como los radicales de oxígeno, la presencia de complejos inmunes subendoteliales, el factor del complemento C5a, autoanticuerpos y otros estímulos mecánicos.[12]

Activación y extravasación de las células inflamatorias

Una vez expresadas las moléculas de adhesión en las células endoteliales, los neutrófilos están listos para actuar. Son variados los mecanismos que permiten el contacto entre éstos y aquéllas (aumento del calibre de los vasos, marginalización de los componentes celulares en el flujo sanguíneo, disminución de la velocidad de flujo sanguíneo, etc.), y no se conoce con precisión cómo afectan la fuerza de adhesión entre estas células. Sin embargo, el resultado es el mismo: el rodamiento y la activación leucocitaria.

Los neutrófilos activados expresan entonces la contraparte de las moléculas de adhesión de las células endoteliales y provocan la unión estrecha y la salida de éstos al espacio perivascular. Si bien no se conocen con exactitud todos los mecanismos y componentes involucrados en este paso, cobra gran importancia la unión entre las moléculas CD44 y los proteoglicanos, además de enzimas proteolíticas para la penetración de los leucocitos entre las uniones interendoteliales.

Los vasos de pequeño calibre son más susceptibles de reaccionar y activarse en las etapas iniciales de cualquier proceso inflamatorio, ya que permiten el contacto más estrecho entre las células endoteliales y los leucocitos y porque las vénulas poscapilares tienen un endotelio especializado que facilita la extravasación leucocitaria.[13]

Amplificación de la respuesta inflamatoria

Una vez desencadenada la cascada inflamatoria, puede seguir por dos caminos principales: su amplificación o su resolución.

Una vez activados, los neutrófilos inician la producción y secreción de citocinas, cuyo objetivo es la amplificación del proceso inflamatorio al activar más células endoteliales y reclutar aún más neutrófilos. Además, este proceso es capaz de promover el reclutamiento y activación de células mononucleares del torrente sanguíneo, macrófagos tisulares y linfocitos T en las vasculitis de tipo granulomatoso.

En este caso particular, el granuloma resultante dependerá del tipo de linfocitos T estimulados, pues aquéllos que estimulen linfocitos Th2 (productores de interleucina 4 y 5) promueven la formación de granulomas conformados por eosinófilos, mientras que los granulomas resultantes del estímulo de linfocitos Th1 (productores de interferón-γ) carecen de aquéllos. Como en todos los procesos, la inflamación tiene mecanismos de resolución y, dependiendo de los estímulos desencadenantes y perpetuadores, permiten la resolución o persistencia del proceso inflamatorio al alterar el delicado equilibrio entre ellos.

Destrucción tisular

El fin último de la inflamación es mantener los sistemas en homeostasis, y generalmente lo hace destruyendo agentes invasores o células en mal funcionamiento. Las vasculitis no son la excepción, y en ellas el delicado proceso que regula el restablecimiento de la homeostasis es superado, provocando destrucción tisular en mayor o menor grado.

La presencia de neutrófilos, macrófagos, mastocitos y linfocitos activados en la pared vascular y los tejidos periféricos culmina en la liberación de enzimas proteolíticas, radicales de oxígeno y demás moléculas que destruyen el vaso.

Los neutrófilos activos tienen gránulos unidos a su superficie que contienen enzimas catiónicas (proteinasa-3 y mieloperoxidasa, principalmente), y su función es la destrucción de paredes celulares, tanto bacterianas como de células tisulares. Los anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCAs) tienen afinidad contra estas proteínas.

No se ha determinado el papel principal de estos autoanticuerpos, puesto que hay datos que indican que son etiopatogénicos en algunas enfermedades, perpetuadores en otras y marcadores de gravedad en otras más,[14] aunque los resultados de los estudios han sido controvertidos. Los ANCAs se han relacionado con la activación de neutrófilos *in vitro* y la secreción de citocinas *in vivo.* Además, parece ser que son capaces de provocar la secreción de enzimas proteolíticas y radicales de oxígeno en los vasos infiltrados con neutrófilos. Todo esto hace difícil dilucidar el papel de estos autoanticuerpos.[15]

Como vemos, los mecanismos desencadenantes, promotores y de destrucción tisular en las vasculitis son muy delicados y pueden variar en cada uno de los pasos descritos, dando como resultado un amplio espectro en la fisiopatología, histología y cuadro clínico (cuadro 2-4).[16]

CUADRO CLÍNICO

La destrucción ocasionada por las células inflamatorias en la pared del vaso sanguíneo ocasiona formación de aneurismas, ruptura o hemorragia, que pueden llevar a la estenosis y oclusión del vaso, con la consecuente hipoxia, isquemia e infarto de los órganos dependientes de ese territorio vascular. Las manifestaciones clínicas específicas de los síndromes vasculíticos dependen de la intensidad inflamatoria desencadenada, el grado de obstrucción de las arterias afectadas y del territorio anatómico irrigado por los vasos dañados; además, en el caso de las vasculitis secundarias, la gravedad de la enfermedad principal puede ocasionar que las manifestaciones clínicas de la vasculitis sean ambiguas e incluso ocultarlas.

Ante este espectro de manifestaciones clínicas se debe identificar primero la presencia de vasculitis sistémica para después determinar el tipo de esta vasculitis; con base en estas manifestaciones clínicas y la sospecha del tipo de vasculitis, se debe corroborar su presencia histológicamente.

Podemos dividir las manifestaciones clínicas en dos apartados: aquéllas que son producto del proceso infla-

Cuadro 2-4. Citocinas y vasculitis

Citocina	Célula productora	Acción
Interferón-γ	Células T y asesinas naturales	Activación de macrófagos, antiviral
Interleucina 1	Neutrófilos, macrófagos, linfocitos, células endoteliales, fibroblastos, células del músculo liso	Coestimulante de linfocitos, activador de células endoteliales, incrementa la adhesión a las células endoteliales, aumenta la producción de reactantes de fase aguda
Interleucina 2	Linfocitos T	Diferenciación linfocitaria, aumenta la actividad de las células asesinas naturales
Interleucina 6	Linfocitos T, células endoteliales, macrófagos, fibroblastos	Activación de linfocitos, aumenta la producción de reactantes de fase aguda
Interleucina 8	Macrófagos, neutrófilos, células endoteliales, fibroblastos	Factor quimiotáxico de neutrófilos, aumenta la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales
Factor de necrosis tumoral α	Macrófagos, neutrófilos, células endoteliales, linfocitos	Central en la inflamación, al igual que la interleucina 1
Factor de crecimiento plaquetario	Plaquetas, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales	Proliferación de fibroblastos y músculo liso, quimiotáxico, promueve la degranulación de neutrófilos y macrófagos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

matorio sistémico en sí y aquéllas que dependen del territorio anatómico del vaso dañado.

Las manifestaciones por el proceso inflamatorio son inespecíficas y no definen el tipo de vasculitis ni la inflamación vascular. Los datos clínicos que hacen pensar en la presencia de vasculitis sistémica son los síntomas constitucionales, pues casi todos los pacientes los tienen al inicio del cuadro. Recordemos que en el proceso fisiopatológico de las vasculitis la activación de las células inflamatorias constituye uno de los primeros pasos y que éstas liberan IL-1 y FNT-α entre otras citosinas. Éstas se vierten al torrente sanguíneo y son la causa de fiebre persistente, disminución del peso corporal, fatiga y anorexia. Aunado a esto, el paciente refiere artralgias sin patrón específico y en algunas ocasiones se puede encontrar artritis de las articulaciones de pequeño tamaño.

La púrpura es un dato relacionado a vasculitis, y más aún si es del tipo palpable, que evidencia daño vascular más que problemas plaquetarios.

Datos clínicos más específicos son los relacionados a daño renal, principalmente glomerulonefritis con o sin hipertensión, y más si es rápidamente progresiva.

Otro dato cardinal es la neuropatía periférica,[17] que se presenta en 60% de los casos de vasculitis; generalmente es asimétrica y asincrónica con deficiencia sensorial y motora; puede presentarse como polineuritis y más específicamente como mononeuritis múltiple.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

La sospecha de vasculitis se basa en el cuadro clínico compatible con inflamación sistémica más deficiencia orgánica. El estudio que ayuda a determinar lo primero es la biometría hemática, que puede evidenciar anemia normocítica normocrómica, leucocitosis y trombocitosis leve.

Los estudios de laboratorio deben incluir también la valoración de los niveles de los reactantes de fase aguda. La velocidad de sedimentación globular se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes, y la proteína C reactiva puede encontrarse hasta cinco veces más de su valor normal. Si bien los niveles séricos de las fracciones del complemento C3 y C4 pueden encontrarse dentro de los límites fisiológicos, habitualmente se encuentran bajos.

En todos los pacientes, y aún más en aquéllos con manifestaciones renales, es de suma importancia la determinación de la función renal por medio de la determinación de la creatinina sérica, urea y nitrógeno ureico. Si en el examen general de orina hay evidencia de proteínas, leucocituria o eritrocituria, es necesario valorar el grado de daño glomerular por medio de la determinación de la depuración renal y la excreción de proteínas.

Los estudios inmunológicos, como los anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra ADN, etc., ayudan a determinar si es secundaria a enfermedad del tejido conectivo, principalmente lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, entre otras.

Es común que el factor reumatoide se encuentre elevado, y puede alcanzar títulos muy altos en las infecciones virales y en la crioglobulinemia.

Actualmente, los anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCAs) han tomado un aspecto primordial en el estudio de las vasculitis sistémicas, pues, si bien es cierto que los anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo de patrón citoplásmico son más sensibles y específicos en la granulomatosis de Wegener, un gran porcentaje de pacientes con vasculitis tienen ANCAs con patrón perinuclear (poliangeítis microscópica, poliarteritis nodosa, secundaria a infecciones y medicamentos, etc.).[18]

La realización del panel de hepatitis en pacientes con lesiones cutáneas o glomerulonefritis es indispensable para evaluar la presencia de virus C de la hepatitis en relación a crioglobulinemia o virus B de la hepatitis en la poliarteritis nodosa. También es útil realizar estudios inmunológicos para la detección del virus de la inmunodeficiencia humana, que es causa de glomerulonefritis y vasculitis cutánea.

Sin duda, a todos los pacientes con manifestaciones renales se les realizará estudio radiológico de tórax en busca de infiltrados o nódulos, que definiría el síndrome de riñón y pulmón, habitual en la granulomatosis de Wegener y la vasculitis de Churg-Strauss. Si hay evidencia de neuropatía periférica, el estudio adecuado es la velocidad de conducción nerviosa, que demostraría la presencia de polineuropatía o mononeuritis múltiple y ayuda a determinar la región anatómica de la que se tomará la biopsia de nervio para la demostración histológica.

Los estudios angiográficos contrastados son útiles en los casos en que no se pueda realizar la biopsia, y son un buen sustituto de ésta en algunas vasculitis, como la de Takayasu. Debe tenerse especial cuidado al decidir sobre la biopsia renal en pacientes con sospecha de poliarteritis nodosa, pues una característica clínica de ésta es la presencia en la región renal de aneurismas que complicarían este procedimiento. La elección del sitio de la biopsia debe realizarse con sustento clínico o paraclínico, ya que la utilidad de la biopsia "a ciegas" es muy li-

mitada y no aporta información adicional en más de 60% de las ocasiones.

Los datos histopatológicos que se buscan para determinar la presencia de vasculitis son infiltrado de células inflamatorias en la pared vascular, trombosis intravascular, necrosis hialina y la formación de granulomas. Toda pieza histopatológica tomada por la presencia de vasculitis debería tener además estudio de inmunofluorescencia directa para establecer o no la presencia de fibrinógeno, complemento o inmunoglobulinas, que ayudan a discernir entre los tipos de vasculitis. Como hemos descrito, las vasculitis en sí son un grupo heterogéneo de enfermedades en las que hay inflamación vascular y que, debido a la gran variedad de procesos involucrados en esta inflamación, el resultado clínico es igualmente diverso. Determinar el tipo de vasculitis en un paciente constituye un reto diagnóstico que requiere de sustento clínico y apoyo de estudios paraclínicos muy diversos.

REFERENCIAS

1. **Zeek PM:** Periarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol* 1952;22:777-790.
2. **Ramos NF:** Vasculitis. En: *Enfermedades reumáticas, criterios y diagnóstico.* McGraw-Hill Interamericana, 1999.
3. **Hunder GG, Arend WP, Bloch DA *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-1067.
4. **Bloch DA, Michael AB, Hunder GG *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: patients and methods. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1068-1073.
5. **González GM, García PC:** Epidemiology of the vasculitides. *Rheumatic Dis Clin North Am* 2001;27:729-749.
6. **Seller MC, Fauci AS:** Pathogenesis of vasculitis syndromes. *Med Clin North Am* 1997;81:221-242.
7. **Sergent JS, Lockshin MD, Christian CL *et al.:*** Vasculitis with hepatitis B antigenemia. *Medicine* 1976;55:1-18.
8. **Misiani R, Bellavita P, Fenili E *et al.:*** Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992;117:573-577.
9. **Goleen MP, Hammer SM, Wanke CA *et al.:*** Cytomegalovirus vasculitis. Case reports and review of the literature. *Medicine* 1994;73:246-255.
10. **Sundy JS, Haynes BF:** Pathogenic mechanisms of vessel damage in vasculitis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:861-881.
11. **Weyand CM, Goronzy JJ:** Multisystem interactions in the pathogenesis of vasculitis. *Curr Opin Rheum* 1997;9:3-11.
12. **Albeda SM, Wayne SC, Ward PA:** Adhesion molecules and inflammatory injury. *Fase B J* 1994;8:504-512.
13. **Göronzy JJ, Weyand CM:** Vasculitis. En: *Principles of molecular rheumatology.* Totowa, Human Press, 2000:385-399.
14. **Pettersson E, Heigl Z:** Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis. A longitudinal study. *Clin Nephrol* 1992;37:219-228.
15. **Hoffman GS, Specks U:** Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:1521-1537.
16. **Cic MC:** New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:1-11.
17. **Moore PM, Fauci AS:** Neurologic manifestations of systemic vasculitis: a retrospective and prospective study of the clinicopathologic features and responses to therapy in 25 patients. *Am J Med* 1981;71:517-524.
18. **Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ *et al.:*** The role of antineutrophilic cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:925.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 3

Epidemiología de las vasculitis

Araceli García González, María Suárez Almazor

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades de baja frecuencia que se caracterizan por la presencia de inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos con diversas manifestaciones clínicas y patológicas, lo que hace difícil su diagnóstico.[1] La etiología de estas condiciones es aún desconocida, pero, según algunos estudios epidemiológicos, diversos factores geográficos, ambientales y genéticos juegan un papel importante.[2] Su presentación clínica depende de la localización, el tipo y el tamaño de los vasos sanguíneos o arterias involucrados, así como de la severidad de la inflamación asociada. El descubrimiento de marcadores patogénicos, tales como los anticuerpos anticitoplasmáticos de los neutrófilos (ANCA), ha incrementado el conocimiento sobre las vasculitis.[2,3]

El desarrollo de criterios de clasificación de las vasculitis en 1990 por el Colegio Americano de Reumatología (ACR), y en 1994 por la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CCCH), ha permitido nuevos estudios de dichas enfermedades, con mejor estimación de su incidencia, prevalencia y distribución.[4-7] En los últimos años, varios estudios de excelente calidad metodológica han proporcionado mayor conocimiento, no solamente de la epidemiología de las vasculitis en general, sino también de sus diversas formas clínicas. En los últimos años se han publicado importantes estudios epidemiológicos basados en la distribución poblacional de las vasculitis en regiones geográficas delimitadas, principalmente en Europa y en EUA. Estos reportes han permitido el reconocimiento de diferencias regionales en la frecuencia y distribución de estas enfermedades, resaltando la importancia de factores genéticos y ambientales en su etiopatogenia. Se debe recordar, sin embargo, que en algunos casos la variación en reportes provenientes de distintas áreas geográficas es debida a las diferencias en nomenclatura y criterios diagnósticos a lo largo de los años.

La mayoría de los estudios epidemiológicos han evaluado vasculitis específicas (p. ej., arteritis de células gigantes), pero algunos han reportado la frecuencia y distribución geográfica de las vasculitis sistémicas en general. El primer reporte estimando la incidencia de vasculitis sistémicas fue en el decenio de 1970 en el Reino Unido, reportando una incidencia anual total de 10 casos por millón.[8] A partir de ese estudio, se ha observado un incremento progresivo en la frecuencia de vasculitis en las últimas décadas,[2] aunque no está claro si esto es debido a un aumento en la incidencia, mejores métodos diagnósticos o posiblemente una combinación de ambos factores.[2] En un excelente estudio epidemiológico de la región de Lugo, España (1988 a 1997), la incidencia anual de vasculitis primarias se reportó en 141.5 casos por millón de habitantes (IC 95% de 24.6 a 158.5) en la población adulta de más de 20 años de edad. Similar frecuencia ha sido observada en otros estudios para vasculitis primaria.[9,10] En el estudio de Lugo se reportó la vasculitis secundaria asociada a enfermedades reumáticas, infecciones bacterianas, tumores malignos o sarcoidosis, con una incidencia de 26.5 casos por millón (IC 95% de 19.1 a 121.0), siendo la artritis reumatoide la principal causa de dicha vasculitis.[1]

En las siguientes secciones hemos resumido los estudios epidemiológicos de las vasculitis siguiendo su clasificación diagnóstica.[4,6] Para algunas vasculitis existe gran variabilidad en las frecuencias reportadas en distintas publicaciones, y es importante recordar que, aunque las diferencias reportadas pueden estar asociadas a factores geográficos (ambientales o genéticos), en mu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

chos casos son debidas a variaciones en las metodologías de estudio empleadas, incluyendo el uso de criterios diagnósticos y de clasificación. También es importante recordar que algunos estudios reportan incidencia (**nuevos** casos por año) y otros, prevalencia (casos **existentes** en un momento determinado). En enfermedades crónicas, la prevalencia, obviamente, suele ser mayor que la incidencia.

VASCULITIS DE GRANDES VASOS

Arteritis de células gigantes

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis primaria más frecuente; se caracteriza por inflamación granulomatosa de la capa elástica interna en la bifurcación de la aorta, con frecuencia afecta ramas extracraneales de la arteria carótida y, característicamente, la arteria temporal. En 1890 se reportó el primer caso de ACG, que fue claramente descrito por Hutchinson, pero no fue sino hasta el decenio de 1980 que la describieron nuevamente Horton y col.[11]

Las mujeres son más susceptibles que los hombres, con una relación de 2:1. La edad es el factor de riesgo más importante, siendo la gran mayoría de los enfermos de edad avanzada. La incidencia se incrementa con la edad, y la enfermedad rara vez se presenta antes de los 50 años.[12]

La ACG se asocia con polimialgia reumática, por lo que las características epidemiológicas de ambos procesos frecuentemente son discutidas juntas.[13-16] La polimialgia reumática es mucho más frecuente que la ACG, y se observa en 40 a 60% de los pacientes con vasculitis clínica.[15] La prevalencia de ACG en pacientes con polimialgia reumática ha sido reportada con un rango de gran variabilidad, entre 0 y 80%. Esta variación es en parte debida a las distintas metodologías empleadas en la recolección de datos, incluyendo el uso de distintos criterios para el diagnóstico de ACG. Los estudios más definitivos, utilizando biopsia para el diagnóstico de vasculitis, han reportado una prevalencia de vasculitis de 16 a 21% en pacientes con polimialgia reumática.[15]

La ACG es considerada la vasculitis primaria más frecuente de los países occidentales. Tiene mayor prevalencia en personas de raza blanca, particularmente en las que tienen ascendencia escandinava, siendo rara en la población hispana (cuadro 3-1). Estudios epidemiológicos muestran una alta incidencia en Dinamarca, Suiza, Noruega, Finlandia, y Minnesota (región de EUA con importante inmigración escandinava), mientras que estudios en otros países de distinto origen étnico, como Italia, España e Israel, muestran incidencia más baja.[17]

En un estudio epidemiológico sobre la frecuencia y distribución de las enfermedades reumáticas en EUA, publicado en 1998, la prevalencia de ACG estimada a principios de 1992 fue de 2 000 casos por millón de habitantes.[18] Varios estudios estadounidenses han reportado también la incidencia anual de esta vasculitis. Un estudio poblacional en el condado de Olmsted, Minnesota, donde se observa una importante descendencia escandinava, reportó una incidencia anual aproximada de 180 casos por millón de habitantes, observándose un patrón cíclico con picos de incremento de incidencia cada siete años.[19] En Tennessee la incidencia anual fue menor, estimada en 15.8 por millón de habitantes, siendo siete veces más frecuente en individuos de raza blanca que en los de raza negra, y siete veces más frecuente en mujeres que en hombres.[20]

La incidencia en la población escandinava es de 150 a 350 casos por millón de habitantes mayores de 50 años de edad.[21] En Alemania, Reinhold-Keller no observó diferencias en la incidencia de población en el norte y el sur de Alemania; sin embargo, en un estudio previo, este autor reportó un riesgo de ACG 2.2 veces más alto en la población de áreas urbanas comparada con la población rural.[2,10,22] En el sur de Europa la frecuencia de ACG es menor. La prevalencia reportada en 1991 en Lugo, España, fue de 600 casos por millón de habitantes, con una incidencia anual de aproximadamente 11 casos por millón. En este estudio se observó un incremento en la incidencia de ACG en el periodo de 1981 a 1990, más marcado en mujeres, particularmente en pacientes con polimialgia reumática asociada.[1,2]

En Israel la frecuencia también parece ser menor que en el norte de Europa, con una incidencia de 102 por millón en población mayor de 50 años, 20 veces más que lo reportado con anterioridad en la población judía de este país (1960 a 1978).[23] También se han reportado cambios en la presentación clínica clásica de la vasculitis en Israel, dificultando esto su diagnóstico preciso.[24]

No se han publicado estudios epidemiológicos en Latinoamérica, pero, por los reportes de series de casos, pareciera que la ACG es poco frecuente en estos países.[11,19,20] La prevalencia de la ACG en Asia oriental también parece ser baja. En un estudio en Japón se reportó en el año 1997 una prevalencia de 14.7 por millón de habitantes en la población de más de 50 años.[25] Se desconoce la frecuencia de la ACG en África.[11]

A pesar de las diferencias reportadas a nivel mundial, se ha observado un incremento generalizado en la inci-

Cuadro 3-1. Incidencia de la arteritis de células gigantes

Autor	Lugar	Diseño*	Incidencia anual (por millón)	Incidencia por millón (95% IC) (población > 50 años)	
EUA				Mujeres	Hombres
Salvarani C, 1950-1991[19]	Olmsted, Minnesota	42 años.§,£ Retrospectivo	178	242 (195-289)	82 (48-116)
Smith, 1971-1980[20]	Tennessee	10 años	15.8	NR	NR
Europa					
Reinhold-Keller[10]	Alemania	2 años§,£			
1998			80	46 (32-59)	33 (23-42)
1999			50	36 (24-47)	18 (11-25)
Franzen, 1984-1988[32]	Finlandia	5 años.£ Retrospectivo	698	NR	NR
Rajala (1969-1989)[33]	Finlandia	20 años£			
1970-1979			45	NR	NR
1980-1989			92		
Salvarani, 1980-1988[34]	Italia (norte)	9 años	69	NR	NR
Países escandinavos					
Baldursson, 1984-1990[17]	Islandia	7 años.§,£ Retrospectivo	270	360 (290-440)	180 (128-245)
Elling, 1982-1994[29]	Dinamarca	12 años.£ Prospectivo	204	NR	NR
Petursdottir, 1976-1995[35]	Suecia	20 años.£ Retrospectivo	222	298	125
Haugeberg, 1992-1996[12]	Noruega	5 años.§,£ Prospectivo	328	420 (280–550)	200 (100–310)
Gran y Mykelbust, 1987-1994[36]	Noruega	8 años.§,£ Prospectivo	1 417	1 776	995
Mediterráneo					
González-Gay, 1981-1998[37]	España	18 años.§,£ Retrospectivo	102	96	110
González-Gay, 1988-1997[1]	España	10 años.§,£ Retrospectivo	111	102 (70-130)	120 (89-152)
Sonnenblick, 1980-1991[23]	Israel	12 años	102	NR	NR

* Duración de seguimiento y tipo de estudio (retrospectivo o prospectivo), si reportado.
§ Diagnóstico de ACG bajo los criterios del ACR (1990).
£ Diagnóstico de ACG con la realización de biopsia.
NR: no reportado.

dencia global de la ACG, y se cree que este cambio es debido en parte al incremento de la edad media de la población, así como al mejor diagnóstico por el uso de criterios de clasificación.[2,4,5]

Varios factores han sido postulados para explicar la variabilidad geográfica observada, incluyendo el posible papel de bajas temperaturas climáticas y latitudes altas y la prevalencia de distintos genes en las poblaciones estudiadas, específicamente el HLA-DRB1*0401.[1] La variación cíclica en la incidencia de ACG no ha sido aclarada, pero se cree que puede ser debida a factores cíclicos ambientales no determinados. Algunos autores postulan que la exposición a posibles agentes infecciosos de origen viral y el subsecuente desarrollo de anticuerpos en contra de dichos virus podrían explicar los picos de incidencia observados en algunos estudios.[26] Duhaut y col. reportaron en un estudio de casos y controles la presencia de hasta 43.3% de niveles altos de IgM contra el virus parainfluenza humano tipo I en pacientes con ACG con biopsia positiva de arteritis temporal, con un OR de 2.9 (IC 95% 1.8 a 4.6) en comparación con el grupo control ($p < 0.01$).[26] Recientemente, Gabriel y col. reportaron la asociación histológica de ACG y la presencia de parvovirus B19 en tejido de la arteria temporal, sugiriendo que este agente pudiera jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad.[27] Variaciones sincrónicas en la incidencia anual de ACG y polimialgia reumática con infecciones por *Mycoplasma pneumoniae,* parvovirus B19 y *Chlamydia pneumoniae* también han sido reportadas en otros estudios, sugiriendo que agentes infecciosos juegan un papel clave en esta vasculitis.[1,27-29]

La mortalidad en pacientes con ACG no parece ser mucho más elevada que en la población general, y las causas de muerte más frecuentes son cardiovasculares y cerebrovasculares.[30] En Lugo se reportó un riesgo estimado de muerte de 5.3% por año (el seguimiento fue de hasta nueve años después del diagnóstico), no significativamente diferente del grupo control (SMR = 0.80; 95% CI: 0.47 a 1.13). El mayor factor predictivo de mortalidad fue la presencia de comorbilidad antes del diagnóstico de ACG (RR = 6.7; 95% IC 1.5 a 30.5).[21,30] Uddhammar y col. reportaron mayor mortalidad en mujeres que en hombres, en asociación con niveles altos de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sedimentación globular y con mayor dosis de prednisolona al diagnóstico.[31]

Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu fue reportada por primera vez en 1830 por Yamamoto y posteriormente, en 1905, fue descrita con mayor detalle por Takayasu.[38] Es una vasculitis crónica granulomatosa que afecta a grandes vasos, como la aorta y sus ramas principales, las arterias pulmonares y las coronarias, comprometiendo el flujo de órganos mayores, como cerebro y riñón, y también las extremidades.

Predomina en mujeres con una relación de 8:1 comparadas con varones. Su inicio es frecuente en la adolescencia, con un pico de incidencia en la segunda y la tercera décadas de la vida.

Existen pocos estudios epidemiológicos de población con arteritis de Takayasu. La incidencia anual en poblaciones predominantemente caucásicas, como EUA y Europa, se estima en aproximadamente uno a tres casos por millón de habitantes. En EUA, la incidencia anual ha sido estimada en 2.6 casos por millón de habitantes.[39] En Suecia se reportó una prevalencia de 6.4 por millón de habitantes.[40] La mayoría de las publicaciones han reportado números de nuevos casos reportados en periodos de tiempo determinado, como se puede ver en el cuadro 3-2.

En Latinoamérica no hay cifras exactas de prevalencia o incidencia, pero hay algunos reportes del número de nuevos casos.[41-44] Por ejemplo, en México se han reportado de tres a cinco nuevos casos por año.[41] En general, la frecuencia parece ser baja, pero esto podría ser debido a problemas de reconocimiento diagnóstico y a la falta de estudios epidemiológicos poblacionales.

Esta vasculitis es más común en Asia oriental, siendo bien descrita en Japón, donde existe un registro de 5 000 pacientes. Koide reporta una incidencia anual de 150 nuevos casos por año para una población total de 125 millones de habitantes.[45] La incidencia en la India también parece ser más alta que en otras poblaciones no asiáticas.[46]

Algunos autores han descrito una asociación entre tuberculosis y arteritis de Takayasu. La sensibilidad a la tuberculina fue positiva en 81 a 100% de los pacientes reportados en seis estudios diferentes, y la prevalencia de tuberculosis activa se reportó con una frecuencia de 22 a 70%, siendo significativamente más frecuente en estos pacientes que en la población general.[47] En la India, los pacientes con arteritis de Takayasu tienen 47 veces más probabilidad de haber tenido tuberculosis activa en comparación con la población en general. En México es probable que este riesgo sea similar o incluso mayor. Lupi-Herrera y col. reportaron 107 pacientes con arteritis de Takayasu, de los cuales 15 habían tenido adenitis tuberculosa y 20 la presencia de alguna forma de tuberculosis extrapulmonar.[48]

Las diferencias observadas en las poblaciones estudiadas sugieren que procesos infecciosos, específicamente tuberculosis, participan en la patogénesis de la vasculitis de Takayasu. También es posible que el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) pudiera ejercer un papel primordial, ya que se ha observado una asociación entre los haplotipos HLA B*52, DRB1* 1502, DRB5*0102 y la presencia de Takayasu.[49]

El Comité de Investigación de Desórdenes del Sistema Vascular estima la tasa de sobrevida a 10 años en los últimos 25 años de 68% para 1972 y 83% para 1998.[21] El factor de riesgo más importante en el pronóstico es la presencia de hipertensión. La tasa de sobrevida a 10

Cuadro 3-2. Casos reportados de arteritis de Takayasu

Autor	País	Seguimiento	No. de casos (total)	Relación mujeres/hombres
Norteamérica				
Kerr GS[50]	EUA	1970-1990 (20 años)	60	29:1
Latinoamérica				
Dabague J[41]	México	1956-1991 (35 años)	237	6.9:1
Sato EI[42,43]	Brasil	1993-1998 (5 años)	73	5:1
Canas CA[44]	Colombia	1954-1990 (36 años)	35	2.9:1
Europa				
Waern AU[40]	Suecia	1969-1976 (7 años)	15	NR
Asia				
Koide K[45]	Japón	NR	2 148	8:1
Suwanwela N[51]	Tailandia	NR	63	2.1:1
Jain S[52]	India	(16 años)	106	1.6:1
Ureten K[53]	Turquía	1973-2003 (20 años)	45	8:1

NR: no reportado.

años en pacientes normotensos es 15%, mejor que en los que padecen hipertensión.[21]

VASCULITIS DE MEDIANOS Y PEQUEÑOS VASOS

La vasculitis de medianos y pequeños vasos incluye las siguientes enfermedades: la poliarteritis nodosa clásica (PAN), la poliangeítis microscópica (PAM), la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss (SCS). Estas vasculitis se caracterizan por la inflamación y necrosis de las paredes de los vasos sanguíneos, y se asocian con la presencia de ANCA. No tienen asociación clara con el complejo mayor de histocompatibilidad, lo que sugiere que pudieran ser importantes diversos factores ambientales.[1,54]

Estas vasculitis son consideradas entidades únicas porque, aunque comparten algunas características clínicas y patológicas similares y se asocian con la presencia de ANCA, presentan suficientes diferencias clínicas que permiten diferenciarlas. Las cuatro entidades afectan predominantemente a adultos de edad media y se caracterizan por cronicidad y recaídas.[55]

Los estudios epidemiológicos de estas vasculitis muestran cierta variabilidad geográfica; por ejemplo, la GW es más frecuente en países del norte y la PAM en países del sur.[55] Las variaciones étnicas y las diferencias ambientales entre zonas rurales y urbanas podrían jugar un papel importante en su patogenia.[55]

Pocos estudios han comparado las frecuencias relativas de entidades en este grupo de vasculitis en la misma población.

En un estudio realizado por las autoridades de salud de Norwich, Reino Unido, se reportó una incidencia anual de vasculitis de pequeños y medianos vasos de 19.8 casos por millón de adultos (IC 95% 15.8 a 24.6) y una prevalencia para el año 1997 de 144.5 por millón (IC 95% 110.4 a 185.3), con un predominio del sexo masculino con relación al femenino de 1.3:1.[56]

Mahr y col., en Francia, reportaron una prevalencia de vasculitis de vasos pequeños y medianos de 90.3 por millón en población adulta (IC 95% 74 a 106), presentando un riesgo relativo dos veces más frecuente en población europea que en el grupo de no europeos.[55]

En el cuadro 3-3 se presentan las diferentes incidencias de las vasculitis de medianos y pequeños vasos en distintas regiones geográficas.

Poliarteritis nodosa clásica

La poliarteritis nodosa clásica (PAN) es causada por la inflamación necrosante de arterias de mediano y peque-

Cuadro 3-3. Tasas de incidencia de vasculitis de vasos medianos y pequeños

País/lugar	Años de estudio	Vasculitis. Incidencia anual/millón			
		PAN	PAM	GW	SCS
EUA					
Olmsted, Minnesota	1951-1967[13]	7.0	NR	4.0	NR
	1976-1979[13]	9.0	NR	NR	4.0
Michigan	1957-1971[13]	2.0	NR	NR	NR
Alaska	1974-1985[61,67]	77.0	NR	NR	NR
Reino Unido					
Bath y Bristol	1972-1980[13]	4.6	NR	0.5	NR
Norwich	1988-1994[13]	2.4	3.6	8.5	2.4
	1988-1997[56]	8.0	8.0	9.7	2.7
	1988-1998[63]	9.7	8.4	10.6	3.1
Leicester	1980-1986[71]	NR	0.5	0.7	NR
	1987-1989[71]	NR	3.3	2.8	NR
Europa					
Heidelberg, Alemania	1984-1989[13]	NR	1.5	NR	NR
Lugo, España	1988-1997[13]	7.0	NR	4.8	1.1
	1988-1998[63]	6.2	11.6	4.9	0.9
Tromso, Noruega	1988-1998[62]	4.4	2.7	10.5	0.5
	1994-1998[70]	NR	NR	12.0	NR
Otros					
Kuwait	1993-1996[64]	16.0	24.0	NR	NR

PAN: poliarteritis nodosa; PAM: poliangeítis microscópica; GW: granulomatosis de Wegener; CSS: síndrome de Churg-Strauss; NR: no reportado.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ño calibre, típicamente sin glomerulonefritis.[57] La PAN afecta más a hombres que a mujeres, con una relación de 2:1, y se desarrolla típicamente entre la quinta y la sexta décadas de la vida.[1] Es rara en niños. No se ha encontrado predisposición genética asociada al complejo mayor de histocompatibilidad.[58] En general, es una enfermedad de baja frecuencia con una incidencia anual reportada de 2 a 10 casos por millón, pero que dentro del grupo de las vasculitis de mediano y pequeño calibre es la que se presenta más frecuentemente. Su asociación con el virus de la hepatitis B fue descrita originalmente en el decenio de 1970, y ha sido comprobada en múltiples estudios posteriores.[59,60]

En EUA se tienen algunos reportes de incidencia. En el periodo de 1976 a 1979, en el condado de Olmsted, Minnesota, fue de 9 casos por millón de habitantes.[13] En Alaska se reportó la incidencia más alta de EUA, de 77 casos por millón de habitantes, siendo todos los pacientes positivos para los antígenos de superficie de la hepatitis B.[61]

En Europa hay algunos estudios epidemiológicos en los que se observa una variabilidad en la incidencia dependiente en parte de los criterios diagnósticos utilizados (los criterios de ACR muestran mayor flexibilidad que los criterios de CCCH).

En el Reino Unido, por ejemplo, se reportó en Norwich (1988 a 1998) una incidencia de 9.7 casos por millón de habitantes usando los criterios de ACR, que disminuyó casi a 0 cuando se utilizaron los criterios de CCCH (IC 95% 0.0 a 0.8).[62]

En Lugo, España, se reportó una incidencia de aproximadamente 6 a 7 casos por millón de habitantes mayores de 20 años (IC 95% 3 a 11).[1,63] En Noruega (1988 a 1998) se reportó una incidencia anual más baja, de 4.4 casos por millón de habitantes, usando los criterios del ACR.[62] Con los criterios de CCCH, la incidencia disminuyó a 0.5 casos por millón de habitantes. En forma similar, en un estudio realizado en Francia se estimó una prevalencia de PAN de 33 casos por millón de habitantes con criterios ACR, que bajó a 2 a 9 casos por millón de acuerdo a los criterios del CCCH.[55] Estas diferencias demuestran la gran variabilidad en los criterios diagnósticos para este tipo de vasculitis.

En Medio Oriente, en Kuwait, se reportó una incidencia anual de 16 casos por millón de acuerdo a los criterios del CCCH.[64] No está clara la razón de esta mayor frecuencia en esta área, si es debida a diferencias en diagnóstico o tal vez a factores locales genéticos o ambientales.

La supervivencia a cinco años es alrededor de 13%. Las causas de muerte principales son infecciones pulmonares y septicemias (26%), complicaciones cardiovasculares (24%), afecciones gastrointestinales (16%), y compromiso renal (10%).[65,66]

Poliangeítis microscópica

La poliangeítis microscópica (PAM) se caracteriza por la presencia de vasculitis necrosante que involucra pequeños vasos: arteriolas, capilares y vénulas. Además, es común la presencia de glomerulonefritis, y frecuentemente se acompaña de capilaritis pulmonar.[58] La presencia de ANCA mieloperoxidasa en PAM se ha reportado en 40 a 80% de los casos; se reporta menos frecuentemente la presencia de ANCA-PR3.[58]

El promedio de edad de inicio de la enfermedad es alrededor de los 50 años, siendo más afectadas las mujeres, con una relación de 2:1 en comparación con los hombres.[58] Existen pocos estudios epidemiológicos de esta vasculitis.[55] La mayoría de los estudios se han realizado en Europa, y reportan una frecuencia algo menor a la observada para PAN. Publicaciones del Reino Unido, España, Alemania y la región escandinava han reportado prevalencias de 6 a 9 casos por millón de habitantes.[55,67] Watts y col. compararon la incidencia anual de esta vasculitis en dos regiones diferentes de Europa: Lugo, España, y Norwich, Reino Unido, encontrando una mayor frecuencia en Lugo y siendo más frecuente en hombres que en mujeres en ambas localidades.[56,63] En otra localidad del Reino Unido, Leicester, se reportó un incremento en la incidencia anual de PAM de 0.5 a 3.3 casos por millón de habitantes después de la introducción de los exámenes de ANCA.[59] En Tromso, Noruega, la incidencia anual fue similar, tal vez algo menor, 2.7 casos por millón de habitantes (IC 95% 1.3 a 4.8).[62]

No hay reportes epidemiológicos sobre la frecuencia de PAM en EUA.

En medio Oriente, en Kuwait, se reportó la incidencia anual más alta publicada, de 24 casos por millón de habitantes, desconociéndose si esta mayor frecuencia pudiera ser debida a factores genéticos, aunque el estudio se basó en pacientes de etnicidad heterogénea.[64]

La etiopatogenia de esta enfermedad es desconocida. No se ha demostrado asociación con antígenos de histocompatibilidad, por lo que se postula que factores ambientales aún no identificados pudieran ser importantes en el desarrollo de esta vasculitis.[58]

En un estudio retrospectivo, Guillevin y col. reportaron como principales factores de riesgo asociados con mortalidad la presencia de proteinuria (> 1 g/día) e insuficiencia renal (creatinina de > 1.36 mg/dL), presente en 70% de los pacientes.[68]

Granulomatosis de Wegener

Esta enfermedad es producida por inflamación granulomatosa que involucra al tracto respiratorio, con vasculitis necrosante de vasos de pequeño y mediano calibre, (arterias, arteriolas, vénulas y capilares) y glomerulonefritis necrosante.[57] Aunque se puede presentar a cualquier edad, existe un pico de mayor frecuencia alrededor de la cuarta década de la vida.[13] La mayoría de los estudios muestran un predominio de hombres, pero algunos, por ejemplo en España, reportan mayor frecuencia en mujeres.[1,67]

Esta vasculitis parece ser menos frecuente en EUA que en Europa, con una incidencia anual de 3 a 4 casos por millón de habitantes.[13,69] En 1996, el Centro Nacional de Estadísticas en Salud de EUA reportó una prevalencia de 26 casos por millón.[69] Europa tiene la prevalencia más alta reportada, de 40 a 60 casos por millón de habitantes.[67]

Estudios europeos recientes (Reino Unido, España y región escandinava) concluyen que la frecuencia de la enfermedad de Wegener en estos países está aumentando, y reportan incidencias anuales de aproximadamente 5 a 10 casos por millón de habitantes.[67] En Lugo, España, se reportó una incidencia anual de 4.8 por millón en población mayor de 20 años de edad.[1] En el norte de Noruega (1984 a 1988) se reportó una incidencia anual de 5.2 casos por millón (IC 95% 2.7a 9.0) y una prevalencia de 30.4 por millón (IC 95% 16.6 a 51.0). En el periodo de 1994 a 1998 se observó un incremento en la incidencia anual a 12 casos por millón de habitantes (IC 95% 8.0 a 17.3), y una prevalencia de 95 por millón [IC 95% 69.1-129.0].[70] Similar frecuencia se reportó en Tromso, Noruega.[62] En otras regiones europeas la frecuencia reportada ha sido algo menor. En Francia la prevalencia reportada es de 23.7 por millón de habitantes (IC 95% 16 a 31).[55] En Alemania se encontró una mayor frecuencia de enfermedad de Wegener en el norte del país comparado con el sur, con prevalencias de 51 y 42 casos por millón, respectivamente.[10]

En el Reino Unido, durante el decenio de 1970 se reportó la más baja incidencia anual en Europa, de 0.5 casos por millón de habitantes.[1] Sin embargo, estudios más recientes han demostrado un incremento en estas tasas. En Leicester se reportó un incremento progresivo de la incidencia, de 0.7 por millón de habitantes en el periodo 1980 a 1986, a 2.8 de 1987 a 1989.[71] Watts y col. (1988 a 1994) y Carruthers y col. (1988 a 1993) reportaron, en Norwich y Norfolk, respectivamente, incidencias anuales similares de 8.5 por millón de habitantes.[72,73] La prevalencia de la enfermedad de Wegener en Norwich se incrementó en un periodo de 10 años de 62.9 a 106.4 casos por millón de habitantes, siendo más frecuente en hombres.[63]

En general, la enfermedad de Wegener parece ser menos frecuente en el sur de Europa en comparación con el norte, sugiriendo diferencias genéticas o ambientales.[1] Se han observado también picos de incidencia en invierno. Un estudio reportó fluctuaciones en las incidencias asociadas a la presencia de ANCA, sugiriendo una posible relación con periodos de mayor infección viral.[70]

La mortalidad es cuatro veces más alta en pacientes con enfermedad de Wegener que en la población en general,[74] con mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, particularmente los que padecen hemorragia pulmonar o falla renal.[75] Un estudio reciente reportó una tasa de sobrevida a 10 años de 75%.[74]

Síndrome de Churg-Strauss

La enfermedad de Churg-Strauss es causada por una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos que involucra al tracto respiratorio, con vasculitis necrosante de vasos de pequeño y mediano calibre, asma y eosinofilia.[57] Los ANCA son detectados en 48 a 66% de los pacientes con Churg-Strauss.[58] Se ha reportado más frecuentemente entre la tercera y la quinta décadas de la vida, siendo un poco más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 1.3:1.

Hay pocos estudios poblacionales de incidencia de esta vasculitis. Además, la variación en los criterios diagnósticos utilizados para evaluación ha resultado en grandes diferencias en los reportes de incidencia, con un rango de 0 a 67 casos por millón de habitantes. Por muchos años se ha usado la clasificación diagnóstica "probable" para esta enfermedad.[21] En general, la incidencia media estimada es de 1 a 4 casos por millón de habitantes en la población general, con una prevalencia de 10 a 13 por millón.[13,55,67]

En EUA se cuenta con el reporte de Olmsted, Minnesota, con una incidencia anual de cuatro por millón de habitantes; esto se obtuvo basándose solamente en el diagnóstico clínico. Estudios en Europa (Reino Unido, España y la región escandinava) reportaron una incidencia de uno a cuatro por millón de habitantes.[1,56,62,63,67]

Se han descrito varios factores precipitantes, incluyendo alergenos, parásitos, infecciones, exposición a fármacos (agentes antagonistas de los leucotrienos), vacunas parenterales y regímenes de desensibilización.[58] Esta vasculitis ha sido reportada con mayor frecuencia en población asmática.[21] Wechsler y col. reportaron 8

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes con diagnóstico de asma, dependiente de corticosteroides, que habían recibido agentes antagonistas de los leucotrienos (zafirlukast) y que desarrollaron síndrome de Churg-Strauss al descontinuar el tratamiento con corticosteroides.[60]

La asociación con factores genéticos no es concluyente. Ha sido descrita una mayor frecuencia de HLA-DR2 y DR4DQ7 en pacientes con esta vasculitis, en comparación con la población general.[58]

La remisión clínica inicial se puede alcanzar en 50 a 70% de los pacientes, pero las cifras de mortalidad son significativamente mayores que en la población general.[66,76,77] La principal causa de muerte es la afectación cardiaca, incluyendo el infarto del miocardio y la insuficiencia cardiaca congestiva.[21] Ocurre alteración renal en 16 a 49% de los pacientes.[76]

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki es la causa más común de enfermedad cardiaca a nivel mundial en niños menores de cinco años de edad.[78] Es causada por la presencia de arteritis de vasos de mediano calibre, involucrando principalmente a las arterias coronarias, con riesgo potencial de formación de aneurismas. Se describió por primera vez en Japón en 1967. Afecta principalmente a niños menores de cinco años de edad, con un pico de incidencia antes de los dos años de edad.[78]

El sexo masculino es el más afectado, con una relación de 1.4:1 con respecto al sexo femenino.[78] El reporte de incidencia anual varía entre 34 y 1 000 casos por millón de habitantes, dependiendo de la región geográfica (cuadro 3-4).[79]

Estudios realizados en EUA han reportado tasas de incidencia anuales de 65 a 155 por millón de habitantes en niños menores de cinco años de edad, siendo más frecuente en hombres con respecto a mujeres (1.5:1).[78] En Ontario, Canadá, de 1989 a 1990 se reportó una incidencia anual de 113 casos por millón de habitantes en menores de cinco años de edad. Reportes posteriores en el mismo grupo etario en los periodos de 1990 a 1991 y 1995 a 1996 fueron de 146 y 147 casos por millón de habitantes, respectivamente, notándose un pequeño incremento en la incidencia.[78]

En Europa, las incidencias anuales reportadas han variado entre 10 y 30 casos por millón de habitantes, aproximadamente, en los distintos países donde se han efectuado los estudios.[13,80-82] En niños menores de cinco años las incidencias reportadas fueron mayores, 62 casos por millón de habitantes en Suecia y 55 casos por millón de habitantes en el Reino Unido.[81,83] En este último país se describieron variaciones en relación a los diferentes grupos étnicos estudiados. La mayor incidencia se encontró en la población asiática, 146 casos por millón de habitantes (IC 95% de 80 a 245), seguida por la población negra, 59 por millón (IC 95% de 7 a 212), y la incidencia más baja se observó en caucásicos, 46 por millón de habitantes (IC 95% de 33 a 63).

La mayor frecuencia de enfermedad de Kawasaki ha sido reportada en Japón, con una incidencia anual de 1 500 casos por millón de habitantes menores de cinco años de edad,[84] siendo 10 veces más frecuente que en EUA y 30 veces más que en el Reino Unido y Australia.[79] En Japón se ha observado un incremento progresivo de la incidencia de 50% en 11 años, de 1987 a 1998.[85]

La marcada variabilidad epidemiológica en estudios de distintas poblaciones étnicas sugiere una importante influencia de factores genéticos. Los inmigrantes japoneses tienen mayor riesgo de presentar vasculitis de Kawasaki que la población en general. En el Japón, hermanos de pacientes diagnosticados con Kawasaki tienen un

Cuadro 3-4. Incidencias mundiales de enfermedad de Kawasaki en niños

Autor	País	Años	Incidencia/millón
Han RK[78]	EUA	NR	65 a 155
Han RK[78]	Canadá	NR	113
	Ontario	1989-1991	146
		1995-1996	147
	Montreal	1990-1995	77
	Québec	1990-1995	75
Han RK[78]	Europa	NR	34
Dolezalova P[80]	República Checa	1997-1999	16
Schiller B[81]	Suecia	NR	29
Bulow SL[82]	Dinamarca	1981-1990	10
Gardner-Medwin[83]	Reino Unido	1996-1999	55
Dillon MJ[84]	Japón	NR	1 500

NR: no reportado.

riesgo ocho a nueve veces mayor de desarrollar esta enfermedad.[78,80]

La morbimortalidad en la enfermedad de Kawasaki es por complicaciones cardiovasculares.[13]

VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS

La vasculitis de pequeños vasos se caracteriza por afectación predominante de la piel, con hallazgos histopatológicos de vasculitis leucocitoclástica. En este grupo de vasculitis se incluyen la púrpura de Henoch-Shönlein, la vasculitis por hipersensibilidad y angeítis leucocitoclástica cutánea y la vasculitis secundaria a crioglobulinemia mixta esencial.[2]

Púrpura de Henoch-Schönlein

La primera descripción de este síndrome fue en 1837. La vasculitis se caracteriza por la afección de piel, articulaciones, tracto gastrointestinal y riñones, con una histopatología de vasculitis leucocitoplasmática de los vasos pequeños, con depósito de IgA en las paredes de vénulas, capilares y arteriolas.[86] El depósito de IgA en la capa mesangial es la causa principal de nefritis en algunos pacientes.[87] Es importante resaltar que en esta vasculitis las incidencias reportadas presentan gran variabilidad por las diferencias en diagnóstico según los criterios de clasificación de ACR o CCCH.[6,7] En los criterios de CCCH es necesario constatar la presencia de depósitos de IgA por biopsia, a diferencia de los criterios de ACR, que no requieren biopsia.[88]

La púrpura de Henoch-Schönlein es 10 veces más frecuente en la infancia que en los adultos.[86] Puede presentarse desde los seis meses de edad, y 75% de los casos ocurren en niños menores de ocho años. La frecuencia parece ser algo mayor en hombres que en mujeres (60 y 40%, respectivamente, 1.5:1).[13,87]

Pocos estudios comparan las diferencias clínicas y epidemiológicas de acuerdo a la edad de inicio.[89] La incidencia anual en adultos ha sido reportada en aproximadamente 13 a 14 casos por millón (cuadro 3-5).[87] Hay varios estudios europeos en niños y adultos. En Lugo, en 20 años (1980 a 1999), se reportó una incidencia anual media de 104.5 casos por millón de habitantes en menores de 14 años de edad, inicialmente con predominio de mujeres los primeros 10 años (1980 a 1999), seguido de predominio de hombres en la siguiente década (1990 a 1999).[90] La incidencia anual reportada para adultos en la misma área fue de 14 casos por millón.[1] En otros países europeos, como Noruega, la República Checa y el Reino Unido, la incidencia reportada en niños ha variado de 33 a 135 casos por millón.[80,91,92] Algunas diferencias pueden ser atribuibles al uso de criterios diagnósticos. Por ejemplo, en Norwich (1990 a 1994), se observó en adultos una incidencia de 13 por millón de habitantes, de acuerdo a los criterios del ACR, que bajó a 3.4 siguiendo los criterios CCCH.[88] En Norfolk, con estos criterios (1992 a 1997), la incidencia fue de 3.1 por millón.[93]

La etiología del síndrome de Henoch-Schönlein es desconocida, pero se cree que factores externos son el gatillo que desencadena la enfermedad. Estos factores putativos pudieran incluir infecciones (virus, bacterias, parásitos), fármacos, toxinas y neoplasias sistémicas.[58] Es importante mencionar que algunos estudios han demostrado predisposición genética. Se ha descrito la anormalidad del gen C4 del CMH en la región clase III en poblaciones caucásicas y japonesa, en pacientes con Henoch-Schönlein y nefritis.[58] Un estudio español describió también una asociación con CMH-DRB*01.[21]

El pronóstico de esta vasculitis es generalmente bueno, con una mortalidad de menos de 1%.[87,94] La enfermedad es más severa en adultos que en niños. La afección renal es la complicación más seria, y es más grave

Cuadro 3-5. Reporte de incidencia de púrpura de Henoch-Schönlein

País	Autor	Edad	Años	Incidencia/millón
España				
Lugo	Calviño[90]	< 14 años	1980-1989	84.9
Lugo	Calviño[90]	< 14 años	1990-1999	126.4
Lugo	González-Gay[1]	> 20 años	1988-1997	14.3
Reino Unido				
Norwich	Watts[88]	> 16 años	1990-1994	13.0
Norfolk	Lane SE[93]	> 15 años	1992-1997	3.1
República Checa	Dolezalova P[80]	< 14 años	1997-1999	101.0
		> 17 años		102.0

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en adultos. Varios estudios reportan la presencia de nefritis en 50 a 80% de los adultos y en 20 a 40% de los niños. Aproximadamente 10 a 20% de los adultos desarrollan insuficiencia renal, comparados con 1% de los niños.

Angeítis leucocitoclástica cutánea

Se caracteriza por la presencia de angeítis leucocitoclástica de vasos pequeños circunscrita a la piel, sin presencia de vasculitis sistémica o glomerulonefritis. Fue definida en 1994 por CCCH.[6] La clasificación anterior de la ACR utilizó el término "vasculitis por hipersensibilidad", pero estos criterios tuvieron una baja especificidad y sensibilidad, de 84 y 75%, respectivamente, por lo cual es preferida la definición de angeítis leucocitoclástica cutánea. Ocurre con más frecuencia en adultos.[95]

Hay pocos estudios epidemiológicos de esta vasculitis, por lo que se desconoce su incidencia real en distintas zonas geográficas.[88] De 1988 a 1997 se reportó en el norte de España una incidencia de vasculitis por hipersensibilidad en asociación a fármacos de 17 casos por millón de habitantes (IC95% de 11.5 a 23.4), con diagnóstico por biopsia positiva.[96] Un estudio realizado en Norfolk, Reino Unido, reportó una incidencia anual de angeítis leucocitoclástica cutánea de 15.4 casos por millón de habitantes usando los criterios de CCCH, con predominio de mujeres.[88] Usando los criterios del ACR la incidencia de vasculitis por hipersensibilidad fue algo mayor, 18 casos por millón de habitantes.

Aproximadamente 10% de las vasculitis de la piel son debidas a fármacos, ocurriendo usualmente 7 a 21 días después de la exposición. Distintos fármacos pueden causar estas lesiones, incluyendo las penicilinas, aminopenicilinas, sulfonamidas, quinolonas, hidantoínas y pirazolonas. La angeítis leucocitoclástica cutánea suele resolverse espontáneamente en semanas o meses. Aproximadamente 10% pueden recurrir con intervalos de meses o años.[57]

Algunos autores sugieren predisposición genética. En el norte de España se observaron diferencias genotípicas en HLA-DRB1 en pacientes con angeítis leucocitoclástica cutánea comparados con controles sanos.[58]

Vasculitis crioglobulinémica

La vasculitis crioglobulinémica se caracteriza por la presencia de depósitos inmunitarios de crioglobulinas en vasos sanguíneos pequeños (arteriolas, vénulas y capilares), crioglobulinas en el suero y frecuente afectación de la piel y el glomérulo.[57] Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, y la edad media de inicio es alrededor de los 50 años.[2,57]

La información epidemiológica sobre esta vasculitis es escasa. En Lugo, España, se reportó una incidencia anual de 4.8 casos por millón de habitantes, confirmada por biopsia.[13]

La vasculitis crioglobulinémica puede estar asociada a infección por virus de la hepatitis C. Algunos estudios han demostrado la presencia de factor genómico viral. La presencia del alelo HLA DRB1*11 se ha asociado al desarrollo de crioglobulinemia y vasculitis en pacientes con hepatitis C.[58]

Vasculitis secundarias

Las vasculitis secundarias son más comúnmente observadas en enfermedades del tejido conectivo, en particular artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Behçet, y también en asociación a infecciones, tumores sólidos y hematológicos.[2]

La incidencia media anual de vasculitis en artritis reumatoide en Norwich, en el Reino Unido, de 1988 a 1994, fue de 12.5 casos por millón de habitantes, más frecuente en hombres.

En Lugo, España, se reportó una incidencia de vasculitis reumatoide por biopsia de seis casos por millón; cuando el diagnóstico se realizó únicamente por la presencia de púrpura palpable, la incidencia aumentó a 12 casos por millón.[2] En pacientes con lupus eritematoso sistémico la incidencia en este estudio fue de cinco casos por millón de habitantes, cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres. En infecciones bacterianas severas se encontró vasculitis por biopsia en 1.5% de los casos, y en tumores sólidos y hematológicos, en 3% de los casos.[2]

REFERENCIAS

1. **González MA, García C:** Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 1999;78: 292-308.
2. **González Gay MA, García Porrúa C:** Systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:833-845.
3. **Langford CA:** Vasculitis: from pathophysiology to clinical applications. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:1-3.
4. **Hunder GG, Arend WP *et al.*:** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-1067.

5. **Rao JK, Allen NB, Pincus T:** Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129:345-352.
6. **Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J *et al.*:** Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-192.
7. **Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP *et al.*:** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum* 1990;33:1068-1073.
8. **Luqmani RA, Robinson H:** Introduction to, and classification of, the systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:187-202.
9. **Reinhold Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH *et al.*:** Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1396-1402.
10. **Reinhold Keller E, Herlyn K, Wagner Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH *et al.*:** No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German Vasculitis Register. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:540-549.
11. Proceedings of the 10th International Vasculitis and ANCA Workshop, April 25-28, 2002. Cleveland, Ohio, USA. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 2):SII1-196.
12. **Haugeberg G, Paulsen PQ, Bie RB:** Temporal arteritis in Vest Agder County in southern Norway: incidence and clinical findings. *J Rheumatol* 2000;27:2624-2627.
13. **González Gay MA, García Porrúa C:** Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:729- 749.
14. **Weyand CM, Goronzy JJ:** Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505-515.
15. **Cantini F, Niccoli L, Storri L, Nannini C, Olivieri I *et al.*:** Are polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis the same disease? *Semin Arthrit Rheum* 2004;33:294-301.
16. **Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG:** Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347:261-271.
17. **Baldursson O, Steinsson K, Bjornsson J, Lie JT:** Giant cell arteritis in Iceland. An epidemiologic and histopathologic analysis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1007-1012.
18. **Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT *et al.*:** Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-799.
19. **Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG:** The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med* 1995;123:192-194.
20. **Smith CA:** The epidemiology of giant cell arteritis. Report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. *Arthritis Rheum* 1983;26:1214-1219.
21. **Watts RA, Scott DG:** Epidemiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:11-16.
22. **Reinhold Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH *et al.*:** Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1396-1402.
23. **Sonnenblick M, Nesher G, Friedlander Y, Rubinow A:** Giant cell arteritis in Jerusalem: a 12-year epidemiological study. *Br J Rheumatol* 1994;33:938-941.
24. **Nesher G, Gur H, Ehrenfeld M, Rubinow A, Sonnenblick M:** The changing clinical presentation of temporal arteritis in Israel: a multicenter study. *Isr Med Assoc J* 1999;1:17-19.
25. **Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N *et al.*:** Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey. *Arthritis Rheum* 2003;49:594-598.
26. **Duhaut P, Pinede L, Molombe Rague S, Dumontet C, Ninet J *et al.*:** Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: are pregnancies a protective factor? A prospective, multicentre case-control study. GRACG (Groupe de Recherche sur l'Arterité à Cellules Géantes). *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:118-123.
27. **Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TF *et al.*:** The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1255-1258.
28. **Duhaut P, Bosshard S, Calvet A, Pinede L, Molombe Rague S *et al.*:** Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and viral hypotheses: a multicenter, prospective case-control study. Groupe de Recherche sur l'Arterité à Cellules Géantes. *J Rheumatol* 1999;26:361-369.
29. **Elling P, Olsson AT, Elling H:** Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Rheumatol* 1996; 23:112-119.
30. **González Gay MA, Blanco R, Abraira V, García Porrúa C, Ibanez D *et al.*:** Giant cell arteritis in Lugo, Spain, is associated with low long-term mortality. *J Rheumatol* 1997; 24:2171-2176.
31. **Uddhammar A, Eriksson AL, Nystrom L, Stenling R, Rantapaa Dahlqvist S:** Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden. *J Rheumatol* 2002;29:737-742.
32. **Franzen P, Sutinen S:** Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a region of Finland: an epidemiologic, clinical and pathologic study, 1984-1988. *J Rheumatol* 1992;19: 273-276.
33. **Rajala SA, Ahvenainen JE, Mattila KJ, Saarni MI:** Incidence and survival rate in cases of biopsy-proven temporal arteritis. *Scand J Rheumatol* 1993;22:289-291.
34. **Salvarani C, Macchioni P, Zizzi F, Mantovani W, Rossi F *et al.*:** Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. *Arthritis Rheum* 1991;34:351-356.
35. **Petursdottir V, Johansson H, Nordborg E, Nordborg C:** The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to cyclic fluctuations. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1208-1212.
36. **Gran JT, Myklebust G:** The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, south Norway: a prospective study 1987-94. *J Rheumatol* 1997;24:1739-1743.
37. **González Gay MA, García Porrúa C, Rivas MJ, Rodríguez Ledo P, Llorca J:** Epidemiology of biopsy proven giant

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cell arteritis in northwestern Spain: trend over an 18 year period. *Ann Rheum Dis* 2001;60:367-371.
38. **Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y:** Takayasu's arteritis. *Lancet* 2000;356:1023-1025.
39. **Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY *et al.:*** Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919- 929.
40. **Waern AU, Andersson P, Hemmingsson A:** Takayasu's arteritis: a hospital-region based study on occurrence, treatment and prognosis. *Angiology* 1983;34:311-320.
41. **Dabague J, Reyes PA:** Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol* 1996;54(Suppl):S103-S109.
42. **Sato EI, Lima DN, Espirito SB, Hata F:** Takayasu arteritis. Treatment and prognosis in a university center in Brazil. *Int J Cardiol* 2000;75(Suppl 1):S163-S166.
43. **Sato EI, Hatta FS, Levy Neto M, Fernandes S:** Demographic, clinical, and angiographic data of patients with Takayasu arteritis in Brazil. *Int J Cardiol* 1998;66(Suppl 1):S67-S70.
44. **Canas CA, Jiménez CA, Ramírez LA, Uribe O, Tobon I *et al.:*** Takayasu arteritis in Colombia. *Int J Cardiol* 1998;66 (Suppl 1):S73-S79.
45. **Koide K:** Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:48-54.
46. **Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM:** Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55:481-486.
47. **Pantell RH, Goodman BW Jr:** Takayasu's arteritis: the relationship with tuberculosis. *Pediatrics* 1981;67:84-88.
48. **Lupi Herrera E, Sánchez Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S *et al.:*** Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977;93:94-103.
49. **Salazar M, Varela A, Ramírez LA, Uribe O, Vásquez G *et al.:*** Association of HLA-DRB1*1602 and DRB1*1001 with Takayasu arteritis in Colombian mestizos as markers of Amerindian ancestry. *Int J Cardiol* 2000;75(Suppl 1):S113-S116.
50. **Kerr GS, Rofail M, Lewis JH, Kumar P, Seeff LB:** Prevalence of hepatitis C virus associated cryoglobulinemia at a veterans hospital. *J Rheumatol* 1997;24:2134-2138.
51. **Suwanwela N, Piyachon C:** Takayasu arteritis in Thailand: clinical and imaging features. *Int J Cardiol* 1996;54(Suppl): S117-S134.
52. **Jain S, Sharma N, Singh S, Bali HK, Kumar L *et al.:*** Takayasu arteritis in children and young Indians. *Int J Cardiol* 2000;75(Suppl 1):S153-S157.
53. **Ureten K, Ozturk MA, Onat AM, Ozturk MH, Ozbalkan Z *et al.:*** Takayasu's arteritis: results of a university hospital of 45 patients in Turkey. *Int J Cardiol* 2004;96:259-264.
54. **Andrassy K, Kuster S, Waldherr R, Ritz E:** Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 1991;59:206-212.
55. **Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S:** Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. A*rthritis Rheum* 2004;51:92-99.
56. **Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG:** Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:414-419.
57. **Jennette JC, Falk RJ:** Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.
58. **Fietta P:** Systemic vasculitides: immunogenetics and familial clustering. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:238-251.
59. **Watts RA, Jolliffe VA, Carruthers DM, Lockwood M, Scott DG:** Effect of classification on the incidence of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1208-1212.
60. **Watts RA, Scott DG, Lane SE:** Epidemiology of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 2): SII84-SII86.
61. **McMahon BJ, Heyward WL, Templin DW, Clement D, Lanier AP:** Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up. *Hepatology* 1989;9:97-101.
62. **Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H *et al.:*** Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1156-1157.
63. **Watts RA, González-Gay MA, Lane SE, García-Porrúa C, Bentham G *et al.:*** Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis* 2001;60:170-172.
64. **El-Reshaid K, Kapoor MM, el-Reshaid W, Madda JP, Varro J:** The spectrum of renal disease associated with microscopic polyangiitis and classic polyarteritis nodosa in Kuwait. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1874-1882.
65. **Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B *et al.:*** Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:17-28.
66. **Gayraud M, Guillevin L, Le TP, Cohen P, Lhote F *et al.:*** Long-term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:666-675.
67. **Scott DG, Watts RA:** Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis* 2000;59:161-163.
68. **Guillevin L, Durand Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F *et al.:*** Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42:421-430.
69. **Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P *et al.:*** The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996;39:87-92.
70. **Koldingsnes W, Nossent H:** Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2481-2487.
71. **Andrews M, Edmunds M, Campbell A, Walls J, Feehally J:** Systemic vasculitis in the 1980s. Is there an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis? *J R Coll Physicians Lond* 1990;24:284-288.
72. **Watts RA, Carruthers DM, Scott DG:** Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:28-34.
73. **Carruthers DM, Watts RA, Symmons DP, Scott DG:** Wegener's granulomatosis. Increased incidence or increased recognition? *Br J Rheumatol* 1996;35:142-145.
74. **Koldingsnes W, Nossent H:** Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:572-581.

75. **Savage CO, Harper L, Adu D:** Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997;349:553-558.
76. **Della RA, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D *et al.*:** Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1286-1294.
77. **Langford CA:** Treatment of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum* 2001;44:508-512.
78. **Han RK, Sinclair B, Newman A, Silverman ED, Taylor GW *et al.*:** Recognition and management of Kawasaki disease. *CMAJ* 2000;162:807-812.
79. **Maconochie IK:** Kawasaki disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2004;89:3-8.
80. **Dolezalova P, Telekesova P *et al.*:** Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol* 2004;31: 2295-2299.
81. **Schiller B, Fasth A, Bjorkhem G, Elinder G:** Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features. *Acta Paediatr* 1995;84:769-774.
82. **Bulow SL, Hansen US, Hansen D, Pedersen FK, Herlin T *et al.*:** Kawasaki disease. Incidence in Denmark during the period 1981-1990. *Ugeskr Laeger* 1994;156:4813-4816.
83. **Gardner Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR:** Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360:1197-1202.
84. **Dillon MJ, Ansell BM:** Vasculitis in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:1115-1136.
85. **Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Hirata S *et al.*:** Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;107:E33.
86. **Ameal Guirado AI, Montes SJ:** Henoch-Schönlein purpura in adults: a study of 9 cases. *Ann Med Interna* 2004;21: 79-80.
87. **Saulsbury FT:** Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 2):SII87-SII89.
88. **Watts RA, Jolliffe VA, Grattan CE, Elliott J *et al.*:** Cutaneous vasculitis in a defined population. Clinical and epidemiological associations. *J Rheumatol* 1998;25:920-924.
89. **García Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, González Gay MA:** Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:149-156.
90. **Calvin *et al.*:** Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:279-290.
91. **Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V:** Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol* 1998;17:364-368.
92. **Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B:** Long-term renal prognosis of Henoch-Schönlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr* 1988;147:113-115.
93. **Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA:** Primary renal vasculitis in Norfolk. Increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:23-27.
94. **García Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, González Gay MA:** Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:149-156.
95. **García Porrúa C, González Gay MA, López Lázaro L:** Drug associated cutaneous vasculitis in adults in northwestern Spain. *J Rheumatol* 1999;26:1942-1944.
96. **García Porrúa C, González Gay MA, López Lázaro L:** Drug associated cutaneous vasculitis in adults in northwestern Spain. *J Rheumatol* 1999;26:1942-1944.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 4

Patogenia de las vasculitis primarias

Luis Felipe Flores Suárez

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describirán en forma general los mecanismos patogénicos que operan en las vasculitis primarias. Si bien algunos de ellos son comunes a lo observado cuando existe vasculitis en padecimientos reumatológicos de otra índole (lupus eritematoso, artritis reumatoide), o bien de origen infeccioso o relacionado con neoplasias, el énfasis se da en el conocimiento en aquellas enfermedades no relacionadas con estas otras patologías.

Con fines de simplificación, se divide el capítulo considerando dos grupos: el de las vasculitis no asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y aquéllas asociadas, ya que los mecanismos patogénicos parecen involucrar diferentes actores.

PATOGENIA DE LAS VASCULITIS NO ASOCIADAS A ANCA

Este grupo de patologías comprende padecimientos en los que el daño puede ser escaso y limitado a sólo un órgano (por ejemplo, la piel) y que fundamentalmente se sitúa en vasos de pequeño calibre, y otros en donde los principales vasos afectados son aquéllos de gran calibre, cuya principal repercusión son las complicaciones isquémicas.

Dentro de estas últimas, los mecanismos más conocidos son los que ocurren en la arteritis temporal o de células gigantes. Estudios recientes han puesto de manifiesto que existe diferente participación de células de la misma estirpe, dependiendo de su localización en la pared de las arterias afectadas. En esta enfermedad el principal daño se da en la vecindad de la lámina elástica tanto interna como externa.[1] Esta última, que divide la adventicia de la media, se ve infiltrada por macrófagos y células T y parece ser el sitio en donde se dan los primeros cambios patogénicos de la enfermedad. Desde hace varias décadas se reconoce que las células T son principalmente linfocitos $CD4^+$ infiltrando la pared de la adventicia y en vecindad con células dendríticas.[2] Esta proximidad, y el hecho de que las células T infiltrando estas áreas son oligoclonales, apoya la noción de que algún antígeno, ya sea externo o presente en dicha localización del vaso, es presentado y selecciona la proliferación de linfocitos T.[3] Éstos, a su vez, secretan un producto fundamental en amplificar la respuesta inmune, el cual es interferón-gamma (IFN-γ). La presencia de esta citocina lleva a la activación de otros actores principales en esta localización: los macrófagos, e incluso se sabe que este producto es necesario en la formación de células gigantes, el hallazgo histopatológico característico en esta enfermedad.[4] En esta patología, los macrófagos tienen a su cargo la producción de dos citocinas fundamentales: interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). Es conocido que estas citocinas se encuentran elevadas en el plasma de pacientes con arteritis de células gigantes y que los niveles de ambas, especialmente de IL-6, disminuyen drásticamente cuando se ha iniciado terapia con esteroides.[5] Además, esta citocina es producida localmente por los macrófagos y puede promover la producción de reactantes de fase aguda. La IL-1, por otro lado, funciona como coestimulador de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

linfocitos T y favorece la actividad proinflamatoria, lo que explica su papel como pirógeno endógeno. Estos cambios a nivel de la adventicia conllevan la diferenciación de los macrófagos en subpoblaciones que tienen fenotipos diferentes. Se sabe ahora que estos macrófagos pueden emigrar a la capa media, en donde algunos continuarán siendo fundamentalmente secretores de citocinas, mientras que otros adquirirán la capacidad de sintetizar y liberar enzimas, fundamentalmente colagenasas y metaloproteinasas. Estas enzimas liberadas en este microambiente lesionan la pared y seguramente son responsables de los cambios histológicos consistentes en destrucción de la lámina elástica interna entre la capa media y la íntima, lo cual es una característica en este padecimiento, en la vecindad donde se asientan estos macrófagos e incluso células gigantes multinucleadas.[6]

Finalmente, el daño también se extiende a la íntima. Parte de ello puede estar promovido por respuestas que inicialmente buscan reparar el daño que ocurre en el resto de la pared arterial, pero que eventualmente, por mediación de los productos celulares antes descritos, resultan ser nocivos. Un ejemplo es la liberación de especies reactivas de oxígeno, o radicales libres. Por otro lado, se sabe que a nivel endotelial existe una mayor producción de óxido nítrico, el cual, si bien es polimorfo en su funcionamiento y en general se conoce que puede inducir vasodilatación, en esta instancia puede reaccionar con proteínas, modificando su estructura y creando compuestos dañinos para el endotelio. La hiperplasia de la íntima puede contribuir al daño isquémico. En este sentido existe una mayor producción de factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés). Este factor deriva de macrófagos $CD68^+$, así como de células gigantes, y da fuerza a que la interacción entre diferentes actores en localizaciones distintas dentro de la pared vascular es un proceso continuo en los segmentos afectados a nivel de la arteria temporal en los pacientes con esta patología. Un fenómeno adicional interesante consiste en la observación de neoangiogénesis en la media y la íntima. Entre los implicados en esto se encuentran la haptoglobina y los factores de crecimiento fibroblástico (FGF, por sus siglas en inglés) y de crecimiento vascular endotelial (FEGF). También la IL-6 parece ser un reciente implicado en este fenómeno. Todos estos factores son producidos por células gigantes y macrófagos localizados en la lámina elástica interna. En resumen, no sólo existe daño vascular mediante destrucción de varios componentes de la pared arterial, como puede ser de proteínas de la matriz, sino también aquellos mecanismos que intentan reparar el daño pueden contribuir a generar problemas mediante otras vías.[7,8]

En este sentido, lo que ocurre en la arteritis de células gigantes es un modelo de daño mediado por células T y macrófagos. En esta patología no se han identificado autoanticuerpos ni como marcadores de la enfermedad ni tampoco como mediadores de daño a los vasos afectados. Esta enfermedad puede servir como modelo para explicar lo que ocurre en enfermedades donde no existen estos marcadores ni hay correlación entre sus niveles y la expresión clínica de enfermedad.

Es interesante que esta vasculopatía autoinmunitaria primaria es similar en su localización y algunas manifestaciones a otra que ocurre con mayor frecuencia en nuestro medio, aunque afecta a pacientes más jóvenes. La arteritis de Takayasu afecta principalmente a la aorta y a vasos de gran calibre que se originan de ella. Los estudios histopatológicos en esta enfermedad son, sin embargo, limitados, ya que en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se retrasa varios años. En casos donde se ha efectuado estudio histopatológico en etapas iniciales es posible ver formación de granulomas y también destrucción de láminas elásticas, por lo cual puede ser similar a lo que se observa en la arteritis de células gigantes.[9] En todo caso, el tipo de vaso afectado y las lesiones observadas hacen pensar que pueden ocurrir mecanismos similares. A pesar de ello, es notorio que esta patología se presente en mujeres jóvenes, y la primera citada en pacientes mayores de 50 años. Esto hace pensar en otros potenciales mecanismos patogénicos, como puede ser la edad y fenómenos de inmunosenescencia. Una posibilidad radica en que una mayor reactividad contra autoantígenos pueda ocurrir a medida que pasa el tiempo, lo que habla de pérdida de tolerancia.[7]

Surge también la pregunta acerca de los potenciales antígenos que disparan todos estos mecanismos de autorreactividad de ciertas células, tanto a nivel de la circulación como, sobre todo, a nivel local. Al momento no se ha identificado ningún antígeno, ya sea propio o externo, que pueda ser responsable de despertar los mecanismos lesivos contra la pared vascular.

En el caso de otras vasculitis no asociadas a ANCA, otros mecanismos parecen operar para su desarrollo. La primera vasculitis reconocida fue la poliarteritis nodosa (PAN).[10] En esta patología, que afecta vasos de mediano calibre, los principales cambios histológicos se dan a nivel de la bifurcación, induciendo a pensar que, al menos de forma indirecta, estos sitios de turbulencia hemodinámica pueden ser sitios más susceptibles de lesión. En esta patología, sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en las dos citadas arriba, es más frecuente la presencia de aneurismas. Esto ocurre después de que la pared vascular se ha visto sumamente dañada y adelgazada por necrosis fibrinoide. En esta enfermedad no existe

formación de células gigantes, aunque hay infiltración linfocítica, así como neutrofílica, de grado variable. Un número importante de casos de PAN se han asociado a infección por virus de hepatitis B y C, particularmente el primero.[11] Aunque esta enfermedad parece ser prototípica de una vasculitis primaria donde se puede identificar un agente probablemente causal, no todos los casos de PAN tienen como acompañante a una infección. En los casos de PAN asociada con estas infecciones existe formación de complejos antígeno–anticuerpo, los cuales pueden depositarse en el endotelio y llevar a daño inicial a este nivel, contrastando con lo que mencionamos en las patologías previas, donde el daño parece iniciarse en capas más externas. En estos casos, la participación del sistema de complemento facilitando la liberación de citocinas proinflamatorias y la quimiotaxis de neutrófilos amplifica la lesión, además de que las células endoteliales, a su vez, reaccionan secretando moléculas de adhesión. Estos complejos inmunitarios pueden, a su vez, mediante la porción cristalizable (Fc) de los anticuerpos implicados, desencadenar mayor activación leucocitaria a través de señalización mediada por activación intracelular al existir la unión entre estas porciones Fc y sus receptores en la superficie de los leucocitos. Curiosamente, la activación de complemento no se refleja en esta patología con depleción de fracciones de complemento a nivel sérico. Estos mismos mecanismos pueden operar también para la otra vasculitis de mediano calibre, la enfermedad de Kawasaki, de la cual muchas características clínicas permiten suponer que tiene al menos una participación infecciosa en su desarrollo o génesis.[12] De forma interesante, también en esta patología existe una mayor concentración en la pared vascular de metaloproteinasas, si bien los primeros cambios histológicos se dan a nivel subendotelial, y posteriormente transmural, hasta llegar a la media y la adventicia, lo que parece opuesto en secuencia a lo que sucede en la arteritis de células gigantes. En este momento vale la pena mencionar que se han descrito anticuerpos contra células endoteliales (AECA, por sus siglas en inglés) en varios pacientes con esta enfermedad.[13] En teoría, estos autoanticuerpos, que también se han descrito en otras vasculitis, como la enfermedad de Wegener, pueden mediar lisis de células endoteliales a través de fijar complemento. Sin embargo, este hallazgo no es constante en todos los casos, y podría tratarse de un epifenómeno, más que de un mecanismo inicial de daño en ésta u otras patologías autoinmunitarias a nivel vascular.

Para algunas de las vasculitis de vasos pequeños, como son la vasculitis crioglobulinémica, ya sea esencial o asociada a infección por virus de hepatitis C,[14] y la púrpura de Henoch–Schönlein, en donde el depósito de inmunoglobulina A es un criterio importante desde la perspectiva histológica en confirmar esta patología,[15,16] el daño puede responder a mecanismos tipo II o tipo III.

PATOGENIA DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Al contrario de lo que ocurre en las vasculitis no asociadas a ANCA, en años recientes existe un cúmulo de evidencia *in vitro,* pero también en modelos experimentales recientes, de que estas vasculitis se asocian con marcadores serológicos específicos, los cuales pueden tener también un papel importante en la patogenia de este grupo de vasculitis primarias. Cabe resaltar que las tres enfermedades que se han asociado con estos autoanticuerpos: granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y, en menor medida, el síndrome de Churg–Strauss, son vasculitis de vasos de pequeño calibre (lo que no excluye que vasos de mediano calibre puedan llegar a verse afectados en algunos casos).

Desde su descripción en 1985 como los primeros autoanticuerpos altamente sensibles y específicos para una de las vasculitis primarias,[17] la investigación de estos autoanticuerpos ha tenido un desarrollo notable. Esto ha permitido que en forma general exista más información de las asociaciones entre diferentes actores que operan en este grupo de vasculitis que lo que ocurre en otras, excepción hecha de la arteritis de células gigantes.

Se sabe que en el caso de la enfermedad de Wegener existen asociaciones, tanto positivas como negativas, con ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad. En poblaciones caucásicas se ha hallado una frecuencia incrementada de DR2, DR4 y DQw7, mientras, en comparación con poblaciones sanas, menor expresión de DR6 y DR13.[18-20] Esto podría representar diferente interacción entre estas moléculas y antígenos exógenos procesados por el sistema inmunitario que, al acoplarse con dichas moléculas presentes en células T, induzcan (o en su caso repriman) una serie de situaciones autoinmunitarias que influyan en la expresión de respuestas finalmente nocivas para el individuo.

Algunos de los factores exógenos que podrían participar en el contexto genético apropiado para desencadenar los mecanismos de daño inmunológico pueden ser de orden infeccioso o tóxico (medio ambiente, fármacos). Varios estudios, incluyendo uno nuestro publicado hasta ahora en forma de resumen[21] y ya enviado a publi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cación definitiva, han mostrado la asociación en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA de contacto con sílice, tanto orgánico como inorgánico, y ganado.[22,23] Esto puede hablar de que, en el caso del primero, el contacto de este compuesto con linfocitos y macrófagos a nivel alveolar puede desencadenar la activación de los mismos, y que la entrada a la circulación del sílice, una vez en ganglios linfáticos, puede inducir la selección y proliferación de clonas reactivas linfocitarias que eventualmente desencadenan respuestas de orden autoinmunitario.[24] En el caso del contacto con ganado, la hipótesis de agentes infecciosos cobra también importancia como el primer paso para que una enfermedad inicialmente infecciosa deje como consecuencia a largo plazo la inducción de daño vascular. En algunos casos de vasculitis asociadas a ANCA se ha descrito el uso previo de medicamentos como propiltiouracilo, hidralazina, metimazol, carbimazol, D-penicilina y minociclina. Estos enfermos desarrollaron vasculitis clínica e histológicamente indistinguible en todos sentidos de la poliangeítis microscópica o la enfermedad de Wegener, con presencia de ANCA en el suero. Una vez retirados los fármacos, además de la mejoría clínica, la desaparición de ANCA fue observada, desde luego en conjunto con terapia estándar para estos síndromes, pero con la particularidad de la asociación con dichos medicamentos. Estas observaciones son revisadas por el autor en la referencia correspondiente.[25]

Todos estos factores pueden inducir a diferentes niveles celulares respuestas que lesionarán al endotelio de los vasos más pequeños de la circulación. En forma resumida, se presentan datos respecto a cómo influyen los ANCA en estos elementos.

Neutrófilos: la estimulación por ANCA, especialmente de aquellos neutrófilos preactivados por ciertas condiciones (p. ej., infecciones, mediante presencia de factor de necrosis tumoral alfa), los hace más susceptibles de presentar sus propios antígenos (proteinasa-3, mieloperoxidasa) a sus correspondientes anticuerpos. Además, este estímulo por ANCA lleva a que los neutrófilos se degranulen o generen radicales libres.[26,27] Los mecanismos de apoptosis de los polimorfonucleares podrían contribuir a una mayor asequibilidad de antígenos específicos para ANCA en la superficie de estas células.[28] Además, los ANCA promueven la expresión de integrinas en la superficie de los neutrófilos, con lo cual los mecanismos necesarios para que ocurra adhesión y posterior infiltración de ellos en el endotelio son favorecidos.[29]

Se ha hablado previamente de la participación de los receptores Fc en mediar activación celular. Varios grupos apoyan la noción de que los ANCA requieren de esta interacción con los receptores Fcγ, mientras otros también apoyan la noción de que las inmunoglobulinas, a través de los fragmentos $F(ab)'_2$ pueden activar a estas células. La presencia de diferentes receptores Fc puede llevar a diferente respuesta por parte de los neutrófilos en presencia de ANCA. Cuando neutrófilos de donadores sanos fueron coincubados con anticuerpos contra MPO o lactoferrina y anticuerpos contra receptores FcγRIIa, se inhibió la liberación de radicales superóxido, mientras que esto no sucedió al incubar con anticuerpos en contra de los receptores FcγRIII; además, se observaron diferencias en la capacidad de los isotipos de IgG-ANCA en la inducción del estallido respiratorio con predominio de IgG3 en la mediación de esta respuesta. Sin embargo, estudios posteriores mostraron que esto puede deberse a características propias de la cinética de los FcγRIIIb, y que de hecho estos receptores jugarían también un papel importante en la activación de neutrófilos por ANCA.[29-32]

Monocitos: los ANCA inducen en estas células la secreción mayor de dos importantes quimocinas, MCP-1[33] e IL-8.[34] Estos productos actúan como factores de atracción para monocitos/macrófagos y neutrófilos en sitios de inflamación. Además, la activación de los monocitos se ve incrementada, con generación de especies reactivas de oxígeno y una mayor actividad metabólica.[35,36]

Endotelio: existe suficiente información respecto al papel de los ANCA en la generación por parte de células endoteliales de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina),[37] así como de IL-1 y de factor tisular,[38] aunque un punto intrigante y aún por resolverse estriba en cuál es el antígeno reconocido por los ANCA en estas células, si bien los antígenos reconocidos por algunos ANCA podrían ser otros en el caso de las células endoteliales. Esto merece mayor exploración. Los ANCA también favorecen la producción de IL-8 por células endoteliales,[39] y los antígenos blanco de los ANCA, a su vez, son responsables de fenómenos de lisis endotelial y apoptosis cuando son añadidos a cultivos de células endoteliales.[40,41]

Linfocitos T: al igual que como ha ocurrido con los monocitos, los linfocitos T se han estudiado poco. Se sabe que proliferan en cultivo con antígenos que reconocen los ANCA, como es el caso de la PR-3.[42] Ha sido posible la identificación de algunas de las clonas reactivas y proliferantes en aquellos casos en los que se han cultivado linfocitos T de sujetos con estos padecimientos en presencia de superantígenos provenientes de *S. aureus*.[43] Una noción importante corresponde a un probable predominio de una respuesta TH1 en casos de granulomatosis de Wegener "localizada", con la presencia

en biopsias de mucosa nasal de hasta 40% de células $CD26^+$ (marcador de células TH1), en comparación con un porcentaje menor.[44] Con fines esquemáticos, vale la pena señalar que los linfocitos T $CD4^+$ se dividen en dos grupos, de acuerdo a su expresión de diferentes citocinas. Los que secretan principalmente interferón-gamma e interleucina-2 se denominan como TH1 y participan en fenómenos mediados principalmente por células, mientras que los linfocitos TH2 producen interleucinas-4, 5 y 10, orientando y regulando las respuestas humorales (mediadas por anticuerpos). En este sentido, podría ser que, aunque hablemos de una misma enfermedad, la participación de estas respuestas tienda a ser más de orden celular en casos donde la enfermedad se confina a un solo compartimento (como puede ser rinonasosinusal u ocular) y más humoral cuando la enfermedad se extiende a otros órganos (como riñones). Esto tiene su contraparte al observar que, en forma general, se observan niveles mayores de ANCA en las formas generalizadas que en las localizadas.

En cuanto a la evidencia de modelos animales, no es el objetivo de este capítulo revisar exhaustivamente este apartado, pero vale la pena adentrarse en un par de modelos. En el primero, la perfusión del extracto lisosomal de neutrófilos a ratas Brown Norway por vía sistémica a animales previamente inmunizados con mieloperoxidasa humana, originó lesiones granulomatosas e infiltrado mononuclear vascular en varios órganos, como el pulmón y el intestino, pero, de manera sorprendente, los riñones no exhibieron las mismas lesiones. Esto no ocurrió en ausencia de la perfusión del extracto lisosomal, por lo que los ANCA desarrollados por estas ratas en contra de mieloperoxidasa no son los únicos responsables del daño.[45] Sin embargo, un modelo posterior ha sido importante, pues provee evidencia de que los ANCA por sí mismos pueden ser patogénicos. En un interesante abordaje, anti-MPO generada con MPO murina en ratones noqueados de MPO fue inyectada a ratones deficientes de linfocitos T y B funcionales usando antialbúmina bovina como inmunización control. A estos mismos ratones inmunodeficientes también se les transfirieron en forma pasiva esplenocitos de los ratones en los que se generaron los anticuerpos anti-MPO o contra albúmina sérica bovina. La inyección de anti-MPO se hizo también a ratones normales WT B6. En forma dosis-dependiente fue posible observar en ratones que recibieron esplenocitos de ratones inmunizados con MPO la formación de necrosis fibrinoide y de medias lunas en los glomérulos de ratones con linfocitos T y B funcionalmente deficientes (Rag 2), lesiones que son características de las nefritis asociadas a ANCA, lo cual no se vio con la transferencia de esplenocitos de ratones inmunizados con albúmina sérica bovina. Sin embargo, en estos últimos se apreciaron formas leves de nefritis con formación de complejos inmunitarios. La traducción clínica de estos cambios histológicos fue el desarrollo de proteinuria, leucocituria, hematuria e incremento en los niveles de azoados en los ratones tratados con esplenocitos de ratones inmunizados con MPO. Estos cambios también se observaron en ratones de una cepa normal. En aquéllos que recibieron anti-MPO se observaron lesiones necróticas focales y medias lunas celulares en los glomérulos, además de focos de capilaritis alveolar e interesantemente lesiones necrosantes en vasos arteriales de la dermis. En conclusión, parece que con este modelo se ha dado un paso que pone de manifiesto la potencial generación de lesiones vasculíticas mediadas por ANCA.[46]

Se intenta resumir en forma esquemática todos estos mecanismos en la figura 4-1. En ella se muestra que la conjunción de factores genéticos y del medio ambiente puede desencadenar el reconocimiento por parte de linfocitos T a partir de su interacción con células presentadoras de antígeno, de su proliferación. Esto, a su vez, favorece la selección de células B que al madurar a células plasmáticas generen ANCA. Los ANCA pueden perpetuar, mediante la cascada de sucesos que ocurre en su interacción con los mismos neutrófilos, monocitos y células endoteliales, la adhesión al endotelio de células que normalmente no se detienen en su camino por la circulación, favoreciendo la migración de las mismas a la pared vascular. Esto puede activar el daño vascular que lleva a necrosis, con las consecuencias clínicas conocidas. En todo caso, aún queda sin responder la pregunta de qué lleva a la generación de los ANCA.

En el caso del síndrome de Churg-Strauss, una diferencia fundamental la constituye el infiltrado predominantemente eosinofílico observado en las lesiones (que también pueden ser granulomatosas) en los órganos afectados por este padecimiento. La respuesta en este sentido parece ser de hipersensibilidad. La presencia de asma y eosinofilia así lo apoya, al menos al inicio del padecimiento. De hecho, los pacientes con esta patología pueden tener años de pródromo con sólo asma, y la infiltración tisular granulomatosa darse hasta 10 años después.[47] Ello hace difícil el diagnóstico en etapas iniciales. La infiltración por eosinófilos puede perpetuarse por citocinas producidas por linfocitos T, así como por apoptosis reducida de eosinófilos *in situ*.[48] Es evidente que esta reacción lleva a pensar en mecanismos de orden alérgico como generadores de la enfermedad. Éstos, sin embargo, no han sido identificados. Es probable que en etapas posteriores del síndrome otro tipo de mecanismos de daño inmunológico, como son los mediados

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

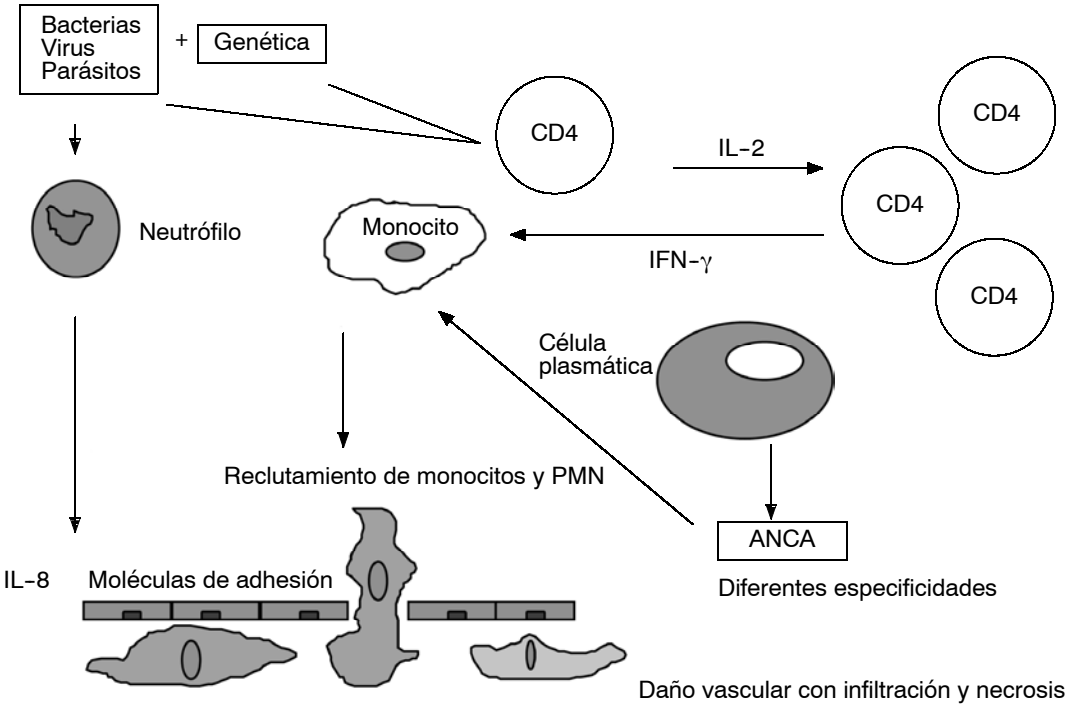


Figura 4-1. La figura muestra en forma simplificada la posible serie de situaciones que conllevan a daño vascular (ver texto). Este esquema deriva del conocimiento tanto *in vivo* como *in vitro* de lo que ocurre en vasculitis mediada por ANCA.

por autoanticuerpos, en este caso también pueden ser ANCA, o bien la participación de complemento, es decir, también pueden intervenir mecanismos tipo II y III,.

COROLARIO

En el cuadro 4-1 se presentan en forma resumida los mecanismos de daño inmunitario a tejidos que pueden participar en la patogenia de las vasculitis primarias. En otras vasculitis, en particular aquéllas asociadas a enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide o lupus eritematoso generalizado, estos mecanismos también pueden ser operativos. De hecho, para el caso de la segunda patología, el infiltrado linfocitario predominante en las lesiones vasculíticas secundarias a esta enfermedad parece ser peculiar y distinto al visto en las vasculitis primarias.

Además, los linfocitos B parecen ser un elemento indispensable en estas lesiones. En el caso de la vasculitis reumatoide, los mecanismos responsables parecen comunes a los que operan en otras vasculitis, como son un incremento en diferentes citocinas y moléculas de adhesión.

Cuadro 4-1. Mecanismos de daño tisular predominantemente operantes en diferentes vasculitis sistémicas primarias

Patología	Mecanismo de daño tisular (Coobs y Gell)	Calibre de vaso afectado predominantemente (según Clasificación de Chapel Hill)[15]
Síndrome de Churg-Strauss	I	Pequeño
Granulomatosis de Wegener	II	Pequeño
Poliangeítis microscópica	II	Pequeño
Enfermedad de Kawasaki	II	Mediano
Poliarteritis nodosa	II/III	Mediano
Púrpura de Henoch-Schönlein	II/III	Pequeño
Vasculitis crioglobulinémica esencial	III	Pequeño
Arteritis de células gigantes	IV	Grande
Arteritis de Takayasu	IV	Grande

El papel de los anticuerpos antiendotelio en ambas enfermedades aún requiere mayor investigación.[49]

A pesar de los avances en la patogenia, aún persiste la interrogante de qué es lo que genera estas enfermedades y también por qué algunos vasos sanguíneos se ven afectados de una forma y en ciertos grupos de personas y otros son respetados, o los mecanismos que operan parecen diferir en orden, secuencia y magnitud. Un aspecto esencial puede radicar en el conocimiento de la homeostasis y la histología de los distintos territorios vasculares. Ello puede abrir caminos para que se conozcan mejor las vías por las cuales ciertos vasos sean atacados de distinta forma.

REFERENCIAS

1. **Lie JT:** Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:883-909.
2. **Weyand CM:** The pathogenesis of giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1999;27:517-522.
3. **Weyand CM, Schönberger J, Oppitz U, Hunder NNH, Hicok KC *et al.:*** Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. *J Exp Med* 1994;197:951-660.
4. **Weyand CM, Tetzlaff N, Björnsson J, Brack A, Younge B *et al.:*** Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:19-26.
5. **Weyand CM, Fullbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ:** Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000;43:1041-1048.
6. **Wagner AD, Goronzy JJ, Weyand CM:** Functional profile of tissue-infiltrating and circulating CD68+ cells in giant cell arteritis. Evidence of two components of the disease. *J Clin Invest* 1994;94:1134-1140.
7. **Weyand CM, Goronzy JJ:** Multisystem interactions in the pathogenesis of vasculitis. *Curr Opinion Rheumatol* 1997;9: 3-11.
8. **Hernández Rodríguez J, Segarra M, Villardell C, Sánchez M, García Martínez A *et al.:*** Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation* 2003;107:2428-2434.
9. **Lie JT:** Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1074-1087.
10. **Kussmaul A, Meier R:** Über eine bisher nicht beschreibene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteriitis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Deutsches Arch Klin Med* 1866;1:481-516.
11. **Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, Bironne P, Barrier J *et al.:*** Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A retrospective study of 66 patients. *Ann Med Interne* 1993;143:63-74.
12. **Burns JC, Gladé MP:** Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364:533-544.
13. **Baguley E, Hughes GRV:** Antiendothelial cell antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:716-717.
14. **Ferri C, Giuggioli D, Cazzato M, Sebastiani M, Mascia MT *et al.:*** HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its ethiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S78-S84.
15. **Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J *et al.:*** Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-192.
16. **Rieu P, Noel LH:** Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. Morphological features and clincopathological correlations. *Ann Med Interne* 1999;50:151-159.
17. **Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H *et al.:*** Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and markers of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425-429.
18. **Elkon KB, Sutherland DC, Rees AJ, Hughes GRV, Batchelor R:** HLA antigen frequencies in systemic vasculitis: increase in HLA-DR2 in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1983;26:102-105.
19. **Spencer SJW, Burns A, Gaskin G, Pusey CD, Rees AJ:** HLA class II specificities in vasculitis with antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens. *Kidney Int* 1992;41:1059-1063.
20. **Hagen EC, Stegeman CA, D'Amaro J, Schreuder GM, Lems SP *et al.:*** Decreased frequency of HLA-DR13DR6 in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 1995;48:801-805.
21. **Flores Suárez LF, Briceño CA, Contreras I, Villa AR:** Environmental risk factors in primary systemic vasculitides (PSV). *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 1):211.
22. **Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA, Nachman PH, Jennette JC *et al.:*** Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:134-142.
23. **Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DGI:** Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003;48: 814-823.
24. **Cohen Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CGM:** Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opinion Rheumatol* 1998;10:12-17.
25. **Flores Suárez LF:** ANCAs: ¿una, dos o tres parcas? *Rev Invest Clin* 2001;53:159-173.
26. **Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC:** Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4115-4119.
27. **Franssen CFM, Huitema MG, Muller Kobold AC, Oost Kort WW, Limburg PC *et al.:*** *In vitro* neutrophil activation by antibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase from patients with crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1506-1515.
28. **Muller Kobold AC, van der Geld YM, Limburg PC, Cohen Tervaert JW, Kallenberg CGM:** Pathophysiology of

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1366-1375.
29. **Cai TQ, Wright SD:** Human leukocyte elastase is an endogenous ligand for the integrin CR3 (CD11b/CD18, Mac-1, alpha M beta 2) and modulates polymorphonuclear leukocyte adhesion. *J Exp Med* 1996;184:1213-1223.
30. **Kocher M, Edberg JC, Fleit HB, Kimberly RP:** Antineutrophil cytoplasmic antibodies preferentially engage FcγRIIIb on human neutrophils. *J Immunol* 1998;161:6909-6914.
31. **Porges AJ, Redecha PB, Kimberly WT, Csernok E, Gross WL *et al.:*** Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via FcγRIIa. *J Immunol* 1994; 153:1271-1280.
32. **Mulder AHL, Heeringa P, Brouwer E, Limburg PC, Kallenberg CGM:** Activation of granulocytes by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a FcγRII-dependent process. *Clin Exp Immunol* 1994;98:270-278.
33. **Casselman BL, Kilgore KS, Miller BF, Warren JS:** Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens induce monocyte chemoattractant protein-1 secretion from human monocytes. *J Lab Clin Med* 1995;126:495-502.
34. **Ralston DR, Marsh CB, Lowe MP, Wewers MD:** Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, α1-antitrypsin, and Fcγ receptors. *J Clin Invest* 1997;100:1416-1424.
35. **Wikman A, Fagergren A, Forslid J, Jacobson SH, Johansson SG *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce decreased CD62L expression and enhanced metabolic activity in monocytes. *Scand J Immunol* 2003;57:179-184.
36. **Bruce I, McNally J, Bell A:** Enhanced monocyte generation of reactive oxygen species in primary systemic vasculitis. *J Rheumatol* 1997;24:2364-2370.
37. **Cohen Tervaert JW, Kallenberg CGM:** Cell adhesion molecules in vasculitis. *Curr Opinion Rheumatol* 1997;9:16-25.
38. **De Bandt M, Ollivier V, Meyer O, Babin Chevaye C, Khechai F *et al.:*** Induction of IL-1 and subsequent tissue factor expression by anti-proteinase 3 antibodies in human vein endothelial cells. *Arthritis Rheum* 1997;40:2030-2038.
39. **Berger SP, Seelen MA, Hiemstra PS, Gerritsma JS, Heemskerk E *et al.:*** Proteinase 3, the major autoantigen of Wegener's granulomatosis, enhances IL-8 production by endothelial cells *in vitro*. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:694-701.
40. **Yang JJ, Kettritz R, Falk RJ, Jennette JC, Gaibo ML:** Apoptosis of endothelial cells induced by neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase. *Am J Pathol* 1996;149: 1617-1626.
41. **Ballieux BEPB, Hiemstra PS, Klar Mohamad N, Hagen EC, van Es LA *et al.:*** Detachment and cytolisis of human endothelial cells by proteinase 3. *Eur J Immunol* 1994;24: 3211-3215.
42. **Rasmussen N, Petersen J:** Cellular immune responses and pathogenesis in c-ANCA positive vasculitides. *J Autoimmun* 1993;6:227-236.
43. **Cohen Tervaert JW, Popa ER, Brons RH:** *Staphylococcus aureus,* superantigens and vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2000;120(Suppl 1):6-7.
44. **Trabandt A, Müller A, Gloeckner Hoffmann K, Seitzer U, Paulsen J *et al.:*** Localized Wegener's granulomatosis predominance of CD26/IFN-γ expression. *Clin Exp Immunol* 2000;120(Suppl 1):45.
45. **Heeringa P, Brouwer E, Cohen Tervaert JW, Weening JJ *et al.:*** Animal models of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Kidney Int* 1998;53:253-263.
46. **Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110:955-963.
47. **Eustace JA, Nadasdy T, Choi M:** The Churg-Strauss syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2048-2055.
48. **Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL:** Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S69-S77.
49. **Flores Suárez LF, Alarcón Segovia D:** Vasculitis in connective-tissue diseases. *Current Rheumatol Reports* 2000;2: 396-401.

Capítulo 5

Vasculitis del sistema nervioso central: aspectos anatomopatológicos

María Magdalena Becerra Lomelí, Héctor Ricardo Lara Torres, Juan E. Olvera Rabiela

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC), a diferencia del músculo y el hígado, que pueden almacenar glucosa, requiere un suministro continuo de esta molécula, al igual que de oxígeno, para mantener sus altas demandas de energía. El transporte de estas sustancias requiere de un flujo sanguíneo adecuado a través de un sistema vascular íntegro. Los vasos sanguíneos cerebrales, al igual que los demás vasos de la economía, pueden ser afectados por varias enfermedades, como la ateroesclerosis, la angiopatía hipertensiva, malformaciones, displasia fibromuscular, angiopatía amiloide y enfermedades inflamatorias.[1]

Cuadro 5-1. Clasificación de la *Chapel Hill Consensus Conference* para la nomenclatura de las vasculitis sistémicas

Vasculitis de vasos grandes:
Arteritis de células gigantes
Arteritis de Takayasu
Vasculitis de vasos de mediano tamaño:
Poliarteritis nodosa (poliarteritis nodosa clásica)
Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de vasos pequeños:
Granulomatosis de Wegener
Síndrome de Churg-Strauss
Poliangeítis microscópica (poliarteritis microscópica)
Púrpura de Henoch-Schönlein
Vasculitis crioglobulinémica esencial
Angeítis leucocitoclástica cutánea

Las vasculitis o angeítis son un grupo heterogéneo de enfermedades cuya característica esencial es la inflamación de la pared vascular. El mecanismo por el cual se presenta este tipo de lesión puede ser directo por microorganismos patógenos o por factores inmunitarios, ya sean celulares o humorales. Debido a que en la mayoría de los casos se desconoce el agente etiológico, se han hecho diversas clasificaciones de las vasculitis de forma más bien descriptiva,[2-5] con base en el tamaño de los vasos afectados (cuadro 5-1) y, en el caso que nos ocupa, si existe afección sistémica o sólo de los vasos sanguíneos del SNC (cuadro 5-2).

VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La vasculitis o angeítis primaria del SNC es una enfermedad vascular idiopática confinada al SNC. Desde que Harbitz describió los primeros casos en su artículo titulado *Formas desconocidas de arteritis,* en 1922, la entidad ha recibido diversos nombres. Newman y Wolf, en 1952, la describieron como angeítis granulomatosa no infecciosa del SNC; en 1958, McCormick y Neuberger la denominaron arteritis de células gigantes que afecta los vasos sanguíneos pequeños meníngeos e intracerebrales; Budzilovich y col., en 1963, la llamaron angeítis granulomatosa del sistema nervioso, y Burger, en 1977, sólo angeítis granulomatosa. No fue sino hasta 1988 que Calabrese y Mallek propusieron el nombre de angeítis primaria del SNC, y Lie, en 1991 y 1992, apoyó este nombre.[6] Es importante mencionar que algunos autores consideran que Cravioto y Feiginen, en 1959, fueron los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 5-2. Clasificación de las vasculitis que afectan al sistema nervioso central

Afección primaria del SNC:
Vasculitis primaria del SNC
Afección secundaria del SNC:
Arteritis de grandes vasos (arteritis de la temporal y de Takayasu)
Vasculitis necrosantes sistémicas (PAN, PAM, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Kawasaki, síndrome de superposición)
Granulomatosis de Wegener
Enfermedades sistémicas autoinmunitarias o del tejido conectivo (LES, enfermedad de Behçet, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Cogan, policondritis recidivante)
Enfermedades infecciosas y parasitarias
Asociada a drogas
Asociada a neoplasias malignas

SNC: sistema nervioso central; PAN: poliarteritis nodosa clásica; PAM: poliangeítis microscópica, LES: lupus eritematoso sistémico.

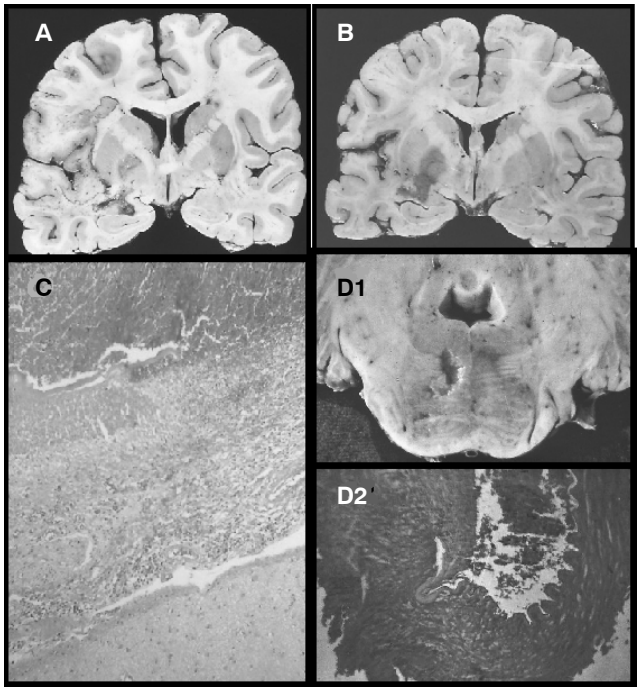


Figura 5-1. Arteritis focal y segmentaria primaria del sistema nervioso central. ***A*** y ***B.*** Casos de dos pacientes con infartos pálidos que afectan el territorio de la arteria cerebral media izquierda. ***C.*** Arteria cerebral media de uno de los casos anteriores que muestra interrupción de la lámina elástica interna e infiltrado inflamatorio crónico de la pared (H y E). ***D1.*** Puente de Varolio con infarto reabsorbido del lado izquierdo. ***D2.*** Arteria basilar del caso anterior que muestra interrupción de la lámina elástica interna, así como proliferación fibroblástica de la íntima.

primeros en considerar a esta enfermedad como una entidad separada, con el nombre de angeítis granulomatosa.[7]

La angeítis primaria del SNC es una entidad rara que con frecuencia causa la muerte del individuo que la padece.[1,2,6,7] Su patogenia aún está por ser aclarada. Se presenta en cualquier edad, pero es más frecuente alrededor del quinto decenio de la vida, y la proporción hombre:mujer es de 2:1.[6] Clínicamente se puede presentar con cefalalgia, debilidad, náusea o vómito, pérdida de memoria y crisis convulsivas.[7] En ocasiones se ha asociado con infecciones virales, linfomas Hodgkin y no Hodgkin, leucemias y trasplantes de médula ósea.[8,9] La médula espinal suele afectarse con menor frecuencia que el cerebro.[7] Para establecer el diagnóstico preciso se tienen que hacer estudios tales como angiografía o biopsia.

En los estudios de angiografía, las imágenes que suelen apreciarse son de estenosis segmentaria multifocal o tortuosidades en vasos sanguíneos de mediano tamaño, parenquimatosos y subaracnoideos, que presentan un aspecto arrosariado o de aneurismas, así como lesiones isquémicas en los sitios que estos vasos irrigan.[7]

La biopsia es hasta el momento el estudio más específico para el diagnóstico de la angeítis primaria del SNC; sin embargo, es importante mencionar que es poco sensible, ya que la lesión es focal y segmentaria (figura 5-1), por lo que una biopsia negativa no excluye la enfermedad. El sitio recomendado para la toma de la biopsia es el polo temporal del hemisferio no dominante, que incluya parénquima y leptomeninges.[7,10] Histológicamente, esta entidad afecta arterias de pequeño y mediano calibre, y sólo en raras ocasiones venas y vénulas. Aunque muchos autores han denominado a esta entidad como angeítis granulomatosa, no en todos los casos se identifican granulomas, y en ocasiones sólo se observa vasculitis linfocitaria o necrosante. Cuando se presenta la inflamación granulomatosa, pueden verse células gigantes multinucleadas de tipo Langhans o cuerpo extraño. En ocasiones pueden presentarse vasos con fibrosis de la íntima, que sugieren vasculitis remitida.[2,6-9]

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Este nombre engloba a dos entidades diferentes: la arteritis de la temporal y la arteritis de Takayasu.[3-5,11]

La arteritis de la temporal de células gigantes fue descrita por primera vez en 1932 por Horton y col. En su

artículo, los autores refieren su especial afección a la arteria temporal, que no en todos los casos está presente.[12] Al igual que la arteritis de Takayasu, afecta la arteria aorta y sus principales ramas, pero, a diferencia de esta última, suele afectar a individuos mayores de 50 años.[3,12,13] Cuando hay afección de los vasos intracraneanos, los que con mayor frecuencia se afectan son las arterias carótida interna, el sistema vertebrobasilar y el polígono de Willis.[12] Los síntomas neurológicos se presentan hasta en 31% de los casos, y de éstos los síndromes neurooftalmológicos se presentan en 40%, seguidos de síndromes neuropsiquiátricos, infarto cerebral, síndromes neurootológicos, neuropatía periférica, miopatía no relacionada con esteroides y crisis convulsivas, entre otros.[11-14]

Aunque la biopsia de la arteria temporal confirma el diagnóstico, cuando se lleva a cabo sólo una tercera parte de estos estudios son positivos.[12,13] Esta entidad se caracteriza histológicamente por presentar inflamación crónica granulomatosa, que suele afectar toda la pared arterial, con presencia de linfocitos y células plasmáticas en regular cantidad, así como células epitelioides y células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño.[3-5,11-12]

En la arteritis de Takayasu, la distribución de las lesiones y el aspecto histopatológico son muy similares a los de la arteritis de la temporal, sólo que tiende a presentarse en individuos menores de 50 años, y los primeros síntomas suelen aparecer entre los 11 y los 30 años de edad; es más frecuente en individuos orientales. Alrededor de 80% de los pacientes con esta enfermedad son del sexo femenino.[3-5,11] Clínicamente se divide en fases sistémica y obliterante. La primera se caracteriza por la presencia de malestar general, pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos, artralgias y dolores difusos. La fase obliterante depende de la distribución de las lesiones inflamatorias, que suelen aparecer tempranamente en el transcurso de la evolución de la enfermedad. Tradicionalmente se ha dicho que la fase sistémica es seguida por la fase obliterante; sin embargo, se ha visto que en 20% de los individuos que padecen la enfermedad las fases se superponen, sugiriendo que la enfermedad puede tener una presentación monofásica.[1] Las manifestaciones clínicas se producen más frecuentemente por embolismo, y rara vez por una estenosis avanzada que por lo menos ocluya tres de las cuatro arterias cervicales importantes con hipoperfusión cerebral generalizada secundaria.[1]

Macroscópicamente, el aspecto es característico, con oclusión del cayado aórtico, de sus principales ramas y de la aorta descendente (figura 5-2). Histológicamente hay un importante infiltrado linfoplasmocitario que afecta la túnica media, con destrucción de la lámina elástica interna y la consecuente formación de granulomas con células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño. A este proceso inflamatorio se agrega la proliferación de tejido fibroso, que clínicamente se traduce en la característica pérdida del pulso carotídeo, de donde deriva la denominación de esta entidad de "enfermedad sin pulso".[1,3-5]

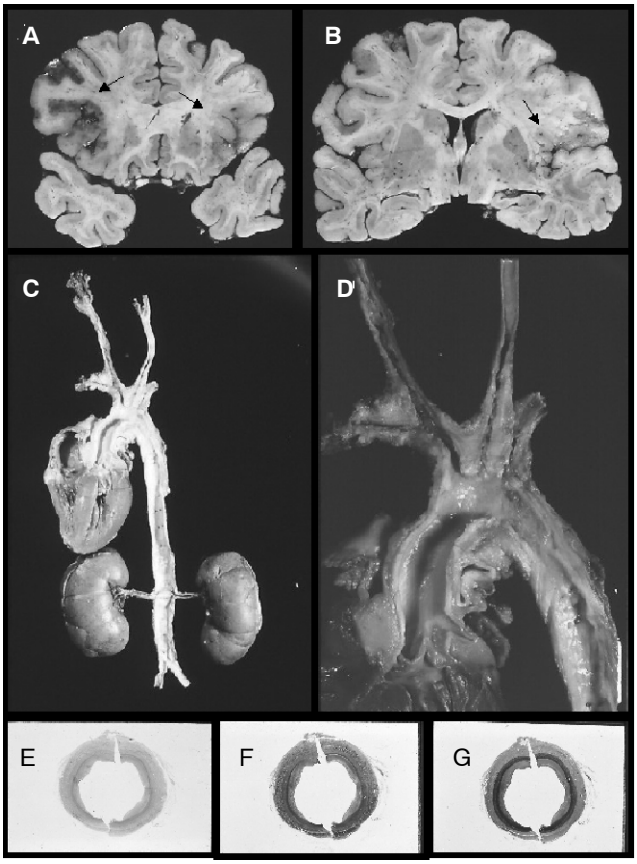


Figura 5-2. Arteritis de Takayasu. ***A*** y ***B.*** Infartos cerebrales secundarios a la disminución del flujo sanguíneo. ***C.*** Engrosamiento acentuado de la aorta y sus principales ramas. ***D.*** Acercamiento del caso anterior, que muestra la casi obliteración de la luz del cayado de la aorta y sus ramas. ***E-G.*** Montajes de cortes transversales de la aorta que muestran el engrosamiento de la íntima (H y E, Masson y fibras elásticas, respectivamente).

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

La granulomatosis de Wegener se caracteriza por presentar lesiones que incluyen inflamación crónica granulomatosa, necrosis y vasculitis que afectan las vías respiratorias altas y bajas, y con mucha frecuencia los riñones se ven afectados por glomerulonefritis focal y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

segmentaria.[3-5,11] La afección del SNC es rara, y se puede presentar en 25 a 35% de los casos.[15] Una serie refiere que se presentó en 8% de los pacientes como apoplejía, anormalidades de nervios craneanos y un caso de diabetes insípida. La afección del sistema nervioso periférico (SNP) se presentó en 15% de los casos como mononeuropatía múltiple.[16] La afección del SNC puede ser secundaria a extensión e "invasión" directa de los tejidos paranasales y de alrededor del oído, o bien por lesiones "metastásicas", no relacionadas directamente con las anteriores. En ocasiones se puede presentar meningitis granulomatosa basal, que puede originar lesión de nervios craneanos y de la hipófisis. Esta meningitis en ocasiones se extiende hacia la convexidad de los hemisferios, la hoz del cerebro y la tienda del cerebelo, lo que explica la cerebritis que presentan algunos pacientes, que se manifiesta clínicamente con crisis convulsivas y déficit neurológicos focales. En algunas ocasiones se puede presentar afección de la médula espinal.[11,17]

VASCULITIS NECROSANTES SISTÉMICAS

Este grupo de vasculitis incluye la poliarteritis nodosa clásica (PAN), la poliangeítis microscópica, el síndrome de Churg-Strauss, el síndrome de Kawasaki y los casos de vasculitis necrosante asociada a otro tipo de vasculitis (síndrome de superposición). Todas estas entidades tienen en común la presencia de arteritis necrosante que afecta arterias musculares de pequeño y mediano calibre.[17] La PAN, descrita por primera vez por Küssmaul y Maier en 1866, es una vasculitis necrosante generalizada de arterias de mediano tamaño que puede presentarse en cualquier edad; sin embargo, es más frecuente entre los 40 y los 50 años de edad, y los varones se ven afectados en una proporción de 2:1 con respecto a las mujeres.[1,3-5,11,18] Las lesiones se presentan en los sitios de ramificación arterial, donde se pueden formar aneurismas que llegan a observarse con angiografía, aunque no son patognomónicos de esta entidad.[19] La patogenia de la PAN aún es desconocida, pero el mecanismo más frecuentemente implicado es el depósito de complejos inmunes en las paredes arteriales.[1,3,18]

En la actualidad se reconocen dos formas de PAN: la sistémica y la limitada. En la primera, la afección visceral es predominante (corazón, riñones y aparato gastrointestinal), mientras que en la forma limitada en 40 a 80% de los casos existe afección del músculo esquelético, y en 50 a 75% de los casos hay afección de nervios periféricos. La frecuencia con la que se ve afectado el SNC en los diferentes estudios va de 4 hasta 53% de los casos; generalmente se presenta en los estadios tardíos de la enfermedad, y se considera como la segunda causa de muerte entre los pacientes que presentan PAN.[1] Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son las producidas en el sistema nervioso periférico, como la mononeuritis periférica, que con frecuencia es un síntoma temprano de la enfermedad. Las manifestaciones del SNC se pueden presentar como déficit neurológicos focales, encefalopatía y convulsiones. Estas manifestaciones son el producto de isquemia, infarto y hemorragia. En el encéfalo, la vasculitis con mayor frecuencia se presenta en pequeñas arterias meníngeas, mientras que los vasos parenquimatosos se afectan con menor frecuencia[17,18] (figura 5-3).

En la PAN clásica, las lesiones generalmente no miden más de un centímetro de longitud, y pueden o no afectar la circunferencia vascular en su totalidad. Las lesiones activas se caracterizan por presentar necrosis

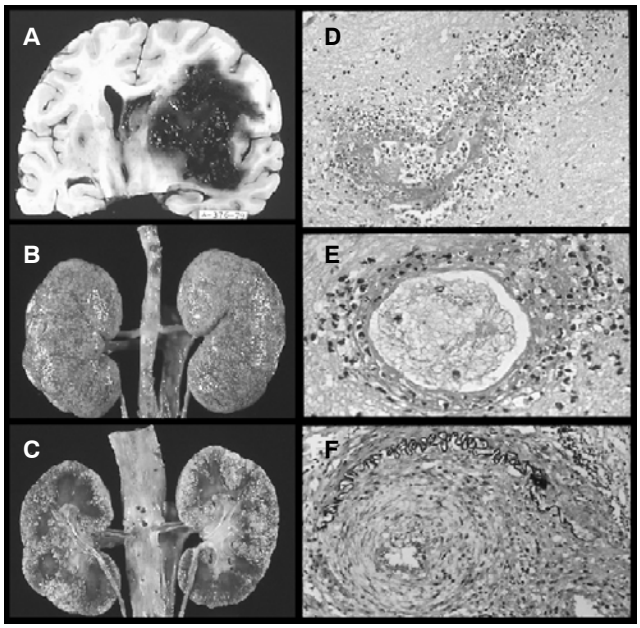


Figura 5-3. Poliarteritis nodosa. ***A.*** Hemorragia en masas grises derechas, que produce compresión del ventrículo lateral del mismo lado, desplazamiento de las estructuras de la línea media hacia la izquierda y basculación del cíngulo. ***B*** y ***C***. Aspecto exterior y superficie de corte de los riñones del mismo paciente, que presentan necrosis multifocal. ***D*** y ***E.*** Lesiones recientes de vasculitis en arteriolas del parénquima cerebral, con necrosis fibrinoide de la pared y abundante infiltrado de leucocitos polimorfonucleares (H y E). ***F.*** Aspecto histológico de una lesión vascular antigua, cicatrizada con fibrosis y fragmentación de la elástica (tinción de Verhoeff).

fibrinoide con destrucción completa de la pared del vaso e infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares. Estas zonas de necrosis pueden originar aneurismas. Las arterias con lesiones crónicas ya curadas presentan fibrosis e infiltrado de linfocitos.[1,3-5]

La poliangeítis microscópica (PAM) es un subtipo de PAN recientemente definido que, a diferencia de esta última, presenta afección de arteriolas, vénulas o capilares. Debido a que los vasos afectados son de pequeño calibre, se suele presentar glomerulonefritis, que nunca se ve en la PAN. La afección neurológica se limita sólo a la presencia de polineuropatía en 10 a 36% de los casos.[17,18]

El síndrome de Churg-Strauss, también conocido como granulomatosis alérgica (GA), es una vasculitis cuya característica principal que la diferencia de la PAN es la afección pulmonar con un cuadro de asma grave y eosinofilia.[3,17] En la GA, el mecanismo patogénico implicado es la liberación de proteínas tóxicas de los eosinófilos, aunque también se ha asociado con la presencia de anticuerpos pANCA dirigidos contra mieloperoxidasa derivada de neutrófilos.[1,3] Clínicamente, la afección del sistema nervioso se puede manifestar como neuropatías craneanas, de las cuales la neuropatía óptica isquémica es la más frecuente, o como déficit focal, encefalopatía y crisis convulsivas, que son el reflejo de infarto o hemorragia, ya sea parenquimatosa o subaracnoidea.[17,18] La diferencia histológica de la GA con respecto a la PAN es la abundancia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio y la formación de granulomas vasculares y extravasculares.[1,3]

La enfermedad de Kawasaki es un síndrome mucocutáneo con linfadenopatía asociada que además presenta arteritis con características similares a la poliarteritis nodosa, con afección sólo de arterias de mediano tamaño, principalmente las arterias coronarias. Esta entidad se presenta en niños, aunque se han descrito casos en adultos, y es más frecuente en Japón. Las manifestaciones neurológicas que se pueden presentar son las de una meningitis aséptica y de encefalopatía, y rara vez se presentan apoplejía, crisis convulsivas, vasculitis retiniana, parálisis de nervios craneanos, polineuropatía o miositis.[1,3,5]

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La afección del SNC en el lupus eritematoso sistémico (LES) es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Se refiere que entre 50 y 75% de los pacientes con LES tienen manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, que se pueden presentar en cualquier momento en el curso de la enfermedad, y hasta en 19% de los casos se les ha asociado como causa directa de la muerte.[1,20,21] Existen diversas teorías que han tratado de explicar la patogenia de la afección del SNC. Hasta el momento, la mayoría de las manifestaciones neurológicas se pueden explicar por los anticuerpos antineuronales, los anticuerpos antifosfolípidos, la vasculitis lúpica o vasculopatía lúpica.[22,23] En base a esto, las manifestaciones neurológicas pueden agruparse en manifestaciones primarias, que son el resultado directo de lesiones mediadas por mecanismos inmunitarios contra el SNC, y manifestaciones secundarias, que resultan de afección en otros órganos de la economía, que a su vez pueden o no estar asociadas a complicaciones por el tratamiento.[25] Algunos casos de LES han presentado afección de la médula espinal que clínicamente se manifiesta como mielitis transversa.[25-28]

En 90% de los casos de individuos con LES se han encontrado anticuerpos dirigidos contra antígenos de neuronas y astrocitos, así como anticuerpos antilinfocitos que presentan reactividad cruzada con el tejido cerebral, además de anticuerpos antiglucolípidos que tienen reacción cruzada con linfocitos. Se ha visto en algunos estudios que estos anticuerpos presentan una estrecha relación con la enfermedad del SNC.[28] Algunos investigadores han informado que la presencia de la proteína P ribosómica, un antígeno citoplasmático, es sensible y específica en casos de depresión y psicosis en individuos con LES.[28,29] Bluestein y col. demostraron que el anticuerpo contra una línea celular de neuroblastoma se encuentra elevado en el LCR de individuos que presentaban lupus del SNC activo, mientras que 10% de los pacientes con LES sin manifestaciones neurológicas presentaron elevación de dicho anticuerpo, y sólo 5% de individuos sin LES que sirvieron como control. También se refiere que los individuos con manifestaciones neurológicas con LES presentan anticuerpos séricos contra neurofilamentos.[28]

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en pacientes con LES en diferentes estudios fluctúa entre 7 y 85% de los casos.[1,28,30-33] Es importante mencionar que este tipo de anticuerpos no es exclusivo de LES, y se pueden presentar en otras enfermedades autoinmunitarias, e incluso se pueden presentar de forma primaria. En 1950, Conley y Hartman describieron por primera vez que los AAF tienen un efecto anticoagulante *in vitro*, sin que se detecte deficiencia de alguno de los factores de la coagulación. En 1972, Rapaport y Feinstein descubrieron que la causa de este fenómeno se debe

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a un efecto inhibidor dirigido contra los fosfolípidos en la cascada de la coagulación, por lo que se le denominó anticoagulante lúpico. Paradójicamente, Bowie y col., en 1963, describieron por primera vez eventos trombóticos, que en 1974 fueron corroborados por Lechner en pacientes con esta enfermedad, con una alta incidencia de oclusiones vasculares venosas y arteriales.[34,35] En la actualidad se acepta que este tipo de fenómeno es el principal involucrado en la sintomatología neurológica de los paciente con LES.[1,28]

En 1992, Asherson introdujo el término de síndrome antifosfolípidos catastrófico (SAAC), actualmente considerado una forma acelerada de síndrome antifosfolípidos, que se presenta en algunos pacientes que desarrollan trombosis rápidamente recurrente que afecta a muchos órganos, con daño predominante de los vasos pequeños (figura 5-4). Este síndrome, al igual que el SAA, puede presentarse de forma primaria o asociado a alguna enfermedad autoinmunitaria. Los órganos más afectados son el riñón en 78% de los casos, el pulmón en 66% y el SNC en 56%; sin embargo, algunos otros autores han encontrado predominio en la afección del SNC, e incluso sugieren que las manifestaciones neurológicas pueden ser consideradas como un factor de mal pronóstico en individuos que presentan SAAC.[36]

Aunque, como ya se mencionó, los anticuerpos antifosfolípidos tienen el papel principal como causa de la sintomatología del SNC en el LES, algunos autores piensan que es la vasculopatía inflamatoria más importante. Su aspecto histológico es muy similar al visto en las arterias y capilares renales, con necrosis fibrinoide, infiltrado inflamatorio mononuclear y engrosamiento fibroso de las paredes de los vasos parenquimatosos[20] (figura 5-5). Debido a la poca accesibilidad del cerebro para obtener tejido para su estudio, un dato clínico muy sugerente de vasculitis del SNC es la presencia de hemorragia parenquimatosa o subaracnoidea. Ellis y Verity publicaron un estudio de una serie de autopsias en las que encontraron hemorragia parenquimatosa en 86% de los casos con vasculitis y en 36% de los que no la tenían, mientras que la hemorragia subaracnoidea se observó en 71% de los casos con vasculitis y en 24% de los que no la presentaban.[28]

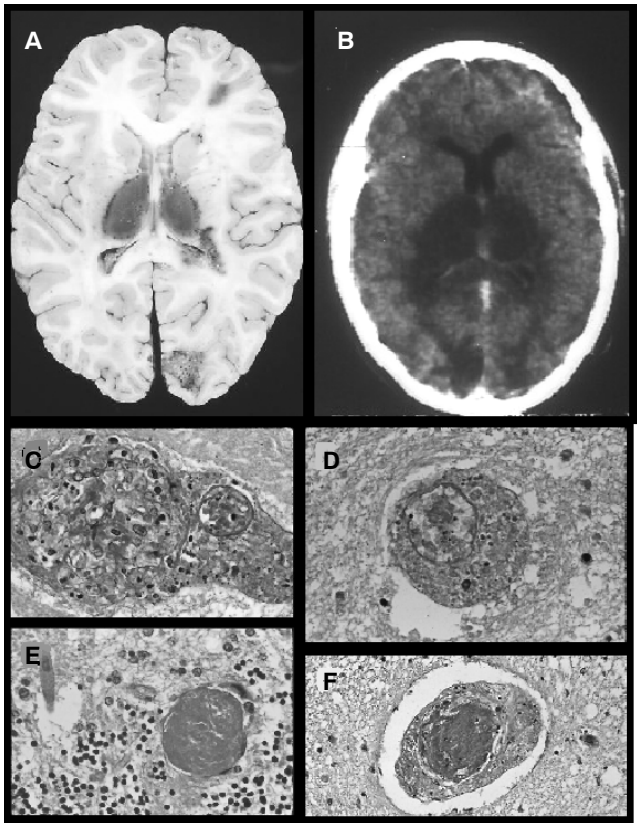


Figura 5-4. Lupus eritematoso sistémico. ***A*** y ***B.*** Corte axial del encéfalo y TAC que muestra hemorragia reciente en espejo en tálamos en un niño de 15 años de edad, que además cursó con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico. ***C*** y ***D.*** Vaso del espacio subaracnoideo y parenquimatoso con vasculitis leucocitoclástica. ***E*** y ***F.*** Trombos de fibrina en vasos del cerebelo y de la sustancia blanca.

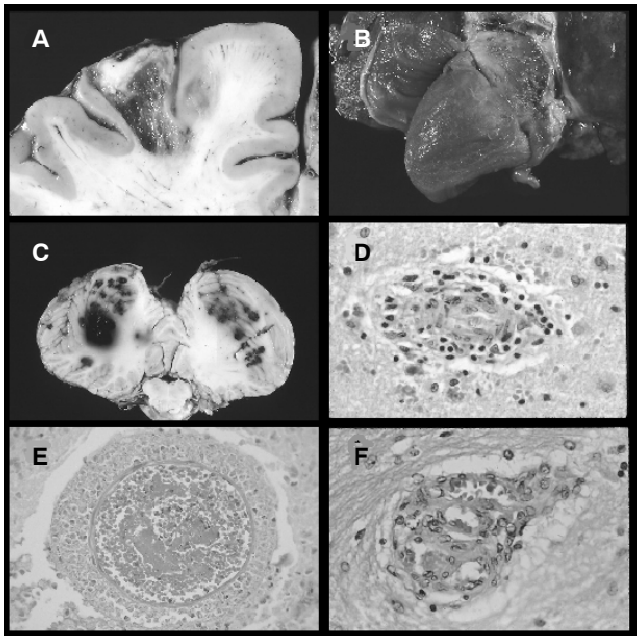


Figura 5-5. Lupus eritematoso sistémico. ***A.*** Infarto antiguo reabsorbido de la segunda frontal derecha. ***B.*** Pericarditis fibrinosa en el mismo paciente. ***C.*** Hemorragias petequiales, algunas de ellas confluentes en ambos hemisferios cerebelosos. El infiltrado inflamatorio puede ir desde leve (***D***) hasta muy abundante (***E***), con necrosis de la pared vascular. ***F.*** Vaso parenquimatoso que presenta trombo antiguo recanalizado en un caso de lupus eritematoso.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

Esta entidad, caracterizada por la tríada de úlceras de las mucosas oral y genital y uveítis, fue descrita originalmente por Hulusi Behçet en 1937.[11,28,37] Es una enfermedad multisistémica crónica que puede presentar ocasionalmente manifestaciones neurológicas, generalmente denominadas como síndrome de neuro-Behçet (SNB). Este síndrome se presenta entre 4 y 49% de los casos de pacientes con enfermedad de Behçet.[37] La afección del SNC puede ser parenquimatosa, debido a la inflamación de vasos pequeños, o bien por trombosis de los senos venosos de la duramadre. Clínicamente, la afección parenquimatosa se presenta con mayor frecuencia como síndromes de vías del tallo cerebral y corticoespinales, mientras que la trombosis se manifiesta como elevación de la presión intracraneana. Estos dos tipos de manifestación muy rara vez se presentan en el mismo individuo, por lo que se ha supuesto que tienen una patogenia diferente aún desconocida. La afección parenquimatosa se presenta con mayor frecuencia en los individuos adultos, mientras que en las edades pediátricas la información de la literatura es escasa y se desconoce qué presentación es más frecuente.[28,37]

VASCULITIS EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Cualquier agente infeccioso (virus, rickettsias, bacterias, protozoarios o parásitos, sobre todo cuando producen enfermedad crónica) puede inducir reacciones inmunitarias que producen vasculitis.[1,6,38] Se sabe que la otitis media serosa, la hepatitis B y la infección por VIH pueden producir PAN, mientras que la hepatitis C es la principal causa de crioglobulinemia mixta esencial, que con frecuencia se asocia a vasculitis limitada al nervio y músculo. El agente de la enfermedad por arañazo de gato, *Bartonella henselae*, se ha asociado a encefalitis y arteritis cerebral. Alrededor de 70% de los pacientes con lepra lepromatosa presentan el eritema nodoso leproso, con frecuencia acompañado de neuritis dolorosa. En general, las vasculitis causadas por este mecanismo suelen mejorar al dar tratamiento específico contra el agente etiológico en los casos en que es posible.[1,38]

Algunas enfermedades infecciosas pueden producir vasculitis de forma directa como parte de su historia natural.[1,38] En la leptomeningitis basal tuberculosa (figura 5-6) se presenta endarteritis y en ocasiones inflamación de toda la pared de las arterias del polígono de Willis y sus ramas, que pueden producir lesiones isquémicas en diversos sitios que incluyen al hipotálamo y al tálamo, lo que lleva a la muerte del individuo que la padece entre la segunda y tercera semanas de iniciado el cuadro si no se da tratamiento inmediato.[38,39] Otra causa de leptomeningitis basal que puede producir vasculitis parecida a la de la tuberculosis es la producida por el hongo *Coccidioides immitis*[40] (figura 5-7). La infección por hongos de los diferentes géneros de *Mucor* y *Aspergillus* (figura 5-8) puede producir vasculitis, que con frecuencia lleva a la formación de los llamados aneurismas micóticos; sin embargo, estos últimos son producidos con más frecuencia por infecciones bacterianas.[1,40-43] En individuos con infección por VIH o al-

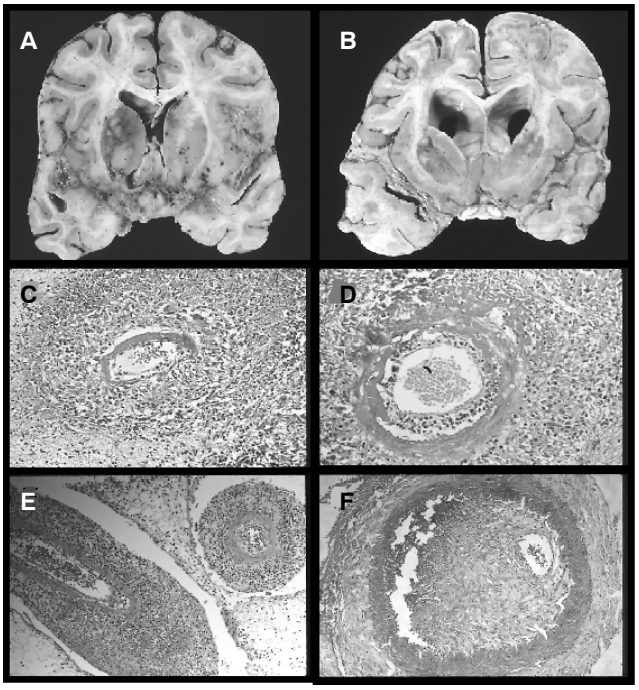


Figura 5-6. Leptomeningitis tuberculosa. ***A.*** Engrosamiento del espacio subaracnoideo basal y de la cisura de Silvio con infarto reciente de la corteza adyacente y masas grises izquierdas. ***B.*** Paciente con tuberculosis leptomeníngea tratada, con engrosamiento del espacio subaracnoideo basal y dorsal con infartos de la corteza y masas grises e hidrocefalia secundaria. ***C-F.*** Vasos subaracnoideos: en ***C*** se observa una vasculitis granulomatosa con algunas células gigantes multinucleadas de tipo Langhans. En ***D*** se observa necrosis coagulativa con endarteritis activa con infiltrado de linfocitos. En ***E*** se nota un abundante infiltrado de linfocitos en las paredes vasculares. ***F*** presenta fibrosis que ocluye casi completamente la luz vascular y que corresponde al caso mostrado en la figura ***B***.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

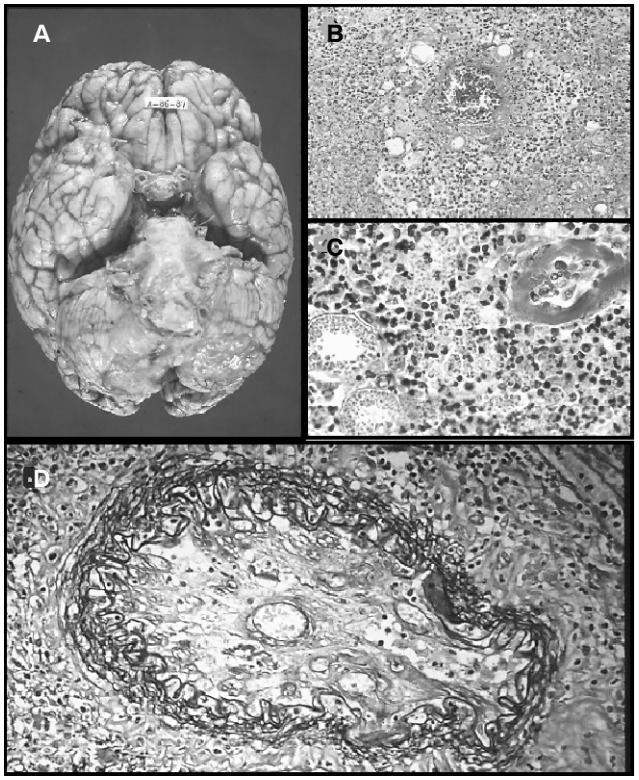


Figura 5-7. Coccidioidomicosis. ***A.*** Engrosamiento y opacidad de la aracnoides basal. ***B*** y ***C.*** Vasos subaracnoideos con infiltrado inflamatorio de linfocitos y polimorfonucleares; muestran en su vecindad los microorganismos y abundantes esporas. ***D.*** Obstrucción casi total de la luz por fibrosis en un caso crónico de leptomeningitis por *Coccidioides immitis.*

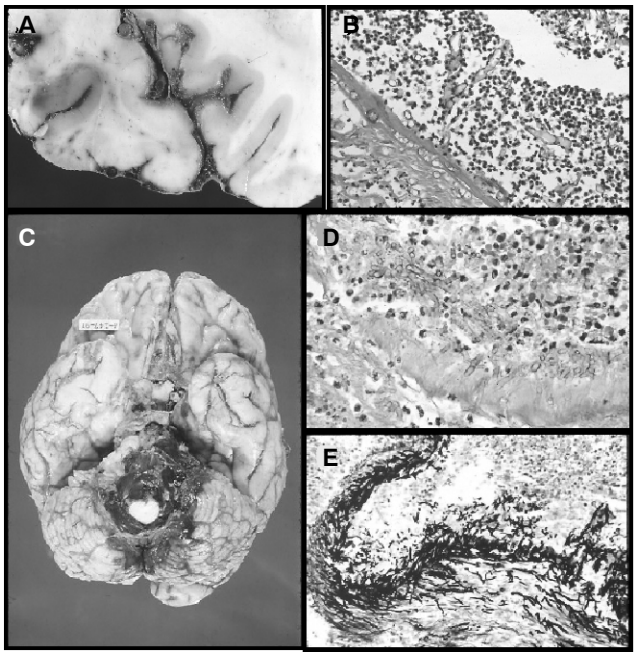


Figura 5-8. Mucormicosis. ***A.*** Infarto cortical temporal secundario a trombosis vasculares. ***B.*** Aspecto microscópico de un vaso subaracnoideo del caso anterior que muestra infiltrado inflamatorio en la pared del vaso, así como hifas gruesas, ramificadas, no septadas en la pared e intravasculares. Aspergilosis. ***C.*** Hemorragia subaracnoidea en la superficie ventral del tallo y en la superficie dorsal inferior del cerebelo. ***D.*** Hifas septadas que afectan la luz y la pared vascular con infiltrado inflamatorio en la pared vascular (H y E). ***E.*** Tinción de plata que resalta de color negro la gran cantidad de hifas de *Aspergillus* (Grocott).

guna otra causa de inmunosupresión se puede presentar sobreinfección por microorganismos oportunistas, entre los que se encuentran las amibas de vida libre de los géneros *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *Leptomyxid*, las cuales producen un cuadro de encefalitis amibiana granulomatosa cuya característica histológica es la inflamación vascular con focos de necrosis del parénquima adyacente[44-50] (figura 5-9).

De manera similar a la tuberculosis meníngea, la cisticercosis subaracnoidea suele producir inflamación de los vasos sanguíneos (figura 5-10) con la consecuente producción de lesiones isquémicas del territorio irrigado por éstos.[38,40]

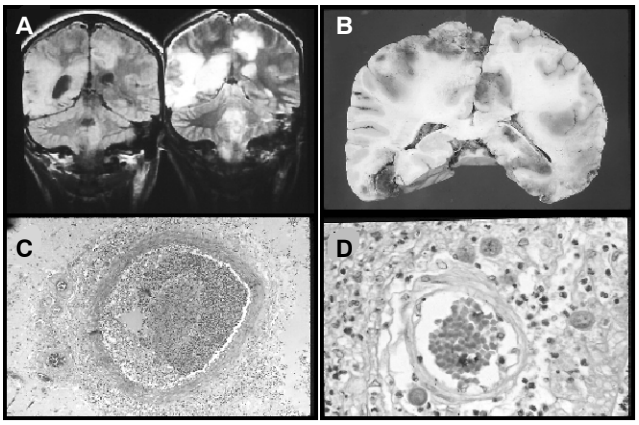


Figura 5-9. Amibiasis de vida libre. ***A.*** Resonancia magnética en modo T1 (izquierda) que muestra varias lesiones supratentoriales e infratentoriales, que se resaltan en el modo T2 (derecha). ***B.*** Múltiples lesiones necróticas en corteza. ***C*** y ***D.*** Infiltrado de linfocitos de la pared vascular, con algunos quistes de *Balamutia mandrilares* más evidentes en ***D.***

VASCULITIS DE NERVIOS PERIFÉRICOS

La vasculitis necrosante del grupo de la PAN es la principal causa de neuropatía vasculítica; sin embargo, esta

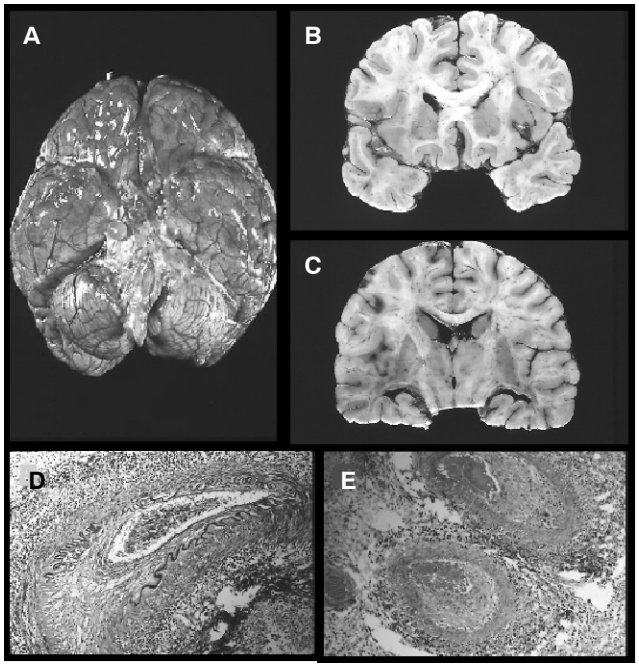


Figura 5-10. Neurocisticercosis. ***A.*** Superficie ventral del encéfalo que muestra varios parásitos subaracnoideos. ***B.*** Cisticerco subaracnoideo localizado en la cisura de Silvio izquierda. ***C.*** Lesiones isquémicas localizadas en los lóbulos parietal y temporal izquierdos, secundarias a fibrosis y obliteración de la arteria silviana del mismo lado por la presencia de cisticercos calcificados. ***D*** y ***E.*** Vasos subaracnoideos que muestran infiltrado inflamatorio crónico perivascular y fibrosis acentuada de la íntima en un caso de cisticercosis subaracnoidea.

última se puede presentar en cualquier tipo de vasculitis, incluyendo las asociadas a infección, neoplasias y diabetes. Estas lesiones suelen afectar las arterias del epineuro o los *vasa nervorum*, que son microvasos que histológicamente son más grandes que los capilares y que se comunican directamente con vénulas. Clínicamente se caracterizan por debilidad y dolor en el territorio del nervio afectado. El aspecto histológico de los vasos afectados depende del tipo de la entidad de base; sin embargo, se ha referido que con frecuencia se puede presentar vasculitis necrosante de vasos grandes o pequeños (microvasculitis). Cuando el nervio se estudia a tiempo después de la lesión isquémica, ésta se puede reconocer histológicamente por su característica distribución focal o multifocal de la regeneración de fibras (todas las fibras son uniformemente pequeñas), cicatrización del perineuro, macrófagos con hemosiderina, angiogénesis o la formación de neuroma traumático. Algunos estudios morfométricos han demostrado que la intensidad de la pérdida axonal y la incidencia de las fibras degeneradas varían considerablemente de caso en caso y entre fascículos de nervios individuales; la pérdida axonal predomina en fibras mielinizadas de más de 7 micrómetros de diámetro; las fibras no mielinizadas son las menos afectadas; cuando hay pérdida de las células de Schwann se impide la regeneración axonal y, en consecuencia, la recuperación clínica, y finalmente, que en la mayoría de los casos la lesión del nervio es consecuencia de lesiones de diferente tiempo de evolución en los vasos del nervio.[51-52]

VASCULITIS DEL MÚSCULO ESTRIADO

Al igual que en el nervio periférico, el tipo de vasculitis que con más frecuencia se presenta en el músculo estriado es la PAN. Las fibras musculares vecinas a los vasos

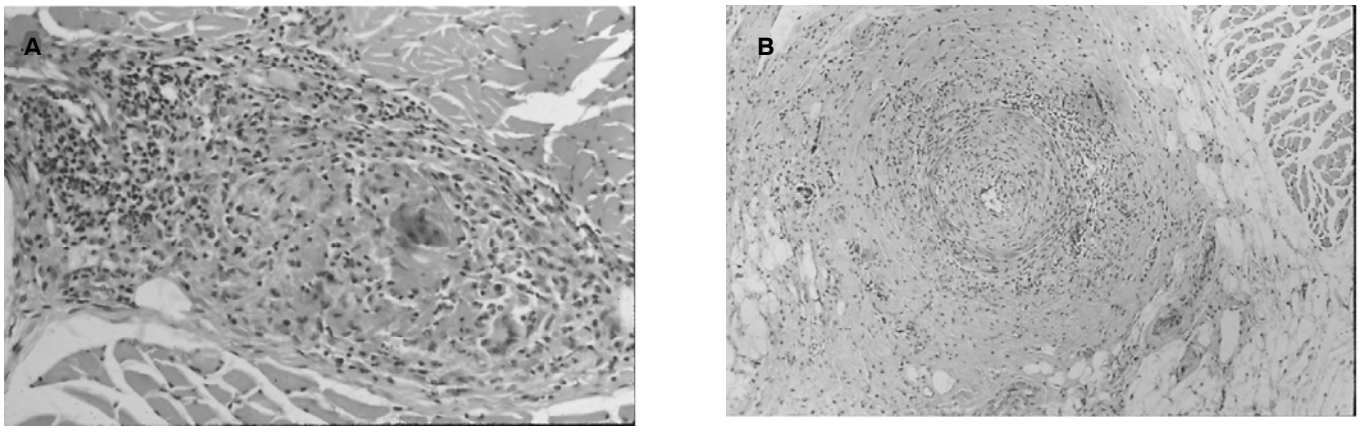


Figura 5-11. Vasculitis de músculo. ***A.*** Lesión reciente por vasculitis granulomatosa con células gigantes multinucleadas en músculo esquelético (H y E). ***B.*** Fibrosis de la íntima con obliteración casi total de la luz arteriolar. La inflamación casi ha remitido en su totalidad (H y E).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

afectados suelen presentar escaso infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario y macrófagos, con escasos eosinófilos y células plasmáticas (figura 5-11).

En algunas áreas, las fibras musculares pueden estar atróficas, en parte debido a la atrofia neurogénica por afección del nervio periférico.

También se puede presentar atrofia de fibras musculares tipo 2, la cual es una manifestación inespecífica de la enfermedad, ya que puede ser el resultado de la terapia con esteroides.[54]

Otro dato que se puede observar son las áreas de infarto secundarias a la lesión vascular.

REFERENCIAS

1. **Kalimo H, Kaste M, Haltia M:** Vascular diseases. En: Graham DI, Lantos PL (eds.): *Greenfield's neuropathology.* Vol. 1. 7ª ed. London, Arnold, 2002:281-356.
2. **Vicuña González RM, Chávez Macías LG, Olvera RJE:** Arteritis segmentaria y focal de arterias intracraneanas. Informe de cuatro casos de autopsia. *Patología* 1997;35:283-289.
3. **Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J *et al.:*** Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
4. **Fauci AS, Hayes BF, Katz P:** The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:660-676.
5. **Fernández DJ:** Vasculitis para patólogos. *Patología* 1995; 33:261-277.
6. **Lie JT:** Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin* 1997;15:805-819.
7. **Lie JT:** Primary (granulomatous) angeitis of the central nervous system. *Hum Pathol* 1992;23:164-171.
8. **Yuen RWS, Johnson PC:** Primary angeitis of the central nervous system associated with Hodgkin's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:573-576.
9. **Ma M, Barnes G, Pulliam J, Jezek D, Baumann RJ *et al.:*** CNS angeitis in graft *vs.* host disease. *Neurology* 2002;59: 1994-1997.
10. **Moore PM:** Diagnosis and management of isolated angeitis of the central nervous system. *Neurology* 1989;39:167-173.
11. **Tervaert JWC, Kallenberg C:** Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19: 913-939.
12. **Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP:** Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988;38:352-359.
13. **Caselli RJ, Hunder GG:** Neurologic aspects of giant cell (temporal) arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:941-953.
14. **Caselli RJ, Hunder GG:** Giant cell (temporal) arteritis. *Neurol Clin* 1997;15:893-902.
15. **Jaffe IA:** Wegener's granulomatosis and ANCA syndromes. *Neurol Clin* 1997;15:887-891.
16. **Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY *et al.:*** Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488-498.
17. **Nadeau SE:** Manifestaciones neurológicas de la vasculitis sistémica. *Clin Neurol Norteam* (español) 2002;1:121-148.
18. **Guillevin L, Lhote F, Gherardi R:** Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome: clinical aspects, neurologic manifestations and treatment. *Neurol Clin* 1997;15:865-886.
19. **Hekali P, Kajander H, Pajari R, Stenman S, Somer T:** Diagnostic significance of angiografically observed visceral aneurysm with regard to polyarteritis nodosa. *Acta Radiol* 32:143-148.
20. **Hanly JG, Walsh NMG, Sangalang V:** Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 1992;19:732-741.
21. **Kassan SS, Kagen LJ:** Central nervous system lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22:449-462.
22. **Zvaifler NJ, Bluestein HG:** The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:862-866.
23. **Atkins CJ, Kondon JJ, Quismorio FP, Friou GJ:** The coroid plexus in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1972;76:65-72.
24. **Boumpas DT, Scott DE, Balow JE:** Neuropsychiatric lupus: a case for guarded optimism. *J Rheum* 1993:1641-1643.
25. **Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E:** Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981;31:966-971.
26. **Warren RW, Kredich DW:** Transverse myelitis and acute central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1984;27:1058-1060.
27. **Barile L, Lavalle C:** Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus. The effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheum* 1992;19:370-372.
28. **Nadeau SE:** Manifestaciones neurológicas de las enfermedades del tejido conjuntivo. *Clin Neurol Norteam* 2002;1: 149-175.
29. **Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD *et al.:*** Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987;317:265-271.
30. **Levine SR, Welch KMA:** The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. *Arch Neurol* 1987;44:876-883.
31. **Inzelberg R, Korczyn AD:** Lupus anticoagulant and late onset seizures. *Acta Neurol Scand* 1989;79:114-118.
32. **Hughson MD, McCarty GA, Sholer CM, Brumback RA:** Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with the antiphospholipid syndrome. *Modern Path* 1993;6:644-653.
33. **Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD:** Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:833-850.
34. **Asherson RA, Khamashta MA, Ordi Ross J *et al.:*** The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989;68:366-374.
35. **Alarcón Segovia D, Cardiel MH, Reyes E:** Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheum* 1989;16:762-767.
36. **Olguín Ortega L, Becerra M, Ariza L *et al.:*** Neurological involvement as a poor prognostic factor in catastrophic anti-

phospholipid syndrome: autopsy findings in 12 cases. *Lupus* 2002;12:93-98.
37. **Saltik S, Saip S, Kocer N, Siva A, Yalcinkaya S:** MRI findings in pediatric neuro-Behçet's disease. *Neuropediatrics* 2004;35:190-193.
38. **Gerber O, Roque C, Coyle PK:** Vasculitis owing to infection. *Neurol Clin* 1997;15:903-925.
39. **Gray F, Alonso JM:** Bacterial infections of the central nervous system. En: Graham DI, Lantos PL (eds.): *Greenfield's neuropathology.* Vol. 2. 7ª ed. London, Arnold, 2002:151-193.
40. **Turner G, Scaravilli F:** Parasitic & fungal diseases. En: Graham DI, Lantos PL (eds.): *Greenfield's neuropathology.* Vol. 2. 7ª ed. London Arnold, 2002:106-150.
41. **Yanai Y, Wakao T, Fukamachi A, Kunimine H:** Intracranial granuloma caused by *Aspergillus fumigatus*. *Surg Neurol* 1985;23:597-604.
42. **Beal MF, O'Carrol CP, Kleinman GM *et al.:*** Aspergillosis of the nervous system. *Neurology* 1982;32:473-479.
43. **Young RF, Gade G, Grinnell V:** Surgical treatment for fungal infections in the central nervous system. *J Neurosurg* 1985;63:371-381.
44. **González MM, Gould E, Dickinson G, Martínez G, Visvesvara G *et al.:*** Acquired immunodeficiency syndrome associated with *Acantamoeba* infections and other opportunistic organisms. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:749-751.
45. **Wiley CA, Safrin RE, Davis CE, Lampert PW, Braude AI *et al.:*** *Acantamoeba* meningoencephalitis in a patient with AIDS. *J Infect Dis* 1987;155:130-133.
46. **Gardner HAR, Bchir MB, Martínez AJ, Visvesvara GS, Sotrel A:** Granulomatous amebic enfephalitis in an AIDS patient. *Neurology* 1991;41:1993-1995.
47. **Martínez AJ:** Infection of the central nervous system due to *Acantamoeba*. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl 5):S399-402.
48. **Jaramillo Rodríguez Y, Chávez Macías LG *et al.:*** Encefalitis por una nueva amiba de vida libre, probablemente *Leptomyxid. Patología* 1989; 27:137-141.
49. **Anzil AP, Rao C, Wrzolek MA, Visvesvara GS, Sher JH *et al.:*** Amebic meningoencephalitis in a patient with AIDS caused by a newly recognized opportunistic pathogen. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:21-25.
50. **Gordon SM, Steinberg JP, Dupuis MH, Kozarsky PE, Nickerson JF *et al.:*** Culture isolation of *Acantamoeba* species and *Leptomyxid* amebas from patients with amebic meningoencephalitis, including two patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:1024-1030.
51. **Dyck PJ, Dyck PJB, Giannini C, Sahenk Z, Windebank AJ *et al.:*** Peripheral nerves. En: Graham DI, Lantos PL (eds.): *Greenfield's neuropathology.* Vol. 2. 7ª ed. London, Arnold, 2002:551-675.
52. **Said G:** Necrotizing peripheral nerve vasculitis. *Neurol Clin* 1997;15:835-848.
53. **Weller RO, Cumming WJK, Mahon M, Ellison DW:** Diseases of muscle. En: Graham DI, Lantos PL (eds.): *Greenfield's neuropathology.* Vol. 2. 7ª ed. London, Arnold, 2002: 677-765.
54. **Plumley SG, Rubro R, Alasfar S, Josin HE:** Polyarteritis nodosa presenting as polymyositis. *Sem Arthritis Rheum* 2002;31:377-383.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 6

Aspectos histopatológicos de la vasculitis renal

Ma. Consuelo Calleja, Jesús M. Ramos Gordillo

VASCULITIS

Vasculitis significa inflamación de la pared vascular. La fase crónica de la vasculitis puede estar caracterizada por esclerosis sin inflamación; en estas condiciones, el diagnóstico de vasculitis está basado en la evidencia que indique que la esclerosis fue precedida por inflamación.[1,2]

La vasculitis puede afectar cualquier tipo de vaso en cualquier órgano y originar un amplio espectro de manifestaciones clínicas.[1] Los riñones son frecuentemente blanco de numerosos tipos de vasculitis, especialmente aquéllos que afectan predominantemente vasos de pequeño calibre, como capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas. No hay una clasificación de las vasculitis universalmente aceptada; el sistema de nomenclatura de Chapel Hill clasifica a las vasculitis en tres grupos, de acuerdo con el tamaño del vaso que se afecta:

a. Vasculitis de grandes vasos.
b. Vasculitis de vasos de mediano tamaño.
c. Vasculitis de vasos pequeños.

Sin embargo, puede presentarse sobreposición entre las diferentes categorías.[2,4]

Por lo anterior, clasificar una vasculitis requiere de la correlación patológica, inmunitaria y clínica.

Las vasculitis pueden estar localizadas en el riñón o la afección renal corresponder a una vasculitis sistémica. Las vasculitis de grandes vasos son las que con menor frecuencia afectan el riñón, y rara vez afectan a los vasos dentro del parénquima renal.[4]

Las vasculitis de grandes vasos, como la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu, afectan predominantemente la arteria renal principal o su *ostium* aórtico, pero pueden afectar arterias renales intraparenquimatosas.[4]

Estas arteritis causan inflamación crónica caracterizada por infiltrado de leucocitos mononucleares con predominio de linfocitos T. La inflamación puede tener un carácter granulomatoso con células gigantes multinucleadas. La enfermedad avanzada se caracteriza predominantemente por esclerosis, más que por inflamación, con estrechamiento de la luz, que causa síntomas isquémicos, como falta de pulsos y claudicación.[4,5]

La glomerulonefritis no es una característica de la arteritis de células gigantes.

Las vasculitis de mediano tamaño, como la poliarteritis nodosa y la enfermedad de Kawasaki, con mayor frecuencia afectan las arterias interlobares y arcuatas. La poliarteritis nodosa y la enfermedad de Kawasaki son formas de arteritis necrosante, caracterizadas por necrosis fibrinoide mural segmentaria. La necrosis puede resultar en ruptura y hemorragia; sin embargo, es más común la oclusión parcial o completa que origina isquemia e infarto. El estrechamiento u oclusión de la luz es causado por varias combinaciones de inflamación, trombosis y esclerosis. La ruptura renal con hemorragia dentro del retroperitoneo o peritoneo es una complicación potencial, aunque poco común. La hematuria es una consecuencia frecuente de compromiso renal en las vasculitis de vasos de mediano calibre.[4]

Las vasculitis de pequeño calibre que afectan al riñón, como la púrpura de Henoch-Schönlein, la vasculitis crioglobulinémica, la poliangeítis microscópica, la granulomatosis de Wegener y el lupus eritematoso ge-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

neralizado, con frecuencia afectan arterias intrarrenales, y las arterias interlobulares son las afectadas con mayor frecuencia.

Las vasculitis de vasos de mediano tamaño, y especialmente las vasculitis de vasos pequeños, frecuentemente comprometen al parénquima renal. Las vasculitis de vasos de mediano tamaño sólo afectan arterias, y las vasculitis de vasos pequeños comprometen arterias, arteriolas, capilares y vénulas.[3]

En 1994, en la Conferencia Internacional de Chapel Hill sobre la nomenclatura de las vasculitis, se propuso que el término de poliarteritis microscópica fuera reemplazado por el de poliangeítis microscópica, debido a que la mayoría de los pacientes con esta vasculitis tienen inflamación confinada a diferentes vasos, como arterias, arteriolas, capilares y vénulas. La poliangeítis microscópica es una vasculitis sistémica de vasos pequeños, necrosante y pauciinmunitaria. La afección renal en la poliangeítis microscópica se caracteriza por una glomerulonefritis necrosante y de semilunas y vasculitis (arteritis o arteriolitis).[3,4]

NEFRITIS LÚPICA

La nefritis lúpica (NL) constituye una de las principales manifestaciones que pueden acompañar y llegar a ser graves en los pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). La nefropatía grave puede influir en la morbilidad y en la mortalidad de forma directa e indirecta, por las complicaciones del tratamiento.[5]

La incidencia y prevalencia del LEG depende de la población analizada y de los criterios diagnósticos elegidos para definir esta afección. El LEG afecta en una medida mucho mayor a las mujeres, con una relación entre mujeres y hombres de 8 a 13:1.

Aunque la etiología del LEG se desconoce, sí se sabe que algunos factores genéticos, hormonales y ambientales influyen claramente sobre la evolución y gravedad de la enfermedad.[6-9]

La existencia de una predisposición genética al LEG se plantea por la tasa elevada de concordancia en gemelos monocigotos, por el porcentaje significativo de familiares de pacientes que acaban desarrollándolo (5 a 12%), por la mayor frecuencia de determinados genotipos de HLA (p. ej., HLA-B8, DR2, DR3 y DQW1) y por la frecuencia también mayor del LEG en las poblaciones con deficiencia de ciertos componentes del complemento (C1q, C2 y C4).[9] Las alteraciones hereditarias de los receptores Fc también pueden condicionar la incidencia y gravedad de la NL en el LEG. Se sabe que múltiples genes pueden estar implicados en las anomalías relacionadas con esta afección.[6,7] Entre las evidencias que apoyan la influencia de las hormonas destaca el claro predominio entre las mujeres en edad reproductiva y en fase posmenopáusica tratadas con estrógenos.[8]

El diagnóstico de LEG a menudo se establece en la clínica por la presencia de determinadas características clínicas y de laboratorio, que se definieron en los criterios modificados en 1997 del Colegio Americano de Reumatología.[10]

La afectación glomerular en el LEG a menudo se ha considerado como un prototipo humano de la glomerulonefritis crónica inmunitaria inducida por complejos inmunes, definida en modelos experimentales. El depósito crónico de complejos inmunes circulantes tiene un papel fundamental en determinados patrones de NL, como el mesangial y proliferativo.

El tamaño, la carga y la avidez de estos complejos condicionan su localización dentro del glomérulo, aunque también pueden influir la capacidad para eliminarlos por parte del mesangio y los factores hemodinámicos locales.

En la NL proliferativa difusa, los complejos inmunitarios depositados se componen de antígenos nucleares y anticuerpos IgG_1, que se unen al complemento con gran afinidad. Las histonas catiónicas se ligan a la membrana basal glomerular y pueden facilitar la localización de los anticuerpos antinucleares (ANA).

Una vez depositados, se pone en marcha la cascada de la coagulación, lo que produce una lesión mediada por el complemento, la activación de factores procoagulantes, la liberación de enzimas proteolíticas y, por último, diversas citocinas que regulan la proliferación celular glomerular y la síntesis de la matriz.[9] El acontecimiento inicial puede ser la unión local de antígenos nucleares o de otro tipo a distintas zonas glomerulares, sobre todo a las regiones subepiteliales de la membrana basal glomerular, con la posterior formación *in situ* de complejos inmunitarios.[9-12]

Las lesiones glomerulares y vasculares se pueden ver potenciadas por la hipertensión y los trastornos de la coagulación. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos frente al complejo fosfolípido-glucoproteína β_2 y las consiguientes alteraciones en las funciones endotelial y plaquetaria, entre ellas una menor producción de prostaciclinas y otros factores anticoagulantes endoteliales, la activación del plasminógeno, la inhibición de las proteínas C o S y el incremento de la agregación plaquetaria, también pueden agravar las lesiones glomerulares y vasculares.[13]

VASCULITIS EN LA NEFRITIS LÚPICA

Las lesiones vasculares en la NL incluyen depósitos de complejos inmunitarios, vasculopatía necrosante, vasculopatía trombótica, vasculitis con inflamación, microangiopatía trombótica, arteriolosclerosis y arterioesclerosis.[14]

Aunque las lesiones vasculares de la NL no están consideradas dentro de la clasificación de la OMS, las lesiones vasculares activas tienen gran importancia en la actividad de la nefritis y las lesiones vasculares crónicas en la progresión del daño renal.

En las biopsias renales, las lesiones vasculares deben ser analizadas por microscopia de luz, inmunofluorescencia y microscopia electrónica.[14,15]

Las lesiones vasculares pueden estar asociadas a síndromes clínicos, que complican la nefritis lúpica e incluyen síndrome anticardiolipina, púrpura trombocitopénica trombótica, trombosis de vena renal e hipertensión arterial sistémica.[16]

Las lesiones vasculares se presentan principalmente en arterias pequeñas y arteriolas, y se asocian con una elevada frecuencia de progresión de la enfermedad a la insuficiencia renal. La sobrevida en los pacientes con daño vascular es menor, comparada con la de los pacientes sin lesiones vasculares.[16]

La lesión vascular más frecuente es el depósito de complejos inmunitarios en las paredes de arterias pequeñas y arteriolas; con menor frecuencia se presenta en venas. El diagnóstico requiere de la demostración de depósitos granulares de inmunoglobulina (IgG, IgM, IgA) asociada con C3 o C1q.

En la microscopia electrónica se observan depósitos electrodensos en las túnicas íntima y media.[16,17]

Los depósitos inmunitarios se presentan desde la clase II a la V de la nefritis lúpica, pero son más comunes en las clases proliferativas más activas.[15,16]

Los depósitos inmunitarios vasculares sin daño vascular por lo general son clínicamente silenciosos.

La vasculitis necrosantese observa particularmente en la nefritis lúpica clase IV muy activa; afecta principalmente a las arteriolas glomerulares y, con menor frecuencia, a las arterias interlobulares.[16] Los vasos afectados tienen depósitos en la íntima de un material eosinófilo y amorfo que se extiende a la túnica media, y con la tinción de tricrómico de Masson es fucsinofílico. El endotelio aparece edematoso o denudado con degeneración y pérdida de miocitos de la túnica media.[16]

En el estudio de inmunofluorescencia se observa tinción positiva en la íntima para inmunoglobulinas, componentes del complemento y antígenos relacionados con la fibrina.[16]

La microscopia electrónica revela pérdida del endotelio con depósitos murales y material granular electrodenso que representa los depósitos inmunitarios y proteínas del plasma exsudados, algunas veces asociado con fibrina y cambios degenerativos de los miocitos de la túnica media.[16]

La hipertensión arterial severa frecuentemente exacerba los cambios vasculares. En los pacientes con hipertensión arterial es frecuente la arteriolosclerosis caracterizada por engrosamiento de la túnica íntima y de la muscular. En ocasiones se puede presentar la arteriolosclerosis hialina, caracterizada por la presencia de un material eosinófilo homogéneo en sus paredes con reemplazo del músculo liso por tejido fibroso.[16] En estudios por la técnica de inmunofluorescencia se han identificado varios materiales dentro de las lesiones hialinas; este material incluye varias inmunoglobulinas, componentes del complemento y fibrinógeno. C3 se deposita acompañado con frecuencia de IgM; además, se han identificado colesterol, fosfolípidos, triglicéridos, triptófano, tirosina y cisteína, algunas veces con pequeñas cantidades de fibrina. Por otra parte, existe evidencia científica que apoya el incremento en la permeabilidad vascular mediado por angiotensina II y por el factor de crecimiento vascular endotelial, aparte de los efectos presores y mitógenos.[16]

La vasculopatía lúpica conduce a la insuficiencia renal progresiva terminal.

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

Hay un número significativo de biopsias renales de pacientes con nefritis lúpica en las que se encuentran lesiones trombóticas, aunque los pacientes no tienen procesos trombóticos sistémicos.[17,18]

Las manifestaciones renales en la microangiopatía trombótica pueden ser desde microtrombosis de los capilares glomerulares y arteriolas a trombosis de la arteria renal principal y de la vena con necrosis cortical renal secundaria o infarto.[17,18] Las lesiones trombóticas vasculares con mayor frecuencia afectan arteriolas glomerulares y arterias interlobulares; están asociadas frecuentemente con datos de trombosis glomerular que incluyen trombos de fibrina, mesangiólisis, dobles contornos de la membrana basal glomerular y glomerulosclerosis isquémica.[17,18]

Los vasos afectados aparecen estrechos u ocluidos por trombos de fibrina, que pueden asociarse a edema

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del endotelio y denudación. En las arterias interlobulares la íntima puede tener un aspecto edematoso, mucoide, con proliferación mioíntima dispuesta en "tela de cebolla". En la inmunofluorescencia los vasos afectados habitualmente revelan positividad intensa para antígenos relacionados con la fibrina con positividad variable para IgM y C3; la IgG habitualmente está ausente.[17,18]

La microangiopatía trombótica puede presentarse en cualquier clase de la nefritis lúpica (II, III, IV y V).[17,18]

BIOPSIA RENAL

La biopsia renal en la nefritis lúpica es una herramienta de gran valor, ya que la información obtenida en ella facilita la evaluación y el manejo del paciente. La biopsia renal permite identificar pacientes con riesgo para desarrollar enfermedad renal progresiva y que requieren de tratamiento; además, proporciona datos objetivos para enriquecer significativamente la información clínica y permitir predicciones pronósticas del curso clínico de la nefropatía lúpica[19] (cuadro 6-1).

Es frecuente encontrar una falta de correlación entre las alteraciones en la biopsia renal y las alteraciones de laboratorio del paciente. Esto es debido a una hipertrofia compensadora y ajustes hemodinámicos de las nefronas menos dañadas.

El diagnóstico histopatológico de nefritis lúpica requiere de la correlación de las alteraciones histológicas en el riñón con los criterios clínicos y de laboratorio del paciente, y no puede ser basado sólo en la biopsia renal.[19]

Debido a que la decisión para iniciar un tratamiento inmunosupresor está apoyada en los resultados de la biopsia renal, ésta debe ser evaluada por servicios de patología renal con experiencia en el diagnóstico por microscopia de luz, inmunofluorescencia y microscopia electrónica. La biopsia renal puede ser realizada con aguja cortante o por exposición del riñón (biopsia a cielo abierto). La muestra debe ser dividida para microscopia de luz, inmunofluorescencia y microscopia electrónica. Dos cilindros deben ser obtenidos cuando la biopsia se obtiene con aguja. Del primer cilindro deben tomarse dos o más muestras de 0.5 a 1 mm de grosor de los extremos del cilindro y colocarse en una solución de glutaraldehído a 2% en *buffer* de fosfatos o cacodilatos para estudios al microscopio electrónico.[19] El resto del tejido deberá colocarse en un fijador para microscopia de luz, como la solución de Bouin o de formaldehído a 10%; estos fijadores dan un buen detalle de la morfología renal. Del segundo cilindro deben tomarse muestras de cada extremo para microscopia electrónica y el resto del tejido deberá congelarse en nitrógeno líquido, en isopentano congelado o en hielo seco para inmunofluorescencia. Si sólo se ha obtenido un cilindro, se toman muestras de los extremos para microscopia electrónica y el resto se divide longitudinalmente para microscopia de luz e inmunofluorescencia.[20]

Cuadro 6-1. Utilidad de la biopsia renal en nefropatía lúpica

1	Confirmar el diagnóstico de nefritis lúpica
2	Clasificar la lesión
3	Evaluar la actividad y la cronicidad de la enfermedad
4	Ayuda a orientar el tratamiento y el pronóstico

En la nefritis lúpica el aspecto de los glomérulos es muy variable: desde anormalidades mínimas a proliferación intracapilar difusa y global con proliferación extracapilar (semilunas) y engrosamiento de las paredes capilares. Una variedad de lesiones histológicas han sido descritas en la nefritis lúpica; la más común la constituyen los depósitos de complejos inmunitarios en las paredes capilares o en el mesangio; otras lesiones incluyen las "asas de alambre", que se caracterizan por paredes capilares gruesas debido al depósito de complejos inmunitarios en el espacio subendotelial, trombos hialinos que no corresponden a verdaderos trombos intracapilares; estos trombos corresponden a depósitos de complejos inmunitarios en el espacio subendotelial, y cuando son muy grandes se proyectan a la luz capilar.[20,21] La única lesión que es probablemente patognomónica de la nefritis lúpica es el cuerpo hematoxilínico.[21] Los cuerpos hematoxilínicos son inclusiones azul pálido o lila en la tinción de hematoxilina eosina, de tamaño variable y de márgenes no bien definidos; estos cuerpos probablemente representan núcleos degenerados, y corresponden a inclusiones que se observan en las células del lupus eritematoso generalizado.[21]

La tinción de hematoxilina y eosina (HE) permite un buen examen general de la arquitectura glomerular e intersticial; es la mejor tinción para identificar las células inflamatorias dentro del glomérulo y en el intersticio.[20]

La tinción de PAS marca las glucoproteínas de la membrana basal. Es una tinción útil para conocer el espesor de la membrana basal y los depósitos de matriz extracelular asociada con lesiones proliferativas y esclerosantes. La tinción de tricrómico de Masson es útil para delinear la extensión de la fibrosis del intersticio, la glomerulosclerosis, la esclerosis vascular, la identificación de trombos y depósitos de complejos inmunita-

rios a lo largo de las membranas basales de las asas capilares y en el mesangio.[20]

La tinción de plata metenamina de Jones pone de relieve las membranas basales glomerulares y tubulares. Esta tinción es útil para identificar disrupciones, reduplicaciones, engrosamientos o formación de espículas alrededor de los complejos inmunitarios.[19]

El estudio de inmunofluorescencia determina el tipo y patrón de depósitos de complejos inmunitarios en la nefritis lúpica. Del tejido congelado se hacen cortes de 4 micras en un criostato y se tiñen de manera rutinaria con antisueros fluoresceinados específicos para IgG, IgA, IgM y cadenas ligeras kappa y lambda, C1q, C3 y C4. Para propósitos de otros diagnósticos pueden utilizarse varios marcadores celulares.[20,21]

La tinción de inmunofluorescencia se distribuye a lo largo de las paredes capilares o regiones mesangiales, a lo largo de las membranas basales tubulares o paredes vasculares, y debe ser evaluada semicuantitativamente por la intensidad o ausencia de la tinción en 1+, 2+ o 3+. La tinción puede tener una disposición granular fina, gruesa o lineal.[20,21]

En la nefritis lúpica, los depósitos de complejos inmunitarios con mayor frecuencia producen un patrón de inmunofluorescencia granular a lo largo de las membranas basales de las asas capilares o en las regiones mesangiales del glomérulo. Se puede observar la tinción con disposición granular o lineal a lo largo de las membranas basales tubulares.[21]

Una característica de la nefritis lúpica es encontrar depósitos de múltiples inmunorreactantes, patrón que se conoce como "casa llena".[21]

Para el estudio de la biopsia por microscopia electrónica se han desarrollado numerosos fijadores, cada uno con ventajas específicas. La fijación con glutaraldehído a 2% en *buffer* de fosfatos o cacodilatos, con la osmificación posterior, permite obtener buenos detalles de las estructuras. De los bloques del tejido embebido en epoxirresinas se obtienen cortes semifinos (1 micra de espesor) que se tiñen con azul de toluidina o azul de metileno y se examinan cuidadosamente; en ellos se seleccionan las estructuras que se desea examinar en cortes finos. Los cortes finos obtenidos de los bloques para estudio ultraestructural son teñidos con acetato de uranilo y citrato de plomo, y se examinan al microscopio electrónico. La microscopia electrónica permite definir la distribución de los complejos para una adecuada clasificación de la nefritis lúpica.[22]

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la nefritis lúpica fue publicada en 1982, y la versión modificada en 1995;[23] es un sistema práctico y ampliamente aceptado para clasificar las lesiones renales observadas en biopsias de pacientes con nefritis lúpica. Este esquema utiliza información obtenida por el examen de la biopsia al microscopio de luz, inmunofluorescencia y microscopia electrónica,[23]

El grupo de trabajo en la clasificación de la nefritis lúpica, compuesto por la Sociedad Internacional de Nefrología y por la Sociedad de Patología Renal, basado en la clasificación de la nefritis lúpica de la OMS de 1982, propone que las clases I y II sean utilizadas sólo para compromiso mesangial (clase I con depósitos inmunitarios mesangiales sin o con mínimas alteraciones al microscopio de luz; clase II con depósitos inmunitarios mesangiales con hipercelularidad mesangial); clase III para la glomerulonefritis focal (compromiso de menos de 50% del número total de glomérulos), con subdivisiones para lesiones activas y escleróticas; clase IV para la glomerulonefritis difusa (compromiso de más de 50% del número total de glomérulos); clase V para la nefritis lúpica membranosa, y clase VI para lesiones esclerosantes avanzadas.[24]

El diagnóstico debe incluir las lesiones vasculares y tubulointersticiales. Los autores consideran que una de las principales ventajas de esta reciente revisión de la clasificación es que proporciona una clara descripción de las lesiones y clases de la nefritis lúpica que permite una mejor comprensión y establece una base para futuros estudios clinicopatológicos.[24]

GLOMERULONEFRITIS LÚPICA

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (modificada en 1995)[23]

- **Clase I. Glomérulos normales.**
  - **a.** Normales en todas las técnicas.
  - **b.** Normal por microscopia de luz, pero con depósitos vistos por microscopia electrónica o inmunofluorescencia.
- **Clase II. Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía).**
  - **a.** Mesangio ensanchado o leve hipercelularidad (+).
  - **b.** Moderada hipercelularidad mesangial (++).
- **Clase III. Glomerulonefritis focal y segmentaria.**
  - **a.** Lesiones necrosantes activas.
  - **b.** Lesiones activas y esclerosantes.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

c. Lesiones esclerosantes.
- **Clase IV. Glomerulonefritis difusa.**
  a. Sin lesiones segmentarias.
  b. Con lesiones activas necrosantes.
  c. Con lesiones activas y esclerosantes.
  d. Con lesiones esclerosantes.
- **Clase V. Glomerulonefritis membranosa.**
  a. Glomerulonefritis membranosa pura.
  b. Asociada con lesiones de la clase II (a o b).
- **Clase VI. Glomerulonefritis esclerosante avanzada.**

Clasificación de la nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS), 2003[24]

- Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima. Glomérulo normal por microscopia de luz, pero con depósitos inmunitarios por inmunofluorescencia.
- Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial. Hipercelularidad mesangial pura de cualquier grado o expansión de la matriz del mesangio por microscopia de luz, con depósitos inmunitarios mesangiales.
- Clase III. Nefritis lúpica focal. Proliferación endocapilar o extracapilar con compromiso de menos de 50% del total de los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales.
- Clase III A. Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal.
- Clase III A/C. Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante.
- Clase III C. Lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica focal esclerosante.
- Clase IV. Nefritis lúpica difusa. Proliferación endocapilar o extracapilar segmentaria o global con compromiso de más de 50% del total de los glomérulos, característicamente con depósitos inmunitarios subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales.
- Clase IV-S (A). Proliferación segmentaria con lesiones activas.
- Clase IV-G (A). Proliferación global difusa con lesiones activas.
- Clase IV-S (A/C). Proliferación segmentaria difusa con lesiones activas y crónicas.
- Clase IV-S (C). Proliferación segmentaria difusa con lesiones crónicas.
- Clase IV-G (C). Lesiones difusas crónicas inactivas y cicatrices globales.
- Clase V. Nefritis lúpica membranosa. Depósitos inmunitarios subepiteliales globales o segmentarios en microscopia de luz, inmunofluorescencia o microscopia electrónica, con o sin alteraciones mesangiales.
- Clase VI. Nefritis lúpica con esclerosis avanzada. Más de 90% de los glomérulos con esclerosis sin actividad residual.

CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA

Clase I. Histología renal normal

Estos pacientes habitualmente no son biopsiados porque es poco frecuente que tengan evidencia clínica de enfermedad renal.

Por definición, no hay anormalidades en la microscopia de luz. En la inmunofluorescencia y la microscopia electrónica puede haber depósitos dentro del mesangio.

Clase II. Alteraciones mesangiales puras

Las lesiones están confinadas a las regiones mesangiales de los glomérulos. La celularidad mesangial se caracteriza en la clase II A por leve incremento de células y matriz del mesangio, y en la II B por incremento moderado de la celularidad mesangial (figura 6-1).

En la inmunofluorescencia hay depósitos de complejos inmunitarios dentro de las regiones mesangiales (figura 6-2).

En la microscopia electrónica los depósitos electrodensos son generalmente pequeños y limitados al mesangio.[25]

Los pacientes cursan con proteinuria subnefrótica o hematuria microscópica, sin datos de insuficiencia renal. Los pacientes tienen un buen pronóstico. En algunos pacientes la nefropatía mesangial representa un estadio de transición a formas más severas de nefropatía lúpica con un pronóstico relacionado con el tipo de lesión.[24,25]

Clase III. Glomerulonefritis focal y segmentaria

Las lesiones al microscopio de luz se caracterizan por una glomerulonefritis focal y segmentaria que compro-

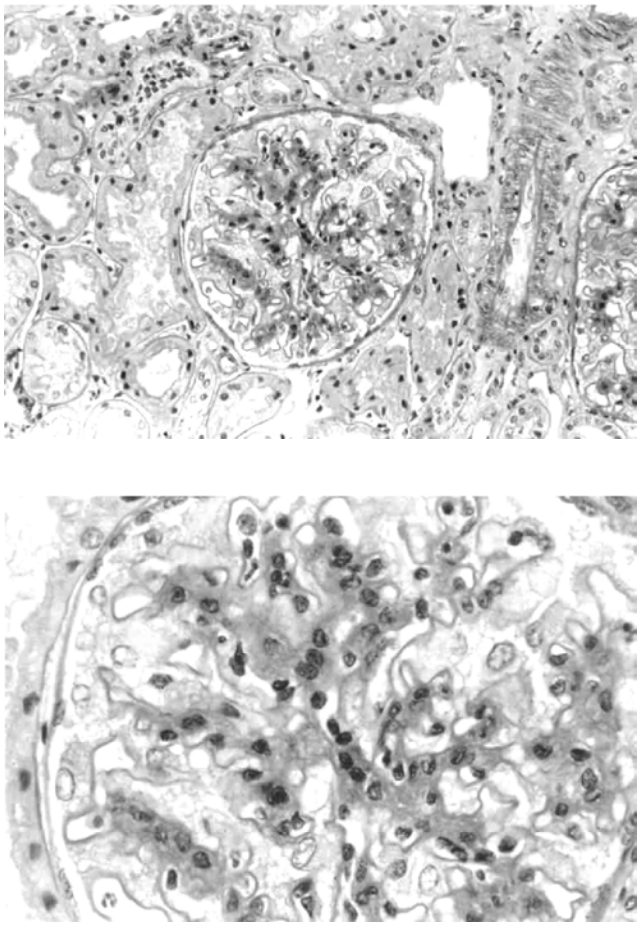


Figura 6-1. Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía) clase II A. Clasificación de la OMS modificada. Hipercelularidad y ensanchamiento mesangial leve. (Tinción PAS).

Figura 6-2. Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía) clase II A. Clasificación de la OMS modificada. Inmunofluorescencia, tinción C1q localizada en la región mesangial.

mete menos de 50% de los glomérulos, y afecta un segmento del ovillo capilar. La biopsia puede mostrar una mezcla variable de lesiones que pueden ser proliferativas endocapilares o extracapilares con formación de semilunas, necrosantes y esclerosantes.

Puede tener focos de necrosis (III A), áreas segmentarias de esclerosis (III B) o sin datos de enfermedad activa (III C). Habitualmente se acompaña de alteraciones mesangiales de leves a moderadas (expansión de la matriz mesangial o hipercelularidad).[24]

Pueden observarse depósitos mesangiales con la tinción de tricrómico de Masson; se observan como un moteado fucsinofílico y no presentan depósitos subendoteliales extensos.

Las lesiones segmentarias proliferativas pueden estar asociadas con infiltrado de leucocitos, cariorrexis nuclear, necrosis fibrinoide, disrupción de la membrana basal y formación de semilunas. Estas lesiones tienden a resolverse con la formación de una cicatriz segmentaria con adhesiones a la cápsula de Bowman o con la formación de una semiluna fibrosa (figura 6-3).

En la inmunofluorescencia se observan depósitos en las paredes capilares y el mesangio, sobre todo para IgG y C3, aunque también pueden presentarse depósitos de IgG e IgA. Ocasionalmente hay depósitos segmentarios de fibrinógeno que corresponden a la necrosis segmentaria glomerular que frecuentemente incluye al espacio urinario.

En la microscopia electrónica los depósitos se localizan en el subendotelio y en el mesangio, y puede haber escasos depósitos subepiteliales.[25]

Esta clase de nefritis lúpica puede tener un curso relativamente benigno; sin embargo, una proporción importante de pacientes progresan a la clase IV de la enfermedad.

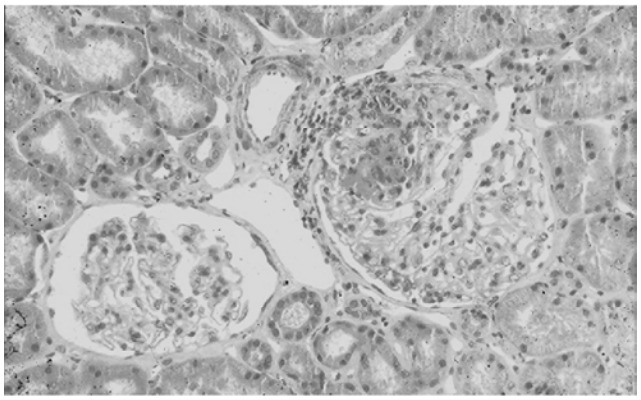
Se ha considerado que las nefritis lúpicas clase III y IV son cualitativamente semejantes y que simplemente reflejan estadios con grados variables de severidad.[24,25]

Clase IV

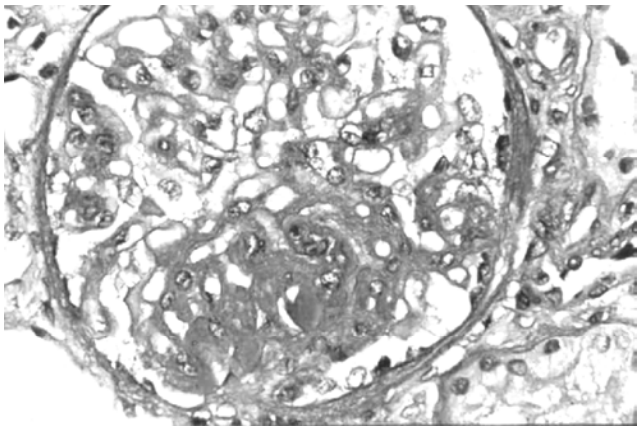
Las lesiones de la clase IV se caracterizan por una glomerulonefritis proliferativa difusa que afecta más de 50% de los glomérulos. Las lesiones son semejantes a las de la clase III, pero son más extensas. Todos los glomérulos, o la mayoría, muestran severa proliferación mesangial, endocapilar o mesangiocapilar, o extensos depósitos subendoteliales.

Si no se observan lesiones segmentarias en las asas capilares corresponde a la clase IV A, o puede haber necrosis segmentaria (IV B), lesiones activas y esclero-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

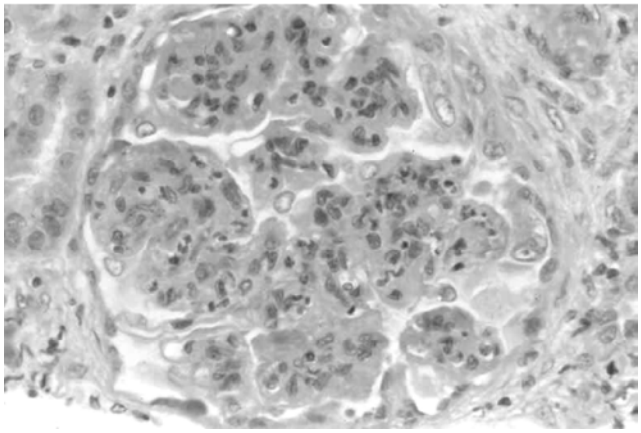


A



B

Figura 6-3. Glomerulonefritis segmentaria y focal clase III de la clasificación modificada de la OMS. ***A.*** Lesión segmentaria con necrosis fibrinoide y polvo nuclear, cariorrexis. ***B.*** Lesión esclerosante segmentaria. (Tinción HE)



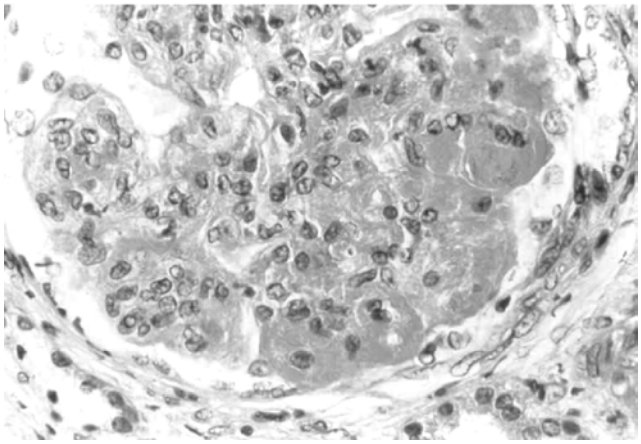


Figura 6-4. Glomerulonefritis lúpica difusa clase IV de la Clasificación de la OMS modificada. El glomérulo tiene proliferación endocapilar, necrosis fibrinoide, cariorrexis, asas de alambre y trombos hialinos intracapilares. Las asas de alambre y los trombos hialinos representan grandes depósitos subendoteliales de complejos inmunitarios. (Tinción HE).

santes (IV C) o esclerosis segmentaria sin lesiones activas (IV D).[24]

La necrosis habitualmente es segmentaria y se presenta como material eosinófilo fibrinoide (fucsinofílico en la tinción de tricrómico de Masson), cariorrexis, que se manifiesta por restos nucleares, disolución de la membrana basal capilar, que es más aparente en la tinción de PAS y plata metenamina de Jones.[24]

El exudado de neutrófilos dentro de las asas capilares habitualmente es segmentario y frecuentemente está asociado con necrosis (figura 6-4).

Algunas de las asas capilares pueden estar muy engrosadas y tener un aspecto rígido; corresponden a las "asas de alambre" características de la nefritis lúpica. Este aspecto se debe a depósitos subendoteliales confluentes. Habitualmente se presentan extensos depósitos subendoteliales en las asas capilares. Éstas pueden aparecer ocluidas por un material eosinófilo que puede corresponder a los llamados trombos hialinos; éstos pueden representar depósitos de complejos subendoteliales que se proyectan a la luz del capilar, o pueden corresponder a verdaderos trombos intracapilares (figuras 6-4, 6-5 y 6-6).

El espacio urinario puede presentar semilunas celulares. En algunas biopsias en las asas capilares se pueden observar dobles contornos de la membrana basal, que son más evidentes en la tinción de PAS y plata metenamina de Jones, y semejan un patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa (figuras 6-7 y 6-8).

En la inmunofluorescencia se observan depósitos inmunitarios a lo largo de las paredes capilares periféricas y en el mesangio. La tinción para IgG casi siempre está presente, en 90% o más de los casos. Con menos frecuencia se encuentran IgM e IgA en 60% de los casos. El C3 es el componente del complemento más frecuente, en aproximadamente 80% de los casos. Con una frecuencia semejante se presenta el C1q. El C4 es menos

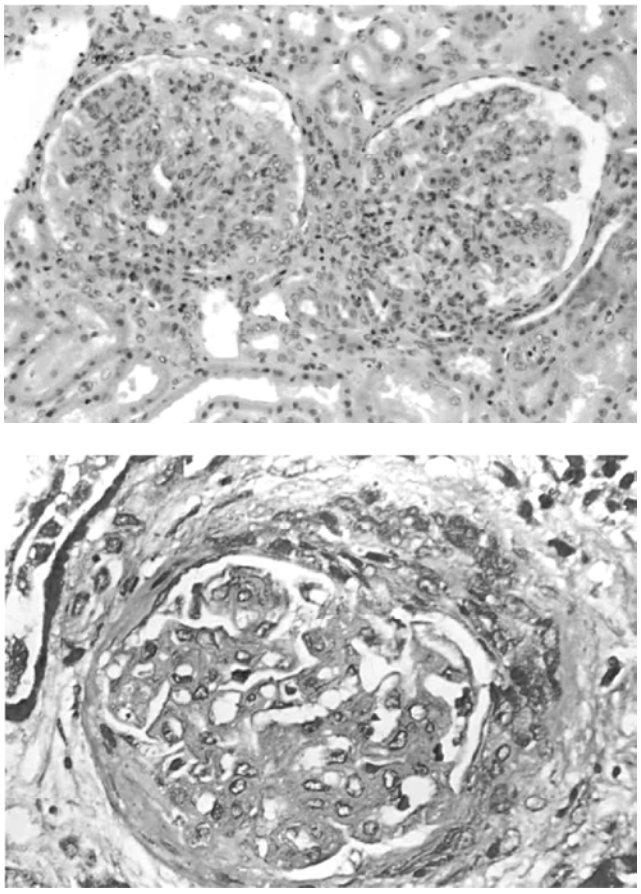


Figura 6-5. Glomerulonefritis lúpica difusa clase IV. Clasificación de la OMS modificada. Hipercelularidad mesangial/endocapilar prominente (tinción HE). El glomérulo inferior presenta una semiluna fibrocelular (tinción de tricrómico de Masson).

frecuente y se tiñe menos intensamente. En las membranas basales tubulares puede haber depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento. Puede haber depósitos de inmunoglobulinas y complemento en arterias y arteriolas (figuras 6-9 y 6-10).

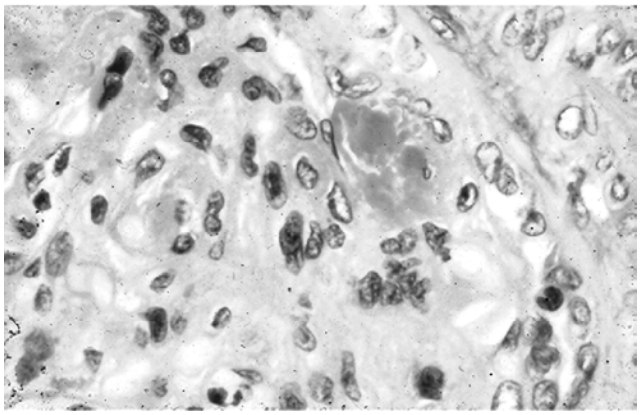


Figura 6-6. Glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa clase IV de la OMS modificada. Algunas de las asas capilares contienen cuerpos hematoxilínicos. Tinción HE.

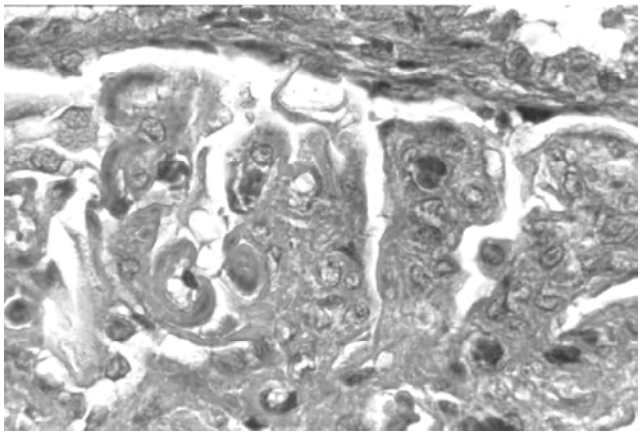


Figura 6-7. Glomerulonefritis lúpica clase IV de la OMS modificada, con asas de alambre (depósitos fucsinofílicos en las paredes capilares) y trombos hialinos.

En la microscopia electrónica se observan depósitos electrodensos grandes subendoteliales y depósitos en el mesangio. Ocasionalmente se pueden encontrar depósitos subepiteliales e intramembranosos. Los depósitos electrodensos pueden tener un patrón de "huellas digitales", compuesto por estructuras lineales dispuestas en pilas de manera paralela o encorvada con un patrón verticilado que semejan muy de cerca huellas digitales y parecen representar crioglobulinas.[25]

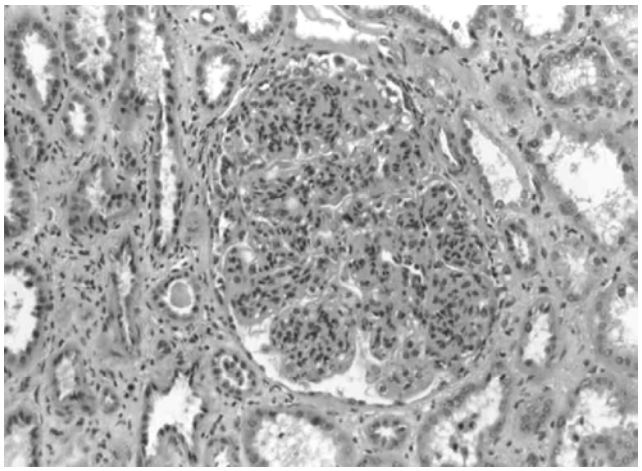


Figura 6-8. Glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa clase IV de la OMS modificada, con patrón membranoproliferativo. El glomérulo muestra el patrón lobular acentuado, hipercelularidad mesangial, incremento de la matriz del mesangio y paredes capilares engrosadas. Con la tinción de PAS se aprecian dobles contornos de la membrana basal de los capilares.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

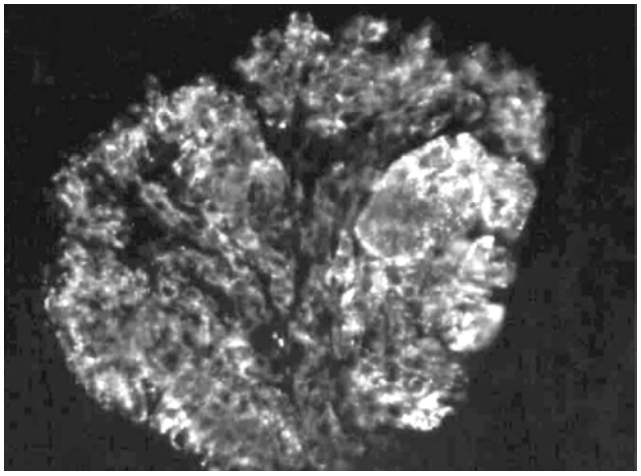
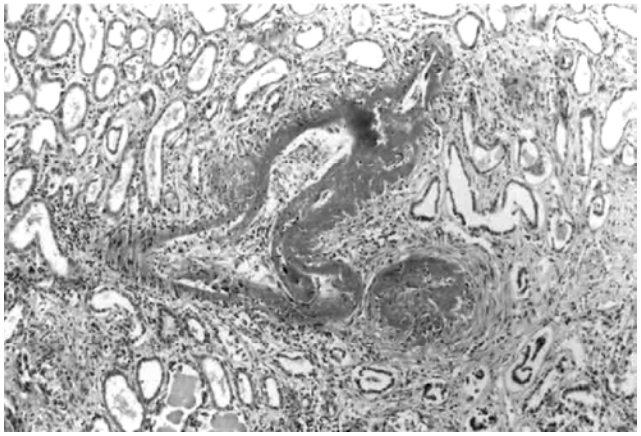


Figura 6-9. Glomerulonefritis lúpica difusa clase IV, clasificación de la OMS modificada. Tinción intensa en las paredes capilares y mesangio con anticuerpos contra IgG.



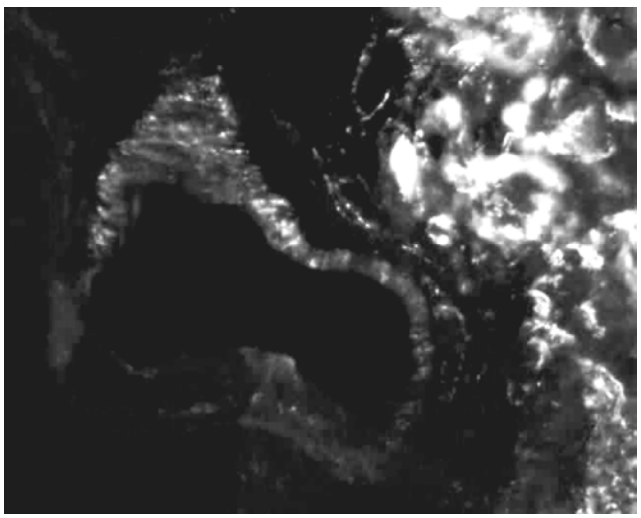


Figura 6-10. Vasculitis necrosante con depósitos inmunitarios en glomerulonefritis lúpica difusa clase IV de la clasificación de la OMS modificada (tinción H E). La pared de la arteria tiene depósitos inmunes de IgG.

En las células endoteliales de los capilares glomerulares se pueden observar estructuras tubulares ramificadas, denominadas tubulorreticulares, o partículas semejantes a mixovirus. Se cree que estas inclusiones representan un efecto de interferón, y por esto se les ha denominado huellas de interferón. Originalmente se pensó que estas estructuras eran específicas para la nefritis lúpica, pero se han encontrado en una variedad de condiciones, que incluyen rechazo del injerto, y en la nefropatía asociada a virus de la inmunodeficiencia humana.[34]

La presencia de complejos inmunitarios dentro del espacio subendotelial de las asas capilares glomerulares parece ser crítico en la inducción de daño glomerular en la nefritis lúpica; el grado de proliferación intracapilar y necrosis generalmente se correlaciona con el número de depósitos subendoteliales.[19-26]

Los pacientes con clase III y clase IV habitualmente tienen proteinuria, frecuentemente nefrótica, sedimento urinario activo con leucocitos, eritrocitos, moldes de células rojas e insuficiencia renal. El curso clínico de pacientes con clase III y clase IV es semejante, por lo que se consideran como manifestaciones morfológicas variables de una misma enfermedad.[26]

En estas dos clases, en la descripción morfológica de las lesiones deberán mencionarse las lesiones activas y crónicas glomerulares, tubulointersticiales y vasculares que se observan al microscopio de luz.[19]

Definición de las lesiones activas y esclerosantes de la clasificación modificada de la Organización Mundial de la Salud

- **Lesiones activas glomerulares.**
  - Proliferación capilar.
  - Disrupción de las paredes capilares.
  - Cariorrexis y polimorfonucleares.
  - Cuerpos hematoxilínicos.
  - Semilunas celulares o fibrocelulares.
  - Asas de alambre.
  - Trombos de fibrina.
  - Trombos hialinos.
  - Depósitos segmentarios de fibrina.
  - Vasculares.
    - Depósitos hialinos (complejos inmunitarios).
    - Arteritis necrosante.
  - Degeneración tubular y necrosis.
  - Inflamación intersticial activa.
- **Lesiones crónicas.**
  - Esclerosis glomerular.
    1. Segmentaria.
    2. Mesangial.
    3. Global.

- Semilunas fibrosas.
- Atrofia tubular.
- Fibrosis intersticial.
- Esclerosis vascular.

En la nefritis lúpica clase IV las lesiones activas y crónicas pueden ser evaluadas de manera semicuantitativa y expresarse en índices de actividad y cronicidad. Estos índices pueden ser útiles, ya que proveen a los clínicos una estimación (aunque semicuantitativa) más objetiva de la actividad y cronicidad de la enfermedad. Esta evaluación permite predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la función renal.

El índice de actividad se ha correlacionado con la respuesta al tratamiento y el índice de cronicidad con la sobrevida del riñón.[27-29]

Nefritis lúpica

Índices de actividad y cronicidad

- Índice de actividad.
  - Anormalidades glomerulares.
  - Proliferación celular.
  - Necrosis fibrinoide,* cariorrexis.
  - Semilunas celulares.*
  - Trombos hialinos, asas de alambre.
  - Infiltrado de leucocitos.
  - Anormalidades tubulointersticiales.
  - Infiltrado celular mononuclear.
- Índice de cronicidad.
  - Anormalidades glomerulares.
  - Esclerosis glomerular.
  - Semilunas fibrosas.
  - Anormalidades tubulointersticiales.
  - Fibrosis intersticial.
  - Atrofia tubular.[29]

    * La necrosis fibrinoide y las semilunas celulares son multiplicadas por un factor de 2.

Cada factor es semicuantitativamente calificado en una escala de 0, 1, 2, 3 (ausente, leve, moderado y severo, respectivamente), y la suma de todos los factores es calculada como la suma total de actividad y cronicidad. El índice máximo de actividad es de 24; el índice máximo de cronicidad es de 12.[29]

Clase V. Glomerulonefritis membranosa

Las paredes capilares están difusamente engrosadas; con la tinción de PAS y plata metenamina de Jones las membranas basales aparecen engrosadas y con la tinción de plata se pueden observar espículas, que corresponden a proyecciones de la membrana basal entre los depósitos inmunitarios. Los depósitos subepiteliales pueden observarse como moteado fucsinofílico en la tinción de tricrómico de Masson (figura 6-11).[29,30]

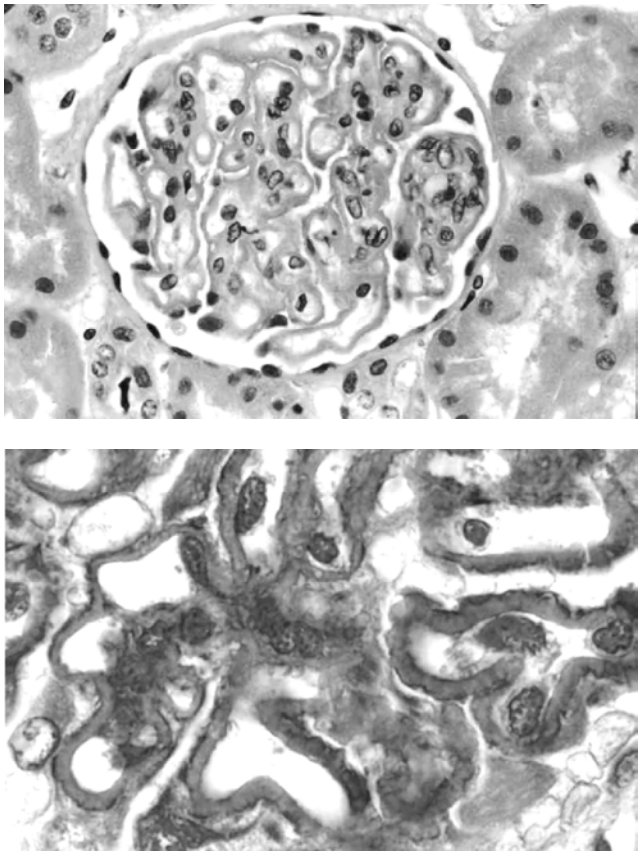


Figura 6-11. Glomerulonefritis membranosa difusa asociada con lesiones de la clase II A, clasificación de la OMS modificada.

En la glomerulonefritis membranosa los depósitos son predominantemente subepiteliales y puede haber pocos depósitos subendoteliales. La nefropatía membranosa asociada con lesiones glomerulares proliferativas focales o difusas es mejor clasificarlas como clase III o clase IV, debido a que el pronóstico y el tratamiento están dirigidos por estas lesiones activas.[29-31] En la inmunofluorescencia hay depósitos difusos granulares subepiteliales en las paredes de los capilares, principalmente de tipo IgG y C3, frecuentemente acompañado por IgM y C1q. En la microscopia electrónica se observan depósitos subepiteliales ampliamente distribuidos en las asas capilares, en mesangio y algunas veces puede haber depósitos subendoteliales, pero éstos no son muy extensos. La presencia de depósitos electrodensos en mesangio es útil para diferenciar la nefritis lúpica membranosa de la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

glomerulopatía membranosa idiopática, en la que en menos de 10% de los casos tienen asociados depósitos mesangiales. Depósitos granulares electrodensos pueden ser vistos en las membranas basales tubulares.[21,30]

Los pacientes con nefropatía membranosa padecen las consecuencias metabólicas adversas del síndrome nefrótico, con el riesgo de sucesos tromboembólicos. El riesgo para la progresión a la insuficiencia renal crónica es bajo.

Clase VI. Glomerulonefritis esclerosante avanzada

Las lesiones en esta clase se caracterizan por esclerosis glomerular avanzada, fibrosis del intersticio y atrofia tubular, todas las manifestaciones morfológicas de daño renal irreversible. Los pacientes tienen insuficiencia renal significativa y no responden al tratamiento.[31]

ALTERACIONES EN LOS TÚBULOS

Los túbulos contorneados proximales frecuentemente presentan reabsorción de proteínas; las células epiteliales pueden tener vacuolas en su citoplasma. Este cambio se observa en pacientes con marcada proteinuria o síndrome nefrótico. Puede haber grados variables de atrofia tubular; el grado de atrofia generalmente se correlaciona con la severidad del daño glomerular, pero puede variar dependiendo de la duración de la enfermedad.

En la luz tubular puede haber eritrocitos, leucocitos o moldes de éstos. En ocasiones pueden observarse complejos inmunitarios dentro de las membranas basales tubulares con la tinción de tricrómico de Masson.

ALTERACIONES EN EL INTERSTICIO

El intersticio puede no mostrar alteraciones o presentar grados variables de inflamación y de fibrosis. El grado de inflamación generalmente se correlaciona con la severidad de los cambios glomerulares, pero ésta puede ser más grave que el daño glomerular.

El infiltrado inflamatorio consiste predominantemente en linfocitos, y puede haber neutrófilos y eosinófilos escasos.

CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

El diagnóstico histopatológico de la NL requiere de la correlación de las alteraciones histológicas en el riñón con los datos clínicos y de laboratorio del paciente; el compromiso renal con manifestaciones clínicas de enfermedad renal se presenta aproximadamente en dos tercios de los pacientes, y en alguna series hasta en 90% de los casos. Las manifestaciones renales del LEG, como otras manifestaciones de la enfermedad, son muy variables.

Las manifestaciones clínicas pueden incluir proteinuria asintomática o hematuria, síndrome nefrótico, nefritis tubulointersticial o un síndrome de glomerulonefritis rápidamente progresiva. El síndrome nefrótico se presenta hasta en dos tercios de los pacientes con enfermedad renal clínica. La mayoría de los pacientes, cuando se descubre la enfermedad renal, ya tienen otras manifestaciones de la misma; sin embargo, la enfermedad renal, particularmente el síndrome nefrótico, puede ser la manifestación inicial del lupus eritematoso generalizado y otras manifestaciones pueden aparecer después de varios años.

No es infrecuente que la enfermedad renal se manifieste como insuficiencia renal aguda, la cual puede estar asociada a una glomerulonefritis o a una nefritis tubulointersticial aguda; esta última puede deberse al depósito de complejos inmunitarios en la membrana basal tubular o en el intersticio, o a una reacción por antiinflamatorios u otros medicamentos.

Anteriormente la enfermedad renal en el lupus eritematoso generalizado fue una de las principales causas de muerte de la enfermedad; actualmente, con los adelantos en el tratamiento, la sobrevida ha mejorado y la función renal se ha conservado en la mayoría de los pacientes.

Factores de pronóstico adverso en la nefritis lúpica incluyen el síndrome nefrótico, los niveles de nitrógeno de la urea y de creatinina sérica elevados cuando se establece la enfermedad renal, así como la falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Las alteraciones histológicas de pronóstico adverso incluyen atrofia tubular, fibrosis del intersticio, arteritis necrosante y arteriolitis.[31]

Puede ocurrir la transición de una clase a otra; por ejemplo, las clases II o III pueden progresar a clase IV, o ésta se puede transformar en una clase III o II.

La clase III de la nefritis lúpica debe limitarse a casos con lesiones necrosantes y esclerosantes focales y segmentarias, sin una proliferación significativa o extensos depósitos de complejos inmunitarios subendoteliales. Los

casos con una proliferación significativa y oclusión de las luces capilares deben incluirse dentro de la clase IV.

La mayoría de los pacientes que progresan a la enfermedad renal en estadio terminal tienen lesiones proliferativas focales o difusas, clases III o IV de la OMS.

Los pacientes con mayor riesgo para la progresión de la enfermedad renal al estadio terminal son aquéllos con grandes depósitos subendoteliales y lesiones glomerulares activas y necrosantes.[31] En los pacientes en quienes persisten las lesiones proliferativas mesangiales y los depósitos inmunitarios localizados en el mesangio es menos probable que progrese la enfermedad renal.

Es importante reconocer que, en pacientes que se presentan con enfermedad mesangial, ésta puede estar en transición a formas más severas de nefritis lúpica.

La terapia agresiva puede modificar el pronóstico en el paciente con un índice de actividad alto. Sin embargo, los pacientes con un elevado índice de cronicidad están en riesgo para evolucionar a la progresión de la enfermedad renal, aun cuando se les instituya un tratamiento agresivo. Hay estudios que han demostrado que un alto índice de cronicidad predice una evolución adversa en pacientes con lesiones de las clases III o IV.

Estudios recientes han demostrado que la combinación de semilunas celulares (que indican daño agudo severo) y fibrosis del intersticio predicen un pronóstico adverso. Estudios clínicos han demostrado que la clasificación de la nefritis lúpica de la OMS es útil para conocer el riesgo de los pacientes a la progresión de la enfermedad renal.

Sin embargo, esta clasificación no considera el daño tubulointersticial y vascular, y éstas son lesiones que contribuyen a la progresión de la enfermedad renal. Estudios clinicopatológicos han demostrado que el daño crónico intersticial predice mejor el riesgo de evolucionar a la enfermedad renal en estadio terminal.

POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA, GRANULOMATOSIS DE WEGENER Y SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Las manifestaciones clínicas y patológicas renales se presentan en aproximadamente 90% de los pacientes con poliangeítis microscópica, en 80% con granulomatosis de Wegener y en 45% con síndrome de Churg-Strauss.

Estas enfermedades y la glomerulonefritis de semilunas pauciinmunitaria, que ha sido considerada como una vasculitis limitada al riñón, son las causas más comunes de glomerulonefritis de semilunas (rápidamente progresivas). Estas glomerulonefritis son más frecuentes en adultos mayores. La poliangeítis microscópica, la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss se asocian con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Estas tres enfermedades presentan vasculitis necrosantes segmentarias con escasos depósitos o sin depósitos pauciinmunitarias, y pueden afectar vasos de mediano y pequeño calibre, como capilares, vénulas, arteriolas y arterias.[32,33]

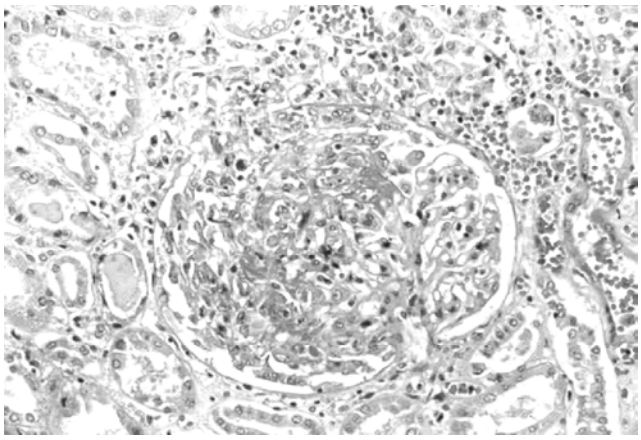


Figura 6-12. Granulomatosis de Wegener. Glomérulo con una lesión necrosante segmentaria con depósitos de fibrina y una semiluna fibrocelular. Tinción HE.

Estas tres enfermedades comparten características patológicas, y la afección glomerular se caracteriza por una glomerulonefritis necrosante y de semilunas asociada a ANCAs (figura 6-12).[32,33]

CAMBIOS PATOLÓGICOS

Aspecto macroscópico

En los pacientes con enfermedad severa los riñones pueden ser normales o estar aumentados de volumen. La superficie subcapsular y de corte pueden tener puntilleo hemorrágico por la presencia de sangre dentro del espacio urinario y la luz tubular, y se pueden observar pequeños infartos corticales.

Microscopia de luz

La lesión histológica más común en los pacientes con vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCAs es una

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

glomerulonefritis necrosante con formación de semilunas. La severidad de las lesiones agudas varía de necrosis fibrinoide focal y segmentaria con formación de semilunas que afectan menos de 50% de los glomérulos a una glomerulonefritis difusa necrosante y de semilunas con necrosis global en casi todos los glomérulos.

Las lesiones tempranas se caracterizan por necrosis fibrinoide con leve infiltrado de neutrófilos y cariorrexis. Los capilares glomerulares adyacentes frecuentemente contienen trombos.[33,34]

Los segmentos conservados pueden tener hipercelularidad endocapilar o paredes capilares engrosadas. La formación de semilunas parece iniciarse adyacente a los focos de necrosis segmentaria, y con frecuencia se extiende a la mayor parte del ovillo capilar, si no a todo. Es frecuente la ruptura de la cápsula de Bowman y, cuando es extensa, se produce continuidad entre la semiluna glomerular y la inflamación periglomerular, lo que permite el infiltrado de macrófagos y fibroblastos en la semiluna (figura 6-12).[35]

Las lesiones glomerulares necróticas cicatrizan como esclerosis segmentaria o global, como adhesiones a la cápsula de Bowman. Las semilunas celulares pueden involucionar sin dejar cicatriz residual, o evolucionar a semilunas fibrocelulares y fibrosas.

Las lesiones arteriales agudas tienen necrosis fibrinoide segmentaria acompañada de infiltrado de neutrófilos con cariorrexis; posteriormente, el infiltrado que predomina es el de leucocitos mononucleares mezclados con neutrófilos y eosinófilos. Ante la presencia de numerosos eosinófilos debe considerarse la posibilidad de síndrome de Churg-Strauss.[35]

Puede haber trombosis en los sitios de inflamación vascular y necrosis. Las arterias interlobulares son las que con mayor frecuencia están afectadas, pero puede estar comprometida cualquier arteria.

En la granulomatosis de Wegener puede haber infiltrado inflamatorio perivascular de aspecto granulomatoso. Los vasos rectos de la médula y arteriolas pueden estar afectados por vasculitis necrosante (figuras 6-13 y 6-14).

El intersticio presenta frecuentemente inflamación periglomerular predominantemente de leucocitos mononucleares mezclados con neutrófilos, eosinófilos y macrófagos epitelioides, que pueden disponerse en palizada alrededor del glomérulo. Los macrófagos epitelioides pueden acompañarse de células gigantes y el infiltrado tener un aspecto granulomatoso. La inflamación granulomatosa periglomerular es más común en la granulomatosis de Wegener, pero también se puede presentar en la poliangeítis microscópica. La inflamación granulomatosa intersticial no periglomerular es una característica de la granulomatosis de Wegener.[35]

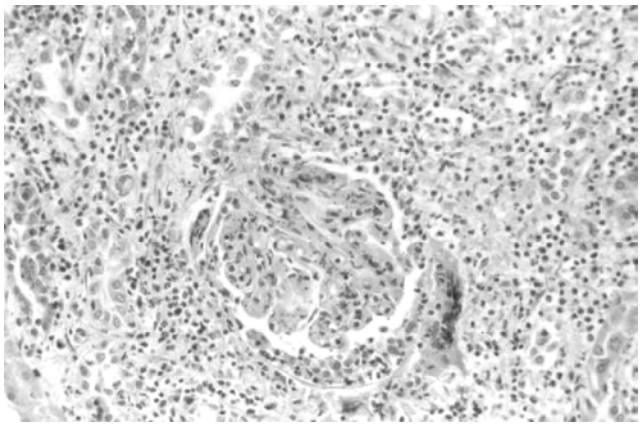


Figura 6-13. Granulomatosis de Wegener. Glomérulo con inflamación granulomatosa a su alrededor. Nótese la presencia de células gigantes multinucleadas y la fragmentación de la cápsula de Bowman. Tinción HE.

Las arterias y arteriolas corticales y los vasos rectos medulares pueden presentar una vasculitis necrosante segmentaria, y el infiltrado inflamatorio vascular y perivascular está constituido por leucocitos mononucleares, neutrófilos y eosinófilos (figura 6-15). Numerosos eosinófilos pueden presentarse en la granulomatosis de Wegener, en el síndrome de Churg-Strauss y en la poliangeítis microscópica; por este motivo, el diagnóstico de Churg-Strauss requiere del antecedente de asma y eosinofilia.

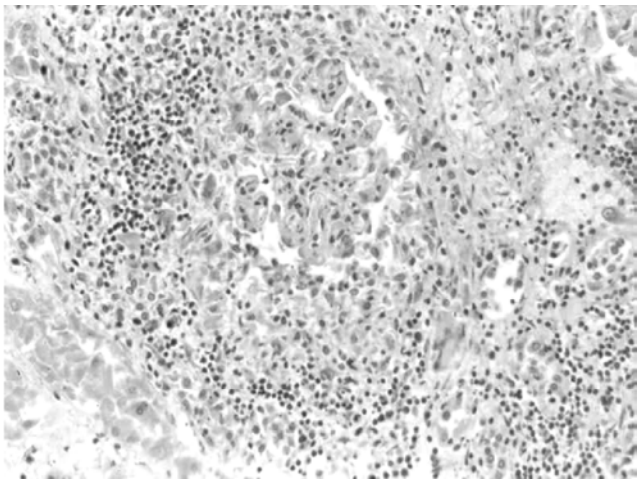


Figura 6-14. Granulomatosis de Wegener. Glomérulo con extenso infiltrado inflamatorio a su alrededor que ha penetrado la cápsula de Bowman y la ha fragmentado casi en su totalidad. Tinción HE.

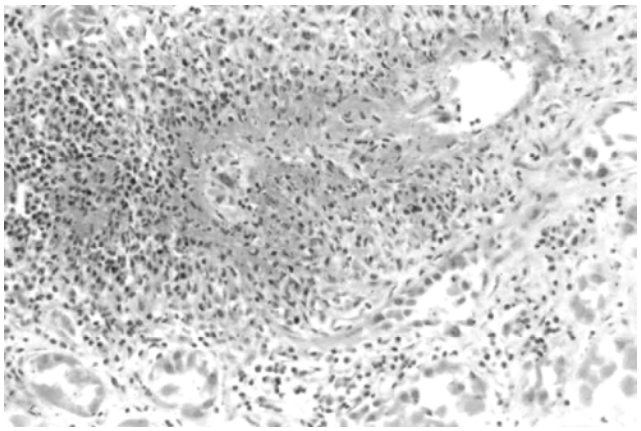


Figura 6-15. Granulomatosis de Wegener en riñón. Vasculitis necrosante de la arteria interlobular. La pared del vaso está infiltrada por fibrina (necrosis fibrinoide) asociada con infiltrado inflamatorio de células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares. Tinción HE.

La enfermedad renal crónica tiene fibrosis del intersticio asociada con atrofia tubular que generalmente es paralela a la severidad de la esclerosis glomerular.

ESTUDIO DE INMUNOFLUORESCENCIA

Los vasos de los pacientes con poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener y síndrome de Churg-Strauss característicamente no se tiñen, o se tiñen poco, para inmunoglobulinas glomerulares; es por esto que estas vasculitis y glomerulonefritis se han designado como pauciinmunitarias. La tinción para el complemento se observa con mayor frecuencia que la tinción para inmunoglobulinas en los pacientes con vasculitis de los pequeños vasos asociada a ANCAs, pero habitualmente los depósitos corresponden a focos de necrosis o esclerosis.[33,34]

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

La mayoría de los pacientes con poliangeítis microscópica y granulomatosis de Wegener no tienen depósitos electrodensos de tipo complejos inmunitarios vasculares y glomerulares, o éstos son escasos. Los cambios ultraestructurales tempranos descritos por D'Agati y col.[34] son edema del endotelio y expansión en la zona subendotelial. En casos severos existe necrosis del endotelio y denudación de la membrana basal glomerular con formación de un trombo. Los cambios observados en arterias y arteriolas son semejantes a los observados en el glomérulo.

Las características patológicas de las vasculitis necrosantes en la poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener y síndrome de Churg-Strauss son semejantes en el riñón y en otros órganos.

El diagnóstico de vasculitis de pequeños vasos asociada a ANCA requiere de la correlación de datos patológicos, clínicos y serológicos.

En 90% de los pacientes con formas activas y generalizadas de la enfermedad de Wegener se encuentra c-ANCA, que parece un buen marcador de la enfermedad.[33,34]

La inflamación granulomatosa necrosante de la granulomatosis de Wegener con mayor frecuencia afecta el tracto respiratorio superior e inferior, pero puede afectar cualquier parte.

Las vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA, como la poliangeítis microscópica y la granulomatosis de Wegener, son las causas más frecuentes del síndrome vasculítico pulmón-riñón.

Los granulomas necrosantes del síndrome de Churg-Strauss son semejantes a los de la granulomatosis de Wegener, pero tienen un predominio de eosinófilos más que de neutrófilos en el centro de las lesiones agudas. La zona necrótica puede contener numerosos gránulos brillantes acidófilos-eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden. Las lesiones granulomatosas del síndrome de Churg-Strauss ocurren con mayor frecuencia en los pulmones y la piel.[33,34]

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Introducción

Es un síndrome vasculítico sistémico de causa desconocida, actualmente clasificado como una vasculitis necrosante de vasos pequeños asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). En 1954 Godman y Churg propusieron el criterio diagnóstico de la granulomatosis de Wegener como la tríada de Wegener:

1. Inflamación granulomatosa necrosante del tracto respiratorio superior e inferior (figura 6-16).
2. Vasculitis necrosante sistémica o focal que compromete arterias y venas (figuras 6-15 y 6-17).
3. Glomerulonefritis focal necrosante y de semilunas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

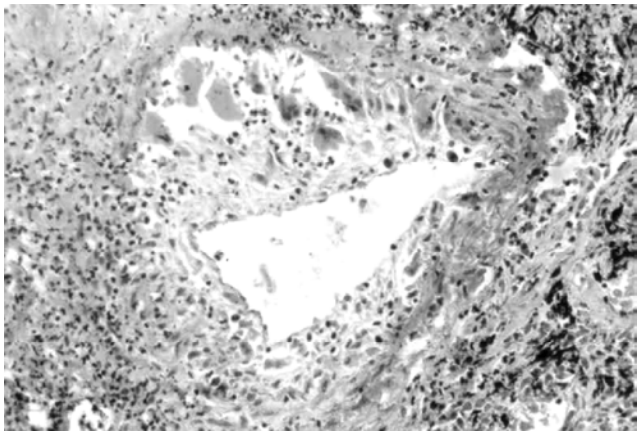


Figura 6-16. Vasculitis en granulomatosis de Wegener en pulmón. Esta arteria está circunferencialmente comprometida por un infiltrado inflamatorio granulomatoso transmural. Nótese las células gigantes multinucleadas. Tinción HE.

El espectro de las manifestaciones clínicas y el curso de la granulomatosis de Wegener han cambiado durante los últimos años, a medida que el tratamiento ha mejorado y la sobrevida de los pacientes se ha prolongado.

La enfermedad puede afectar cualquier órgano (figura 6-18), y los síntomas pueden estar limitados a uno o dos órganos, en particular el tracto respiratorio superior e inferior. Las presentaciones tempranas y limitadas actualmente son reconocidas con mayor frecuencia.[35,36] Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, malestar, pérdida de peso, tos, dolor torácico y hemoptisis.

Los signos y síntomas relacionados con compromiso extrapulmonar pueden presentarse como rinorrea, ulceración nasal, dolor de los senos paranasales, hematuria o insuficiencia renal, otitis media, lesiones de la piel, artralgias, mialgias, artritis, anormalidades neurológicas o lesiones oculares. Están presentes los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos habitualmente.

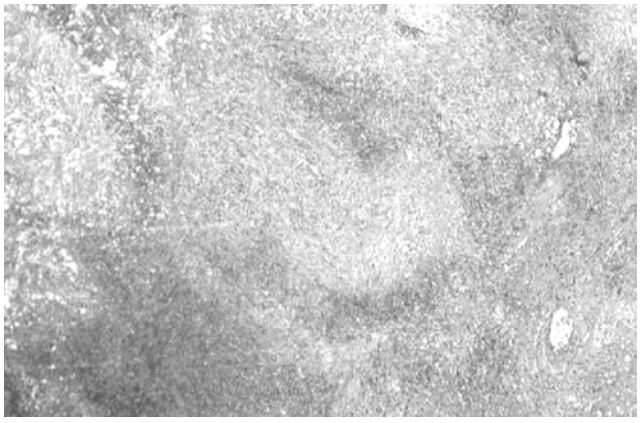


Figura 6-17. Granulomatosis de Wegener en pulmón. Zonas de necrosis de aspecto sucio y forma geográfica característica. Tinción HE.

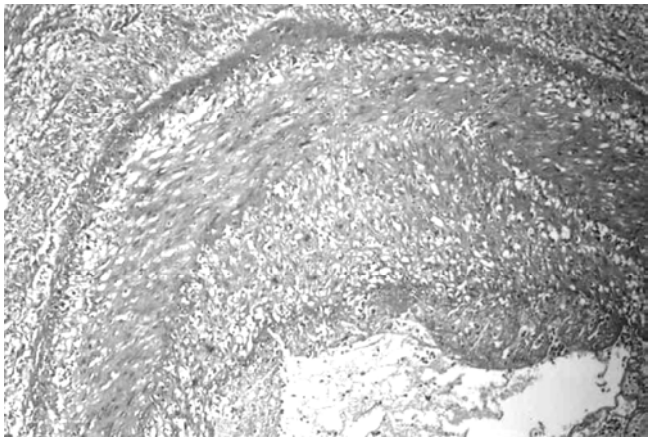


Figura 6-18. Granulomatosis de Wegener. Arteria coronaria con vasculitis con áreas de necrosis fibrinoide asociadas con extenso infiltrado inflamatorio. Tinción HE.

La granulomatosis de Wegener es una entidad clinicopatológica, y el diagnóstico final necesita ser individualizado correlacionando la presentación clínica y los datos de laboratorio, así como las alteraciones en la biopsia. No hay una característica histológica patognomónica que pueda ser utilizada para hacer el diagnóstico de granulomatosis de Wegener. El examen histopatológico es requerido en la mayoría de los casos para establecer el diagnóstico, excepto en algunos casos con características clínicas y datos de laboratorio típicos.[35,36]

Para el diagnóstico de granulomatosis de Wegener es requerida la necrosis parenquimatosa con un fondo inflamatorio; estos cambios son considerados por algunos patólogos como el proceso primario, más que la isquemia o el infarto secundarios a la vasculitis. Aunque hay controversia, la vasculitis no es considerada como un prerrequisito para el diagnóstico de granulomatosis de Wegener en casos con datos altamente sugestivos, tanto histológicos como clínicos y de laboratorio.

La necrosis tisular es un componente primario de la granulomatosis de Wegener, y puede encontrarse en ausencia de vasculitis. El patrón clásico de necrosis en la granulomatosis de Wegener es la necrosis geográfica, caracterizada por zonas grandes e irregulares que sustituyen extensamente el parénquima (figura 6-17). El aspecto de la necrosis varía desde necrosis semejante a la caseosa a una necrosis de aspecto sucio basofílico o supurativo, frecuentemente con neutrófilos necróticos y otras células inflamatorias. Entre la inflamación pueden verse histiocitos dispuestos en palizada en la periferia de una zona de necrosis (figuras 6-19 y 6-20). Algunas

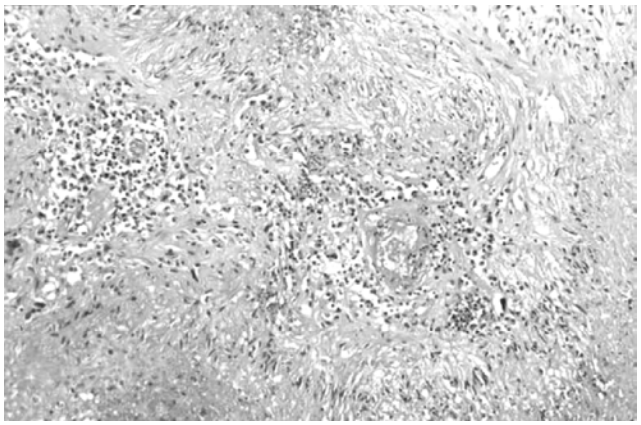


Figura 6-19. Granulomatosis de Wegener en pulmón. Histiocitos epitelioides en palizadas rodeando una zona de necrosis. Tinción HE.

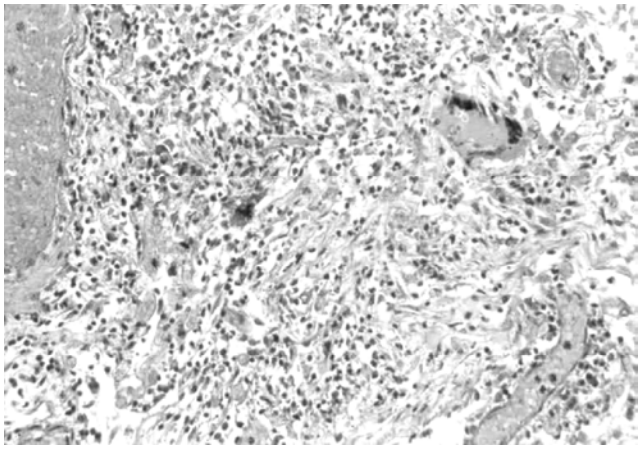


Figura 6-20. Granulomatosis de Wegener en pulmón. Inflamación con células gigantes multinucleadas y evidencia de organización activa. Tinción HE.

veces la necrosis son focos pequeños e irregulares distribuidos en un fondo inflamatorio. La vasculitis en arterias y venas puede ser en la forma granulomatosa, linfocítica o histiocítica. La vasculitis granulomatosa con mayor frecuencia afecta arterias y venas, y es rara en capilares. El compromiso de la pared vascular con frecuencia es excéntrico o segmentario, con necrosis central o infiltrado de neutrófilos. La capilaritis se observa frecuentemente en pulmones y con frecuencia se acompaña de hemorragia.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER EN RIÑÓN

Las manifestaciones clínicas y patológicas renales se presentan en aproximadamente 80% de los pacientes con granulomatosis de Wegener. La lesión renal se caracteriza por una glomerulonefritis focal necrosante con formación de semilunas. Esta glomerulonefritis es más frecuente en adultos y se asocia con ANCAs, y se caracteriza por una vasculitis necrosante y segmentaria con escasos depósitos o sin depósitos de complejos inmunitarios pauciinmunitarios y puede afectar vasos de mediano y pequeño calibre, como capilares, vénulas, arteriolas y arterias.[35,36]

Aspecto macroscópico. Cambios patológicos

Los riñones pueden ser normales o estar aumentados de volumen. La superficie subcapsular y de corte puede tener puntilleo hemorrágico, y pueden observarse pequeños infartos corticales.[35,36]

Aspecto microscópico

La lesión histológica más común es una glomerulonefritis necrosante con formación de semilunas. Las lesiones agudas varían de una glomerulonefritis focal y segmentaria con necrosis fibrinoide con formación de semilunas a una glomerulonefritis difusa necrosante y de semilunas que afecta casi todos los glomérulos. Las lesiones agudas se caracterizan por necrosis fibrinoide con leve infiltrado de neutrófilos y cariorrexis; los capilares glomerulares adyacentes a estos segmentos pueden contener trombos. Los segmentos conservados pueden tener hipercelularidad endocapilar y paredes capilares engrosadas (figuras 6-12, 6-13 y 6-14).[35-38]

Características patológicas pulmonares

Las lesiones pulmonares de la granulomatosis de Wegener se caracterizan por inflamación granulomatosa combinada con vasculitis necrosante.

El parénquima pulmonar es sustituido en amplias zonas por necrosis con un fondo basofílico que contiene abundantes restos nucleares.

La necrosis adopta una forma "geográfica", debido a sus bandas dentadas infiltrantes y a su alrededor pequeñas islas de pulmón residual viable (figura 6-17). Es frecuente observar pequeños focos microscópicos de necrosis semejantes a microabscesos (figura 6-21) de configuración redondeada o irregular con un exudado

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

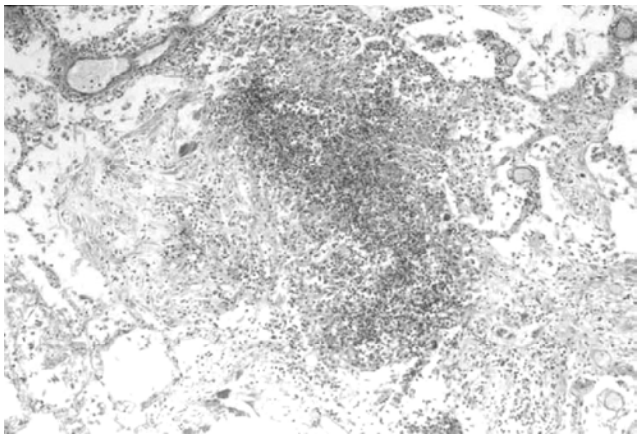


Figura 6-21. Granulomatosis de Wegener en pulmón. Microabsceso con algunas células gigantes multinucleadas en la periferia. Tinción HE.

central de leucocitos polimorfonucleares rodeado de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y fibroblastos (figura 6-19); son frecuentes también pequeños granulomas constituidos por histiocitos dispuestos en palizadas con sus ejes mayores perpendiculares a un centro necrótico. Entre el infiltrado inflamatorio frecuentemente hay numerosas células gigantes multinucleadas (figura 6-22) y puede haber además eosinófilos, pero éstos generalmente no son prominentes.

La inflamación granulomatosa necrosante puede sugerir el diagnóstico, pero la vasculitis necrosante debe estar presente para establecerlo; en casos floridos las paredes vasculares contienen focos de necrosis e inflamación granulomatosa (figura 6-16). En algunos casos el infiltrado inflamatorio puede ser agudo o crónico con necrosis fibrinoide. Frecuentemente el compromiso vascular es segmentario y sólo una porción de la circunferencia del vaso contiene la inflamación y necrosis. Para el diagnóstico de la vasculitis necrosante es necesario que la necrosis esté presente en las paredes vasculares o en las células inflamatorias. Habitualmente hay afección tanto de arterias como de venas. La vasculitis de pequeños vasos que afecta principalmente capilares (capilaritis) de los septos alveolares y ocasionalmente pequeñas arteriolas (arteriolitis) y vénulas es común en la granulomatosis de Wegener. La capilaritis pulmonar se caracteriza por infiltrado neutrofílico de los septos alveolares, trombos de fibrina en los capilares alveolares, hemosiderina intersticial, polvo nuclear y necrosis septal; en ocasiones el infiltrado inflamatorio contiene además histiocitos y eosinófilos mezclados con los neutrófilos. La arteriolitis está caracterizada por inflamación aguda y necrosis de las arteriolas (figura 6-23). Además del daño parenquimatoso, en la granulomatosis de Wegener se ha descrito daño broncocéntrico y bronquiolar.[40,41] En estudios en biopsias y autopsias de pacientes con granulomatosis de Wegener se ha visto que no hay diferencia histológica entre pacientes con cANCA y pANCA. La extensión a la pleura de la inflamación granulomatosa parenquimatosa y de la vasculitis es poco frecuente. Otros cambios pleurales que pueden observarse son pleuritis fibrinosa aguda o pleuritis fibrinosa crónica. Se conocen diversas variantes histológicas de la granulomatosis de Wegener pulmonar.[41,42] De estas variantes morfológicas, la única que tiene implicación clínica, por tener un curso más agresivo que los otros tipos, es la variante hemorragia alveolar con capilaritis. Las demás variantes no tienen implicaciones

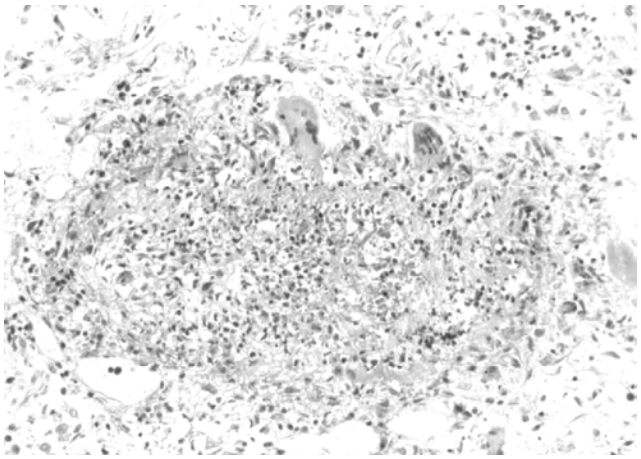


Figura 6-22. Granulomatosis de Wegener. Granuloma en parénquima pulmonar con células inflamatorias mononucleares y células gigantes. Tinción HE.

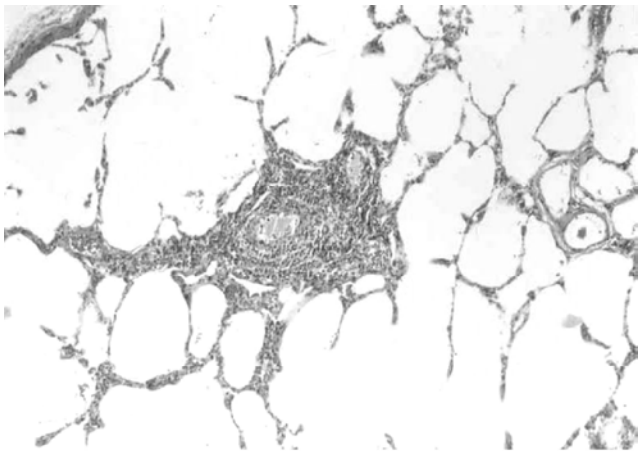


Figura 6-23. Granulomatosis de Wegener en pulmón. Arteriolitis con expansión de septos alveolares por células inflamatorias. Tinción HE.

Cuadro 6-2. Variantes de la granulomatosis de Wegener

1	Granulomatosis de Wegener broncocéntrica
2	Granulomatosis de Wegener eosinofílica
3	Granulomatosis de Wegener con bronquiolitis obliterante neumonía organizada (BOOP)
4	Granulomatosis de Wegener con hemorragia alveolar con capilaritis

clínicas particulares, y su utilidad es para que el patólogo pueda reconocerlas como granulomatosis de Wegener.

En la hemorragia alveolar difusa puede no haber necrosis ni granulomas, por lo que puede ser indistinguible de otras causas de hemorragia alveolar.[35]

Los pacientes con la variante de hemorragia alveolar y capilaritis se presentan con hemoptisis e infiltrados pulmonares difusos; su curso es grave y el pronóstico es habitualmente fatal, por lo que el diagnóstico debe establecerse rápidamente para iniciar una terapia inmunosupresora oportuna. Histológicamente se caracteriza por hemorragia alveolar con una mezcla de sangre y hemosiderina que llena los espacios alveolares. La capilaritis aguda acompañante puede ser un hallazgo sutil y acompañarse de una arteriolitis aguda caracterizada por infiltración de la íntima y la media por neutrófilos, con polvo nuclear prominente y ocasionalmente necrosis fibrinoide.[37-39]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las principales lesiones en el diagnóstico diferencial en la granulomatosis de Wegener incluyen otras angeítis y granulomatosis e infecciones granulomatosas.

1. Reacciones inflamatorias no específicas (p. ej., alérgicas, posinfecciosas, inducidas por drogas).
2. Infecciones granulomatosas: especialmente por hongos y micobacterias.
3. Otras formas de angeítis y granulomatosis: síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis sarcoide necrosante o sarcoidosis nodular, vacuna BCG.
4. Síndrome de hemorragia alveolar: otras vasculitis, enfermedades vasculares del tejido conectivo, enfermedad de Goodpasture y otras.
5. Linfomas: especialmente linfoma tipo granulomatosis linfomatoide y linfoma de Hodgkin.
6. Otros nódulos necrobióticos: nódulos reumatoides, enfermedad inflamatoria intestinal relacionada a artritis reumatoide y otros.[35]

REFERENCIAS

1. **Ferrario F, Rastaldi MP:** Histopathological atlas of renal diseases: ANCA-associated vasculitis. *J Nephrol* 2005;18: 113-116.
2. **Lane SE, Watts R, Scott DG:** Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;4:270-275.
3. **Mecklenbrauker I, Saijo K, Zheng NY, Leitges M, Tarakhovsky A:** Protein kinase C controls self-antigen-induced B-cell tolerance. *Nature* 2002;416:860–865.
4. **Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K:** Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
5. **Stuart L, Hughes J:** Apoptosis and autoimmunity. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:697–700.
6. **Clynes R, Dumitru C, Ravetch JV**: Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science* 1998;279:1052–1054.
7. **Daugas E, Nochy D, Huong du LT, Duhaut P, Beaufils H *et al.:*** Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002:42–52.
8. **Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villagio B *et al.:*** Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004;13:635- 638.
9. **Croker JA, Kimberly RP:** Genetics of susceptibility in severity in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:529-537.
10. **Juang YT, Wang Y, Solomou E, Li Y,Mawrin C *et al.:*** Systemic lupus erythematosus serum IgG increases CREM binding to the IL-2 promoter and suppresses IL-2 production through CaMKIV. *J Clin Invest* 2005;115:836-840.
11. **Weith VP:** Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005;4:296-302.
12. **Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, Hill GS, Holley K *et al.:*** Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:374–377.
13. **Najafi CC, Korbet SM *et al.:*** Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:2156–2163.
14. **Corwin HL, Schwartz MM, Lewis E:** The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol* 1988;8:85–93.
15. **Herrera GA:** The value of electron microscopy in the diagnosis and clinical management of lupus nephritis. *Ultrastruct Pathol* 1999;23:63–77.
16. **McCune WJ, Saluja M, Bhats S, Lange LA, Holzman L:**

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Correlation of membranous glomerular ultrastructural changes with disease severity and outcome in lupus patients initiating cyclophosphamide therapy. *Lupus* 2005;14:426-433.
17. **Fessler BJ:** Thrombotic syndromes and autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:461-479.
18. **Gelfand J, Truong L, Stern L, Priani CL, Appel GB:** Thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome in systemic lupus erythematosus: treatment with plasma infusion. *Am J Kidney Dis* 1985;6:154-160.
19. **Grande JP, Balow JE:** Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 1998;7:611-617.
20. **Fogo A:** Approach to renal biopsy. *Am J Kidney Dis* 2003;42: 826-836.
21. **Jennette JC:** Renal involvement systemic vasculitis. En: Jennette JC, Olson J, Schwartz M, Silva F: *Heptinstall's pathology of the kidney.* 5ª ed. Lippincott-Raven, 1998.
22. **Ordóñez N, Rassi J:** The renal biopsy. En: Rosai J: *Ackerman's surgical pathology.* 9ª ed. Mosby, 2004.
23. **Churg J,Glassock RJ:** Lupus nephritis. In: *Classification and atlas of glomerular diseases.* 2ª ed. New York, Igaku-Shoin, 1995:51.
24. **Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE *et al.*:** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):835-836.
25. **Herrera GA:** The value of electron microscopy in the diagnosis and clinical management of lupus nephritis. *Ultrastruct Pathol* 1999;23:63–77.
26. **Oates JC, Gilkeson GS:** Mediators of injury in lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:498-505.
27. **Kern WF, Silva FG, Laszik G, Bane L, Nadasdy T *et al.*:** *Atlas of renal pathology.* W. B. Saunders, 1999.
28. **Zabaleta Lanz M, Vargas Arenas RE, Tapanes F, Daboin I, Atahualpa Pintos J:** Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:26-30.
29. **Austin HA, Muenz LR, Joyce KM *et al.*:** Prognostic factors in lupus nephritis: contribution of renal hystologic data. *Am J Med* 1983;75:382.
30. **Kolasinski SL, Chung JB, Albert DA:** What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. *Arthritis Rheum* 2002;47:450-455.
31. **Banfi G, Bertani T, Boeri V, Faraggiana T, Mazzucco G *et al.*:** Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991;18: 240-248.
32. **Lhote F, Cohen P, Guillevin L:** Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus* 1998;7:238-258.
33. **Booth A, Pusey C, Jayne D:** Renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1964-1968.
34. **D'Agati V:** Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. En: Jennette JC, Olson J, Schwartz M, Silva F. 5ª ed. Lippincott-Raven, 1998.
35. **Yi E, Colby T:** Wegener's granulomatosis. *Semin Diagnostic Pathol* 2001;18:34-46.
36. **Almond MK, Burns A:** Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776-784.
37. **Watts RA, Scott DG:** Epidemiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:11-16.
38. **Jennette JC, Thomas D, Falk R:** Microscopic polyangiitis. *Semin Diagnostic Pathol* 2001;18:3-13.
39. **Ferrario F, Rastaldi MP:** Histopathological atlas of renal diseases: ANCA-associated vasculitis. *J Nephrol* 2005;18: 217-220.
40. **Travis W, Colby T, Koss M, en Rosado de Christenson M, Müller N, King T:** Pulmonary vasculitis. Atlas of non tumor pathology. 1ª ed. Advisory Board, 2001.
41. **Katzenstein A:** Angiitis and granulomatosis. En: Katzenstein A, Askin: *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease.* 3ª ed. Saunders, 1997.

Capítulo 7

El papel de los estudios de imagen en las vasculitis sistémicas

Luis Manuel Amezcua Guerra, Carlos Pineda Villaseñor

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de certeza, así como el diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de vasculitis, se basa tanto en una historia clínica detallada, un examen físico minucioso, exámenes de laboratorio y gabinete apropiados como en estudios histopatológicos.[1] Los estudios de imagen aportan información valiosa para confirmar el diagnóstico, distinguir entre sus variedades y definir la extensión de la afección vascular.[2]

El abordaje radiológico para el diagnóstico de las vasculitis se ha sustentado tradicionalmente en la angiografía; incluso, esta técnica permanece como el estándar de oro para el diagnóstico de algunos tipos de vasculitis.

Angiografía

La enfermedad inflamatoria de los vasos de mediano y gran calibre es evaluada de manera adecuada mediante esta técnica de imagen; la extensión del daño vascular en algunas vasculitis, como en el caso de la arteritis de Takayasu, también es apropiadamente estimado mediante panaortografía; los largos segmentos arteriales estenosados y la abundante circulación colateral son características que pueden confirmar la impresión clínica; adicionalmente, los estudios angiográficos permiten la medición de presiones a través de las lesiones estenóticas. La angiografía de vasos de mediano calibre de vísceras huecas u órganos sólidos puede confirmar el diagnóstico sin necesidad de realizar una biopsia; los estudios angiográficos realizados de manera secuencial pueden ser también utilizados para evaluar la progresión del padecimiento y la respuesta al tratamiento. Un refinamiento de la angiografía convencional es la técnica de sustracción digital, que utiliza un procesamiento digital de las imágenes; mediante ésta se eliminan los tejidos blandos y se atenúan los óseos, mejorando y resaltando así la visualización de los vasos sanguíneos. Gracias a este procesamiento, las técnicas angiográficas se realizan actualmente con catéteres de menor calibre y utilizando cantidades significativamente menores de medio de contraste, minimizando el riesgo de presentar los efectos adversos de la técnica convencional. La angiografía guiada por catéter muestra imágenes muy detalladas del lumen vascular, incluyendo arterias de pequeño calibre; sin embargo, sus desventajas son la exposición del paciente a un procedimiento invasivo y a dosis altas de radiación ionizante. Finalmente, es bien conocido que los medios de contraste pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad y son potencialmente nefrotóxicos. Estas desventajas han abierto la puerta a técnicas de imagen no invasivas o de mínima invasión como el ultrasonido (US), las imágenes por resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) y la medicina nuclear, como modalidades diagnósticas, complementarias y en ciertos casos, posibles sustitutos de la angiografía. Por desgracia, ninguna técnica no invasiva permite la evaluación de las arterias de pequeño calibre de manera siquiera cercana a la angiografía.[3]

Imágenes por resonancia magnética

Mediante esta técnica avanzada de imagen se evalúa de manera no invasiva y sin radiación ionizante el estado

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la pared arterial; adicionalmente, tiene la ventaja de valorar las arterias en múltiples planos: axial, sagital y coronal. La aplicación de diversas técnicas de RM en el estudio de las vasculitis, como la de *spin-echo,* ha permitido distinguir entre el lumen de las arterias y la pared vascular sin la necesidad de aplicar medio de contraste. En el caso de las vasculitis de grandes vasos, la angiografía por RM correlaciona bien con la angiografía convencional; sin embargo, esta técnica de imagen tiene la desventaja de visualizar inadecuadamente los segmentos arteriales distales y requiere un tiempo prolongado de adquisición de imágenes, lo que hace que difícilmente el paciente permanezca sin moverse o en apnea por largos periodos de tiempo.

Medicina nuclear

Los estudios de medicina nuclear también juegan un papel importante en el diagnóstico y tratamiento de las vasculitis. Mediante esta técnica se pueden obtener imágenes no específicas de isquemia o inflamación asociadas a las vasculitis (como las obtenidas a través de estudios de ventilación/perfusión pulmonar y perfusión cerebral, miocárdica, etc.), que son de ayuda en la evaluación de la afección vascular y parenquimatosa de los diferentes tipos de vasculitis. Por otro lado, mediante el uso de radiotrazadores que se unen selectivamente a componentes del proceso inflamatorio, se obtienen imágenes que ayudan a efectuar el diagnóstico de certeza en pacientes con síntomas inespecíficos, pueden definir la extensión del proceso inflamatorio y son de ayuda para monitorear la respuesta al tratamiento establecido.

La fluoro-18-desoxi-glucosa es un análogo de la glucosa que es captado por las células metabólicamente activas; un incremento en la glucólisis se presenta en los leucocitos y macrófagos activados, y ésta es una característica presente en los casos de inflamación vascular. La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET) utilizando fluoro-18-desoxi-glucosa puede localizar las áreas vasculares inflamadas y demostrar la extensión del daño en la arteritis de células gigantes y de Takayasu.[4]

Ultrasonido

La ultrasonografía de alta resolución usando transductores de 7.5 a 10 MHz posee una alta sensibilidad y especificidad para lesiones estenóticas en los vasos carotídeos; la adición de Doppler de color permite, además, una evaluación del flujo intravascular. Esta técnica ha sido utilizada para detectar inflamación de las arterias temporales en la arteritis de células gigantes, dando la típica imagen de un halo hipoecoico que rodea al lumen del vaso inflamado, la cual desaparece después del tratamiento con glucocorticoides.

La presente revisión busca dar un panorama general de la imagenología en las vasculitis, por lo que se discutirán sólo los tipos de vasculitis más importantes y frecuentes, enfatizando los hallazgos en los estudios angiográficos y anotando los datos relevantes para las técnicas alternativas de imagen.

ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis de grandes vasos que afecta característicamente a la aorta y a las arterias que emergen de ella; las arterias pulmonares y las iliacas son segmentos vasculares ocasionalmente comprometidos en esta arteriopatía.

El diagnóstico y la extensión de la afección vascular se basan clásicamente en las imágenes angiográficas; de hecho, su clasificación depende de los sitios anatómicos angiográficamente involucrados.[5] Las lesiones vasculares típicas se observan en estadios avanzados de la enfermedad como resultado de la cicatrización una vez que la inflamación ha cedido, aunque la inflamación no siempre produce estenosis. En el estudio angiográfico se presentan irregularidades, estenosis u oclusión de la aorta y sus ramas (figura 7-1). Las lesiones estenóticas son homogéneas con disminución gradual y progresiva del lumen vascular afectando largos segmentos del árbol arterial; esta imagen da una apariencia en "cola de rata"; la localización típica es en la emergencia de los vasos, y se asocia con la presencia de una abundante circulación colateral (figura 7-2).

La RM es capaz de detectar engrosamientos de la pared aórtica antes de que se presenten alteraciones en el lumen;[6] la concordancia entre la angiografía convencional y la angiografía por RM para estenosis luminal se ha reportado hasta de 100%.[7]

Además de valorar la estenosis luminal, la RM provee información acerca del engrosamiento y edema de la pared vascular (figuras 7-3 y 7-4), lo cual parece representar una etapa temprana de la inflamación vascular que precede a la estenosis y que refleja el grado de actividad de la enfermedad.[8] Se ha informado de disminución del engrosamiento y del edema vascular posterior a terapia inmunosupresora en pacientes con AT.[9,10] Las

Figura 7-1. Arteritis de Takayasu. Angiografía convencional donde se observan estenosis e irregularidades de la aorta toracoabdominal.

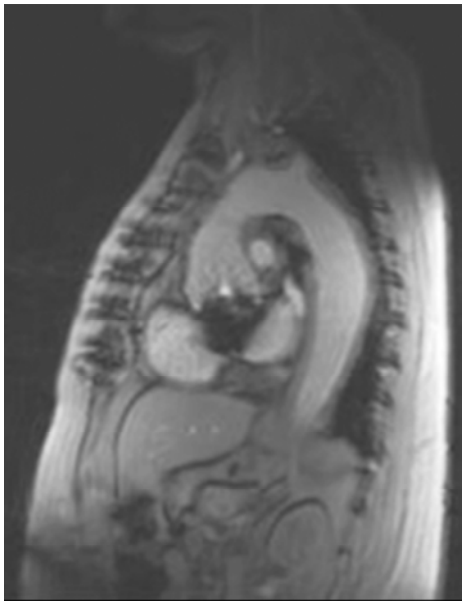


Figura 7-3. Arteritis de Takayasu. Imagen por resonancia magnética en secuencia T1 que muestra engrosamiento difuso y extenso, así como irregularidades de las paredes de la aorta ascendente, arco aórtico, arterias emergentes y aorta descendente.

limitaciones de la RM incluyen la baja resolución (1 mm) para evaluar los segmentos vasculares distales, no permitir discriminar entre enfermedad vasculítica y ateroesclerosa, así como su alto costo.

El US dúplex alcanza una resolución de 0.1 mm (10 veces mayor que la RM) en la arteria carótida común y en la subclavia, permitiendo detectar el engrosamiento de la pared mucho antes de que se presente el estrechamiento luminal;[11] inclusive ha sido la modalidad de imagen empleada en la evaluación inicial antes de que la angiografía detecte alteraciones en algunos pacientes.[12]

Figura 7-2. Arteritis de Takayasu. Angiografía por RM en la que se observa ausencia del flujo en la arteria subclavia derecha (cabezas de flecha), así como estenosis de la subclavia izquierda (flechas).

Figura 7-4. Arteritis de Takayasu. Angiorresonancia magnética que demuestra disminución del lumen vascular de las arterias subclavia derecha (flechas) y carótida común izquierda (puntas de flechas).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El grado de concordancia entre el US y la angiografía se acerca a 100%[6]. El US es el método de imagen ideal para el seguimiento de las lesiones vasculares en la AT, ya que permite detectar la progresión del engrosamiento circunferencial aun en ausencia de progresión longitudinal de las lesiones.[13]

Mediante la ultrasonografía se logra diferenciar el engrosamiento vasculítico del ateroescleroso en las arterias carótidas y brinda información acerca de la extensión y localización de las lesiones. Las limitaciones del US están relacionadas con la capacidad y experiencia del operador para obtener imágenes claras y medir el engrosamiento vascular, así como la interferencia producida por estructuras adyacentes que impide una adecuada resolución de elementos intratorácicos (aorta y sus emergencias).

La angiografía por TC es utilizada para obtener una visión general de la aorta y sus ramas sin los riesgos de la punción arterial. La detección de cambios luminales alcanza una sensibilidad de 93% y una especificidad de 98%,[14] y caracteriza adecuadamente las calcificaciones aórticas, permitiendo diferenciar entre enfermedad ateroesclerosa y AT, así como evaluar el involucro de las arterias pulmonares.[15]

La TC puede ser usada para seguir la evolución de la respuesta vascular al manejo inmunosupresor.[16] Entre sus ventajas y desventajas se encuentra que la resolución de la TC es menor que la del US y requiere administración de medio de contraste y exposición a radiación ionizante, aunque permite evaluar adecuadamente las estructuras intratorácicas.

Actualmente la angiografía permanece como el estándar de oro en el diagnóstico de la AT; adicionalmente, permite una evaluación adecuada de la extensión del involucro vascular y es una guía ideal en el caso de tratamiento quirúrgico; sin embargo, el uso combinado de las otras modalidades de imagen puede facilitar la detección de AT activa, es decir, identifica a los pacientes en la etapa inflamatoria, en la que la respuesta terapéutica puede ser más adecuada.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

La arteritis de células gigantes (ACG) involucra clásicamente las arterias temporales y con menor frecuencia las subclavias, axilares y braquiales proximales. La afección es frecuentemente bilateral, aunque casi siempre asimétrica. La imagen angiográfica típica es la de una arteria con lesiones estenóticas; el lumen vascular muestra reducciones de su calibre en forma alargada, que van desde discretos estrechamientos hasta la oclusión total. El patrón angiográfico se caracteriza por presentar áreas estenosadas alternando con zonas de calibre normal.[18] Las oclusiones son encontradas ocasionalmente (sobre todo en el segmento axilar distal) y el flujo colateral es visible cuando se inyecta un volumen adecuado de material de contraste. En casos raros se encuentran pequeños aneurismas fusiformes e inclusive se han descrito casos con disección aórtica.[19] La extensión de la enfermedad clínica a las ramas distales de las extremidades superiores o a cualquier arteria de las inferiores rara vez se encuentra en la ACG, aunque las alteraciones angiográficas se aprecian hasta en 15% de los pacientes.[20]

El US es idóneo para estudiar la ACG, ya que la arteria temporal es superficial y el transductor puede ser colocado directamente sobre los segmentos clínicamente afectados, indurados y eritematosos.[21] La sonografía detecta el engrosamiento circunferencial de la pared vascular rodeado por eritema y edema de los tejidos blandos;[22] el US no tiene papel en la evaluación de las arterias centrales (figura 7-5).

La angiografía por RM es útil en mostrar las estenosis y oclusiones vasculares y, junto con la TC, permite la visualización del engrosamiento vascular y la formación de aneurismas en la aorta; no se ha demostrado ningún valor aditivo en la evaluación de los cambios inflamatorios de la pared vascular.[23]

POLIARTERITIS NODOSA

El tipo más común de vasculitis necrosante encontrada por angiografía es la poliarteritis nodosa (PAN) (aunque como entidad clínica es relativamente rara).[24] Las lesiones angiográficas características son estenosis, oclusiones y aneurismas de diverso tamaño, número y distribución (figura 7-6). Los microaneurismas son las lesiones más reconocidas como típicas de PAN, aunque ocasionalmente pueden ser grandes y presentar riesgo de ruptura. Sin embargo, las lesiones estenóticas y oclusivas son encontradas más frecuentemente; aproximadamente 70% de los pacientes con PAN tienen alteraciones demostrables por angiografía. Las arterias viscerales son las más frecuentemente afectadas, por lo que cada una se tiene que canular de manera intencionada; pueden estar involucrados otros territorios arteriales, generalmente con lesiones oclusivas (especialmente en

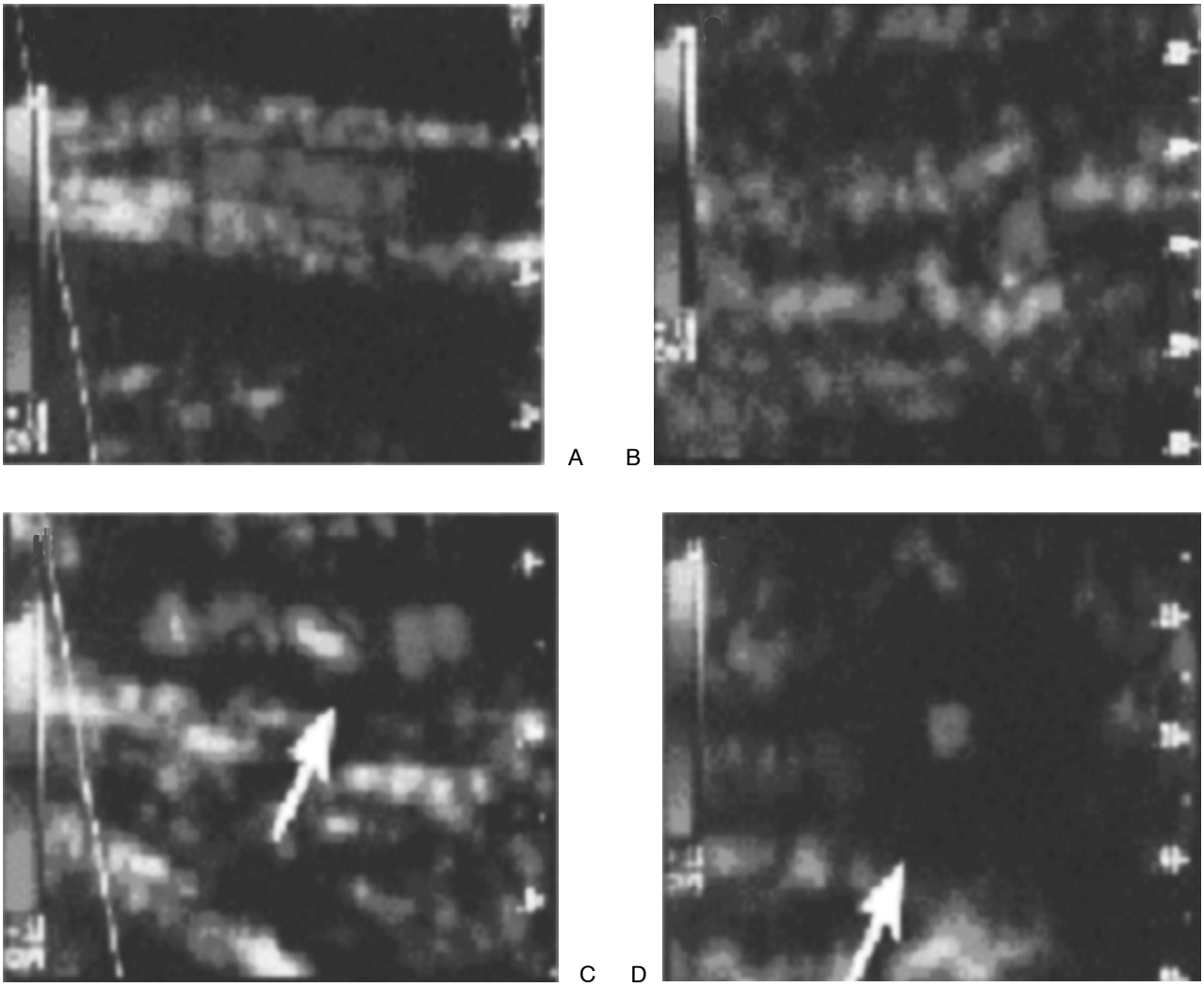


Figura 7-5. Arteritis temporal. En ***A*** y ***B*** se muestran los hallazgos de ultrasonido Doppler de una arteria temporal normal en imágenes longitudinal y transversal, respectivamente. En ***C*** y ***D*** se muestra un engrosamiento difuso de las paredes arteriales en un paciente con arteritis temporal y polimialgia reumática.

manos y pies). En una revisión de 56 pacientes,[25] 27 presentaron aneurismas, mientras que 55 tuvieron lesiones estenóticas u oclusivas; la afección se presenta generalmente en varios lechos arteriales en el mismo paciente. Cinco pacientes presentaron ruptura de un aneurisma visceral, manejada exitosamente con embolización transcatéter.[26]

Las alteraciones vasculares son demasiado pequeñas para ser reconocidas por TC; sin embargo, la TC de abdomen puede detectar complicaciones como infartos o hemorragias viscerales. En pacientes con PAN de arterias renales, la TC muestra áreas hipodensas en parches que representan zonas de infarto y cicatrización; de manera similar, la TC muestra hematomas subcapsulares o perirrenales en casos de ruptura aneurismática.[27] Las complicaciones gastrointestinales de la PAN (sangrado, perforación e infarto) son encontradas en 5% de los pacientes; la TC puede demostrar hematomas en caso de que se haya roto algún aneurisma.[28]

La RM ha sido validada para el estudio de pacientes con PAN con afección limitada a las extremidades, evaluando de manera adecuada el involucro de músculos y nervios periféricos; además, tiene utilidad como guía para realizar biopsias dirigidas.[29]

ENFERMEDAD DE BUERGER

Las lesiones arteriales oclusivas de la enfermedad de Buerger (EB) pueden ser difíciles de diagnosticar por

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

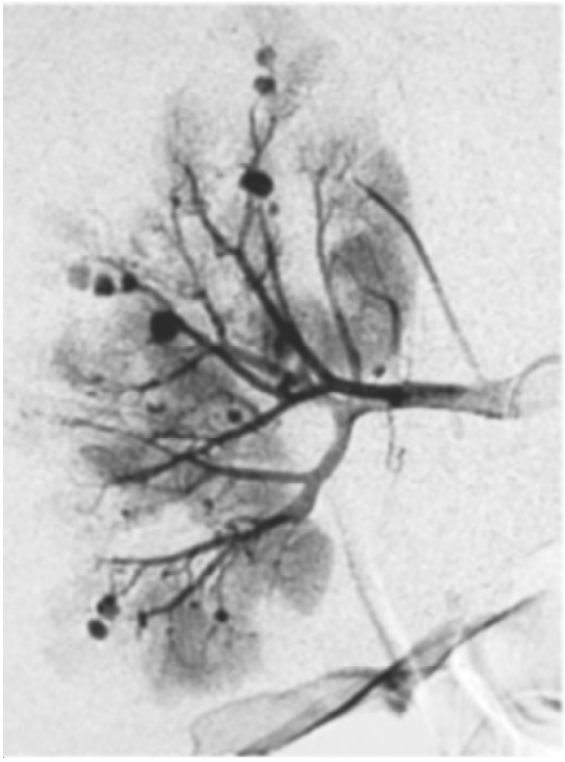


Figura 7-6. Poliarteritis nodosa. Angiografía con sustracción digital del riñón derecho mostrando aneurismas múltiples en las arterias intrarrenales.

angiografía, ya que el patrón de involucro distal temprano de las extremidades puede simular otras enfermedades. De manera más tardía, hay signos angiográficos muy específicos de la enfermedad, los cuales desgraciadamente se presentan en una minoría de pacientes.

El primer patrón angiográfico en los segmentos arteriales distales de las extremidades es el de estenosis y oclusiones alternando con segmentos vasculares normales (figura 7-7); el involucro es bilateral y asimétrico. El tipo de estenosis vascular característico de la EB es de estrechamientos tortuosos e irregulares del lumen semejando un sacacorchos o tirabuzón; son menos típicas las estenosis de pequeños segmentos similares a los vistos en otros tipos de vasculitis. Los hallazgos asociados más frecuentes son la preservación de los *vasa vasorum* de la arteria ocluida, los cuales se hacen prominentes en la circulación colateral distal, así como el desarrollo de segmentos ectásicos dentro del lecho vascular involucrado.[30,31]

Conforme el proceso inflamatorio progresa de manera centrípeta, las mismas lesiones angiográficas se encuentran en segmentos más proximales; rara vez se encuentran involucradas las arterias iliacas y viscerales.[32]

Las otras modalidades de imagen no son adecuadas para establecer un diagnóstico preciso de EB.

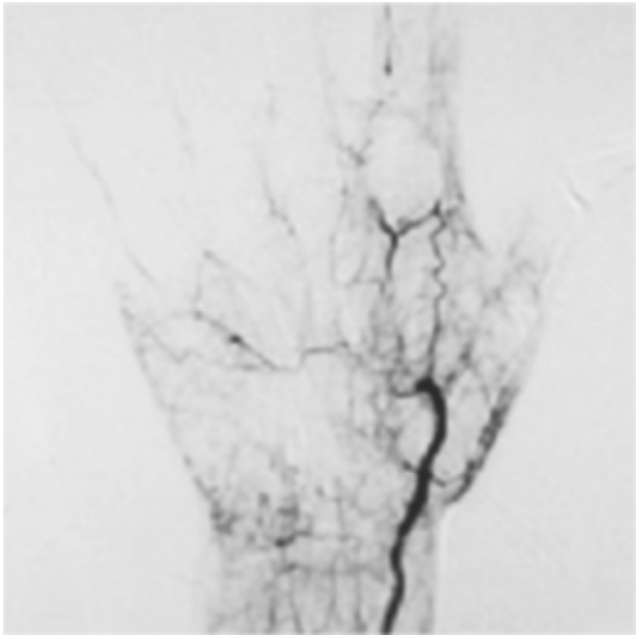


Figura 7-7. Enfermedad de Buerguer. Angiografía con sustracción digital que muestra ausencia de flujo sanguíneo de los vasos de la mano.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis necrosante con algunas similitudes a la PAN, pero que se presenta en la infancia. El patrón arterial de la EK es el de aneurismas segmentarios ocasionalmente gigantes en comparación al calibre de la arteria nativa.[33]

Las zonas arteriales involucradas pueden ser tan extensas como en la PAN, aunque el sitio predominante en la EK son las arterias coronarias;[34] en este lecho vascular la angiografía ha sido tradicionalmente la modalidad de imagen de elección (figura 7-8); sin embargo, el US, la RM y la TC son capaces de detectar aneurismas arteriales coronarios, aunque las áreas con un grado mínimo de involucro pueden ser detectadas de mejor manera con la angiografía.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis rara vez encontrada en América. El 25% de los casos se asocian a trombosis venosa, para la cual el US es la modalidad de elección, ya que la venografía se utiliza cada vez con

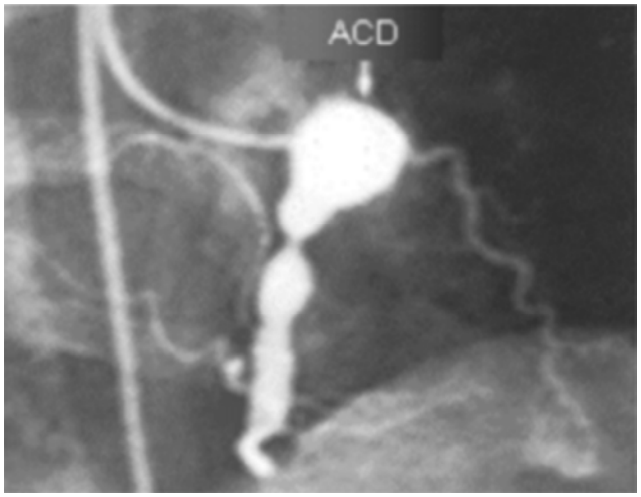


Figura 7-8. Enfermedad de Kawasaki. Coronariografía que muestra obstrucción de la arteria coronaria derecha (ACD) con gran dilatación preestenótica y posestenótica.

menor frecuencia; los hallazgos ultrasonográficos son inespecíficos.

Las lesiones arteriales son raras y se caracterizan por la formación de aneurismas, los cuales se pueden ocluir o romper; la localización más común es la aorta, seguida de las arterias pulmonares y las arterias de las extremidades.[35]

La imagen angiográfica de los aneurismas es inespecífica para EB, pero generalmente tiene la apariencia de un falso aneurisma por los contornos irregulares de sus paredes; cuando son múltiples y se localizan en el lecho pulmonar, se debe sospechar el diagnóstico, ya que, fuera de los procesos infecciosos, pocas enfermedades producen este tipo de lesiones.[36]

La afección focal o multifocal del sistema nervioso central refleja la predilección de la enfermedad por afectar los pequeños vasos. Las imágenes por RM representan la técnica de imagen más sensible para demostrar estas lesiones (figura 7-9).

La TC, la RM y el US son útiles para detectar y evaluar los aneurismas en la EB; sin embargo, la angiografía es mejor para detectar aneurismas pequeños y ofrece la posibilidad de intervención para prevenir o controlar rupturas en aneurismas grandes o sintomáticos.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis que afecta principalmente arterias de pequeño calibre y,

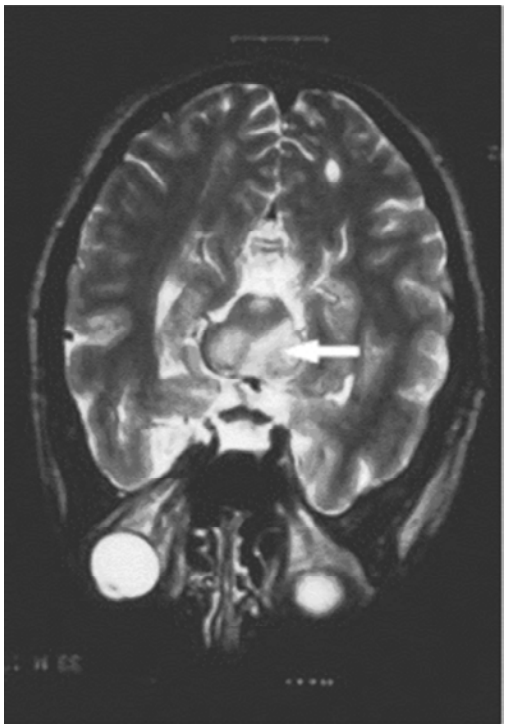


Figura 7-9. Enfermedad de Behçet. Imagen por resonancia magnética de cráneo demostrando afección de la sustancia blanca pontina (flecha).

junto con otras vasculitis (Churg-Strauss, poliangeítis microscópica), se agrupan como vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCAs).

Debido al tamaño de los vasos afectados en este tipo de vasculitis, las técnicas de imagen son poco usadas para valorar directamente la afección vascular; sin embargo, las técnicas de imagen son útiles en evaluar el daño extravascular. La GW se caracteriza por afectar las vías respiratorias superiores, sobre todo los senos paranasales. La radiografía simple y la TC son técnicas muy útiles para demostrar cambios óseos erosivos y ocupación del espacio aéreo (sinusitis), especialmente en pacientes asintomáticos. El involucro pulmonar se presenta hasta en 87% de los pacientes, y la radiografía simple o la TC muestran infiltrados pulmonares fluctuantes, nódulos, derrame pleural, hemorragia pulmonar difusa y masas o adenomegalias mediastinales (figura 7-10).

El daño neurológico en GW se demuestra por RM en forma de enfermedad difusa de la sustancia blanca periventricular, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, engrosamiento meníngeo difuso o infartos cerebrales, todos reflejo de la actividad inflamatoria vascular; por su limitada resolución, no permite identificar alteraciones en la pared o el lumen de los vasos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

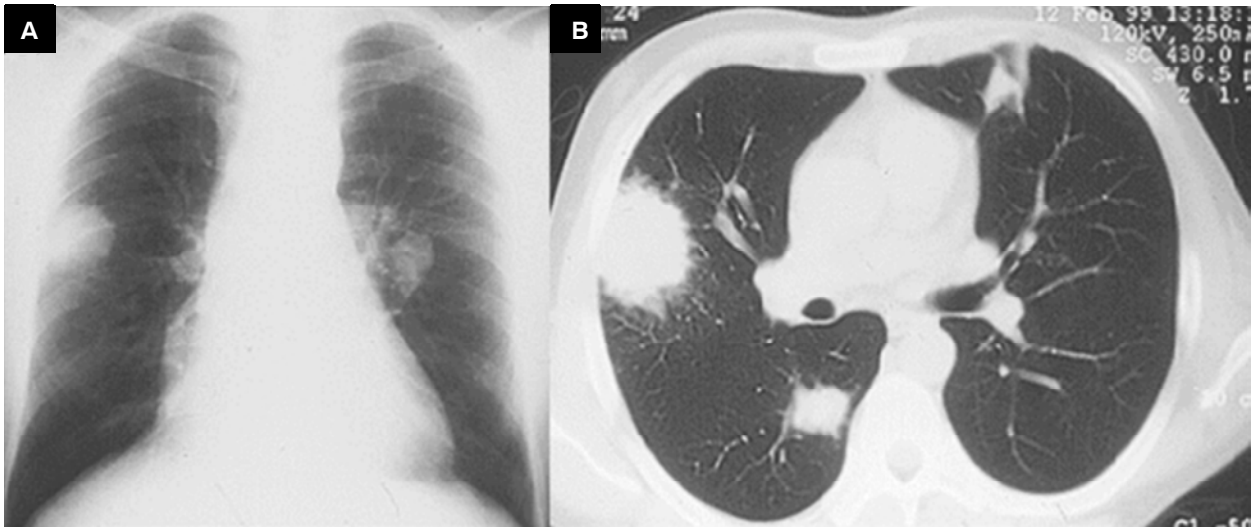


Figura 7-10. Granulomatosis de Wegener. ***A.*** Tele de tórax que demuestra nódulos pulmonares distribuidos bilateralmente. ***B.*** TC del mismo paciente. Esta técnica permite una mejor definición de las lesiones, así como detectar otras poco aparentes en la radiología convencional.

VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las alteraciones del sistema nervioso central son comunes tanto en síndromes reumáticos como en los vasculíticos. El diagnóstico de la enfermedad subyacente generalmente se realiza por las manifestaciones clínicas y de laboratorio asociadas. Ocasionalmente no hay una enfermedad subyacente en pacientes con alteraciones neurológicas aisladas; en esta circunstancia, el clínico debe diferenciar entre la presentación neurológica aislada de una enfermedad inflamatoria sistémica hasta ese momento silente y un proceso aislado del sistema nervioso central.[37]

El diagnóstico preciso de vasculitis del sistema nervioso central (VSNC) muy frecuentemente requiere comprobación por biopsia, aunque los estudios de imagen proveen ayuda diagnóstica y de seguimiento.

La angiografía cerebral muestra anormalidades localizadas o difusas en arterias de mediano y pequeño calibre, que consisten en aneurismas, estenosis, irregularidades vasculares circunferenciales y arrosariamientos, ninguna de las cuales es diagnóstica de vasculitis (figura 7-11); más aún, la angiografía puede ser normal en VSNC demostrada por biopsia, una vez que esta técnica es incapaz de detectar cambios en arterias menores a 200 μm de diámetro. En estudios que comparan la sensibilidad entre la angiografía por sustracción digital y por RM, la última es menos sensible. La imagen por RM convencional o TC muestra infartos y hemorragias en territorios únicos o múltiples, sin embargo, es un indicador pobre de VSNC (figura 7-12). Ocasionalmente se

Figura 7-11. Vasculitis del SNC. Angiografía cerebral que muestra dilataciones y estenosis de los vasos arteriales (flecha); estos cambios pueden ser idénticos a los observados en el espasmo vascular.

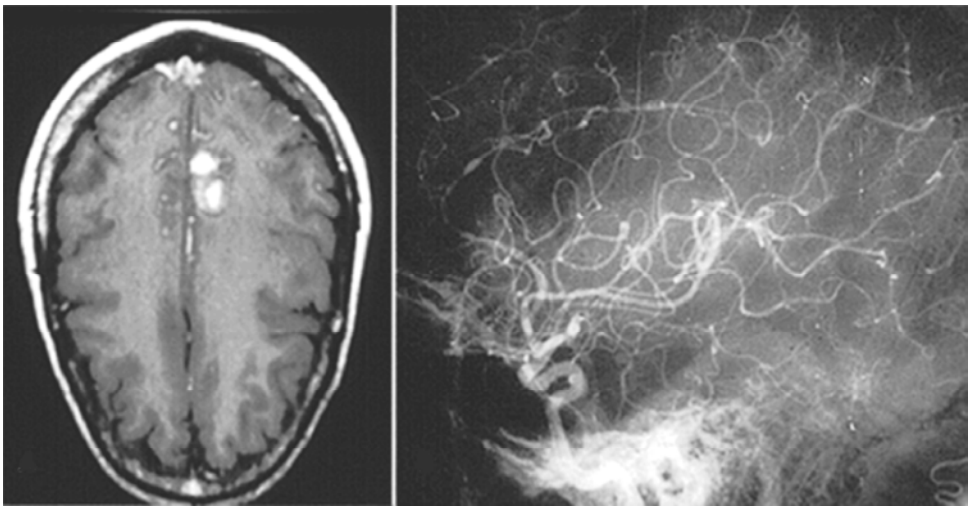


Figura 7-12. Vasculitis del SNC. ***A.*** TC que revela hemorragia en el lóbulo parietal izquierdo. ***B.*** Angiografía con sustracción digital donde se observan estenosis y aneurismas involucrando múltiples territorios vasculares.

encuentran alteraciones vasculares (estenosis) en los estudios de imagen, mientras que la biopsia es completamente normal; este fenómeno es secundario a los cambios vasoespásticos resultantes de enfermedad hipertensiva, por lo que aun estudios anormales deben ser analizados con reserva.

En un estudio en pacientes con VSNC probada, la TC reportó una sensibilidad de 65% y la RM de 75%; sin embargo, al combinar los estudios de imagen con los hallazgos del líquido cefalorraquídeo, la sensibilidad aumentó a 92 y 100%, respectivamente.[38] La RM y la TC no sustituyen a la angiografía en VSNC por su falta de resolución. En un estudio evaluando afección cerebrovascular en AT, la angiografía por RM y el US con Doppler color mostraron una correlación de 95% con la panaortoarteriografía; más aún, el US de alta resolución detectó engrosamiento de la pared carotídea en cinco pacientes con angiografía normal, sugiriendo que estas técnicas pueden ser útiles en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con AT y afección del SNC.[6]

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la PET son útiles para documentar alteraciones del flujo sanguíneo cerebral. Aunque los defectos vistos en estas técnicas funcionales de imagen no son específicos de inflamación vascular, pueden ser útiles en la evaluación de cambios inflamatorios tempranos.[39]

CONCLUSIONES

La angiografía ha sido la principal modalidad de imagen para el estudio de las vasculitis y mantiene su papel esencial en enfermedades que afectan arterias de mediano calibre, como PAN y EB.

En vasculitis de grandes vasos, como AT y ACG, aunque la angiografía sigue siendo el estándar de oro, debe ser evaluado el papel de las nuevas modalidades de imagen no invasivas.

La estandarización de las nuevas técnicas de imagen brinda ventajas adicionales como la evaluación del engrosamiento de la pared vascular, inflamación, trombosis, información fisiológica del flujo y velocidad sanguínea, así como la estadificación de los trombos vasculares.

Las nuevas técnicas de medicina nuclear, como la tomografía computarizada por emisión de positrones, abren un amplio campo de investigación en la evaluación de las vasculitis.

REFERENCIAS

1. **Michel BA, Arend WP, Hunder GG:** Clinical differentiation between giant cell (temporal) arteritis and Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 1996;23:106-111.
2. **Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J *et al.:*** Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-929.
3. **Flamm SD, White RD:** Noninvasive radiographic approach

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

to differential diagnosis of the vasculitides. En: Hoffman GS, Weyand CM (eds.): *Inflammatory diseases of blood vessels.* New York, Marcel Dekker, 2002:267-278.
4. **Peters AM:** Nuclear medicine in vasculitis. *Rheumatology* 2000;39:463-470.
5. **Lupi Herrera E, Sánchez Torres G, Marcushamer J *et al.:*** Takayasu's arteritis: clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977;93:94-103.
6. **Cantú C, Pineda C, Barinagarrementería F *et al.:*** Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu arteritis. *Stroke* 2000;31:2197-2202.
7. **Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y *et al.:*** Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:481-487.
8. **Tso E, Flamm SD, White RD *et al.:*** Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002;46:1634-1642.
9. **Aluquin VP, Albano SA, Chan F *et al.:*** Magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow-up of Takayasu's arteritis in children. *Ann Rheum Dis* 2002;61:526-529.
10. **Andrews J:** Non-invasive diagnosis and assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:S184.
11. **Lefebvre C, Rance A, Paul JF, Beguin C, Bletry O *et al.:*** The role of B-mode ultrasonography and electron beam computed tomography in evaluation of Takayasu's arteritis: a study of 43 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:25-32.
12. **Schmidt WA, Nereheim A, Seipelt E, Poehls C, Gromnica Ihle E:** Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology* 2002;41:496-502.
13. **Sun Y, Xip PK, Jeng JS, Hwang BS, Lin WH:** Ultrasonographic study and long-term follow-up of Takayasu's arteritis. *Stroke* 1996;27: 2178-2182.
14. **Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y *et al.:*** Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology* 1998;209:103-109.
15. **Park JH, Chung JW, Im JG *et al.:*** Takayasu arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography. *Radiology* 1995;198:89-93.
16. **Paul JF, Fiessinger JN, Sapoval M *et al.:*** Follow-up electron beam CT for the management of early phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:924-931.
17. **Kissin EY, Merkel PA:** Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:31-37.
18. **Brack A, Martínez Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM *et al.:*** Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:311-317.
19. **Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG *et al.:*** Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: a population-based study. *Ann Intern Med* 1995;122:502-507.
20. **Stanson AW:** Angiography of vasculitis. En: Hoffman GS, Weyand CM (ed.): *Inflammatory diseases of blood vessels.* New York, Marcel Dekker, 2002:267-278.
21. **Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica Ihle EJ *et al.:*** Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337: 1336-1342.
22. **Hunder GG, Weyand CM:** Sonography in giant-cell arteritis (editorial; comment). *N Engl J Med* 1997;337:1385-1386.
23. **Mitomo T, Funyu T, Takahashi Y, Murakami K, Koyama K *et al.:*** Giant cell arteritis and magnetic resonance angiography. *Arthritis Rheum* 1998;41:1702.
24. **Hunder GG, Lie JT:** Vasculitic syndromes. *Intern Med* 1994;307:2430-2341.
25. **Stanson AW, Friese JL *et al.:*** Polyarteritis nodosa: spectrum of angiographic findings. *Radiographics* 2001;21:151-159.
26. **Achkar AA, Stanson AW, Johnson CM *et al.:*** Rheumatoid vasculitis manifesting as intra-abdominal hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 1995;70:565-569.
27. **Pope TL, Buschi AJ, Moore TS *et al.:*** CT features of renal polyarteritis nodosa. *Am J Roentgenol* 1981;136:986-987.
28. **Holzknecht N *et al.:*** Cross-sectional imaging findings in a case of polyarteritis nodosa with a ruptured hepatic artery aneurysm. *Am J Roentgenol* 1997;169:1317-1319.
29. **Gallien S, Mahr A, Rety F *et al.:*** Magnetic resonance imaging of skeletal muscle involvement in limb restricted vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1107-1109.
30. **Hagen B, Lohse S:** Clinical and radiologic aspects of Buerger's disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1984;7:283-293.
31. **Suzuki S, Mine H, Umehara I, Yoshida T, Okada Y *et al.:*** Buerguer's disease (tromboangiitis obliterans): an analysis of the arteriograms of 119 cases. *Clin Radiol* 1982;33:235.
32. **Wolf EA, Sumner DS, Standness DE Jr:** Disease of the mesenteric circulation in patients with thromboangiitis obliterans. *Vasc Surg* 1973;6:218.
33. **Fukushige J, Nihill MR, McNamara DG:** Spectrum of cardiovascular lesion in mucocutaneous lymph node syndrome: analysis of eight cases. *Am J Cardiol* 1980;45:98-107.
34. **Suzuki A *et al.:*** Coronary artery lesions of Kawasaki's disease. Cardiac catheterization finding of 100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7:3.
35. **Park JH, Han MC, Bettmann MA:** Arterial manifestations of Behçet disease. *Am J Rheumatol* 1984;143:821-825.
36. **Numan F, Islak C *et al.:*** Behçet disease: pulmonary arterial involvement in 15 cases. *Radiology* 1994;192:465-468.
37. **Sigal LH:** Cerebral vasculitis. In: Koopman WJ (ed.): *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology.* 14ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
38. **Stone JH, Pomper MG, Rouhenoff R *et al.:*** Sensitivities of noninvasive test for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computer tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994;21:1277-1282.
39. **Mensser S, Robbert A, Monger B, Bock E, Platsch G *et al.:*** 99m-Tc-HMPAO-SPECT in diagnosis of early cerebral vasculitis. *Rheumatol Int* 1996;16:37-42.

Capítulo 8

Abordaje diagnóstico de las vasculitis

Olga Lidia Vera Lastra

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos que conducen a diversas manifestaciones clínicas. El espectro clínico de los síndromes vasculíticos va desde un proceso primario que afecta exclusivamente a los vasos hasta la afección de éstos como el componente menos importante de otras enfermedades clínicas subyacentes.[1] El diagnóstico va a depender de las manifestaciones clínicas; los estudios de laboratorio pueden orientar a algún tipo de vasculitis, como los anticuerpos anticitoplásmicos del neutrófilo (ANCA), los hallazgos angiográficos e histológicos, así como la exclusión de otras entidades que semejan vasculitis o seudovasculitis debido a que el tratamiento será diferente (cuadro 8-1).[2] Ante la sospecha del diagnóstico de una vasculitis es conveniente contestar algunas preguntas: ¿Cuándo debe pensarse en vasculitis?, ¿Cómo establecer el diagnóstico de vasculitis?, ¿Qué tipo de vasculitis es?[3]

La piel es el órgano más accesible para evaluar la inflamación vascular, y se debe pensar en vasculitis ante la presencia de lesiones en la piel, como púrpura palpable (figura 8-1), nódulos subcutáneos, petequias, equimosis, máculas eritematosas, *livedo reticularis*, necrosis, úlceras (figura 8-2), vesículas, pústulas, ampollas, lesiones de tipo pioderma gangrenoso y de tipo eritema polimorfo, etc.

Los estudios clínicos a realizar ante la sospecha de vasculitis cutánea se deben dirigir a lo siguiente: confirmar el diagnóstico de vasculitis y determinar el infiltrado celular que predomina en la biopsia de piel; determinar si existe afección sistémica para establecer si es una vasculitis cutánea o generalizada; estudiar las posibles causas, intentando determinar si es una vasculitis primaria o secundaria, y establecer el tratamiento.

En ausencia de lesiones cutáneas debe sospecharse en vasculitis ante las siguientes manifestaciones: cualquier paciente con enfermedad sistémica, especialmente si hay fiebre, hipertensión arterial de inicio reciente y súbito (particularmente en individuos jóvenes), alteraciones en el sedimento urinario, infiltrado pulmonar bilateral y evidencia de nódulos, presencia de sinusitis, lesiones oclusivas en individuos jóvenes (incluyendo enfermedad cerebrovascular o medular), cefalea, pérdida de la visión de inicio súbito en adultos mayores, neuropatía sensitiva o mononeuritis múltiple, enfermedad vascular de la retina en ausencia de diabetes o hipertensión, hemorragias en astillas y otras.[3]

Algunos tipos de vasculitis pueden ser autolimitados, otros responden a esteroides, a esteroides y citotóxicos o a inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, etc. Es necesario excluir enfermedades que semejan vasculitis y dar el tratamiento adecuado, ya que en casos de seudovasculitis administrar terapia inmunosupresora puede enmascarar ciertos padecimientos, como la perforación de una víscera, o exacerbar otras enfermedades, como la diabetes mellitus, entre otras.[2]

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR)[4] publicó los criterios de clasificación para los principales

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 8-1. Algunas enfermedades que semejan vasculitis

Procesos oclusivos	Enfermedad ateroembólica
	Enfermedades trombóticas
	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
	Púrpura trombocitopénica trombótica
	Anemia de células falciformes
	Tromboembolismo
	Crioglobulinemia
	Criofibrinogenemia
	Paraproteinemia
	Coagulación intravascular diseminada
	Necrosis inducida por anticoagulantes (acenocumarina, warfarina)
Neoplasias	Mixoma cardiaco
	Carcinomas (metastásicos de pulmón, riñón y colon)
	Linfomas
	Leucemia de células peludas
	Leucemia mielógena
	Síndrome de Trousseau
	Otros
Lesiones externas	Exposición al frío
Infecciones	
Enfermedades congénitas o hereditarias	Seudoxantoma *elasticum*
	Síndrome de Ehlers-Danlos
	Neurofibromatosis
Misceláneas	Drogas
	Enfermedad de Moya Moya
	Displasia fibromuscular
	Amiloidosis
	Sarcoidosis
	Enfermedad antimembrana basal glomerular
	Fiebre familiar del Mediterráneo
	Intoxicación por metales pesados
	Porfirias hepáticas
	Síndrome de hiperviscosidad
	Enfermedad de Still
	Síndrome hipereosinofílico
Otras	

síndromes vasculíticos: arteritis de células gigantes (ACG), arteritis de Takayasu (AT), poliarteritis nodosa (PAN), granulomatosis de Wegener (GW), síndrome de Churg-Strauss (SCS), vasculitis por hipersensibilidad (VH) y púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), los cuales se han usado frecuentemente con fines diagnósticos, aunque se sabe que tienen limitaciones.[5] Estos criterios se pueden usar como guías y lograr que los grupos de pacientes sean homogéneos al realizar estudios de investigación. En relación a estos criterios de clasificación, la sensibilidad diagnóstica va de 71 a 95% y la especificidad de 78 a 99%.[6] El estudio de las vasculitis se puede abordar desde diferentes puntos de vista, según el tama-

Figura 8-1. Lesiones de púrpura palpable en una vasculitis leucocitoclástica.

Figura 8-2. Lesiones dérmicas nodulares y ulceradas en un paciente con granulomatosis de Wegener.

Cuadro 8-2. Criterios de clasificación para la arteritis de células gigantes

Criterio	Definición
1. Edad ≥ 50 años	Desarrollo de síntomas a la edad de 50 años o más
2. Cefalea	Inicio reciente o cambio en el patrón del dolor de cabeza
3. Claudicación de la mandíbula, la lengua o trastornos de la deglución	Desarrollo o empeoramiento de fatiga en los músculos de la masticación, de la lengua o de la deglución
4. Anormalidades arteriográficas en la arteria temporal	Desarrollo de áreas dolorosas, o nódulos sobre la piel cabelluda o sobre el trayecto de la arteria temporal u otra arteria craneal
5. Dolor en la piel cabelluda o nódulos	Hipersensibilidad o dolor a la palpación de la arteria temporal o disminución de la pulsatilidad, no relacionada a ateroesclerosis de las arterias cervicales
6. Anormalidades en la biopsia	Biopsia de la arteria que muestra vasculitis caracterizada por infiltrado de células polimorfonucleares o inflamación granulomatosa, generalmente con células gigantes multinucleadas

Para el diagnóstico de ACG se necesitan tres de los seis criterios, con una sensibilidad de 95.3% y una especificidad de 90.7%.

ño de los vasos, los hallazgos histológicos o angiográficos y si son ANCA positivos o negativos.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Principales manifestaciones clínicas y criterios de clasificación

La arteritis de células gigantes (ACG) es una vasculitis granulomatosa que afecta a la aorta y sus ramas principales, con predilección por las ramas extracraneales de las carótidas. La arteria temporal se afecta en forma frecuente, se presenta en individuos mayores de 50 años y se asocia a polimialgia reumática (PMR).[7] Los criterios diagnósticos de clasificación del ACR de la ACG se encuentran en el cuadro 8-2.[8] Los principales síntomas incluyen cefalea, claudicación mandibular, dolor en la piel cabelluda y síntomas generales, como fiebre (cuadro 8-3).[9,10] El involucro de las ramas de la aorta se presenta en 15% de los casos y se puede manifestar como claudicación de las extremidades.[11] La PMR se caracteriza por dolor y rigidez matutina en la cintura escapular y pélvica; se encuentra entre 40 y 50% de los pacientes con ACG. Los síntomas son nodularidades, dolor o ausencia de pulsos en la arteria temporal y otros vasos involucrados. La complicación más temida de la ACG es la pérdida de la visión causada por isquemia del nervio óptico. Las alteraciones oculares incluyen diplopía, ptosis y ceguera transitoria o permanente.[9]

La biopsia de la arteria temporal es necesaria para confirmar el diagnóstico de la ACG, y también para determinar el grado de actividad.[13]

Los hallazgos histológicos en la ACG pueden estar sujetos a varios aspectos, ya que es importante distinguir entre una arteria con ACG y una arteria con cambios ateroesclerosos por la edad.[12]

Hallazgos histológicos

La interpretación de las características histológicas de las vasculitis en los especímenes de biopsias está sujeta a varios aspectos, como la experiencia del patólogo, el tamaño de la muestra, la selección del tejido biopsiado, la evolución de la enfermedad y, finalmente, la especificidad y variabilidad de los síndromes vasculíticos.[12]

Las características histológicas de la ACG consisten en un infiltrado transmural de linfocitos y macrófagos, el cual puede estar confinado a la lámina interna o externa o a la adventicia.[14] La lámina elástica interna está fragmentada y rodeada por células inflamatorias. Las células gigantes multinucleadas están presentes en for-

Cuadro 8-3. Manifestaciones clínicas de la arteritis de células gigantes

Manifestación	% pacientes
Cefalea	68
Pérdida de peso/anorexia	50
Claudicación de lengua	45
Fiebre	42
Mialgia/fatiga/debilidad	40
Polimialgia reumática	39
Otros dolores musculosqueléticos	30
Síntomas visuales transitorios	16
Sinovitis	15
Anormalidades del sistema nervioso central	15
Síntomas visuales fijos	14
Dolor de garganta	9
Claudicación para tragar	8
Claudicación de la lengua	6
Claudicación de las extremidades	4

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ma frecuente, principalmente adyacente a la lámina elástica fragmentada o de las células musculares lisas degeneradas. Las células gigantes no son necesarias si existen otros hallazgos compatibles. Los granulomas y la necrosis fibrinoide son descritos en forma infrecuente. El engrosamiento de la íntima es en forma concéntrica; como consecuencia del edema, la luz del vaso disminuye o se ocluye completamente, y puede ocurrir trombosis.[15]

Es importante hacer notar que se han observado focos de fragmentación y duplicación de la lámina elástica en las arterias temporales en individuos ancianos sanos. Puede ser observado el engrosamiento en parche y leve de la íntima, pero el infiltrado de las células gigantes no está presente y el engrosamiento de la íntima no es concéntrico. La ACG en fase de curación se caracteriza por cicatrices en la media con neovascularización, aunque puede persistir inflamación leve. La íntima contiene tejido fibroso en forma irregular y la lámina elástica permanece fragmentada.[16]

Estudios de imagen: angiografía

Los estudios de imagen que pueden ayudar a corroborar el diagnóstico de la ACG son el ultrasonido dúplex color de las arterias temporales y de los vasos orbitarios, la angiografía del arco aórtico y sus ramas principales y la fluoroangiografía de los vasos retinianos.[17-19]

Exámenes de laboratorio

El hallazgo de laboratorio más característico es la elevación de la VSG en casi todos los pacientes, así como la proteína C reactiva (PCR). También se encuentran elevados otros reactantes de fase aguda, como el fibrinógeno, haptoglobinas y la proteína A amiloide.[20] La anemia normocítica normocrómica es de leve a moderada intensidad, y se observa en 50 a 75% de los casos,[21,22] la trombocitosis en 30 a 50% y la leucocitosis en 15 a 25%.[23] De las pruebas de funcionamiento hepático destaca la elevación leve de la fosfatasa alcalina, seguida de la elevación de las transaminasas e hipoalbuminemia,[24] que se normalizan después del tratamiento.

Se han encontrado niveles elevados de anticuerpos anticardiolipinas en 27 a 80% en la ACG, y se han asociado a eventos isquémicos oculares y cerebrovasculares.[25] Dichos anticuerpos se normalizan después del tratamiento con esteroides.[26] El factor de von Willebrand es un marcador de lesión endotelial, y se ha encontrado elevado en los pacientes con ACG.[27]

Cuadro 8-4. Criterios de clasificación para la arteritis de Takayasu

1.	Edad de inicio ≤ 40 años	Síntomas de AT antes de los 40 años
2.	Claudicación de las extremidades	Fatiga muscular de una o más extremidades durante la actividad, especialmente las extremidades superiores
3.	Disminución del pulso arterial braquial	Disminución del pulso de una o ambas arterias braquiales
4.	Diferencia en la presión diastólica = 10 mmHg entre los brazos	Diferencia de la TA diastólica > 10 mmHg en las extremidades
5.	Soplo sobre la arteria subclavia o aorta	Soplo audible o en la auscultación sobre una o ambas arterias braquiales o aorta abdominal
6.	Arteriografía con disminución u oclusión de la aorta, sus ramas o grandes arterias en las extremidades superiores o inferiores	Arteriografía con estrechamiento u oclusiones en la aorta, sus ramas principales o grandes arterias en las extremidades superiores proximales e inferiores, no debidas a ateroesclerosis u otras causas

Se necesitan tres de los seis criterios para el diagnóstico de AT, sensibilidad de 90% y especificidad de 97.8%.

ARTERITIS DE TAKAYASU

Principales manifestaciones clínicas y criterios de clasificación

La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis que se caracteriza por inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas principales. Afecta a pacientes menores de 50 años y tiene predilección por las mujeres.[7] Los criterios de clasificación del ACR se presentan en el cuadro 8-4.[28]

Los pacientes con AT cursan con manifestaciones sistémicas y en forma característica compromiso vascular. Los síntomas incluyen fatiga, pérdida de peso, fiebre, artralgias y mialgias. La isquemia vascular está relacionada con la localización de la lesión, el grado de estenosis y del flujo sanguíneo colateral (cuadro 8-5). Al realizar el examen físico se encuentra disminución de pulsos o ausencia de ellos, soplos, diferencia en la medición de la presión arterial, soplos valvulares (insuficiencia) y dolor carotídeo. La hipertensión arterial se observa en porcentajes que van de 32 a 93%, que contribuyen al daño renal, cardiaco y cerebral.[10,29]

Cuadro 8-5. Frecuencia de alteraciones arteriográficas y manifestaciones clínicas de la arteria afectada en la arteritis de Takayasu

Arteria	Frecuencia de alteración arteriográfica (%)	Manifestación clínica
Subclavia	93	Claudicación de los brazos
Carótida común	58	Alteraciones visuales, síncope, isquemia cerebral transitoria, EVC
Aorta abdominal	47	Dolor abdominal, náusea, vómitos (frecuentemente asintomática)
Renal	38	Hipertensión arterial, insuficiencia renal
Arco aórtico	35	Insuficiencia aórtica, insuficiencia cardiaca
Vertebral	35	Alteraciones visuales, mareos
Tronco celiaco	18	Dolor abdominal, náusea, vómitos (frecuentemente asintomática)
Mesentérica superior	18	Dolor abdominal, náusea, vómitos (frecuentemente asintomática)
Iliaca	17	Claudicación de las piernas
Pulmonar	10 a 40	Dolor torácico atípico, disnea
Coronarias	< 10	Dolor torácico e infarto del miocardio

Hallazgos histológicos

Las alteraciones histológicas son de una panarteritis granulomatosa focal. Hay un engrosamiento importante de la íntima debido a la acumulación de mucopolisacáridos que da como resultado un aspecto irregular de la superficie luminal del vaso. Durante la fase activa en la media y la adventicia se puede observar un infiltrado celular mixto con formación de granulomas y células gigantes. En las fases tardías hay degeneración de la lámina elástica interna de la media, fibrosis de la adventicia y neovascularización. Estos cambios son indistinguibles de los cambios histológicos en la ACG, excepto por la edad de los pacientes y las manifestaciones clínicas, así como la aortitis proximal de las espondiloartropatías seronegativas. La aortitis focal de la AT contrasta con la aortitis sifilítica, debido a que ésta es una panarteritis difusa confinada a la aorta torácica. La fase histológica tardía de una AT con escaso infiltrado inflamatorio puede ser mal interpretada como una ateroesclerosis obliterante.[30,31]

Hallazgos angiográficos

Debido a que las características clínicas se determinan por la extensión y severidad de la arteria involucrada en el proceso inflamatorio, es importante realizar los estudios angiográficos cuando se sospecha de una AT. El aortograma abdominal se debe realizar en todos los pacientes para visualizar la aorta y sus ramas. También se deben realizar arteriografías de las arterias braquiocefálicas proximales y de las carótidas, al menos en la región proximal de las divisiones interna y externa (figura 8-3). A nivel de la aorta abdominal es conveniente estudiar el tronco celiaco, la mesentérica superior y las renales. La arteriografía con sustracción digital ha sido una herramienta importante en la AT temprana; no sólo se requiere menos medio de contraste, sino que hay mejor visualización de las colaterales en los pacientes con compromiso severo.[32] Se han realizado varias clasificaciones de la AT de acuerdo a los hallazgos arteriográficos; Lupi-Herrera la clasificó en cuatro categorías: el tipo I involucra el arco aórtico y sus ramas, el tipo II la aorta descendente y la aorta abdominal sin el arco aórtico, los tipos III y IV son combinaciones de los tipos I y II, con y sin involucro pulmonar, respectivamente.[33] La nueva clasificación, según los hallazgos angiográficos, ha sido descrita por Moriwaki (cuadro 8-6).[34]

La inflamación es más prominente en la capa media y la adventicia, con fibrosis progresiva y engrosamiento de estas capas. La forma aneurismática se presenta cuando hay disrupción extensa de la pared de los vasos y la adventicia es debilitada.

La anormalidad angiográfica más común de la aorta y sus ramas es la estenosis. Las lesiones se observan en

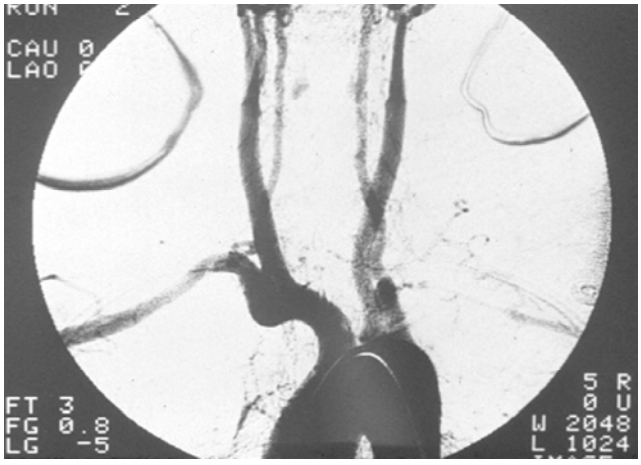


Figura 8-3. Arteriografía de troncos supraaórtica en una paciente con arteritis de Takayasu con oclusión de la subclavia izquierda y la subclavia derecha con recanalización. Las arterias vertebrales con recanalización.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 8-6. Nueva clasificación angiográfica de la arteritis de Takayasu

Tipo	Vaso afectado
I	Ramas del arco aórtico
IIa	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas
IIb	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas, aorta descendente torácica
III	Aorta ascendente torácica, aorta abdominal y/o arterias renales
IV	Aorta abdominal y/o arterias renales
V	Combinación de los tipos IIb y IV

De acuerdo a esta clasificación, la afección de las coronarias o de la pulmonar se debe designar con las letras C y P.

forma discontinua y la transición entre un vaso normal y anormal es abrupta. Las estenosis de largos segmentos (más de 5 cm) son mayores que las de los cortos. Dentro del tórax, la subclavia izquierda es la arteria más afectada, seguida de las carótidas. Las arterias coronarias se afectan en 10%. La dilatación de la aorta ascendente puede condicionar insuficiencia aórtica. A nivel de abdomen la aorta abdominal es la más involucrada, seguida de las renales. La arteria mesentérica superior es la arteria de las vísceras que se afecta más frecuentemente. La estenosis de las arterias mesentéricas produce dolor abdominal por isquemia. También se puede presentar estenosis en las arterias pulmonares.[35]

Estudios de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio observadas son anemia leve en 25 a 63% de los casos y leucocitosis, que se presenta en forma menos frecuente. La anemia es normocítica normocrómica. Hay leve albuminuria y rara vez hematuria. El hallazgo de laboratorio más consistente es la velocidad de sedimentación globular elevada, y se ha considerado que puede ayudar a identificar actividad de la enfermedad. Otras pruebas que se pueden solicitar como marcador de actividad de la enfermedad son la PCR, factor de von Willebrand, trombomodulina, activador del plasminógeno y moléculas de adhesión celular (ICAM-1 y VCAM-1); sin embargo, ninguna de estas pruebas puede distinguir entre actividad e inactividad de la AT.[36] La presencia de anticuerpos anticitoplásmicos contra neutrófilos (ANCA) en la AT se ha informado como negativa.[37]

POLIARTERITIS NODOSA

Principales manifestaciones clínicas y criterios de clasificación

La poliarteritis nodosa clásica (PAN) es una vasculitis necrosante que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre sin glomerulonefritis o vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas.[7] Los criterios de clasificación se muestran en el cuadro 8-7.[38]

Aunque la PAN fue la primera vasculitis sistémica que se describió, cambios en la nomenclatura de las vasculitis han influido en el entendimiento de esta enfermedad. Algunas de las manifestaciones clínicas que eran

Cuadro 8-7. Criterios de clasificación para la poliarteritis nodosa

Criterio	Definición
1. Pérdida de peso = 4 kg	Pérdida = 4 kg desde que comenzó la enfermedad, no debida a dieta u otros factores
2. *Livedo reticularis*	Patrón reticular moteado en la piel de las extremidades o el dorso
3. Dolor testicular	Dolor o hipersensibilidad de los testículos no debida a infección, trauma u otra causa
4. Mialgias, dolor o debilidad de las piernas	Mialgias difusas (excluyendo cintura escapular y pélvica), o debilidad o hipersensibilidad de los músculos de las piernas
5. Mononeuropatía o polineuropatía	Mononeuropatía o mononeuropatía múltiple, o polineuropatía
6. Presión arterial diastólica > 90 mmHg	Desarrollo de hipertensión arterial diastólica
7. Creatinina y BUN elevados	Elevación del BUN > 40 mg/dL, o creatinina > 1.5 mg/dL en ausencia de deshidratación u obstrucción
8. Virus de la hepatitis B	Presencia del antígeno de superficie o anticuerpos séricos
9. Anormalidades en la arteriografía	Arteriografía con aneurismas u oclusiones de las arterias viscerales, no atribuibles a ateroesclerosis, displasia fibromuscular u otras causas inflamatorias
10. Biopsia de arterias de pequeño y mediano calibre con infiltrado de polimorfonucleares	Cambios histológicos que muestran infiltrado de PMN, mononucleares en la pared de los vasos

Se necesitan tres de los 10 criterios con sensibilidad de 82.2% y especificidad de 86.6%.

Cuadro 8-8. Comparación clínica de cuatro formas de vasculitis que afectan vasos de pequeño y mediano calibre*

Característica	Granulomatosis de Wegener	Poliangeítis microscópica	Poliarteritis nodosa	Síndrome de Churg-Strauss
Vías aéreas superiores	95%	No	No	50 a 60%
Pulmones: asma	No	No	No	90 a 100%
Pulmones: Rx con nódulos/ infiltrado	70 a 85%	15 a 70%	No	40 a 70%
Hemorragia alveolar	5 a 15%	10 a 50%	No	< 5%
Glomerulonefritis	70 a 80%	75 a 90%	No	10 a 40%
Gastrointestinal	< 5%	30%	14 a 53%	30 a 50%
Sistema nervioso periférico	40 a 50%	60 a 70%	38 a 72%	70 a 80%
Sistema nervioso central	5 a 10%	10 a 15%	3 a 10%	5 a 30%
Corazón	10 a 25%	10 a 15%	5 a 30%	10 a 40%
Ojos	50 a 60%	< 5%	< 5%	< 5%
Artralgias/artritis	60 a 70%	40 a 60%	50 a 75%	40 a 50%
Genitourinario	< 2%	< 5%	5 a 10%	< 2%
Piel	40 a 50%	5 a 65%	28 a 60%	50 a 55%
PR3 cANCA	75 a 90%	10 a 50%	Raro	3 a 35%
MPO pANCA	5 a 20%	50 a 80%	Raro	2 a 50%

* La frecuencia es la compilación de varias series (referencia 10).

atribuidas a la PAN en estudios previos, en especial la afección renal, ahora se consideran como parte de las manifestaciones de la poliangeítis microscópica, bajo la definición del Consenso de Chapell Hill (CHCC).[7]

Las manifestaciones clínicas más comunes de la PAN incluyen la hipertensión arterial, fiebre, síntomas musculosqueléticos, afección de los nervios periféricos, el tracto gastrointestinal, la piel, el corazón y los vasos renales no glomerulares (cuadro 8-8).[10,39] En las series de estudios previamente informados la afección renal se consideraba una de las más importantes con frecuencias hasta de 66%; sin embargo, se cree que estaban incluidos casos de PAM. Actualmente existen diferencias entre PAN y PAM (cuadro 8-9).[40] La PAN se caracteriza por nefropatía vascular y no afecta al pulmón. La PAM es responsable de glomerulonefritis y capilaritis pulmonar.

Cuadro 8-9. Diagnóstico diferencial de la PAN y la PAM

Característica	Poliarteritis nodosa	Poliangeítis microscópica
Histología		
• Tipo de vasculitis	Necrosante, raramente granulomatosa	Necrosante, no granulomatosa
• Vasos afectados	Arterias de mediano/pequeño (AMP) calibre, algunas veces arteriolas	Vasos pequeños, AMP calibre pueden ser afectadas
Distribución y localización		
1. Riñón:		
• Vasculitis renal con hipertensión renovascular, infartos renales y microaneurismas	Sí	No
• GMN RP	No	Sí
2. Pulmón		
• Hemorragia pulmonar	No	Sí
3. Neurológico		
• Neuropatía	50 a 80%	10 a 58%
Recaídas	Raras	Frecuentes
Laboratorio		
• ANCA	Raro (< 10%)	50 a 75%
• Infección VHB	Sí	No
Angiografía		
• Microaneurismas/estenosis	Sí	No

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hallazgos histológicos

La PAN clásica es una vasculitis primaria, necrosante y sistémica que afecta a las arterias de mediano y pequeño calibre, en forma rara a las vénulas y arteriolas y nunca a las arterias elásticas de gran tamaño. El involucro de las arteriolas y de la microcirculación, como los glomérulos renales, se considera como una entidad clínica distinta, la poliangeítis microscópica (PAM). Las lesiones vasculíticas se presentan en la bifurcación de los vasos.

Los hallazgos histológicos que definen a la PAN son los de una vasculitis necrosante que afecta en forma asimétrica a los vasos, con disrupción de la lámina elástica interna con o sin necrosis fibrinoide. La característica distintiva de la PAN es la coexistencia de segmentos arteriales afectados y segmentos no afectados en el mismo tejido o en órganos diferentes.[41]

La vasculitis necrosante con necrosis fibrinoide (figura 8-4) representa lesión aguda o activa, y la afección sectorial puede dar como resultado la formación de aneurismas. La trombosis acompaña a la vasculitis necrosante. La necrosis fibrinoide no es específica de PAN, puede presentarse en vasculitis de vasos pequeños e hipertensión arterial.

El infiltrado vascular es transmural y pleomórfico con una mezcla de células linfomononucleares, neutrófilos y eosinófilos. La vasculitis raramente es de tipo granulomatoso.[41]

La presencia de microaneurismas como características angiográficas de la PAN se encuentra en las autopsias o en los estudios de grandes especímenes, pero no en los pequeños especímenes de biopsias de músculo, de nervio, etc. La necrosis fibrinoide sola no es específica de PAN, ya que puede presentarse en otras vasculitis necrosantes secundarias,[42] como en las formas graves de hipertensión arterial sistémica o pulmonar.

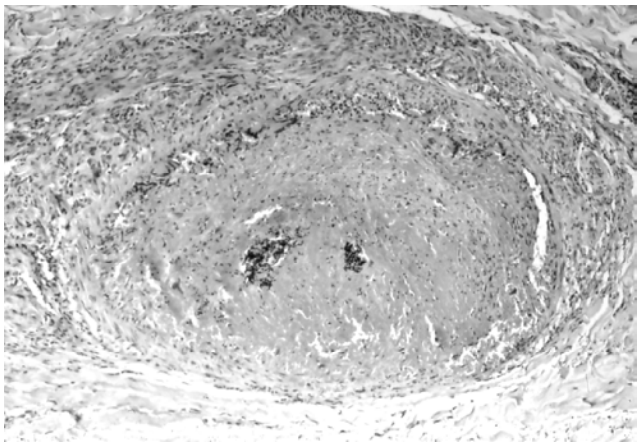


Figura 8-4. Poliarteritis nodosa en la que se muestra vasculitis necrosante y necrosis fibrinoide.

El diagnóstico de PAN en una biopsia está sujeto a varios inconvenientes:

1. La PAN es una enfermedad focal y segmentaria, de ahí que una pequeña biopsia que sea normal puede ser un falso negativo y no excluye la enfermedad.
2. Morfológicamente, las lesiones similares se presentan en varias enfermedades sistémicas, tales como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.
3. La arteritis tipo PAN aislada o localizada probablemente debida a fenómeno de Arthus en ocasiones puede ser encontrada incidentalmente en órganos como el apéndice, la vesícula biliar y el tracto genital femenino.[43]
4. La PAN puede sobreponerse a otras formas de vasculitis primarias o secundarias.
5. Entidades de origen no vasculítico, tales como la displasia arterial fibromuscular, el ateroembolismo, el mixoma cardiaco y el embolismo, pueden emular clínicamente a la PAN.[44]

En la PAN, las células que predominan en el tejido inflamatorio son los macrófagos y los linfocitos $CD4^+$. La presencia de granulocitos es variable, con cifras que van desde 0 hasta 45% de las células inflamatorias, y los granulocitos son más abundantes en las lesiones vasculares con necrosis fibrinoide.[45] La PAN rara vez se presenta como una vasculitis granulomatosa.

Hallazgos angiográficos

La PAN es un vasculitis sistémica que afecta en forma predominante a los vasos de mediano calibre,[46] y en forma clásica involucra las arterias viscerales y renales, así como las arterias coronarias; las arteriolas no se afectan. Dado que no existe un diagnóstico serológico, la angiografía puede tener un papel importante en el diagnóstico. Los órganos afectados por la PAN pueden ser inaccesibles para una biopsia, por lo que la angiografía es una opción diagnóstica.[47] La angiografía en la PAN tiene una sensibilidad y especificidad de aproximadamente 90%, con valor predictivo positivo de 55% y negativo de 98%. La prueba estándar de oro para el diagnóstico de la PAN es la demostración de inflamación necrosante de arterias de mediano tamaño. El involucro de la arteria renal se presenta en 70% de los pacientes, con manifestaciones de hematuria e hipertensión. Las manifestaciones abdominales incluyen dolor abdominal, sangrado intes-

tinal e infarto intestinal. En la PAN, la lámina elástica está destruida y la media muestra necrosis fibrinoide. Los microaneurismas (1 a 5 mm) que se observan en la PAN no son patognomónicos, y no todos los pacientes tienen microaneurismas. Los pequeños vasos tienden a trombosarse, y se pueden observar en la arteriografía como oclusiones. Las lesiones focales tienden a presentarse en la bifurcación de los vasos. La PAN es la causa más común de microaneurismas. Los aneurismas viscerales se presentan en 60 a 90% de PAN, y pueden coexistir lesiones de estenosis, aneurismas y tejido sano. La hemorragia de la ruptura de un aneurisma se puede observar en individuos jóvenes con hipertensión que desarrollan dolor súbito en los flancos.[48] El involucro de las arterias coronarias incluye trombosis, aneurismas y otras anormalidades. 60% de los pacientes con síntomas cardiacos tienen afección de vasos coronarios grandes y 40% de pequeños.

Estudios de laboratorio

Las cifras de creatinina y nitrógeno ureico se encuentran elevadas en forma variable. El examen general de orina muestra hematuria y proteinuria, y puede haber leucocituria. Los exámenes de laboratorio no específicos incluyen VSG, anemia normocítica normocrómica, leucocitosis leve y trombocitosis. Las crioglobulinas y el factor reumatoide también se han identificado en esta vasculitis. Los ANA y el FR generalmente son negativos o se han encontrado a títulos bajos. Los pacientes con PAN asociados a virus de la hepatitis B generalmente cursan con hipocomplementemia a pesar de no estar asociado a crioglobulinemia.

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B se ha informado como positivo entre 10 y 54%. La PCR y la VSG son estudios inespecíficos y se pueden utilizar para evaluar la actividad de la enfermedad. En algunos pacientes con PAN los ANCA pueden ser positivos cuando se realizan por inmunofluorescencia (mostrando patrón pANCA). Sin embargo, al realizar las pruebas mediante ELISA dirigidas contra la proteinasa-3 o mieloperoxidasa son negativos para PAN clásica, siendo positivos en casos de GW, PAM y SCS.[49,50]

POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

La poliangeítis microscópica (PAM) es una vasculitis necrosante sistémica que afecta a vasos pequeños (capilares, arteriolas y vénulas), sin granulomas, con mínimos o sin depósitos inmunes y se asocia a glomerulonefritis focal y segmentaria.[7] La diferenciación de las manifestaciones clínicas, de laboratorio e histológicas de la PAN y de la PAM se ha hecho en forma reciente (cuadro 8-8).[51] La PAM tiene algunas similitudes con la granulomatosis de Wegener.

Principales manifestaciones clínicas

Las manifestaciones cardinales de la PAM son la afección renal, que se manifiesta como una glomerulonefritis rápidamente progresiva, y la afección pulmonar, que se caracteriza por hemorragia pulmonar. Otras manifestaciones clínicas son similares a las observadas en la PAN. El involucro a nivel musculosquelético (mialgias, artralgias y artritis) se presenta en 65 a 72% de los pacientes, y las lesiones cutáneas (púrpura, hemorragias en astillas) en 44 a 58%. Los síntomas gastrointestinales incluyen dolor abdominal en 32 a 58% y sangrado en 29%. La neuropatía periférica es menos frecuente que en la PAN, y se observa en 14 a 36%. Las manifestaciones oculares, del oído y de la nariz son más frecuentes que en la PAN.[51,52] Se debe realizar diagnóstico diferencial con otras vasculitis que producen síndrome pulmón-riñón y otras enfermedades diferentes a las vasculitis.[53]

Hallazgos de laboratorio

Los exámenes de laboratorio son inespecíficos y reflejan la presencia de inflamación sistémica. Las principales alteraciones de laboratorio son un aumento de la VSG, la PCR, las plaquetas y los leucocitos, anemia e hipoalbuminemia. El virus de la hepatitis B es negativo en casi todos los pacientes. Las concentraciones del complemento son normales o altas. El factor reumatoide es positivo en 39 a 50%, y los anticuerpos antinucleares en 21 a 33%. La disminución de la función renal está presente en casi todos los pacientes, con un incremento de las cifras de creatinina sérica. La hematuria y la proteinuria en rangos nefróticos se manifiestan en más de 90% de los casos. Los ANCA están presentes en aproximadamente dos tercios de los pacientes, siendo el patrón pANCA el más frecuente en 75%.[52,54]

Hallazgos histológicos

Las lesiones renales incluyen glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria. La proliferación extracapilar

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con formación de medias lunas se observa en casi todas las biopsias de riñón y afecta más de 60% de los glomérulos. La afección pulmonar se puede presentar como una capilaritis.[55]

Hallazgos angiográficos

La angiografía visceral generalmente es normal, de ahí que no parece ser útil su realización antes de efectuar una biopsia renal en pacientes ANCA positivos.[55]

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Manifestaciones clínicas y criterios de clasificación

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis necrosante y granulomatosa que afecta al tracto respiratorio superior e inferior, así como afección renal, manifestada por un cuadro de glomerulonefritis. Esta vasculitis afecta principalmente vasos de pequeño y mediano calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias).[7] Los criterios de clasificación del ARC están en el cuadro 8-10.[56]

La GW es una enfermedad sistémica que tiene predilección por afectar el tracto respiratorio superior e inferior y los riñones (cuadro 8-11).[57-59] Más de 90% de los pacientes cursan con manifestaciones del tracto respiratorio como manifestaciones iniciales. La inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales puede conducir a isquemia del cartílago con perforación del *septum* nasal o deformidad de la nariz (nariz en silla de montar). Las anormalidades pulmonares incluyen nódulos múltiples o únicos, infiltrados y lesiones cavitadas, entre otras. La glomerulonefritis está presente en 20% de los pacientes al momento del diagnóstico y posteriormente se manifiesta hasta en 80% durante el curso de la enfermedad. La afección renal se detecta por anormalidades en el examen general de orina con un sedimento activo que se caracteriza por hematuria microscópica y cilindros hemáticos. En el cuadro 8-12[60] se muestran los porcentajes de afección de algunos órganos en la GW. La afección ocular también es una manifestación frecuente, y la proptosis es una característica de esta enfermedad.[61]

Cuadro 8-10. Criterios de clasificación para la granulomatosis de Wegener

1.	Inflamación oral o nasal	Úlceras dolorosas o no dolorosas, descarga nasal purulenta o sanguinolenta
2.	Alteraciones en la Rx de tórax	Rx con nódulos, infiltrado fijo o cavidades
3.	Anormalidades urinarias	Microhematuria (eritrocitos > 5), cilindros hemáticos
4.	Biopsia con infiltrado granulomatoso	Cambios histológicos con infiltrado granulomatoso en la pared de una arteria o en área perivascular o extravascular (arteria o arterioso)

Se necesitan dos de cuatro criterios con una sensibilidad de 88% y especificidad de 92%.

Cuadro 8-11. Manifestaciones clínicas en la granulomatosis de Wegener

Órgano/sistema	(%)
Pulmón	94
Senos paranasales	91
Riñón	85
Articulaciones	67
Nariz y nasofaringe	64
Oídos	61
Ojos	58
Piel	45
Sistema nervioso	22
Corazón	12

Hallazgos histológicos

La GW es una vasculitis sistémica, necrosante, granulomatosa, que se caracteriza por la afección del tracto respiratorio inferior y superior, así como por la afección del riñón; sin embargo, puede afectarse cualquier órgano. Existen formas limitadas de la GW (casos con afección del tracto respiratorio superior sin afección renal), las cuales pueden ser una forma que posteriormente evoluciona a la forma clásica de GW.[62]

La vasculitis puede ser granulomatosa o no granulomatosa. Los hallazgos histológicos en la GW varían en forma significativa en los diferentes órganos blanco. La característica histológica de la GW es una necrosis tisular con patrón geográfico y serpentiginoso, y se presenta más consistentemente en el pulmón. Las lesiones necrosantes focales (microabscesos) con o sin inflamación granulomatosa y células gigantes multinucleadas con o sin vasculitis de vasos pequeños se pueden observar en forma similar en las biopsias de pulmón y en los tejidos extrapulmonares.

Cuadro 8-12. Manifestaciones de la granulomatosis de Wegener

Manifestación clínica	%
1. Oídos, nariz y garganta:	92 a 94
• Lesiones orales: úlceras, gingivitis	6 a 13
• Manifestaciones otológicas:	19 a 61
Dolor de oído	14
Pérdida auditiva (conductiva > sensitiva)	14 a 42
Otitis media (serosa > supurativa)	44
• Manifestaciones nasales:	64 a 80
Epistaxis	32
Nariz en silla de montar	9 a 29
• Sinusitis	85
• Manifestaciones laringotraqueales:	8 a 25
Estenosis subglótica	16
2. Pulmonares	
• Afección pulmonar	87
• Hallazgos radiológicos:	
Infiltrado pulmonar	85
Nódulos pulmonares	58
• Síntomas pulmonares:	
Tos	46
Hemoptisis	30
Pleuritis	28
3. Ocular	
• Afección ocular	28 a 58
• Queratitis-úlceras corneales	12 a 20
• Escleritis-epiescleritis	12 a 27
• Conjuntivitis	11 a 18
• Proptosis, seudotumor de órbita	18 a 22
• Dacriocistitis	3 a 18
• Neuritis óptica	12 a 16
4. Neurológicas	
• Neuropatía periférica	16
• Mononeuropatía múltiple	12
• Neuropatía distal	2
• Neuropatía craneal	6
• Enfermedad vascular cerebral	4
• Convulsiones	3
• Cerebritis	2
• Otras	8
5. Renal	77 a 85
6. Cutánea	40 a 50
7. Musculosquelética	65 a 76
8 Cardiaca	12 a 30

La eosinofilia puede estar presente en el infiltrado inflamatorio, pero en raras ocasiones es tan prominente como el que se observa en el SCS. La trombosis de los grandes vasos rara vez se presenta. Ésta contribuye a la necrosis tisular regional, los infartos y las cavitaciones, que son la característica radiológica de la GW.[63] La capilaritis es la causa de hemorragia pulmonar en la GW; se presenta en una tercera parte de los pacientes, y puede ser la manifestación inicial de la GW.[64]

Para la confirmación del diagnóstico de la GW, la biopsia de pulmón a cielo abierto es preferible a una biopsia transbronquial. La biopsia de los senos paranasales puede ser de utilidad.

Estudios de imagen

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) ayudan a visualizar lesiones a nivel nasal de los senos paranasales, orbital (retrobulbar) y a nivel cerebral.[65]

La TC a nivel pulmonar permite una mayor resolución de las imágenes por CW. La radiografía del tórax permite observar imágenes compatibles con un infiltrado pulmonar, pero la TC de alta resolución (TCAR) a nivel pulmonar es superior a la radiografía y puede detectar cambios que no es posible observar con ésta, como nódulos pequeños (figura 8-5), opacidades lineales septales y no septales y opacidades de baja intensidad (vidrio despulido). La TCAR es más sensible para detectar nódulos pulmonares y opacidades lineales que la TC convencional.[66] La angiografía puede ser útil para valorar a pacientes con GW con afección de vasos de mediano calibre para diferenciar entre vasculitis y ateroesclerosis.

La broncoscopia y el lavado broncoalveolar son de utilidad para la toma de muestras y la observación directa de lesiones. La estenosis subglótica es una característica en la GW, y se visualiza mediante radiografía convencional; con la TC y laringoscopia se detectan las lesiones traqueobronquiales en 26 a 59%, como bronquitis ulcerativa, estenosis bronquial, inflamación difusa y hemorragia. Mediante la broncoscopia se pueden realizar biopsias y lavado broncoalveolar.[67]

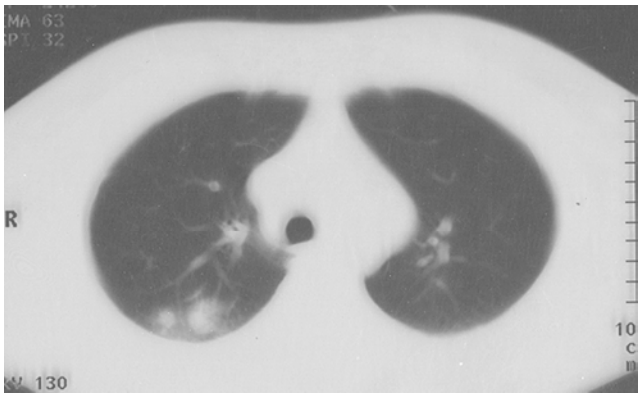


Figura 8-5. Tomografía computarizada. Nódulos pulmonares en un paciente con granulomatosis de Wegener.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

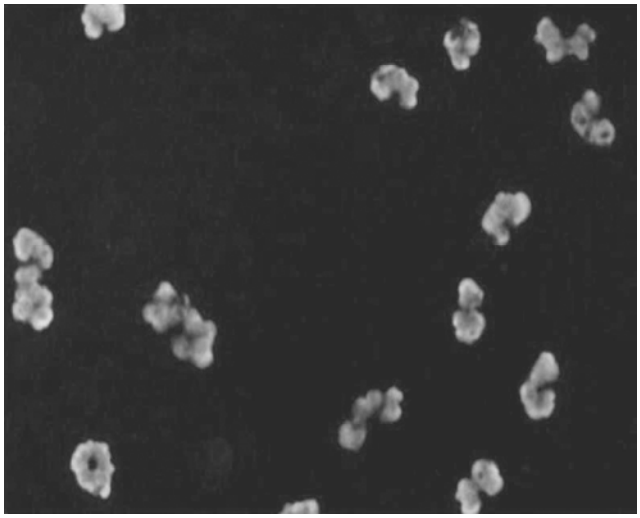
Estudios de laboratorio

Se ha observado leve anemia normocítica normocrómica; rara vez hay anemia microcítica como consecuencia de hemorragia pulmonar. Puede existir leucocitosis leve a moderada. La trombocitosis es común. La VSG está elevada en las fases activas de la enfermedad y el FR es común. El EGO muestra hematuria microscópica, cilindros hemáticos, leucocituria y proteinuria moderada. La proteinuria en rangos nefróticos es poco frecuente. Las cifras de creatinina y el nitrógeno ureico pueden estar elevados.[68]

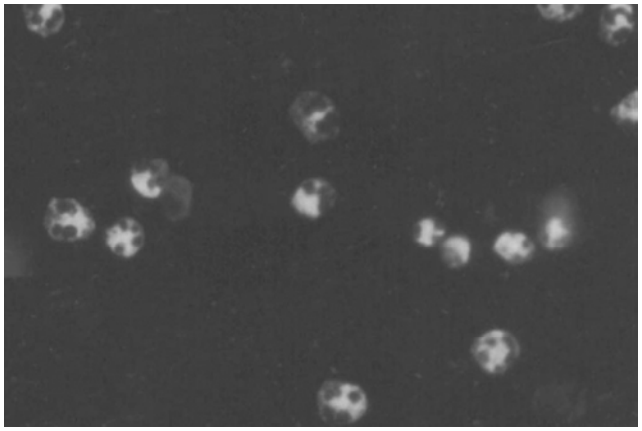
Los anticuerpos anticitoplásmicos del neutrófilo (ANCA) se describieron en 1982,[69] y en 1985 se demostró que tenían asociación con la GW activa. Los ANCA representan una clase de autoanticuerpos dirigidos contra varios constituyentes de los gránulos de los neutrófilos y de los monocitos. Los ANCA (figura 8-6) son detectados mediante inmunofluorescencia, y se han identificado tres patrones:

a. Un patrón clásico citoplasmático, o cANCA.
b. Patrón perinuclear pANCA.
c. Un patrón citoplasmático difuso atípico.

Los cANCA están dirigidos contra una proteinasa 3 (PR3) de 29 Kd y los pANCA contra mieloperoxidasa (MPO). En las vasculitis los cANCA son un marcador serológico para GW, y los pANCA un marcador para PAM. Los ANCA se encuentran positivos en 80 a 90% de los pacientes con GW, dependiendo de la actividad de la enfermedad y el método utilizado; ocasionalmente los pacientes tienen pANCA en vez de cANCA. Los cANCA se han encontrado en 70 a 90% de los pacientes con GW activa, y los pANCA se asocian a un mayor número de enfermedades. Se encuentran presentes en 5 a 10% de los pacientes con GW. La sensibilidad de los ANCA en la GW es de 28 a 92%, con una especificidad alta de 80 a 92%. Los títulos de los ANCA varían según la actividad de la enfermedad, siendo mayor durante la actividad de la enfermedad.[70-72]



A



B

Figura 8-6. ***A.*** Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo patrón pANCA. ***B.*** Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo cANCA.

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Manifestaciones clínicas y criterios de clasificación

El síndrome de Churg-Strauss (SCS) es una vasculitis necrosante y granulomatosa con predilección por el tracto respiratorio; afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre. Se acompaña de asma y eosinofilia. Los criterios de clasificación del ACR están en el cuadro 8-13.[73]

EL SCS es una enfermedad rara que se caracteriza por asma, fiebre, hipereosinofilia y vasculitis sistémica.[74] Se han identificado tres fases en esta enfermedad:

a. Fase prodrómica, que se caracteriza por asma y rinitis alérgica.
b. Fase de hipereosinofilia a nivel sanguíneo y tisular.
c. La última fase se caracteriza por **vasculitis sistémica** con afección a nervios, pulmón, corazón, tracto gastrointestinal, riñón y piel (figura 8-7 y cuadro 8-14).[75]

Cuadro 8-13. Criterios de clasificación para el síndrome de Churg-Strauss

Criterio	Definición
1. Asma	Historia de dificultad respiratoria o estertores espiratorios
2. Eosinofilia	Eosinofilia > 10% en la cuenta leucocitaria
3. Historia de alergia	Historia de alergia estacional (rinitis alérgica) u otra alergia documentada, incluyendo alimentos y sustancias, excepto medicamentos
4. Mononeuropatía o polineuropatía	Desarrollo de mononeuropatía o mononeuritis múltiple (en guante y calcetín) atribuibles a vasculitis
5. Infiltrado pulmonar no fijo	Infiltrados pulmonares migratorios y transitorios en radiografías (excepto infiltrados fijos)
6. Anormalidades en los senos paranasales	Historia de dolor agudo o crónico de los senos paranales o sinusitis en la radiografía
7. Eosinofilia extravascular	Biopsia de arterias, arteriolas o vénulas con acúmulos de eosinófilos extravasculares

Se requieren cuatro de los siete criterios para el diagnóstico de SCS con una sensibilidad de 90% y una especificidad de 99.7%.

Aunque estas fases ayudan a conceptuar a esta enfermedad, no siempre se pueden identificar en los pacientes.

Hallazgos histológicos

En el SCS, las características histológicas son granulomas eosinofílicos extravasculares y vasculitis necrosante o granulomatosa de vasos pequeños, con infiltrado eosinofílico en forma predominante.

Figura 8-7. Paciente con síndrome de Churg-Strauss que muestra úlcera profunda en la región maleolar externa.

Cuadro 8-14. Manifestaciones clínicas del síndrome de Churg-Strauss

Manifestación clínica	% de pacientes
Pulmonar	
• Asma	96 a 100
• Rinitis	96 a 100
• Infiltrados pulmonares en parches no fijos	27 a 63
• Eosinofilia en lavado broncoalveolar	6 a 66
• Opacidades pulmonares mediante TC	60
• Derrame pleural	60
• Hemorragia alveolar	4
Cardiovascular	
• Endomiocarditis eosinofílica	64
• Vasculitis coronaria	60
• Hipertensión	26 a 75
• Enfermedad valvular	50
• Insuficiencia cardiaca/cardiomiopatía	17 a 39
• Paro cardiaco/infarto del miocardio	20
• Pericarditis constrictiva o aguda o taponamiento cardiaco	12
Neurológico	
• Mononeuritis múltiple	66 a 75
• Neuropatía simétrica múltiple	62
Renal	
• Glomerulonefritis focal y segmentaria	85
• Hematuria microscópica	68
• Proteinuria (incluyendo síndrome nefrótico)	16 a 63
• Insuficiencia renal leve a moderada	40
Piel	
• Erupción cutánea: nódulos, pápulas, vesículas, úlceras	40 a 70
Gastrointestinal	
• Perforación intestinal	1 a 57
• Isquemia intestinal/necrosis	< 1
Urológica	< 1
• Estenosis ureteral	< 1
• Infiltración granulomatosa de la próstata	< 1

La vasculitis es un hallazgo predominante y los granulomas se encuentran en menos de 50% de los casos. Aunque sus hallazgos clínicos e histopatológicos se pueden sobreponer con los de la GW y los de la PAN, el infiltrado eosinofílico en la biopsia hace el diagnóstico de un SCS, especialmente cuando están presentes los granulomas extravasculares y la vasculitis.[76]

Estudios de laboratorio

El SCS se caracteriza por hipereosinofilia. Los hallazgos típicos en la biometría hemática incluyen anemia

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

normocítica normocrómica y leucocitosis con predominio de eosinofilia (> 10%). El EGO muestra hematuria y proteinuria. Las cifras de creatinina pueden estar dentro de valores normales o elevadas. Los ANCA se han encontrado positivos hasta en 50% de los casos, tanto el patrón cANCA como los pANCA. Los niveles de IgE pueden estar elevados. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide se han descrito ocasionalmente.[70-77]

VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Principales manifestaciones clínicas y criterios de clasificación

La vasculitis por hipersensibilidad (VH) es una vasculitis que generalmente afecta a la piel, aunque puede existir involucro sistémico, caracterizada por la presencia de vasculitis leucocitoclástica y afección de los a vasos pequeños.[78] Los criterios de clasificación del CAR se muestran en el cuadro 8-15.[79] El término vasculitis por hipersensibilidad sistémica fue introducido por primera vez por Zeek[80] para diferenciar a las VH de vasos pequeños y a la PAN. De manera inicial, la VH se usó para referirse al desarrollo de vasculitis de las arteriolas y las vénulas como una respuesta alérgica a un antígeno precipitante, como proteínas extrañas, medicamentos y vacunas, entre otros, pero este término también ha sido empleado por otros autores para referirse a condiciones con vasculitis cutáneas e involucro sistémico ausente o limitado a una o dos localizaciones, como los músculos y las articulaciones.

Cuadro 8-15. Criterios para vasculitis por hipersensibilidad

Criterio	Definición
1. Edad de inicio ≥ 16 años	Desarrollo de los síntomas después de los 16 años de edad
2. Medicamentos al inicio de la enfermedad	Medicamentos que fueron tomados al inicio de los síntomas y que pudieron ser los factores precipitantes
3. Púrpura palpable	Eritema purpúrico elevado levemente sobre una o más áreas de la piel, no palidecen con la presión ni se asocian a trombocitopenia
4. Eritema maculopapular	Lesiones elevadas y planas de varios tamaños sobre una o más áreas de la piel
5. Infiltrado de polimorfonucleares en la pared del vaso	Biopsia que muestra infiltrado de polimorfonucleares en la pared de la vénulas o arteriolas
6. Eosinófilos en la biopsia	Biopsia que muestra infiltrado eosinofílico en las arteriolas y vénulas en cualquier localización

Se necesitan tres o más criterios. La sensibilidad es de 71% y la especificidad de 78.5%.

Cuadro 8-16. Manifestaciones sistémicas de vasculitis por hipersensibilidad

Síntomas generales	Fiebre
Corazón	Miocarditis, pericarditis
Ojos	Vasculitis retiniana, conjuntivitis, queratitis, seudotumor *cerebri*
Gastrointestinal	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, melena, pancreatitis
Articulaciones	Artralgias, artritis
Sistema nervioso	Cefalea, diplopía, hipoestesia, parestesia
Pulmón	Hemoptisis
Riñón	Nefritis con hematuria microscópica, insuficiencia renal aguda o crónica

La VH es el prototipo de vasculitis que afecta a la piel. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por púrpura palpable, aunque pueden existir lesiones que consisten en pápulas necróticas y úlceras, entre otras. En más de 70% de los casos la vasculitis cutánea se asocia a la ingesta de medicamentos, infección, neoplasias, enfermedades del tejido conjuntivo o como manifestación de una vasculitis sistémica primaria.[81,82] El diagnóstico de una vasculitis cutánea primaria se debe realizar cuando se han excluido las posibles causas antes mencionadas.

Las manifestaciones sistémicas de una VH se muestran en el cuadro 8-16.

Hallazgos histológicos

Los hallazgos histológicos en la VHS no son específicos. Puede tener en forma predominante un infiltrado neutrofílico o linfocítico,[83] y se caracteriza por una vasculitis leucocitoclástica (figuras 8-8 y 8-9). La primera está asociada a hipocomplementemia. La vasculitis leucocitoclástica se caracteriza por inflamación vascular, edema de las células endoteliales, necrosis fibrinoide en las vénulas poscapilares y un infiltrado en forma predominante de neutrófilos. Se observa fragmentación nuclear (leucocitoclasia o cariorrexis) de los neutrófilos activados.[78] Se ha descrito ocasionalmente la VHS asociada a un patrón granulomatoso.

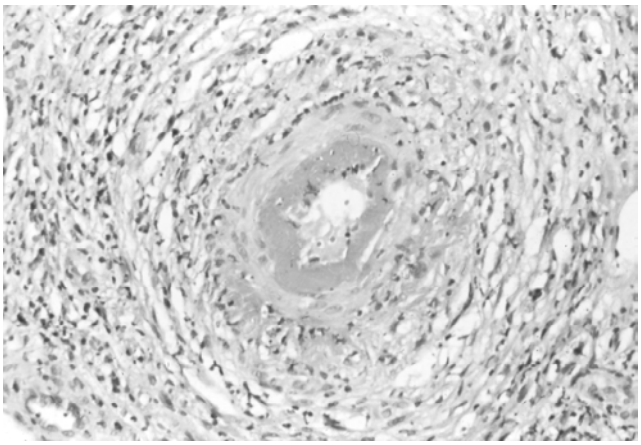


Figura 8-8. Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina que muestra vasculitis leucocitoclástica con infiltrado inflamatorio de leucocitos más polvo nuclear (cariorrexis) más fibrina dentro del vaso.

Estudios de laboratorio

Los estudios de laboratorio deben incluir una biometría hemática para investigar la presencia de anemia, leucocitosis o eosinofilia; la determinación de los ANA, crioglobulinas, panel viral para hepatitis y Rx de tórax es de utilidad.

La velocidad de sedimentación globular se encuentra elevada en cerca de 60%. La afección sistémica puede requerir estudios de orina y pruebas de función renal, así como el factor reumatoide. La utilidad de los ANCA es controversial.[78]

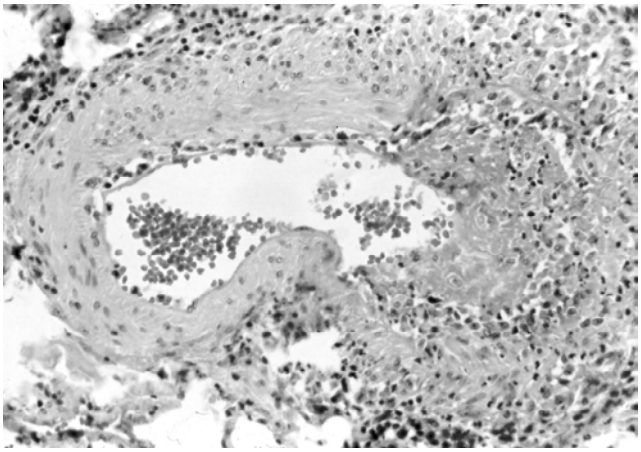


Figura 8-9. Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina que muestra vasculitis leucocitoclástica (polvo nuclear) con destrucción de la pared del vaso, fibrina y células inflamatorias.

Cuadro 8-17. Criterios de clasificación para la púrpura de Henoch-Schönlein

1. Púrpura palpable	Lesiones hemorrágicas palpables en la piel, sin trombocitopenia
2. Edad de inicio ≤ 20 años	Pacientes de 20 años o jóvenes al inicio del primer síntoma
3. Sangrado gastrointestinal	Presencia de melena, hematoquecia o sangre oculta en heces (prueba del guayaco)
4. Biopsia con granulocitos en la pared de los vasos o perivasculares	Cambios histológicos que muestran granulocitos en la pared de las vénulas o arteriolas o extravascular

Se necesitan dos de los cuatro criterios para el diagnóstico de PHS, con una sensibilidad de 89.4% y especificidad de 88.1%.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

Manifestaciones clínicas y criterios de clasificación

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es una vasculitis que involucra a vasos pequeños (capilares, vénulas y arteriolas) con depósitos de IgA, y afecta en forma característica la piel, el intestino y el riñón, asociada a artralgias y artritis.[7] Los criterios de clasificación se presentan en el cuadro 8-17.[83] La PHS es una vasculitis que afecta en forma predominante a los niños; aunque los adultos jóvenes pueden tener este tipo de vasculitis, 75% de los casos se presentan en niños menores de ocho años.[84] La tétrada característica es la púrpura palpable, artritis, afección gastrointestinal y renal. Las manifestaciones abdominales son dolor abdominal, vómito e intususcepción. La enfermedad renal se manifiesta como hematuria y proteinuria, con una frecuencia de 20 a 50% de los niños afectados con una evolución a la insuficiencia renal crónica en 2% a 5%.[85]

Hallazgos histológicos

En la PHS las manifestaciones histológicas corresponden a la de una vasculitis leucocitoclástica. La biopsia de la piel muestra una vasculitis leucocitoclástica en los vasos pequeños con infiltrado perivascular de polimorfonucleares y células mononucleares. También son comunes la necrosis de los vasos pequeños y trombos en capilares y vénulas. Se observan depósitos de IgA, C3 y fibrina en la pared de los vasos de la dermis.

A nivel renal las lesiones tempranas se caracterizan por una glomerulonefritis (GMN) proliferativa focal o

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

difusa con involucro de células mesangiales y endoteliales.[86] Los glomérulos están infiltrados con células PMN y mononucleares. La proliferación extracapilar incluye células epiteliales y en la cápsula de Bowman, lo que puede dar como resultado la formación de medias lunas. Son comunes inflamación intersticial y alteraciones tubulares con atrofia.[87] La biopsia renal puede mostrar lesiones de leves a severas que son indistinguibles de la nefropatía por IgA. La proliferación mesangial puede ser difusa o focal y segmentaria. La trombosis y la necrosis son hallazgos asociados.[88] Los datos a nivel pulmonar informan depósitos de IgA a nivel alveolar.

Estudios de laboratorio

En la PHS se ha encontrado elevación de los reactantes de fase aguda, con moderada leucocitosis y trombocitosis. Los valores de hemoglobina se encuentran dentro de parámetros normales, excepto si hay sangrado del tubo digestivo o hemorragia pulmonar que condicione anemia. Se considera que la IgA tiene un papel patogénico en esta vasculitis, y se ha demostrado elevación de la IgA.[89,90] Las cifras de C3, C4 y CH50 se encuentran dentro de la normalidad.[91] Como en otras vasculitis y debido al daño vascular, se han encontrado altas concentraciones del factor de von Willebrand, por lo que se considera como un posible marcador de actividad.[92] Asimismo, se ha determinado elevación de la trombomodulina derivada del daño endotelial en pacientes con neuropatía.[93]

VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA ESENCIAL

Principales manifestaciones clínicas y criterios de clasificación

La vasculitis crioglobulinémica esencial (VCE) es mediada por complejos inmunitarios que afectan a los vasos pequeños en forma predominante.[7] Los criterios de clasificación están en el cuadro 8-18.[94]

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas monoclonales o policlonales que precipitan en frío y que se pueden presentar en forma concomitante con otras enfermedades, como neoplasias de células plasmáticas o linfoides, infecciones crónicas y enfermedades inflamatorias.[95]

La VC se caracteriza por púrpura palpable, artritis, debilidad, neuropatía y glomerulonefritis (cuadro 8-19).[95] El síndrome de Sjögren (generalmente sin anticuerpos anti-SSA o SSB) se observa frecuentemente en pacientes con VC asociada a virus de la hepatitis C (VHC). El fenómeno de Raynaud, la insuficiencia renal y muchos otros síntomas debidos a vasculitis y lesiones por crioglobulinas se muestran en el cuadro 8-19. También existe curso monosintomático de la VC, con involucro cutáneo, glomerulonefritis o neuropatía periférica.[96]

Estudios de laboratorio

La hipocomplementemia es un hallazgo importante encontrado en las VC y ayuda a diferenciar a las vasculitis asociadas a ANCA. La hipocomplementemia se encuentra en 90% de los casos.[97] Los niveles de C4 son bajos, mientras que los niveles de C3 fluctúan durante el curso de la enfermedad. El factor reumatoide (frecuentemente a títulos altos) se encuentra en más de 70% de los pacientes.

Los autoanticuerpos se detectan comúnmente en la VC. Los pacientes infectados en forma crónica con VHC puede mostrar manifestaciones de ciertas enfermedades autoinmunes, por lo que el diagnóstico diferencial entre enfermedades del tejido conjuntivo con VC secundaria y VC asociada a VHC, los anticuerpos antivirus de la hepatitis C son positivos en un porcentaje de hasta 70%.[98]

VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Principales manifestaciones clínicas

La vasculitis primaria del sistema nervioso central (VPSNC) es una enfermedad infrecuente que se caracteriza por enfermedad aislada del SNC o manifestaciones sistémicas de vasculitis mínimas o ausentes. Los criterios preliminares para el diagnóstico de VPSNC se encuentran en el cuadro 8-20,[99] y en el cuadro 8-21 se muestran las enfermedades del SNC que pueden semejar una VPSNC.

Las manifestaciones clínicas de la VPSNC son inespecíficas. La enfermedad se presenta a cualquier edad, pero es más frecuente entre la cuarta y la quinta décadas de la vida. El síntoma más común es la cefalea, que varía desde leve y crónica hasta una muy intensa y de inicio súbito. Las manifestaciones de déficit neurológico difu-

Cuadro 8-18. Clasificación de las crioglobulinas (Brouet)

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Componente	Crioglobulinas monoclonales (IgM, IgG, etc.)	Crioglobulinas mixtas con un componente monoclonal (generalmente IgM) y un componente policlonal (generalmente IgG)	Crioglobulina mixta policlonal (uno o más componentes)
Enfermedades asociadas	Enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas	Enfermedades linfoproliferativas, autoinmunes, virales y bacterianas	Enfermedades linfoproliferativas, autoinmunes, virales y bacterianas

so son características, y se presenta como una disminución de la función cognitiva. Son frecuentes decrementos o fluctuaciones de los niveles de conciencia. Debido a que se puede afectar cualquier área anatómica del sistema nervioso central, se hace evidente una amplia gama de manifestaciones con déficit neurológico, incluyendo isquemia cerebral transitoria, enfermedad cerebrovascular, paraparesia, cuadriparesia, neuropatía craneal, ataxia y convulsiones. Aunque no hay un cuadro clínico específico para la VPSNC, un trastorno neurológico, progresivo y crónico que incluya déficit focal y difuso es la manifestación más común (cuadro 8-22).[100]

Cuadro 8-19. Manifestaciones clínicas de la vasculitis crioglobulinémica asociada y no asociada al virus de la hepatitis C

	Frecuencia (%)
Púrpura (menos frecuente: urticaria, livedo, exantema, necrosis acral, úlceras en piernas)	> 70
Polineuropatía (simétrica o asimétrica, motora o sensitiva, subaguda, distal, mononeuritis múltiple aguda). La EMG puede estar alterada hasta en 80% de los pacientes Alveolitis linfocítica subclínica	40 a 70
Tríada de Meltzer (púrpura, artralgia y debilidad) Renal: síndrome nefrótico o nefrítico debido a GMN proliferativa mesangial, membranoproliferativa, membranosa, endocapilar y GMN rápidamente progresiva. Síndrome de Sjögren SNC: EVC, vasculitis cerebral, encefalopatía difusa, neuropatía craneal, sordera Cardiaca: vasculitis coronaria, miocarditis Pulmonar: síndrome pulmón-riñón Afección de la retina	< 40

GMN: glomerulonefritis; SNC: sistema nervioso central; EVC: enfermedad vascular cerebral; EMG: electromiografía.

Se han descrito dos variantes: la angeítis granulomatosa del SNC (AGSNC) y la angeítis benigna del SNC (ABSNC). La última tiene un curso monofásico y generalmente ocurre en gente joven; se caracteriza por cefalea aguda severa o déficit neurológico focal con anormalidades en la arteriografía. En contraste, la AGSNC tiene un curso lento y progresivo que se caracteriza por déficit neurológico, cefalea crónica, alteraciones en las funciones corticales y en los cordones espinales.[101,102] Las principales diferencias entre AGSNC y ABSNC se muestran en el cuadro 8-23.

La VSNC es una inflamación que puede ser primaria o secundaria a otras enfermedades como infección, medicamentos, enfermedades autoinmunes y neoplásicas. El diagnóstico es difícil (cuadro 8-24) debido a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y la dificultad para obtener tejido para la confirmación diagnóstica. Además, hay otras enfermedades que pueden simular una vasculitis del SNC.[103]

Manifestaciones clínicas

Se pueden presentar con ciertas características como la encefalopatía difusa, masas ocupativas, hemorragia del SNC, esclerosis múltiple atípica.[101,104]

Encefalopatía difusa

En pacientes con vasculitis confirmada histológicamente afecta en forma primaria arterias pequeñas del

Cuadro 8-20. Criterios diagnósticos preliminares para vasculitis primaria del sistema nervioso central propuestos por Calabrese y Mallek en 1988

- Historia o datos clínicos de una deficiencia neurológica sin causa aparente después de una evaluación básica
- Datos angiográficos o histopatológicos clásicos de angeítis en el SNC
- No evidencia de vasculitis sistémica y otro padecimiento que pueda explicar las características angiográficas o patológicas que puedan ser secundarias (cuadro 8-21)

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 8-21. Enfermedades que semejan vasculitis del SNC y que deben ser excluidas en los criterios preliminares para VPSNC

Vasculitis sistémicas
• Poliarteritis nodosa
• Síndrome de Churg-Strauss
• Vasculitis por hipersensibilidad
• Vasculitis y enfermedades del tejido conjuntivo
• Granulomatosis de Wegener
• Arteritis de células gigantes
• Arteritis de Takayasu
• Síndrome de Behçet
• Granulomatosis linfomatoide
• Síndrome de Cogan
Infecciones
• Viral, bacteriana, micótica y por rickettsias
Neoplasias
• Trastornos angioinmunoproliferativos
• Meningitis carcinomatosa
• Gliomas infiltrantes
• Angioendoteliomatosis maligna
Fármacos y drogas
• Anfetaminas
• Efedrina
• Fenilpropanolamina
• Cocaína
• Ergotamina
Trastornos vasoespásticos
• Angiopatía *pospartum*
• Eclampsia
• Feocromocitoma
• Hemorragia subaracnoidea
• Migraña y cefalea por esfuerzo
Otras vasculopatías
• Displasia fibromuscular
• Enfermedad de Moya Moya
• Púrpura trombocitopénica trombótica
• Anemia de células falciformes
• Neurofibromatosis
• Ateroesclerosis cerebrovascular
• Enfermedad desmielinizante
• Sarcoidosis
• Embolia (endocarditis bacteriana, mixoma cardiaco)
• Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

cerebro y de las meninges con un inicio insidioso (uno a seis meses) de cefalea, alteraciones cognitivas y fluctuación de los niveles de conciencia. La cefalea puede ser de leve a moderada e intermitente. Son inusuales fiebre, pérdida de peso y malestar general.[104]

Cuadro 8-22. Características clínicas en vasculitis primaria del sistema nervioso central

Características	(%)
Síntomas	
• Cefalea	62
• Paresias	56
• Déficit cognitivo	51
• Convulsiones	21
• Afección de los cordones espinales	18
• Hemorragia cerebral	4
• Fiebre	19
• Pérdida de peso	12
Duración de los síntomas	
• < 4 semanas	40
• 4 a 12 semanas	20
• > 12 semanas	40
Tipo de afección	
• Focal	32
• Difusa	11
• Focal y difusa	52

Masa ocupativa

Hasta en 15% se presentan como manifestaciones clínicas y neurorradiológicas de masa ocupativa que semeja un glioma de bajo grado de malignidad. La cefalea, los síntomas difusos y focales son comunes, además de datos de hipertensión endocraneana.[104]

Hemorragia del SNC

Se ha descrito hasta 11% de pacientes con hemorragia intracraneal. La hemorragia resulta de la vasculitis que debilita la pared de los vasos o formación de aneurisma.[104]

Hallazgos histológicos

La biopsia de la corteza cerebral y de las leptomeninges es el estudio estándar de oro para el diagnóstico de la VPSNC. La sensibilidad de la biopsia es de 75% de los estudios *antemortem* que se han confirmado por necropsia.[105] Los resultados falsos negativos se pueden explicar debido a la naturaleza focal y segmentaria de la vasculitis, e indican que una biopsia negativa no excluye el diagnóstico de VPSNC. La biopsia se debe tomar de un sitio clínicamente afectado. Sin embargo, pueden existir áreas de difícil acceso para la toma de biopsia. En estos pacientes se debe tomar la biopsia que comprenda la punta del lóbulo temporal del hemisferio

Cuadro 8-23. Comparación de la angeítis granulomatosa del SNC (AGSNC) y la angeítis benigna del SNC (ABSNC)

	AGSNC	ABSNC
Predominio de género	Hombre 3:2	Mujer 2:1
Inicio	Prolongado: tres a seis meses	Agudo: horas a días
Síntomas y signos	Cefalea crónica, signos neurológicos focales y no focales	Cefalea severa o signos neurológicos focales
Análisis de líquido cefalorraquídeo	Anormal en 90%, datos de meningitis aséptica	Normal o casi normal
Angiografía	Neuroimagen: signos de isquemia multifocal en diferentes estadios. Meninges con mayor realce. Angiografía anormal 40%	Anormal en 95% de los casos con estenosis segmentarias, ectasias
Biopsia	Vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre en las meninges y en la corteza con cambios granulomatosos. Las células gigantes pueden estar presentes	

no dominante,[106] incluyendo la corteza con la superficie, vasos sanguíneos, materia blanca y leptomeninges. Excepto para lesiones en masas bien definidas, se prefiere la biopsia abierta a la biopsia por estereotaxia.[107]

La característica histológica en la VPSNC es un infiltrado de células mononucleares (linfocitos, células plasmáticas e histiocitos) en los vasos de las leptomeninges e intracerebrales.[104,108] Las arterias pequeñas se afectan más frecuentemente que las venas en un 50%. Se afecta toda la pared del vaso con una distribución focal y segmentaria. Los granulomas con células gigantes de Langhans y de tipo de cuerpo extraño se observan en menos de 50% de los casos. Se pueden observar los leucocitos polimorfonucleares y la necrosis fibrinoide, infartos hemorrágicos y la gliosis reactiva. Se ha considerado que los pacientes con infiltrado linfocitario tienen un mejor pronóstico y una mejor respuesta que aquéllos con angeítis granulomatosa o necrosis fibrinoide. La biopsia cerebral es el mejor estudio para confirmar el diagnóstico de VSNC, aunque tiene complicaciones y resultados falsos negativos. Por otra parte, la biopsia cerebral puede excluir otras enfermedades que simulan VPSNC.[104]

Cuadro 8-24. Criterios diagnósticos para la vasculitis primaria del sistema nervioso central

1. Vasculitis primaria del sistema nervioso central
   - Enfermedad definida: biopsia de leptomeninges, corteza cerebral o espinal (con o sin granulomas) que demuestra vasculitis primaria
   - Enfermedad posible: arteriografía cerebral con hallazgos clásicos de arteritis que incluyen estenosis, ectasias, y
   - Cefalea o disfunción neurológica focal presente por más de tres meses, y
   - Líquido cefalorraquídeo con celularidad y proteínas aumentadas, y
   - Exclusión de otras enfermedades que semejan vasculitis del sistema nervioso central (cuadro 8–21)
2. Angeítis benigna del sistema nervioso central
   - Angiografía cerebral que muestre hallazgos típicos de arteritis, incluyendo estenosis segmentaria y ectasias, y
   - Déficit neurológico focal o presentación aguda multifocal
   - Líquido cefalorraquídeo normal o casi normal
   - Exclusión de otras enfermedades VSNC (cuadro 8–21)

Estudios de imagen

Los estudios de gammagrafía y tomografía computarizada del cráneo son anormales en 50 a 60% de los pacientes, y son menos sensibles que la resonancia nuclear magnética (RNM).[100,104] La RNM es anormal en 75% de los pacientes. La sensibilidad es de 100% en estudios confirmados por biopsia.[109] Sin embargo, no hay hallazgos patognomónicos. Las imágenes típicas son lesiones multifocales bilaterales en la materia gris y blanca. Muchas lesiones son supratentoriales siguiendo la arteria cerebral media.[110] Las lesiones infratentoriales en el tallo cerebral, cerebelo y cordón espinal también se pueden presentar junto con lesiones supratentoriales. Las lesiones parenquimatosa y de las leptomeninges refuerzan con el gadolinio. Otras lesiones menos comunes por RNM incluyen hemorragia intracerebral y subaracnoidea, lesiones en masa y lesiones difusas que semejan enfermedad desmielinizantes.[111]

Angiografía

La angiografía es anormal en 60 a 80% de los pacientes con VPSNC. El patrón más característico de la vasculi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tis (alternando zonas de estenosis y ectasia con y sin aneurisma) es de múltiples vasos en lechos vasculares múltiples. Sin embargo, este patrón se observa en 30% de los pacientes con VPSNC.[103,109] Otros hallazgos incluyen vasos únicos, oclusiones de lechos vasculares o irregularidades angiográficas. Sin embargo, estos hallazgos angiográficos se pueden observar en otros procesos inflamatorios y no inflamatorios, con una especificidad de 25 a 30%.[112] Además, 40% de los pacientes tienen angiograma normal. Una angiografía negativa se puede explicar por el tamaño de los vasos afectados. La angeítis del SNC afecta arterias de pequeño tamaño, mientras que la sustracción digital tiene un mayor poder, por lo que sólo los vasos de mediano tamaño que están afectados son los que se observaron anormales en la angiografía.

Estudios de laboratorio

No hay pruebas de laboratorio que puedan orientar al diagnóstico de la VPSNC.[105] La VSG se encuentra elevada en 60% de los pacientes, pero puede ser normal. Estudios inmunitarios como los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos anticardiolipina, los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo y crioglobulinas son negativos.

El LCR es anormal en 90% de los casos con pleocitosis, proteinorraquia y glucosa normal, así como cultivo negativo.[103] Pocos pacientes pueden tener presentes bandas oligloclonales en el LCR, causando confusión con el diagnóstico de esclerosis múltiple. Se ha informado la medición de tripletes de neurofilamentos de proteínas en el LCR, y puede ser una evidencia que apoya el diagnóstico de VPSNC.[113] El electroencefalograma es anormal en 65% de los pacientes.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de las vasculitis constituye un verdadero reto aun para el clínico más experimentado, debido a que puede asemejarse a otras entidades clínicas como las seudovasculitis, por lo que el diagnóstico en ocasiones puede ser difícil. Las características clínicas son variables y dependen del tipo, tamaño y localización de los vasos afectados, que conduce a isquemia de los órganos afectados. Las manifestaciones clínicas, el patrón de afección vascular, las alteraciones de laboratorio, los hallazgos angiográficos e histológicos observados en algunas vasculitis son importantes para el diagnóstico y tratamiento final de las vasculitis.

REFERENCIAS

1. **Jennet JC, Falk RP:** Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.
2. **Mendell BF, Hoffman GS:** Differentiating the vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:409-442.
3. **Días–Jouanen E, Alarcón-Segovia D:** Diagnostic and therapeutic approaches to patients with vasculitis. *Clin Rheum Dis* 1980;6:453-458.
4. **Hunder GG, Rend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-1067.
5. **Roa Jaya K, Allen NB, Pincus T:** Limitation of the 1990 American College of Rheumatology Classification Criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129:345-352.
6. **Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122.
7. **Jeannette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churo J *et al.:*** Nomenclature of systemic vasculitis: proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-192.
8. **Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-1128.
9. **Calamina KT, Hunder GG:** Clinical manifestation of giant cell (temporal) arteritis. *Clin Rheum Dis* 1980;6:389-403.
10. **Langford CA:** Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 602-612.
11. **Brank A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM:** Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:311-317.
12. **Lie TJ:** Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:883-909.
13. **Albert DM, Searl SS, Graft JL:** Histological and ultrastructural characteristic of temporal arteritis. *Ophthalmology* 1982;89:1111-1126.
14. **Nordborg E, Nordborg C, Malmvall BE, Andersson R, Bengtsson BA:** Giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:1013-1026.
15. **Nesher G:** Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. In: Ball GV, Bridges SL Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2002:255-277.
16. **Lie JT:** Aortic and extracranial large vessel giant cell arteri-

tis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Sem Arthritis Rheum* 1995;24:422-431.
17. **Lauwerys BR, Puttemans T, Houssiau FA, Devogelaer JP:** Color Doppler sonography of the temporal arteries in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 1997;24:1570-1574.
18. **Ghanchi FD, Williamson TH, Lim CS, Butt Z, Baxter GM *et al:*** Color Doppler imaging in giant cell (temporal) arteritis: serial examination and comparison with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 1996;10:459-464.
19. **Brack A, Martinez–Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM:** Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:311-317.
20. **Myklebust G, Grant JT:** A prospective study of 287 patients with polimyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestation at onset of disease and the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996;35:1161-1168.
21. **Hachulla E, Saile R, Parra HJ, Hatron PY, Gosset D *et al.:*** Serum amyloid A concentrations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic: a useful test in management of the disease. *Clin Ex Rheumatol* 1991;9:157-163.
22. **Franzen P, Sutinien S, von Knorring J:** Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic in a region of Finlandia: an epidemiologic, clinical and pathologic study. *J Rheumatol* 1991; 19:273-276.
23. **Gur H, Rapman E, Ehrenfeld M, Sidi Y:** Clinical manifestation of temporal arteritis: a report from Israel. *J Rheumatol* 1996;23:1927-1931.
24. **Kyle V:** Laboratory investigation including liver in polymyalgia rheumatic/giant cell arteritis. *B Clin Rheumatol* 1991;5: 475-484.
25. **Chakravarty K, Pountain G, Merry P *et al.:*** Longitudinal study of anticardiolipin antibody in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1995;22:1694-1697.
26. **Kerleau JM, Levesque H, Delpech A *et al.:*** Prevalence and evolution of anticardiolipin antibodies in giant cell arteritis during corticosteroid therapy. A prospective study of 20 consecutive cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:648-650.
27. **Cid MC, Monteagudo J, Oristrell J, Vileseca J, Pallares L *et al.:*** Von Willebrand factor in the outcome of temporal arteritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:927-930.
28. **Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-1136.
29. **Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM:** Takayasu's arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55:481-486.
30. **Kerr GS:** Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:1041-1058.
31. **Sharma BK, Jain S:** Takayasu's arteritis. In: Ball GV, Bridges SL Jr (ed.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:278-289.
32. **Cho YD, Lee KT:** Angiographic characteristic of Takayasu's arteritis. *Heart Vessels* 1992;7(suppl):97-101.
33. **Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S *et al.:*** Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977;93:94-103.
34. **Moriwaki R, Noda M, Yahima M, Sharma BK, Numano F *et al.:*** Clinical manifestation of Takayasu's arteritis in India and Japan-new classification of angiographic findings. *Angiology* 1997;48:369-379.
35. **Sabater EA, Stanson AW:** Cross-sectional imaging in vasculitis. In: Ball GV, Bridges L Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:189-208.
36. **Sharma BK, Jain S:** Takayasu's arteritis. In: Ball GV, Bridges L Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:278-287.
37. **García-Torres R, Nöel LH, Reyes PA, Vera OL, Amigo MC *et al.:*** Absence of ANCA in Mexican patients. *Scand J Rheumatol* 1997;26:55-57.
38. **Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-1136
39. **Lhote F, Guillevin L:** Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:911-947.
40. **Guillevin L:** Poliarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. In: Ball GV, Bridges SL Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:300-320.
41. **Lie TJ:** Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:883-909.
42. **Lie TJ:** Illustrated histopatologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum* 1990:33: 1074-1087.
43. **Lie TJ:** Systemic and isolated vasculitis: a rational approach to classification and pathologic diagnoses. *Pathol Annu* 1989;24:25-114.
44. **Lie TJ:** Vasculitis simulators and vasculitis look-alikes. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:47-55.
45. **Cid MC, Grau JM, Casademont J *et al.:*** Immunohistochemical characterization of inflammatory cells and immunologic activation markers in muscle and nerve biopsy specimens from patients with systemic polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1994;37:1055-1061.
46. **Bron KM, Strott CA, Shapiro AP:** The diagnosis value of angiographic observation in polyarteritis nodosa. A case of multiple aneurysms in the visceral organs. *Arch Intern Med* 1995;116:450-455.
47. **Provenzale JM, Allen NB:** Neuroradiologic findings in poliarteritis nodosa. *Am J Neuroradiol* 1996:1119-1126.
48. **Chandrakantan A, Kaufman J:** Clinical nephrology teaching case-renal hemorrhage in polyarteritis nodosa: diagnosis and management. *Am J Kidney* 1999;33:1-3.
49. **Conn DL:** Polyarteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16: 341-362.
50. **Stone JH:** Poliarteritis nodosa. *JAMA* 2002;288:1632-1639.
51. **Guillevin L, Durand-Gasselein B, Cevallos R *et al.:*** Microscopic polyangiitis; clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-430.
52. **Guillevin L:** Polyarteritis nodosa and microscopic poliangiitis. In: Ball GV, Bridges L Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:300-320.
53. **Jara LJ, Vera Lastra O, Calleja MC:** Pulmonary-renal vasculitis disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheum Rep* 2003;5:107-115.
54. **Guillevin L, Durand-Gasselin B, Ceballos R:** Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in 85 patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-430.
55. **Guillevin L, Lhote F, Amouroux J *et al.:*** Antineutrophil citoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in poyiarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

the polyarteritis nodosa group. *Br J Rheum* 1996;435:958-964.
56. **Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-1107.
57. **Fauci AS, Barton F, Haynes MD, Katz P, Sheldon M *et al.:*** Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
58. **Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Lebovics RS, Travis WD et al.:** Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-494.
59. **Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H *et al.:*** An interdisciplinary approach to the care patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021-1032.
60. **Duna GF, Galperin C, Hoffman GS:** Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:949-986.
61. **Vera-Lastra O, Ramírez Lacayo M, Baca V, Medina F, Lavalle C:** Granulomatosis de Wegener: análisis de 14 casos. *Rev Med IMSS* 1992;30:345-350.
62. **Carrington CB, Liebow AA:** Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966;41:497-527.
63. **Specks U, DeRemee RA:** Granulomatous vasculitis. Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:377-397.
64. **Travis WD, Colby TV, Lombard C *et al.:*** A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1112.
65. **Muhle C, Reinhold-Keller E, Richter C, Duncker G, Beigel A *et al.:*** MRI of nasal cavity, the paranasal sinus and orbits in Wegener's granulomatosis. *Eur Radiol* 1997;7:566-570.
66. **Reuter M, Schnabel A, Wesner F, Tetzlaff K, Risheng Y *et al.:*** Pulmonary Wegener's granulomatosis: correlation between high resolution CT, findings and clinical scoring of disease activity. *Chest* 1998;114:500-506.
67. **Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW *et al.:*** Transbronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Res Crit Care Med* 1995;151:522-526.
68. **Specks U, Edreme RA:** Granulomatous vasculitis. Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:377-397.
69. **Davis DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB:** Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology. *Br Med J* 1982;285:606.
70. **Hoffman GS, Specks U:** Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:1521-1537.
71. **Cohen Thervaert JW, Kallemberg CGM:** Serial ANCA testing is useful in monitoring disease activity of patients with ANCA-associated vasculitides. *Sarcoidosis* 1996;13:241-245.
72. **Langford CA, Hoffman GS:** Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1999;54:629-637.
73. **Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:1194-1200.
74. **Guillevin L, Cohen P, Garaud M, Lhote F, Jarrousse B *et al.:*** Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
75. **Ramakrishna G, Midthun DE:** Churg-Strauss syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:603-613.
76. **Lie TJ:** The classification of vasculitis and reappraisal of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Mt Sinai J Med* 1986;53:429-439.
77. **Gross WL:** Churg-Strauss syndrome: update on recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:11-14.
78. **Sams H, Sams M Jr:** Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. In: Ball GV, Bridges SL Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:465-475.
79. **Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1108-1113.
80. **Zeek PM:** Periarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol* 1952;22:777-790.
81. **Lotti T, Ghersetich I, Commacchi C, Jorizzo JL:** Cutaneous small-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:667-687.
82. **Soter NA, Mihm MC, Gigli I:** Two distinct cellular patterns in cutaneous necrotizing vasculitis. *J Invest Dermatol* 1976;66:344-350.
83. **Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-1121.
84. **Fiorentino DF:** Vasculitis cutaneous. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:311-340.
85. **Saulsbury FT:** Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:395-405.
86. **Giancomo J, Tsai CC:** Dermal and glomerular deposition of IgA in anaphylactoid purpura. *Am J Dis Children* 1977;131:981-983.
87. **White RHR:** Henoch–Schönlein nephritis. A disease with significant late sequelae. *Nephron* 1994;68:1-9.
88. **Yoshikawa N, White RHR, Cameron AH:** Prognosis significance of the glomerular change in Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Nephrol* 1981;16:223-229.
89. **Faille-Kuyper EH, Kater L, Kvoiker CJ *et al.:*** IgA deposits in cutaneous blood vessel walls and mesangium in Henoch-Schönlein syndrome. *Lancet* 1973;1:892-893.
90. **González Gay MA, García Porrúa C:** Henoch-Schönlein purpura. In: Ball GV, Bridges SL Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2002:476-494.
91. **Abou-Ragheb HHA, Williams AJ, Brown CB, Milford-Ward A:** Plasma levels of the anaphylotoxins C3a and C4a in patients with IgA nephropathy/Henoch-Schönlein nephritis. *Nephron* 1992;62:22-26.
92. **De Mattia D, Penza R, Giordano P, Del Vecchio GC *et al.:*** Von Willebrand factor and factor XIII in children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatric Nephrol* 1995;9:603-605.
93. **Fujieda M, Oishi N, Naruse K, Hasshizume M, Nishiya K *et al.:*** Soluble thrombomodulin and antibodies to bovine glomerular endothelial cells in patients with Henoch-Schönlein. *Arch Dis Childhood* 1998;78:240-244.
94. **Brute JC, Clauvel JP, Danson F, Klein M, Seligman M:** Biologic and clinical significance of crioglobulina: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-788.

95. **Lamprecht P, Gause A, Gross WL:** Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2507-2516.
96. **D'Amigo G:** Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54;650-671.
97. **Monti G, Galli M, Invernizzi F, Saccardo F, Monteverde A:** Cryoglobulinemias: a multi-centre study on the early clinical and laboratory manifestation of primary and secondary disease. *QJM* 1995:88:115-126.
98. **McMurray RW, Elbourne K:** Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Sem Arthritis Rheum* 1997;26:689-701.
99. **Calabrese LH *et al.*:** Primary angiitis of the central nervous system: report of eight new cases, review of the literature and proposal for diagnostic criteria. *Medicine* 1988;67:20-40.
100. **Calabrese LH:** Vasculitis of central nervous system. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:1059-1076.
101. **Calabrese LH, Duna GF, Lie JT:** Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997;40:1189-1190.
102. **Hajj-Alli R, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese L:** Benign angiopathy of the central nervous system (BACNS): cohort of 16 patients with clinical course and long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 1997;47:662-669.
103. **Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ:** Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleveland Clin J Med* 1992;59:293-306.
104. **West SG:** Central nervous system vasculitis. *Curr Rheum Report* 2003;5:93-99.
105. **Calabrese LH:** Diagnostic strategies in vasculitis affecting the central nervous system. *Cleveland Clin J Med* 2002;69 (Suppl):105-108.
106. **Parisi JE, Moore PM:** Role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Sem Neurol* 1994;14:341-348.
107. **Cu TC, Gray L, Goldstein B, Hulette CM:** Diagnosis of intracranial vasculitis: a multidisciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:30-38.
108. **Lie JT:** Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1992;23:164-171.
109. **Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W:** Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system: diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993;50:925-930.
110. **Hurst RW, Grossman RI:** Neuroradiology of central nervous system vasculitis. *Semin Neurol* 1994;14:320-340.
111. **Finelli PF, Onyiuke HC, Uphoff DF:** Idiopathic granulomatous angiitis of the CNS manifesting as diffuse with matter disease. *Neurology* 1997;49:1996-1999.
112. **Duna GF, Calabrese LH:** Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995;22:662-667.
113. **Nylen K, Karlsson JE, Blomstrand C:** Cerebrospinal fluid neurofilament and glial fibrillary acidic protein in patients with cerebral vasculitis. *J Neurosc Res* 2002;67:844-851.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 9

Manifestaciones cutáneas de las vasculitis

Víctor Cristóbal Mendoza Vázquez

La vasculitis a nivel cutáneo exhibe distintas formas clínicas; puede predominar una sola de ellas en un paciente, o bien un mismo paciente puede presentar lesiones cutáneas de diversa morfología.

Uno de los mayores retos en el abordaje de un paciente con vasculitis se debe al hecho de que muchas enfermedades con este rasgo clínico comparten manifestaciones similares.

Aun con un estudio exhaustivo muchos casos quedan sin diagnóstico, y el estrecho repertorio de cambios histopatológicos en la mayoría de los casos permite confirmar la vasculitis, pero no ayuda a discriminar entre los diversos tipos, salvo en ocasiones en el eritema *elevatum diutinum,* que se estudia más adelante.

En el abordaje de un paciente con vasculitis, el clínico en formación debe tener como meta los siguientes puntos:

1. Sospecha clínica de la vasculitis.
2. Establecer la corroboración histopatológica.
3. Determinar si involucra solamente piel o también otros órganos y sistemas.
4. Solicitar en forma orientada los estudios de laboratorio y gabinete.
5. Iniciar el tratamiento, considerando siempre el riesgo y beneficio del mismo para cada caso en particular.

Este capítulo se enfocará preferentemente a la sospecha clínica de la vasculitis, y aunque se hará mención del protocolo de abordaje y el tratamiento, así como de los hallazgos histopatológicos.

Estos tópicos se tratan con mayor detalle en otros capítulos de esta obra.

SOSPECHA CLÍNICA DE LA VASCULITIS

En este punto es muy importante la destreza del clínico, ya que no se trata sólo de explorar la piel, sino de un interrogatorio y una exploración física completas que permitan integrar los datos positivos que se encuentran en cada paciente. Por otra parte, debido a la gran variedad de lesiones cutáneas que pueden presentarse, también el número de diagnósticos diferenciales es mayor. Para un mayor entendimiento nos apoyaremos en imágenes clínicas que aludirán a cada variedad clínica.

Las manifestaciones cutáneas de las vasculitis son las siguientes:

- Púrpura palpable.
- Lesiones vesiculoampollosas.
- Úlceras.
- Nódulos (ver lesiones profundas por vasculitis).
- *Livedo reticularis.*
- Lesiones urticariformes.
- Pápulas.
- Pústulas.
- Lesiones maculoeritematosas.
- Equimosis.
- Eritema *elevatum diutinum.*
- Vasculitis livedoide.

Como ya referimos, cada forma no es privativa de alguna enfermedad en particular, y un paciente puede tener múltiples tipos de lesiones; sin embargo, algunos patrones clínicos sí orientan a determinados padecimientos. Por ejemplo: el *livedo reticularis* seguido de nódulos subcutáneos dolorosos es más propio del lupus eritema-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

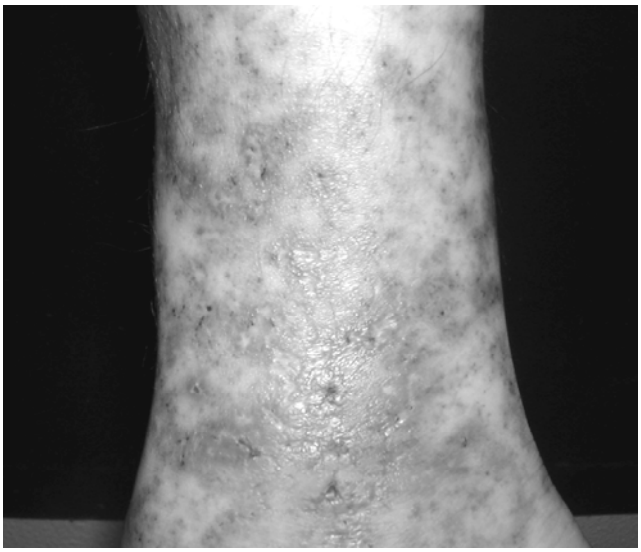


Figura 9-1. Vasculitis livedoide idiopática

toso sistémico, mientras que los nódulos antecediendo a *livedo reticularis* suelen asociarse a poliarteritis nodosa; sin embargo, otros padecimientos, como la granulomatosis de Wegener o el síndrome de Churg-Strauss, pueden cursar también con nódulos, aunque raramente con *livedo reticularis.* Otras enfermedades, como la endocarditis subaguda, la crioglobulinemia mixta esencial y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, pueden originar *livedo reticularis.*

En otro tipo de lesiones, como la púrpura palpable, es más difícil definir qué enfermedad es la causante de las mismas, ya que la vasculitis cutánea de pequeños vasos (vasculitis por hipersensibilidad), la púrpura de Henoch-Schönlein, las crioglobulinemias, la granulomatosis de Wegener, la vasculitis alérgica de Churg-Strauss, etc., pueden producirla; en estos casos, la lectura adecuada del resto de los datos clínicos es fundamental para el diagnóstico diferencial; por ejemplo, púrpura palpable en presencia de historial de otitis media de repetición, seudotumor retroocular, perforación septal, sinusitis crónica, nódulos pulmonares cavitados o glomerulonefritis, orientarán a granulomatosis de Wegener; el historial de asma bronquial, rinitis alérgica y eosinofilia en sangre periférica orientarán a síndrome de Churg-Strauss; un paciente menor de 20 años con dolor abdominal, melena, artralgias y afección renal orientará hacia púrpura de Henoch-Schönlein. También resultan interesantes las vasculitis cutáneas acompañadas de síndrome pulmón-riñón, como sucede en el caso de la poliangeítis microscópica, la granulomatosis de Wegener o el lupus eritematoso sistémico.[1,3]

Con base en lo anterior, comentaremos los datos clínicos, de laboratorio y gabinete más relevantes en cada una de las enfermedades que pueden cursar con vasculitis cutánea.

VASCULITIS CUTÁNEA DE PEQUEÑOS VASOS

Conocida en 1950 como vasculitis de hipersensibilidad por Pearl Zeek y como angeítis leucocitoclástica cutánea en 1992 en el consenso de Chapell Hill, se trata de una vasculitis leucocitoclástica cutánea con afección de vénulas poscapilares y ocasional involucro mucoso.

Las manifestaciones clínicas son púrpura palpable, pápulas, pústulas e incluso lesiones urticariformes. Se han involucrado fármacos como la principal causa de esta vasculitis; sin embargo, existe la probabilidad de desarrollo asociado a procesos infecciosos como VIH, virus C, etc., fármacos, enfermedades malignas como leucemias y gammapatías monoclonales, y en 50% son idiopáticas. Pueden existir brotes únicos, recurrentes o bien enfermedad crónica.[4-8]

Se le debe considerar un diagnóstico de exclusión, y en el abordaje inicial de estos casos buscar siempre datos clínicos y de apoyo diagnóstico que ayuden a descartar involucro sistémico.[9] En los casos crónicos o recurrentes, el manejo de elección es la colchicina a 0.6 mg dos veces al día;[10] la sulfona no ha mostrado gran beneficio, pero probablemente sea de alguna utilidad combinada con colchicina.[11]

En casos severos y refractarios a estos fármacos, los cuatro medicamentos autorizados para su uso en esta enfermedad son ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate y ciclosporina; los glucocorticoides se reservan para los brotes severos y como tratamiento previo a los inmunomoduladores ya referidos.[12,13]

VASCULITIS URTICARIANTE

Se caracteriza por la presencia de lesiones urticariformes que, a diferencia de la urticaria, tienen una duración mayor a 24 horas; el síntoma acompañante es dolor y no prurito. Es una vasculitis leucocitoclástica; ante la sospecha de este padecimiento se debe realizar una exploración general en busca de daño pulmonar y renal. El estudio más importante para su abordaje es la fracción C3 y sobre todo C4 del complemento; algunos pacientes presentan anticuerpos contra el inhibidor de C1q. La

Figura 9-2. Vasculitis cutánea de pequeños vasos asociada a uso de ceftazidima.

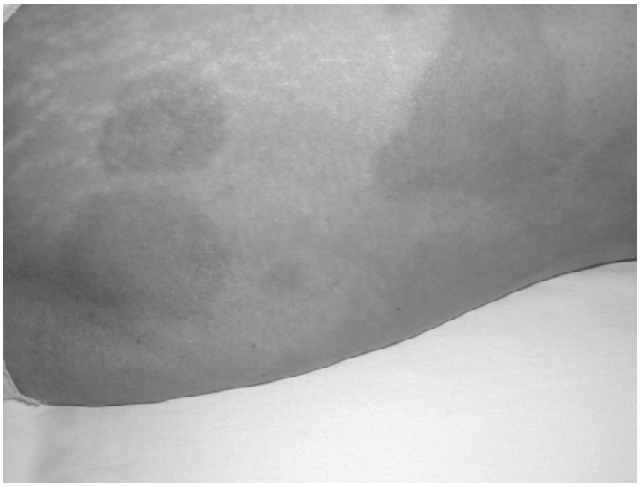


Figura 9-3. Vasculitis urticariante hipocomplementémica. La paciente presentaba disminución de C4 y glomerulonefritis proliferativa difusa. Su diagnóstico final fue lupus eritematoso sistémico.

variedad normocomplementémica no cursa con manifestaciones sistémicas, pero la variedad hipocomplementémica puede acompañar a algunas enfermedades, como el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, la infección por virus C y la crioglobulinemia mixta esencial. Cuando no es posible encontrar su origen se le denomina síndrome de vasculitis urticariante hipocomplementémica, y suele cursar con enfermedad pulmonar obstructiva y en ocasiones daño renal de tipo glomerular.

En algunas ocasiones la vasculitis urticariante acompaña a una enfermedad neoplásica, particularmente las gammapatías monoclonales, como sucede en el síndrome de Schnitzler, constituido por fiebre, linfadenopatías, hiperostosis, gammapatía monoclonal IgM, hepatomegalia y vasculitis urticariante.[14,15]

VASCULITIS ASOCIADA A CRIOGLOBULINEMIA

La crioglobulinemia se refiere a la presencia de proteínas monoclonales o policlonales que precipitan con el frío. Se han clasificado en tres tipos: la tipo I o IgM monoclonal, la tipo II, producida por una IgM monoclonal dirigida contra IgG, y el tipo III o policlonal. Pueden aparecer sin causa aparente (crioglobulinemia mixta esencial), o bien en la mayor parte de los casos ser parte del espectro de alteraciones de una enfermedad de base generalmente neoplásica, autoinmune o infecciosa.

Para un abordaje más sencillo se la clasifica en tres grupos, de acuerdo a su etiología:

I. **Neoplásicos,** particularmente gammapatías monoclonales como mieloma o macroglobulinemia de Waldenström, linfomas, algunas leucemias, como la leucemia linfocítica crónica. Sus proteínas monoclonales pueden precipitar con mayor facilidad a temperaturas menos bajas que los otros dos tipos, lo cual hace que varíen sus manifestaciones clínicas, como se mencionará a continuación.
II. **Enfermedades infecciosas,** encabezadas por la infección por el virus de la hepatitis C.
III. **Enfermedades autoinmunes,** como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Sjögren y la esclerosis sistémica progresiva, entre las más frecuentes.[16]

Las manifestaciones cutáneas pueden ser variadas; de mayor a menor frecuencia: púrpura palpable, fenómeno de Raynaud, equimosis, pápulas y nódulos, *livedo reticularis,* vasculitis urticariante, vasculitis livedoide, lesiones necrosantes e incluso formas bulosas. Existe una vasculopatía oclusiva sin vasculitis; sin embargo, los tipos II y III suelen caracterizarse por púrpura palpable o lesiones urticariantes en la mayoría de los casos, mientras que en la crioglobulinemia tipo I predominan las lesiones necrosantes, vasculitis livedoide y acrocianosis de los pabellones auriculares inducidas por frío.

Los órganos blanco en la afección sistémica suelen ser el sistema nervioso periférico en forma de polineuropatía, mononeuritis múltiple, etc., en las crioglobuli-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

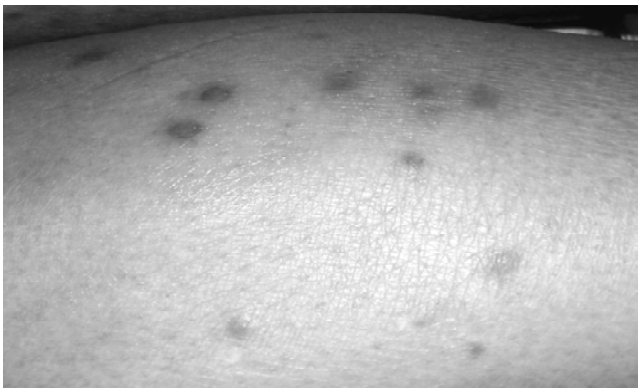


Figura 9-4. Femenino de 61 años portadora de insuficiencia renal crónica e infección por virus de hepatitis C. Desarrolló púrpura palpable dolorosa. El reporte histopatológico fue de vasculitis leucocitoclástica. Presentaba crioglobulinas positivas; su diagnóstico de envío era de prúrigo por insectos.

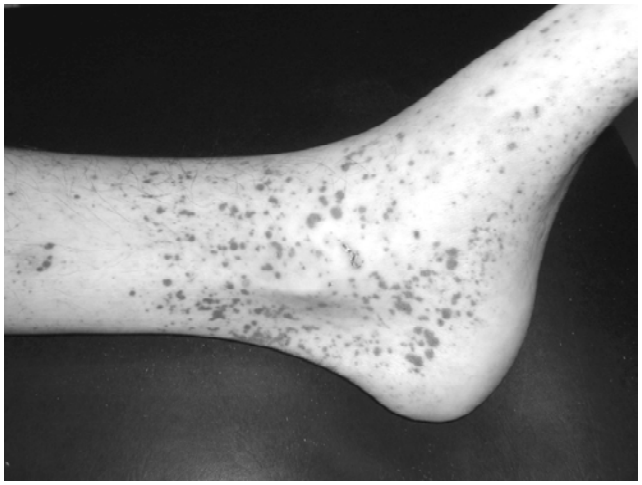


Figura 9-5. Púrpura de Henoch-Schönlein.

nemia tipo I; recordemos que la neuropatía periférica puede estar inducida por depósitos de amiloide. El riñón es otro sitio frecuente de afección, particularmente en forma de glomerulonefritis membranoproliferativa; pueden existir artritis, artralgias y síntomas constitucionales, como debilidad, pérdida de peso y fiebre.

Los estudios de laboratorio suelen revelar descenso de la fracción C4 del complemento, C3 normal o disminuida. El factor reumatoide puede ser positivo hasta en 75% de los casos en los tipos II y III.

Para el tratamiento, el punto número uno es tratar la causa, es decir, si se trata de una neoplasia; en el manejo en particular del proceso que la está causando, en la asociación a infección por virus C, se reportan buenas respuestas al tratamiento con interferón alfa; en el caso de las enfermedades autoinmunes depende del tipo específico de la enfermedad de que se trate.[17-21]

PÚRPURA DE HENOCH-SHÖNLEIN

Esta enfermedad se caracteriza por la tétrada de púrpura palpable, artritis, alteraciones gastrointestinales y afección renal. Aparece generalmente después de síntomas sugerentes de una infección de las vías aéreas superiores; posteriormente aparecen lesiones papuloeritematosas o urticariformes que se transforman rápidamente en púrpura palpable que predomina generalmente en extremidades inferiores y nalgas; cuando la púrpura aparece por arriba de la cintura debe considerarse la posibilidad de que el paciente presente un daño renal más severo; los pacientes también pueden presentar artritis simétrica de grandes articulaciones y dolor abdominal cólico, en ocasiones simulando franca angina con dolor posprandial; puede presentarse hemorragia del tubo digestivo alto o bajo; la afección renal generalmente se manifiesta con hematuria y proteinuria, y el daño renal suele ser más severo cuando se presenta en adultos que en niños. El estudio histopatológico de la piel suele revelar una vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos; si se realiza inmunofluorescencia indirecta se visualizarán depósitos de IgA; a nivel renal se encuentra una glomerulonefritis mesangial con depósitos de IgA. En ambos casos (piel y riñón) se trata de IgA de tipo I; el diagnóstico diferencial se establece con la crioglobulinemia, las vasculitis ANCA positivas, la vasculitis cutánea de pequeños vasos, el lupus eritematoso sistémico y la endocarditis infecciosa.

El curso es generalmente de cuatro semanas hacia la resolución en la mayoría de los casos; en 13% de los adultos se puede desarrollar insuficiencia renal crónica.

El tratamiento con AINEs disminuye los síntomas articulares; los esteroides son benéficos en el daño articular y digestivo, pero no en el renal; en casos con daño renal severo los corticosteroides, seguidos de agentes citotóxicos, puede resultar de utilidad, así como la administración de inmunoglobulina intravenosa.[22-23]

Criterios de diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein

1. Púrpura palpable.
2. Edad de inicio en menores de 20 años.
3. Angina abdominal (dolor abdominal, diarrea sanguinolenta).
4. Granulocitos en la pared de arteriolas y vénulas.

Se establece el diagnóstico con dos criterios con una sensibilidad de 87.1% y una especificidad de 87.7%.[24]

VASCULITIS ANCA POSITIVAS

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos fueron descubiertos por medio de inmunofluorescencia indirecta durante análisis de rutina de antígenos antinucleares específicos de granulocitos, usando leucocitos de donadores normales. En 1982, Davies y col. encontraron positivos estos anticuerpos en ocho pacientes con glomerulonefritis necrosante, los cuales respondieron a ciclofosfamida y prednisona; los casos correspondieron a granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica. En 1985, van der Woude y col. encontraron que los ANCA no eran sólo de ayuda diagnóstica en granulomatosis de Wegener, sino que también su positividad se relacionaba con la gravedad y, por tanto, el pronóstico de la enfermedad, y que incluso predecían recaídas.

Se han encontrado dos tipos de ANCA: citoplasmático, o cANCA, y perinuclear, o pANCA, por medio de fijación de neutrófilos con alcohol o formalina; sin embargo, la técnica de elección es ELISA. El antígeno en cANCA es una proteína de cadena simple de 29 kDa llamada proteinasa 3, mientras que el patrón perinuclear reconoce a la mieloperoxidasa, pero también a la elastasa, la lactoferrina catepsina GF y la lisozima, aunque los anticuerpos asociados a proteinasa 3 y mieloperoxidasa son los de mayor utilidad; probablemente los antielastasa y antilactoferrina sean marcadores para enfermedades autoinmunes inducidas por fármacos.

Los cANCA se encuentran hasta en 80% de pacientes con granulomatosis de Wegener, y son un marcador altamente sensible de la enfermedad, con proporciones de detección de 78 a 100%; también son altamente específicos (90 a 100%), y es raro que en otra vasculitis se encuentre este marcador positivo.

Por el contrario, el grupo de padecimientos que pueden cursar con pANCA positivos es mayor; entre ellos se encuentra a la poliarteritis nodosa clásica, la poliangeítis microscópica, el síndrome de Churg-Strauss, el lupus eritematoso inducido por fármacos como hidralazina, el mismo lupus eritematoso sistémico y la vasculitis inducida por propiltiouracilo; algunos padecimientos originan resultados falsos positivos, como la infección por VIH y las discrasias de células B. En este grupo se incluyen fundamentalmente tres padecimientos:

- Granulomatosis de Wegener.
- Poliangeítis microscópica.
- Enfermedad de Churg-Strauss.[25-28]

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

La granulomatosis de Wegener fue descrita por primera vez por Klinger en 1931, pero fue hasta 1936 cuando Friedrich Wegener reconoció este padecimiento como una entidad distinta; se refiere a un proceso inflamatorio aséptico, en ocasiones granulomatoso y necrosante, multisistémico, con especial tendencia a afectar a las vías aéreas altas y bajas, así como al riñón; involucra vasos de pequeño y mediano calibre, afecta una de cada 30 000 personas, predominantemente adultos, pero se puede presentar en cualquier edad; no tiene predilección en particular por sexo, a pesar de que las vías aéreas altas son el sitio más afectado (73 a 93%), así como las vías aéreas bajas (48 a 55%); puede afectar también al riñón (18 a 54%), las articulaciones (32 a 61%), los ojos (15 a 40%), la piel (13 a 23%) y el sistema nervioso central o periférico en 25% de los casos.

Las manifestaciones cutáneas asumen la forma de púrpura palpable, que es la manifestación principal; sin embargo, también pueden aparecer nódulos subcutáneos que consisten histopatológicamente en necrobiosis de áreas de dermis rodeadas de una empalizada de histiocitos y células gigantes multinucleadas; pueden presentarse en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Churg-Strauss, enfermedad inflamatoria intestinal e inclusive procesos infecciosos, como infección por VIH o por virus C y procesos linfoproliferativos; son frecuentes las úlceras orales, úlceras similares al pioderma gangrenoso, lesiones papulonecróticas, pústulas y lesiones necrosantes.

A nivel pulmonar puede existir tos, hemoptisis, disnea, serositis e incluso hemorragia pulmonar; en 50% de los pacientes se desarrollan nódulos pulmonares con tendencia a la cavitación; la afección renal suele ser pauciinmune (sin depósito de inmunocomplejos), encontrándose en la mayor parte de los casos una glomerulonefritis focal y segmentaria, aunque existen casos de glomerulopatías proliferativas extracapilares con formación de semilunas (glomerulonefritis rápidamente progresiva). Puede existir afección del sistema nervioso central, nervios periféricos, más frecuentemente mono-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9-6. Granulomatosis de Wegener. Púrpura palpable y lesiones necróticas en manos.

neuritis múltiple, así como ocular (uveítis, epiescleritis, seudotumor retroocular, etc.). Por laboratorio se puede encontrar velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva elevadas, anemia de los procesos inflamatorios crónicos, en 50% de los casos factor reumatoide positivo; los cANCA de tipo IgG suelen ser positivos en 75 a 80% de los casos; los casos negativos a cANCA suelen tener un curso más leve de la enfermedad. El tratamiento con esteroides y citotóxicos como la ciclofosfamida ha mejorado en forma importante el pronóstico de esta enfermedad. Todavía es discutida la utilidad del trimetoprim con sulfametoxazol.[29-34]

Criterios de diagnóstico de granulomatosis de Wegener

1. Inflamación nasal u oral. Úlceras orales o nasales o descarga nasal purulenta o hemorrágica.

Figura 9-7. Granulomatosis de Wegener. Úlceras orales. En ocasiones constituyen la primera manifestación de la enfermedad; constituyen un criterio diagnóstico.

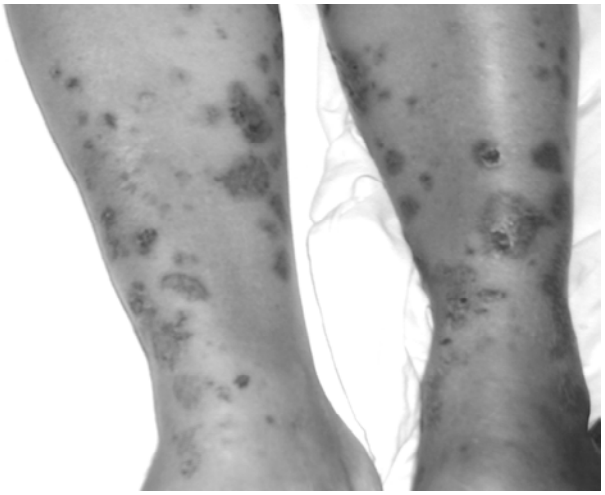


Figura 9-8. Granulomatosis de Wegener. Púrpura palpable y lesiones papulonecróticas en el paciente del caso anterior.

2. Radiografía de tórax anormal. Nódulos, infiltrados mixtos o cavitaciones.
3. Microhematuria, cilindros eritrocitarios.
4. Inflamación granulomatosa demostrada por biopsia dentro de la pared arterial, perivascular o área extravascular.

El diagnóstico se realiza con dos o más criterios positivos, y tiene una sensibilidad de 82% y una especificidad de 92%.

POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA

En 1934, Davson sugirió que existiera una división en los pacientes con poliarteritis nodosa, al encontrar un paciente que presentaban glomerulonefritis necrosante pauciinmune con tendencia a la afección pulmonar, situación sumamente rara en poliarteritis nodosa (PAN), y se le denominó poliangeítis microscópica (PAM). En 1994, en el consenso de Chapel Hill, se definió a la PAM por cuatro características:

1. Vasculitis necrosante con escasos depósitos de inmunocomplejos (pauciinmune).
2. Afección de arteriolas, capilares y vénulas.
3. Probable afección de vasos de mediano calibre.
4. Tropismo por riñón en forma de glomerulonefritis necrosante y pulmón (capilaritis pulmonar).

Puede confundirse con la granulomatosis de Wegener; se distingue de ella en que no se encuentran granulomas

en la PAM, además de que la afección de vías aéreas altas es menos agresiva y no cursa con erosión ósea; además, el marcador serológico es pANCA, a diferencia de la granulomatosis de Wegener, en que es cANCA. El cuadro se manifiesta con fiebre, pérdida de peso, hematuria microscópica y cilindros eritrocitarios, ausencia de hipertensión, a diferencia de la poliarteritis nodosa, en la cual es un dato casi constante. Puede presentar también mononeuritis múltiple a nivel pulmonar. Se puede manifestar con tos, disnea hemoptisis y hemorragia pulmonar; se considera la causa más frecuente del llamado síndrome pulmón-riñón. Puede llegar a desarrollar aneurismas viscerales, pero es más común en la PAN. La manifestación cutánea más usual es la púrpura palpable, que aparece en 46% de los casos.

Hasta 70% de los pacientes presentan positividad a pANCA.

El tratamiento consiste en la administración de pulsos de ciclofosfamida, 750 mg/m^2 de superficie corporal, y esteroides sistémicos, como prednisona a 1 mg/kg/día.[35-38]

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Se le denomina también vasculitis alérgica; la enfermedad está precedida por un curso crónico de 10 o 20 años de asma bronquial, rinitis alérgica, sinusitis y pólipos nasales. A esta fase se le ha denominado fase alérgica; posteriormente aparece la fase de eosinofilia y, por último, la fase de vasculitis. En ésta, los tejidos blanco de afección son piel, pulmón, corazón, nervios periféricos y riñón; se han definido como criterios de diagnostico el antecedente de asma bronquial, eosinofilia mayor a 1 500 células/mm^3 y demostración clínica por laboratorio gabinete y biopsia de inflamación granulomatosa con predominio de eosinófilos en el contenido celular en dos o más tejidos diferentes, o bien vasculitis, la cual suele ser de tipo leucocitoclástico. Las manifestaciones cutáneas son púrpura palpable, nódulos que predominan en tronco y cabeza, lesiones urticariformes y raramente úlceras; se demuestra vasculitis en las mismas, la afección renal suele ser menos intensa que en otras vasculitis, como la granulomatosis de Wegener; el tipo histológico más común es la glomerulonefritis focal y segmentaria. La afección de nervios periféricos mas común es la mononeuritis múltiple; este dato es significativo, ya que encontrar mononeuritis múltiple en un paciente con asma bronquial y eosinofilia es prácticamente diagnóstico de la enfermedad. La afección cardiaca principal es la endomiocarditis eosinofílica; sin embargo, puede existir vasculitis coronaria con riesgo de infarto agudo del miocardio. A nivel pulmonar destacan las imágenes difusas homogéneas de condensación y los infiltrados periféricos migratorios (clásicos de las neumonitis eosinofílicas); 50% de los pacientes desarrollan pANCA positivos; el tratamiento es con esteroides sistémicos; sin embargo, en casos severos se puede recurrir a la ciclofosfamida oral o en pulsos IV e incluso a la inmunoglobulina intravenosa o la plasmaféresis.[39-42]

Criterios de diagnóstico del síndrome de Churg-Strauss

1. Asma.
2. Eosinofilia mayor a 10% de la cuenta total de leucocitos.
3. Mononeuritis múltiple o polineuropatía.
4. Infiltrados pulmonares no fijos.
5. Anormalidades de senos paranasales.
6. Eosinófilos extravasculares, incluyendo arteriolas y vénulas.

POLIARTERITIS NODOSA

Fue originalmente descrita por Kussmaul y Maier en 1866; es una vasculitis sistémica de medianos vasos, no granulomatosa, que afecta más comúnmente a varones. Inicia con fiebre, pérdida de peso, malestar general y

Figura 9-9. PAN cutánea benigna. Nódulos y cambios livedoides.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

artralgias. El dolor abdominal, el testicular, la mononeuritis múltiple, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión arterial sistémica y la debilidad muscular reflejan los sitios de afección de la vasculitis; de 5 a 7% de los casos están asociados a antigenemia por virus de hepatitis B, y la orquitis suele ser más común. La afección cutánea más frecuentemente encontrada es la púrpura palpable, pero pueden aparecer *livedo reticularis,* úlceras en sacabocado en miembros inferiores o bien nódulos que siguen el trayecto de las arterias, predominantemente en miembros inferiores. A diferencia de la poliangeítis microscópica, no suele cursar con afección pulmonar ni con glomerulonefritis necrosante.

La elevación de creatinina sérica mayor a 1.58, la proteinuria mayor a 1 g/día, la cardiomiopatía y la afección digestiva manifestada por hemorragia, perforación, infarto o pancreatitis, son indicadores de mal pronóstico; resultan clásicos los aneurismas a nivel hepático, renal y visceral, pero también se han encontrado en embolias de colesterol, lupus eritematoso sistémico, endocarditis infecciosa, displasia fibromuscular, neurofibromatosis, síndrome de Ehlers-Danlos y mixoma auricular izquierdo.

El 10% de los casos de poliarteritis nodosa asumen una forma clínica caracterizada por fiebre, mialgias, artralgias y neuropatía periférica que en ocasiones asume la forma de mononeuritis múltiple; a nivel cutáneo predominan los nódulos subcutáneos; el aspecto livedoide de la superficie cutánea en ocasiones cursa con ulceración o atrofia blanca; a esta variedad se ha denominado poliarteritis nodosa cutánea benigna, y no cursa con afección visceral, renal ni testicular.

El tratamiento de las formas sistémicas es a base de esteroides, y cuando la enfermedad es más severa es útil el empleo de ciclofosfamida, 1 a 2 mg/kg/24 h VO, o bien pulsos de 750 mg/m^2 de superficie corporal; las formas puramente cutáneas pueden ser manejadas con antiinflamatorios no esteroideos, y las formas refractarias con corticosteroides o inmunoglobulina intravenosa; los casos asociados a infección por virus B pueden beneficiarse del uso de interferón alfa 2 B.[43-45]

Criterios de clasificación de poliarteritis nodosa

1. Pérdida de peso mayor a 4 kg.
2. *Livedo reticularis.*
3. Dolor o inflamación testicular.
4. Mialgias, debilidad y dolor en miembros inferiores.
5. Mononeuropatía o polineuropatía.

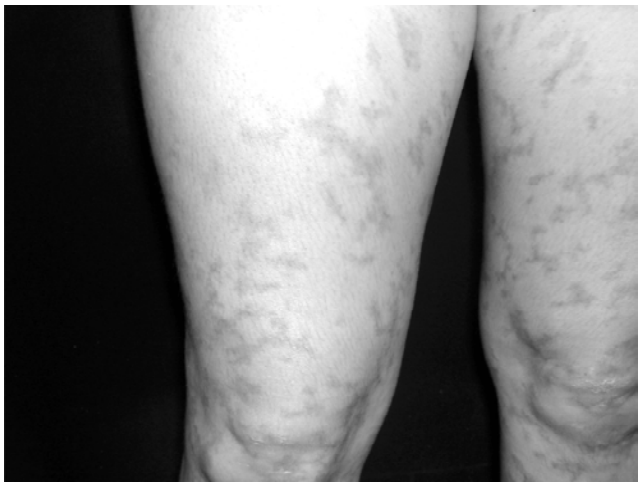


Figura 9-10. *Livedo reticularis.*

6. Tensión arterial diastólica por arriba de 90 mmHg.
7. Elevación de creatinina sérica o BUN.
8. Serología positiva para virus de hepatitis B.
9. Anormalidades en la arteriografía (aneurismas u oclusiones de arterias viscerales no producidas por displasia fibromuscular, émbolos de colesterol, aterosclerosis, émbolos sépticos, etc.).
10. Cambios histopatológicos con vasculitis mediada por granulocitos en vasos medianos.

Para diagnosticar la poliarteritis nodosa se requieren tres criterios positivos; tiene una sensibilidad de 82.2% y especificidad de 86.6%.

ERITEMA *ELEVATUM DIUTINUM*

El eritema *elevatum diutinum* (EED) se trata de un tipo peculiar de vasculitis; destaca por su cronicidad, simetría y afección de piel, que yace sobre superficies articulares. Se caracteriza por lesiones nodulares de color rosa a purpúrico que afectan tendones de Aquiles y articulaciones metacarpofalángicas, rodillas, codos, etc.

La simetría es una característica destacada; suelen ser asintomáticas, o bien acompañarse de dolor ardoroso. Existen dos variedades: la tipo Bury, que aparece en mujeres jóvenes con o sin artritis reumatoide, o bien la variedad de Hutchinson, que afecta a hombres de edad media y se asocia a hiperuricemia.

No suele acompañarse de afección sistémica, a excepción de artritis leve en algunos casos; se desconoce la causa, pero la exposición a antígenos de estreptococos B hemolíticos puede originar la aparición de nuevas lesiones.

Figura 9-11. Púrpura palpable y nódulos guardando simetría en un paciente con EED.

Se ha encontrado en algunos pacientes portadores de infección por el virus del VIH o bien en pacientes con proteínas monoclonales circulantes, en especial del tipo IgA.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, y el diagnóstico diferencial se establece con otras vasculitis, con la reticulohistiocitosis multicéntrica, en la cual existe afección articular severa, a diferencia del EED, en el que no existe o suele ser leve, la gota tofácea y los xantomas tendinosos de la hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

El tratamiento de elección es la sulfona a dosis de 100 a 200 mg por día; el mecanismo de acción al parecer es inhibiendo la quimiotaxis de los neutrófilos y disminución en la liberación de mieloperoxidasa de los mismos. Debe vigilarse el desarrollo de metahemoglobinemia, anemia hemolítica y, con menor frecuencia, aplasia medular y el síndrome por sulfona, raro pero grave, con desarrollo de disfunción hepática, exantema morbiliforme, fiebre, eosinofilia, etc.

Figura 9-12. Vista lateral donde se demuestra el por qué de la denominación de *elevatum.*

Figura 9-13. Vasculitis en una paciente con lupus eritematoso sistémico.

Otros padecimientos, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y la esclerosis sistémica, pueden cursar con vasculitis y enfermedades malignas.[46]

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Son muy extensas las manifestaciones de vasculitis en pacientes con lupus, incluyendo púrpura palpable, vasculitis livedoide, vasculitis urticariante hipocomplementémica asociada a anticuerpos contra el inhibidor de C1q, así como C4 disminuido; se han descrito lesiones tipo poliarteritis nodosa; sin embargo, el livedo precede a los nódulos en el lupus; sucede lo contrario en la poliarteritis nodosa; también puede existir *livedo reticularis,* en cuyo caso se debe buscar asociación con anticuerpos antifosfolípidos. En este último caso existe una variante constituida por infartos cerebrales múltiples, hipertensión y *livedo reticularis,* llamada síndrome de Sneedon.

El lupus pernio o perniosis lúpica se refiere a un tipo especial de vasculitis linfocítica que aparece en sitios acrales, como manos, posterior a la exposición al frío; se caracteriza por placas eritematoedematosas en algunos casos con riesgo de ulceración (sabañones); pueden aparecer sin asociación con lupus u otra enfermedad sis-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

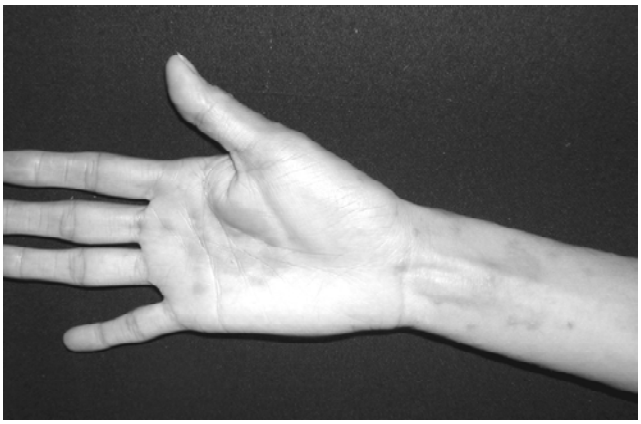


Figura 9-14. Vasculitis simulando eritema polimorfo en una paciente portadora de trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmunitaria (síndrome de Evans).

témica, o bien en el contexto clínico de un paciente con crioglobulinemia.[47]

VASCULITIS REUMATOIDE

En la artritis reumatoide se presenta la vasculitis reumatoide, que afecta medianos y pequeños vasos, suele afectar a pacientes con títulos elevados de factor reumatoide con daño articular terminal; se pueden distinguir tres patrones clinicopatológicos:

1. Lesión obliterante endotelial de vasos acrales; se manifiesta desde pequeñas úlceras digitales (lesiones de Bywater); en casos más severos se producen infartos digitales extensos y afección coronaria y mesentérica.
2. Vasculitis leucocitoclástica de arteriolas y vénulas, cuya expresión principal es púrpura palpable.
3. Un tipo similar a la poliarteritis nodosa, la vasculitis livedoide y el eritema *elevatum diutinum* se han asociado también a artritis reumatoide; la dermatosis neutrofílica reumatoide origina lesiones urticariformes eritematoedematosas dolorosas, dando lugar a confusión con el síndrome de Sweet; en ocasiones origina lesiones ulcerativas simulando pioderma gangrenoso. Aunque simula una vasculitis, esta entidad no representa una vasculitis como tal.

El síndrome de Felty (artritis reumatoide, leucopenia inferior a 3 500/mm^3 con recuento de granulocitos inferior a 200/mm^3 y esplenomegalia) cursa con lesiones ulcerativas de las extremidades inferiores por vasculitis.[48]

Figura 9-15. Vasculitis reumatoide ulcerativa simulando pioderma gangrenoso.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Los pacientes con esta entidad pueden presentar lesiones como púrpura palpable asociada a hipergammaglobulinemia, simulando la púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström, y factor reumatoide positivo; también puede existir púrpura palpable asociada a crioglobulinemia en esta enfermedad.

Figura 9-16. Vasculitis pustular. Masculino de 18 años con úlceras orales y genitales recidivantes y fiebre; también desarrolló eritema nodoso. El diagnóstico final fue enfermedad de Behçet.

Figura 9-17. Úlceras genitales en el paciente del caso anterior.

El segundo tipo más común es la vasculitis urticariante hipocomplementémica.[49]

VASCULITIS PUSTULAR

Se refiere a una característica clinicopatológica más que a una enfermedad; también corresponde a una vasculitis de tipo leucocitoclástico. Se ha descrito principalmente asociada a enfermedad de Behçet, síndrome de Reiter, enfermedad inflamatoria crónica intestinal e incluso vasculitis cutánea de pequeños vasos. Con frecuencia es subestimada, ya que a los pacientes con dicha variedad clínica se les diagnostica erróneamente acné, foliculitis, piodermitis, etc.

Se ha visto en pacientes con enfermedad de Behçet, como el que aparece en la figura 9-16.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI (SÍNDROME LINFOMUCOCUTÁNEO)

Descrita en 1967 por Kawasaki, es una vasculitis aguda de medianos y grandes vasos, de etiología desconocida, que afecta preferentemente a niños menores de cinco años de edad con un cuadro clínico florido. El riesgo principal es la muerte por desarrollo de aneurismas coronarios en 20% de los casos que dan lugar a infarto agudo del miocardio.

Predomina en primavera e invierno; el diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en los criterios que se refieren posteriormente y en la exclusión de enfermedades como el síndrome de choque tóxico estafilocócico, el síndrome retroviral agudo y otras enfermedades virales, escarlatina, leptospirosis, eritema polimorfo, reacciones medicamentosas y enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico y la poliarteritis nodosa.

La fiebre es un dato cardinal y constituye un criterio mayor; su duración mínima es de cinco días, pero se puede extender hasta por cinco semanas; es resistente al uso de antibióticos y antipiréticos, suele ser igual o mayor a 38.5 °C y se acompaña de astenia y debilidad constantes; la conjuntivitis generalmente es bilateral y aparece una semana después del inicio de la fiebre; la hiperemia es de predominio bulbar sin exudado, edema ni úlceras corneales, aparece en 90 a 100% de los casos y dura de una a dos semanas. La afección de mucosas aparece en forma precoz y la faringitis constituye el hallazgo más temprano, habitualmente a los tres días del inicio de la enfermedad; se presenta en 57% de los casos; la queilitis, caracterizada por labios rojos descamados, secos y carmíneos, se presenta en 93% de los casos, y aparece en promedio al quinto día; la lengua depapilada aparece al sexto día, y se encuentra en 50% de los casos; la estomatitis aparece en los casos más severos, la afección de las extremidades inicia como eritema palmoplantar presente generalmente al quinto día de la enfermedad, el edema de estas zonas ocurre con menor frecuencia alrededor del séptimo día, el dorso de las extremidades es afectado por un exantema maculopapular o urticariforme, la descamación clásica de dedos y ortejos es un signo de gran ayuda, pero sin embargo tardío, y su ausencia no debe demorar el inicio del tratamiento; el tronco es afectado por una exantema polimorfo que aparece entre el tercero y el quinto días; se presenta con maculas eritematosas de 5 a 30 mm de diámetro, inicia a nivel palmoplantar y alcanza el tronco en los próximos dos días; su tamaño incrementa rápidamente hasta tornarse coalescentes. En ocasiones el exantema asume un aspecto urticarial, circular, en forma de diana de tiro al blanco, puede ser morbiliforme y más raramente escarlatiniforme, pustular o vesicular. La afección perineal es muy importante, ya que es temprana; aparece como placas eritematoedematosas dolorosas y descama rápidamente dos días después del inicio del eritema; la inflamación de la cicatriz de la BCG es muy específica, puede incluso ser nodular o necrótica y cura en dos semanas; pueden existir manifestaciones digestivas como diarrea, dolor abdominal y vómito; aunque con menor frecuencia, también se ha encontra-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 9-18. Enfermedad de Kawasaki. Labios carmíneos, edema de manos e "inyección" conjuntival.

Figura 9-19. Enfermedad de Kawasaki. Labios carmíneos.

do hidrocele del colédoco, íleo paralítico, ictericia y transaminasemia; puede existir afección hematológica, como anemia, leucocitosis, trombocitosis en la fase subaguda y que puede persistir durante algunos meses. Las linfadenopatías son no supurativas, con una por lo menos mayor a 1.5 cm de diámetro, elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva; la afección renal y respiratoria es poco frecuente, no así las artralgias. Pueden existir alteraciones neurológicas como meningitis aséptica linfocítica, parálisis facial e irritabilidad.

De esta forma, la enfermedad evoluciona en tres fases: la primera o aguda de una a dos semanas, la segunda o subaguda en la que la fiebre, el exantema y las adenopatías pueden desaparecer pero aparece la descamación periungueal; el riesgo de muerte es alto por enfermedad coronaria, y la tercera fase o de convalecencia, que se presenta 70 días después del inicio de la enfermedad.

Merecen mención aparte las complicaciones cardiovasculares; es más frecuente el HLA-BW15 en pacientes con esta complicación; constituyen la principal causa de muerte, siendo el infarto agudo del miocardio el responsable en 82% de los casos, miocarditis en 7%, ruptura de aneurisma en 8% y otras en 3%. El pronóstico depende del tamaño de los aneurismas coronarios que se desarrollan en 20% de los casos; se consideran gigantes si sus dimensiones son mayores a los 8 mm. El método de diagnóstico de elección es la ecocardiografía bidimensional. Los factores predisponentes a aneurismas coronarios son edad menor a un año, sexo masculino, fiebre de evolución prolongada, persistencia del síndrome inflamatorio y de la trombocitosis; los aneurismas fusiformes en 50% de los casos desaparecen en los dos años siguientes; sin embargo, la regresión es a expensas de un engrosamiento cicatrizal de la íntima que expone al riesgo de coronaritis obliterante posterior; en los aneurismas circulares y de gran tamaño predomina el riesgo de trombosis (20% de los casos). La vasculitis de la enfermedad de Kawasaki puede afectar otros vasos, reportándose casos de gangrenas distales, aneurismas de arterias renales, esplénicas, hepáticas, pancreáticas y genitales.

El tratamiento es a base de inmunoglobulina IV 2 g/kg en infusión de 10 horas más ácido acetilsalicílico; los factores predictores de poca respuesta al tratamiento son PCR arriba de 10 mg/dL, hemoglobina inferior a 11 g/dL y DHL superior a 590 UI/L; se plantea en ellos la posibilidad de manejo con pulsos de metilprednisolona, además del tratamiento referido.

Figura 9-20. Descamación palmar en la segunda semana de evolución de la enfermedad.

Criterios de diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki

Fiebre de más de cinco días de duración mayor a 38.5 °C más cuatro de los siguientes criterios:

1. Exantema polimorfo.
2. Inyección conjuntival bilateral.
3. Uno o más de los siguientes cambios en membranas mucosas:
   - Inyección difusa de mucosa oral o faríngea.
   - Eritema y fisuras de labios.
   - Lengua en fresa.
4. Linfadenopatía cervical aguda no purulenta con un ganglio linfático mayor a 1.5 cm.
5. Uno o más de los siguientes cambios en extremidades:
   - Eritema de palmas y plantas.
   - Edema indurativo de manos o pies.
   - Descamación membranosa de dedos.

Se deben excluir otras enfermedades con características clínicas similares.[50,51]

BÚSQUEDA DE INVOLUCRO SISTÉMICO EN VASCULITIS

Aunque la frecuencia y localización del daño multisistémico en las vasculitis es variable, podemos considerar como órganos blanco de estos procesos a sitios como riñón, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, tubo digestivo, piel, ojos y articulaciones.

Riñón

El protocolo de estudio debe incluir datos clínicos de laboratorio y gabinete; dentro de los datos clínicos, la hipertensión arterial diastólica puede sugerir afección renal; el edema de predominio matutino y las uñas de Lindsay indican desequilibrio de las fuerzas de Starling y probabilidad de hipoalbuminemia por pérdidas renales, así como los xantomas eruptivos por hiperlipidemia secundario a síndrome nefrótico. El examen general de orina es de gran valor; la presencia de más de cuatro eritrocitos por campo debe ser considerada como eritrocituria; la microscopia de los mismos es fundamental, ya que al dismorfismo (alteraciones en la forma de los eritrocitos al filtrarse por un glomérulo "inflamado") sugieren daño glomerular, así como la proteinuria, recordando que + y ++ indican microalbuminuria (excreción de 30 a 300 mg en 24 horas de proteínas) y +++ y ++++ sugieren macroalbuminuria (más de 300 mg en 24 horas); la depuración de creatinina en orina de 24 horas con solicitud de albúmina en orina de 24 horas ayudan a establecer la funcionalidad renal del paciente; el ultrasonido renal y la radiografía simple de abdomen revelan el tamaño de los riñones y, asimismo, descartar otras causas de deterioro de la función renal, como litiasis, reflujo vesicoureteral, etc.; la depuración de creatinina baja con riñones pequeños, osteodistrofia y anemia sugiere instalación crónica del daño renal, mientras que encontrar riñones de tamaño normal con depuraciones con acelerado descenso y cifras normales de hemoglobina en ausencia de osteodistrofia sugiere nefropatía rápidamente progresiva.

Nervios periféricos

La neuropatía periférica en estos padecimientos asume la forma de mononeuritis múltiple o bien polineuropatía; la diferencia fundamental entre ambas es la simetría que guarda la afección, siendo asimétrica en la mononeuritis múltiple y simétrica en la polineuropatía. La electromiografía es el estudio de elección para corroborar la afección a este nivel; la biopsia de nervio demuestras la afección de los *vasa nervorum.*

Sistema nervioso central

Los datos de focalización, las crisis convulsivas, la cefalea, las alteraciones psiquiátricas, la afección difusa o cambios clínicos y radiológicos similares a la esclerosis múltiple pueden presentarse en vasculitis con afección de SNC, como en el caso del lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, el síndrome de Churg-Strauss y la granulomatosis de Wegener. La exploración neurológica, la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear y el estudio del líquido cefalorraquídeo son los pilares para documentar afección en el SNC.[52]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR TIPO DE LESIÓN CUTÁNEA

Púrpura

La púrpura palpable es altamente sugestiva de vasculitis, y la púrpura no palpable no la descarta; sin embargo,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en este último caso deben descartarse disminución en la cifra o funcionalidad plaquetaria.

El escorbuto cursa con lesiones petequiales, pero su ubicación perifolicular y los "pelos en sacacorchos" orientan hacia este proceso.

El liquen plano pigmentado es referido frecuentemente como "púrpura en estudio"; sin embargo, la afección ungueal, el prurito intenso y las estrías de Wickham ayudan a diferenciarlo con relativa facilidad.

Comentamos nuevamente que la púrpura palpable no es específica de alguna vasculitis y que, de hecho, gran parte de ellas pueden originar esta manifestación. La púrpura *fulminans* es manifestación de una coagulación intravascular diseminada desencadenada generalmente por procesos sépticos; también puede prestarse a confusión.

Úlceras

El pioderma gangrenoso, las úlceras por insuficiencia venosa y arterial, los linfomas cutáneos ulcerativos de miembros inferiores, las micosis profundas, como la esporotricosis, y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, cursan con úlceras que semejan vasculitis y viceversa.

Pústulas

Plantean diagnóstico diferencial con pustulosis exantemática aguda por medicamentos, psoriasis pustular, foliculitis, etc.

Lesiones urticariformes

Principalmente con urticaria, el diagnóstico tendría que ser relativamente sencillo; sin embargo, el paciente en la mayoría de las ocasiones no se ha percatado de la duración de las lesiones desde su inicio hasta su desaparición; el dolor, más que el prurito, orienta a vasculitis. Algunas enfermedades ampollosas, como el herpes *gestationis*, el penfigoide ampolloso, la enfermedad ampollosa IgA lineal y la dermatitis herpetiforme, pueden iniciar con lesiones urticariformes.

Livedo reticularis

Puede presentarse en síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, uso de amantadina, es decir, no todas las causas son vasculitis, también se puede presentar en vasculopatías oclusivas.[53]

REFERENCIAS

1. **Jennette JC, Milling DM, Falk RJ:** Vasculitis affecting skin. A review. *Arch Dermatol* 1994;130:899-906.
2. **Hautmann G, Campanile G, Loti TM:** The many faces of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:515-531.
3. **Ryan TJ:** Common mistakes in the clinical approach to vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:555-557.
4. **Jessop SJ:** Cutaneous leucocytoclastic vasculitis: a clinical and aetiological study. *Br J Rheumatol* 1995;34:942-945.
5. **Gyselbrecht L, DeKeyser F, Ongenae K, Naeyert J, Praet M *et al.*:** Etiological factors and underlying conditions in patients with leucocytoclastic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:665-668.
6. **Trejo O, Ramos Casals M, García Carrasco M, Yague J, Jiménez S *et al*:**. Cryoglobulinemia: study for etiological factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine* 2001;80:252-262.
7. **Calabrese LH, Duna GF:** Drug induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:34-40.
8. **Fortin PR:** Vasculitides associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:30-33.
9. **García Porrúa C, Llorca J, González Lousao C, González-Gay MA:** Hypersensitivity vasculitis in adults: a benign disease usually limited to skin. *C Exp Rheumatol* 2001;19: 85-88.
10. **Callen JP:** Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leucocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:193-200.
11. **Fredenberg MF, Malkinson FD:** Sulfone therapy in the treatment of leucocytoclastic vasculitis. Report o three cases. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:772-778.
12. **Allen NB, Bressler PB:** Diagnosis and the treatment of the systemic and cutaneous necrotizing vasculitis syndromes. *Med Clin North Am* 1997;81:243-259.
13. **Loti T, Comacchi C, Ghersetich I:** Cutaneous necrotizing vasculitis. *J Int Dermatol* 1996;35:457-470.
14. **Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS III:** Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:899-905.
15. **Wisniweshi JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, Flagg DN *et al.*:** Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine* 1995;74:24-41.
16. **Ramos Casals M, Trejo O, García Carrasco M *et al.*:** Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus* 2000;9:83-91.
17. **Lamprecht P, Gause A, Gross WL:** Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2507-2516.
18. **Agnello V, Chung RT, Kaplan LM:** A role for hepatitis C infection in type II cryoglobulinemic. *N Engl J Med* 1992; 327:1490-1495.

19. **Ramos-Casals M, Cervera R, Yague J, García-Guerrero M, Trejo O *et al.:*** Cryoglobulinemia in primary Sjögren syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:200-205.
20. **Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP:** Cutaneous manifestation of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:21-27.
21. **Mark DP, Davis MB, Daniel SU:** Cryoglobulinemia: recent findings in cutaneous and extracutaneous manifestations. *J Int Dermatol* 1996;35:240-250.
22. **Saulsbury FT:** Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999;78:395-409.
23. **Fernando CF:** Henoch-Schönlein purpura nefritis. *Int J Dermatol* 2003;42:170-177.
24. **Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:14-21.
25. **Harper L, Savage CO:** Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *J Pathol* 2000;190:349-359.
26. **Savige J, Davies D, Falk RJ *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases. A review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000;57:846-862.
27. **Hoffman JS, Specks U:** Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:1521-1537.
28. **Burrows NP, Lockwood CM:** Antineutrophil cytoplasmic antibodies and their relevance to the dermatologist. *Br J Dermatol* 1995;132:173-181.
29. **Pattern S, Tomecki K:** Wegener's granulomatosis: cutaneous and oral disease. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:710- 718.
30. **Frences D, Du LT, Piette JC, Saada V, Boisnic S *et al.:*** Wegener granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol* 1994;130:861-867.
31. **Lehmann H, Kiefer B:** Clinical manifestation of Wegener's granulomatosis. *APMIS* 1990;19(Suppl):19-20.
32. **Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS *et al.:*** Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498.
33. **Cornelia MW, Jorg JG:** Medium and large vessels vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-171.
34. **Rao J, Weinberger M, Oddone E, Allen N, Landsman P *et al.:*** The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1995;1213:425-432.
35. **Scott DG, Watts RA:** Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis* 2000;59:161-163.
36. **Lhote F, Cohen P, Guillevin L:** Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus* 1998;7:238-258.
37. **Roane DW, Driger DR:** An approach to diagnosis and initial management of systemic vasculitis. *Am Fam Physician* 1999;60:1421-1430.
38. **Lauque D, Cadranel J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P *et al.:*** Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERMOP). *Medicine (Baltimore)* 2000;79:222-233.
39. **Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarroudse B *et al.:*** Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
40. **Davis MD, Daoud MS, McEvory MT, Su WP:** Cutaneous manifestation of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 37:199-203.
41. **Churg A:** Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol* 2001;14:1284-1293.
42. **Noth I, Strek ME, Leff AR:** Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003;361:587-594.
43. **Borrie P:** Cutaneous polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 1972;87:87-95.
44. **Leavitt RY, Fauci AS:** Therapeutic approach to the vasculitis syndromes. *Mt Sinai J Med* 1986;53:440-448.
45. **Danning CL, Illei GG, Boumpas DT:** Vasculitis associated with primary rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:58-65.
46. **Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K *et al.* (eds.):** *Fitzpatrick dermatology in general medicine.* 5ª ed. New York, McGraw-Hill, 1999:4.
47. **Alonso A, Álvaro JM, Andreu JL *et al.* (eds.):** *SER. Manual de las enfermedades reumáticas.* 3ª ed. Madrid, Panamericana, 2001.
48. **Bywaters E, Scott J:** The natural history of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *J Chron Dis* 1963;16:904-914.
49. **Yamamoto T, Yokohama A:** Hypergammaglobulinemic purpura associated with Sjögren syndrome and chronic C type hepatitis. *J Dermatol* 1997;24:7-11.
50. **Rybojad M, Brudy L:** Enfermedad de Kawasaki. Encycl Med Chir. Editions Scientifiques et Medicales Elsevier SAS, París. *Dermatologie* 2001;98:515-A-10.
51. **Hunder GG, Arend WP *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-1067.
52. **Klippel JH, Crofford LJ, Stone J *et al.* (eds.):** *Klippel. Primer on the rheumatic diseases.* 12ª ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 2001.
53. **Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini PR:** *Dermatología.* España, Elsevier, 2004.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 10

Paniculitis y vasculitis

Eduardo David Poletti Vázquez

INTRODUCCIÓN

El panículo adiposo, o tejido celular subcutáneo, está dividido en lóbulos por diversos septos o tabiques fibrosos. Las células de acumulación de lípidos (adipocitos maduros) presentan un núcleo comprimido contra la membrana citoplásmica.[1]

Sus funciones principales son la de reserva nutricional y la de aislamiento térmico. El término genérico que alude a un amplio grupo donde el trastorno fundamental es la inflamación de este tejido es paniculitis (figura 10-1).

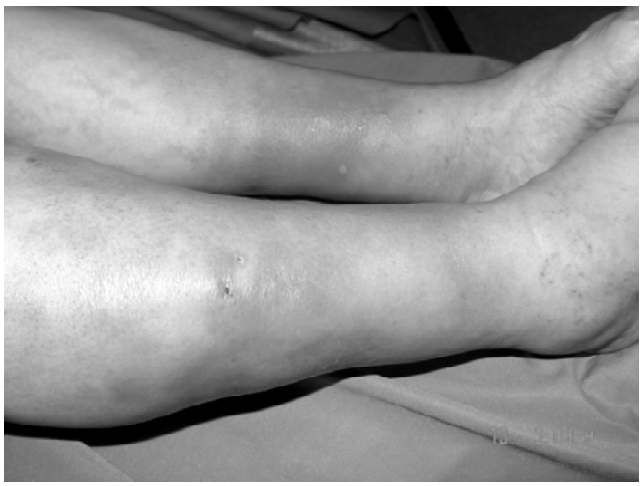


Figura 10-1. Paciente con numerosas nudosidades eritematosas, extensas, dolorosas a la palpación, abarcando tercios medio e inferior de ambas extremidades inferiores, de instalación aguda, compatible con paniculitis.

Su expresión clínica, cualquiera que sea el tipo, es muy similar, adoptando un patrón de disposición clínica inespecífica (monótona) consistente, por lo general, en nódulos eritematovioláceos, nudosidades y, eventualmente, gomas, úlceras o cicatrices atróficas (excavadas).

Determinados procesos clínicos y evolutivos de las lesiones ayudan a establecer el diagnóstico clínico presuncional.

El diagnóstico se fundamenta básicamente en la correlación por clínica y del análisis pormenorizado de una buena biopsia. Para que esto último suceda, cabe considerar lo siguiente:[1]

1. Frecuentemente las muestras son obtenidas inadecuadamente. Se encuentra bien establecido que una biopsia útil para la interpretación definitiva del dermatopatólogo será aquélla obtenida por bisturí (hoja número 10, preferentemente) y nunca por sacabocados, tal y como se muestra en la figura 10-2 A y B.

   Existe una "esperable" reticencia de parte de las mujeres cuando se propone este procedimiento, ya que se deberá realizar una incisión considerable en un sitio por demás aquilatado (pantorrillas, región tibial anterior, etc.) y se teme la secuela cicatrizal.
2. La paniculitis es un proceso dinámico y su composición varía en relación a la distribución y variación del infiltrado celular inflamatorio; es deseable seleccionar una muestra de lesiones recientes y muy representativa.
3. Es práctico que el clínico reciba un informe histopatológico final más orientador (dicotomizado) que indique el predominio del daño:

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A

B

Figura 10-2. ***A*** y ***B.*** Paciente con paniculitis en estudio, donde se muestra la importancia de tomar una biopsia de panículo adiposo con hoja de bisturí.

- **a.** Septal o lobulillar (la mayoría de las paniculitis son mixtas). El ejemplo clínico más frecuente de todas las paniculitis y de mayor interés para un internista es el eritema nodoso,[2] cuya afección es clásicamente septal, como se ilustra en las figuras 10-3, 10-4, 10-5 y 10-6.
- **b.** Presencia o no de vasculitis, determinando la naturaleza y el calibre del vaso afectado y, de ser posible, precisar la naturaleza de las células inflamatorias presentes en esa muestra.[3]

4. Las más frecuentes de las necrosis grasas son las denominadas necrosis lipofágicas (macrófagos espumosos engullendo productos lipídicos liberados por muerte adipocítica); se sugiere interpretar con cautela esta desintegración completa de células anucleadas.[3,4]

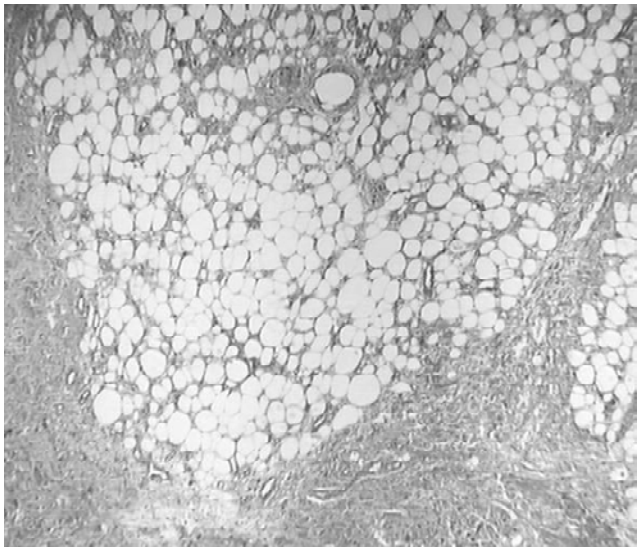


Figura 10-3. Identificación de los tabiques o septos engrosados por inflamación, separando los lobulillos, característica del eritema nodoso.

Con respecto a la clasificación de las paniculitis que cursan con vasculitis, no exenta de ciertos inconvenientes, sugerimos la que se basa en criterios histopatológicos, haciendo mención de aquéllas que, por su frecuencia, plantean mayores retos en la práctica clínica (cuadro 10-1).

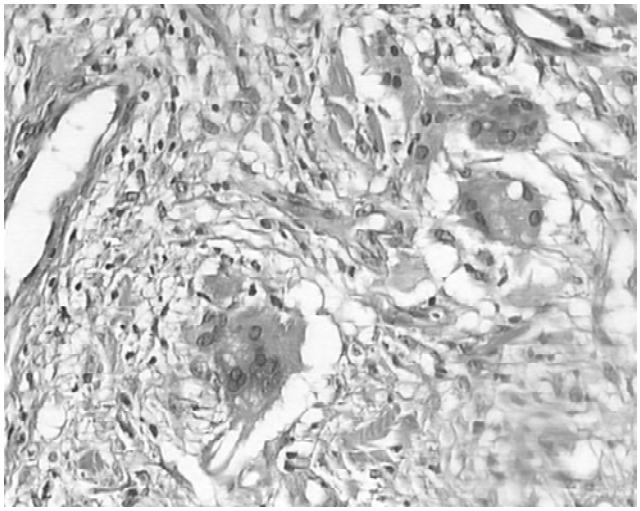


Figura 10-4. Eritema nodoso que, a mayor aumento de uno de los septos, muestra un granuloma (Miescher) formado por histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño.

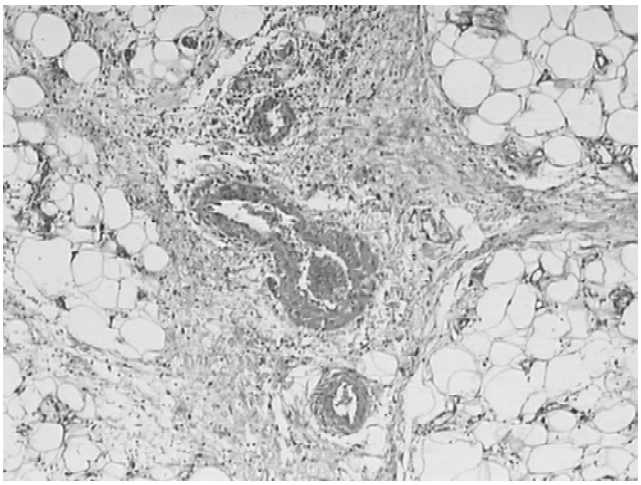


Figura 10-5. La inflamación afecta los septos y se distribuye aquí en torno a los vasos sanguíneos, como parte del eritema nodoso.

PANICULITIS DE LA VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

Introducción

Como enfermedad multisistémica, la vasculitis afecta frecuentemente los órganos que reciben mayor aporte vascular; es reflejo de un padecimiento por inmunocomplejos. Los factores como trauma, temperatura y presión gravitacional predeterminan la constelación de signos que se llegan a observar, sobre todo en la piel.[5,6]

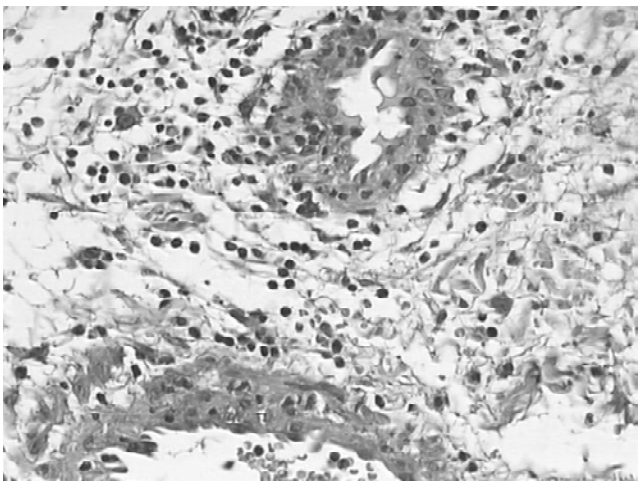


Figura 10-6. Eritema nodoso. A mayor aumento, para apreciar la inflamación perivascular septal con leves alteraciones del endotelio vascular (células endoteliales prominentes).

Cuadro 10-1. Clasificación de las paniculitis

A. Paniculitis predominantemente septal	
Pequeños vasos:	
Vénulas	Vasculitis leucocitoclástica
Grandes vasos:	
Venas	Tromboflebitis superficial
Arterias	Poliarteritis nodosa cutánea
B. Paniculitis predominantemente lobulillar	
Pequeños vasos:	
Vénulas	Eritema nodoso leproso
	Fenómeno de Lucio
	Paniculitis lobular neutrofílica (pustular) asociada a AR
Grandes vasos:	
Arterias	Eritema indurado de Bazin
	Enfermedad de Crohn

Tomado de: Requena L *et al.: Panniculitis* (referencia 3).

Epidemiología

Los síndromes primarios de vasculitis son más frecuentes que los secundarios. Se estima que la incidencia comparativa variará dependiendo de la ausencia o presencia de síntomas sistémicos. Un estudio de grandes series durante un periodo de cinco años mostró en 48 centros de referencia en América, comparando las distintas casuísticas entre reumatólogos y dermatólogos, que diferían en cuanto a la incidencia reportada.[7] Así, para los primeros, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, vasculitis reumática y arteritis de células gigantes eran más frecuentes, y para los segundos la vasculitis por hipersensibilidad, la vasculitis urticariana y la poliarteritis cutánea representaban su mayor casuística.[3,6-8]

Aunque la incidencia y prevalencia real para niños se desconoce, se admite que un tercio de todos los pacientes tienen menos de 20 años de edad.[11]

Las mujeres son más afectadas que los hombres en relaciones que van de 2:1 a 3:1. Hasta 50% de los pacientes con vasculitis de pequeños vasos no evidencian manifestaciones sistémicas.[7,11] No se conoce aún con qué frecuencia participa el panículo adiposo.

Etiopatogenia

Es fundamentalmente un evento por inmunocomplejos, expresado como reacciones de hipersensibilidad tipo III similar a la reacción tipo Arthus.[8,11] Las múltiples causas o condiciones asociadas y la plétora de manifestaciones clínicas explican una relación de alta vinculación entre una lesión y el depósito de inmunocomplejos como iniciadores de una reacción inflamatoria.[11]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hasta la actualidad puede considerarse la representación etiopatogénica propuesta por Sams y col. desde 1976,[7,11] donde precisan que luego de una exposición antigénica se forman complejos solubles antígeno-anticuerpo.

En presencia de exceso de antígeno, dicho complejo tenderá a depositarse en la pared de los vasos. Además de estos eventos inmunitarios, suceden factores no inmunitarios, dando expresividad al daño del endotelio vascular.[7-9] Ejemplo de esto es el importante papel de las aminas vasoactivas, en particular la histamina endógena, que al precipitar el depósito de los complejos inmunes origina:

a. Pérdida de fluido: lesiones como la urticaria.
b. Pérdida de eritrocitos (petequias, púrpura).
c. Isquemia (úlceras, esfacelo y escara).

También tienen relevancia otros factores, como predisposición genética, mecanismos inmunorregulatorios, efectos por quimiocinas y citocinas, efectividad depuradora del sistema reticuloendotelial y elaboración de mediadores inflamatorios con interacciones a través de mediadores endoteliales adhesivos de plaquetas o leucocitos.[11] Aun siendo motivo de polémica, en las diversas subclasificaciones y distintas categorías, al considerar la etiopatogenia de las vasculitis, destacan aquéllas donde el pronóstico está predeterminado por la presencia y tipo de daño sistémico.[7,11] Así, los grandes grupos etiológicos a considerar son:

Infecciosos (p. ej., hepatitis B o C), por medicamentos (p. ej., sulfonamidas, cefalosporinas, barbitúricos), por deficiencia de algún componente del complemento (p. ej., C2), anormalidades de las globulinas (p. ej., crioglobulinemia, mieloma múltiple, macroglobulinemia), por enfermedad reumática (p. ej., lupus eritematoso), por enfermedades inflamatorias o neoplásicas (p. ej., colitis ulcerativa, otitis serosa media, linfomas, cáncer de colon) e idiopáticas.[7-10]

La vasculitis leucocitoclástica afecta usualmente las vénulas poscapilares de los plexos superficiales del *glommus* cutáneo.[1]

Cuadro clínico

Los síntomas locales son prurito o dolor urente. Los síntomas sistémicos incluyen anorexia, fiebre, artralgia y mialgias.

La presentación clínica de la vasculitis es extremadamente polimorfa, ya que los vasos más frecuentemente afectados se encuentran virtualmente en numerosos órganos. Las lesiones más clásicas son las que se conocen como púrpura palpable (no blanqueable a la digitopresión o vitropresión) o placas que afectan áreas dependientes.[11]

Figura 10-7. Paciente femenino con cuadro agudo de placas eritematocongestivas múltiples y coalescentes en el trayecto de las extremidades inferiores, así como nudosidades, secundarias a vasculitis leucocitoclástica con paniculitis.

Las lesiones inician como maculas eritematovioláceas desde 1 mm de diámetro, y pueden progresar hasta placas hemorrágicas confluentes extensas de más de 10 cm, pápulas, pústulas, vesiculoampollas, ronchas, edema, *livedo reticularis* y nódulos.[5,16]

Las fases de resolución mostrarán hiperpigmentación melánica posinflamatoria, ulceración, costras o escaras.

La presencia conjunta de púrpura palpable, nódulos y nudosidades hará pensar en la coexistencia de paniculitis (figura 10-7).

Estudios para el diagnóstico

La directriz que exige la evaluación del paciente con paniculitis por vasculitis se encuentra predeterminada por la presencia de una evidente enfermedad asociada o precedente.[6,10,11] La evaluación va directamente encauzada a definir la presencia y extensión de la enfermedad extracutánea.

En sus inicios, muchos casos se muestran atípicamente con una vaga constelación de signos y síntomas que hacen muy difícil distinguir una reacción inflamatoria del huésped de un padecimiento infeccioso.[7-9,11,16]

Es incuestionable el valor de la biopsia del panículo adiposo, como ya se ha señalado, seleccionando una muestra muy representativa.

Los estudios de laboratorio necesarios son biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepáti-

co y renal, velocidad de sedimentación globular, urianálisis, determinación de antígenos para la hepatitis B y C y anticuerpos antinucleares. La radiografía de tórax es de valor insustituible.

Como estudios opcionales, y dependiendo de los hallazgos iniciales, se sugieren complemento hemolítico total, determinaciones de complejos inmunes e inmunofluorescencia directa en la biopsia cutánea.[6,7,10,11,16]

Los parámetros más relevantes a buscar en las muestras tomadas de piel con tejido celular subcutáneo son: inflamación segmentaria angiocéntrica, con edema endotelial, necrosis fibrinoide de la pared de los vasos y un infiltrado celular fundamentalmente integrado por neutrófilos que muestran fragmentación del núcleo (cariorrexia o leucocitoclasia),[6,11] como se muestra en las figuras 10-8 y 10-9.

En el análisis de lesiones recientes empleando inmunofluorescencia directa, el depósito de inmunoglobulinas y complemento, así como depósitos perivasculares de IgM y C3 en los vasos de la dermis papilar superficial, son muy sugestivos del diagnóstico.[1,6,11,16]

Tratamiento

Está basado en el estudio pormenorizado de los órganos involucrados y la severidad del daño. Todos los agentes utilizados contemplan como modo de acción el efecto antiinflamatorio. En diversos pacientes existe un factor obvio por remover, como medicaciones, infecciones, uso de drogas o tumores.

Cuando la etiología no es detectable, en primera instancia suelen usarse antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, ibuprofeno, Cox-2), dapsona, colchicina, pentoxifilina y ticlopidina.[5,7,8,11]

Los agentes inmunosupresores y citotóxicos (p. ej., metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil) suelen usarse cuando no ha funcionado un breve curso de esteroides sistémicos, o bien cuando el empleo de estos últimos conlleva mayor morbilidad para el enfermo. La sugerencia básica es emplear prednisona, de 30 a 80 mg/día, en un tiempo que oscila entre tres y seis semanas.

Como último recurso, recientemente se sugiere la plasmaféresis[7,11] para remoción de los complejos inmunitarios, siendo un procedimiento costoso y no exento de riesgos, como depleción de volumen, pérdida proteica y ostensible reducción de los factores de coagulación.

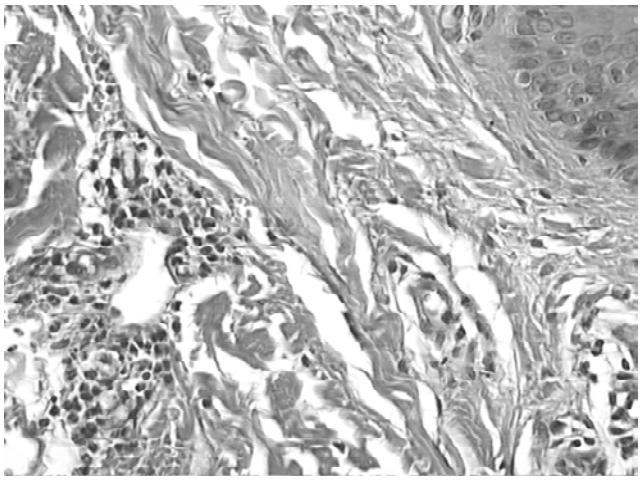


Figura 10-8. Venas de la dermis reticular en vecindad con el panículo adiposo infiltradas por polimorfonucleares.

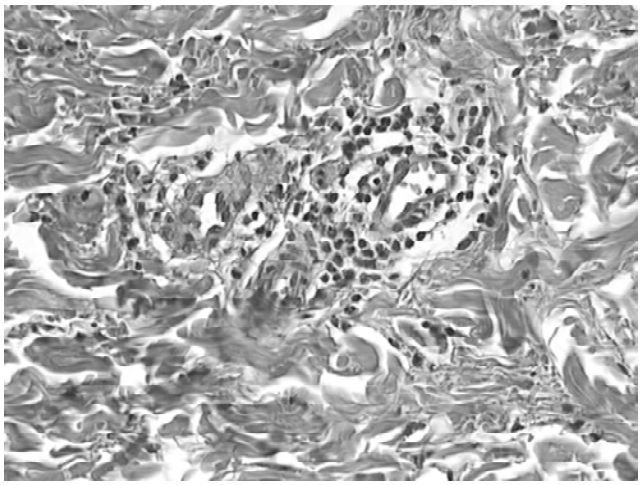


Figura 10-9. A mayor detalle, los polimorfonucleares infiltrando el endotelio que luce prominente como parte de la vasculitis leucocitoclástica.

Pronóstico

Dependerá del tipo y extensión del vaso dañado, de la coexistencia de un padecimiento asociado (p. ej., linfoma) y de la respuesta terapéutica inicial.

TROMBOFLEBITIS MIGRATORIA SUPERFICIAL

Introducción

Desde 1865, Trousseau describió la asociación de las flebitis superficiales y el carcinoma.[5] A partir de enton-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ces, a la asociación de trombosis venosa recurrente y neoplasia maligna se le denomina síndrome de Trousseau.

La variante de estas trombosis, a nivel mamario, se denomina enfermedad de Mondor.[5] Posteriormente fueron especificándose las tres más comunes manifestaciones cutáneas originadas a partir de adenocarcinomas pancreáticos no secretantes de hormonas. Éstas son las tromboflebitis migratorias, las paniculitis y los nódulos cutáneos metastásicos.[5,7,16]

Epidemiología

Aun cuando casi 90% de los carcinomas pancreáticos son adenocarcinomas, los eventos cutáneos como la tromboflebitis se observan hasta en 7% de los pacientes (la incidencia de este evento en la población con cáncer es del orden de 0.4%).[5,9] Las paniculitis ocurren más frecuentemente ante cuadros agudos de pancreatitis y más raramente por adenocarcinoma pancreático o anomalías ductales pancreáticas congénitas (páncreas *divisum*).[5]

Las tromboflebitis migratorias de venas superficiales y profundas son raras. En casuísticas en general, son originadas en 30% de los casos por carcinomas de páncreas, y la segunda causa es el carcinoma de pulmón. El signo de Trousseau (tromboflebitis migratoria superficial) también alerta al clínico para sospechar carcinomas de estómago, próstata, colon, ovario y vejiga, ya que frecuentemente el evento trombótico precede a la neoplasia.[5,9]

Etiopatogenia

El proceso es más inflamatorio que trombótico. Se postula que el daño es predominantemente venoso por depósito de sustancias trombogénicas en el endotelio de la membrana elástica interna, a partir de sustancias generadoras de un estado hipercoagulable primario o secundario.[1,3,4] De lo primero incluye déficit de antitrombina III, heparina cofactor 2, proteína C o S, factor XIII y disfibrinogenemia. Recientemente también se describe, en paciente lúpicos, tromboflebitis superficial por anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina.[7,8,10] La tromboflebitis superficial también puede presentarse como un hecho relevante en los pacientes con enfermedad de Behçet (extremidades inferiores), afectando no solamente venas subcutáneas, sino venas profundas de cerebro, hígado o pulmón.[5,8]

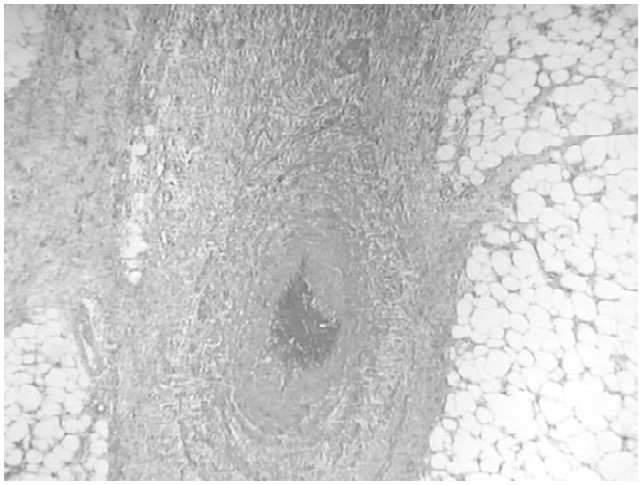


Figura 10-10. Tromboflebitis migratoria superficial. Vénula septal ocluida por un trombo reciente (rico en eritrocitos) y con infiltrado inflamatorio que se extiende al septo del tejido adiposo donde se encuentra esta vénula.

Cuadro clínico

Las flebitis clásicamente se sospechan porque ocurren en segmentos superficiales venosos distribuidos en el cuello y en las extremidades superiores. Su característica más conspicua es la capacidad migratoria en días. Ocasionan nódulos dolorosos que se distribuyen por segmentos en el trayecto de la vena. Por cuanto a la paniculitis, ésta denota nódulos y nudosidades dolorosas y migratorias.[5,8]

Estudios para el diagnóstico

Es imprescindible descartar que sean la manifestación paraneoplásica de un estado hipercoagulable. Los estudios procedentes serán aquéllos tendientes a indagar ante todo neoplasias pancreáticas o pulmonares. En el caso (atípico) de presentación en las extremidades inferiores, es muy conveniente realizar biopsia profunda de tejido adiposo.

Característicamente hay lesión en los septos del subcutis superior.[3,4] A la par, se advierte un infiltrado inflamatorio compuesto de neutrófilos y, secundariamente, la presencia de histiocitos, linfocitos y células gigantes multinucleadas,[3,4] como lo mostrado en las figuras 10-10 y 10-11.

Destaca que en el margen del infiltrado inflamatorio intenso y engrosamiento del septo, el lóbulo graso adyacente no muestra lesión. Estos fenómenos muestran un

proceso más vasculítico que paniculítico. Es muy importante diferenciarlos de la poliarteritis nodosa.[3-5]

Tratamiento

Usualmente es conservador. Es recomendable el ejercicio de las extremidades y, en el caso de lesiones en piernas, el uso de medias de compresión venolinfática moderada, además de abstinencia del consumo de tabaco. Es muy conveniente la interconsulta con cirujano angiólogo. El riesgo de fenómenos embolígenos es alto, ya que con frecuencia la flebitis es resistente a terapéutica anticoagulante con heparina y medicamentos fibrinolíticos y antiinflamatorios. Puede presentarse resolución espontánea y recurrencia en sitios distantes al sitio inicial.

Pronóstico

Dependerá en mucho de la precocidad con que se piense en neoplasia oculta o lesión pancreática aguda.

POLIARTERITIS NODOSA CUTÁNEA

Introducción

Este padecimiento es prototipo de la vasculitis multisistémica. Sus lesiones son altamente polimorfas por la distribución natural y variable de las lesiones vasculíticas.

La forma localizada de poliarteritis nodosa (PAN) es motivo de controversia.[17] Ciertamente, los casos "puros" reportados hasta la actualidad comentan una mortalidad no mayor a 10%.[17,18]

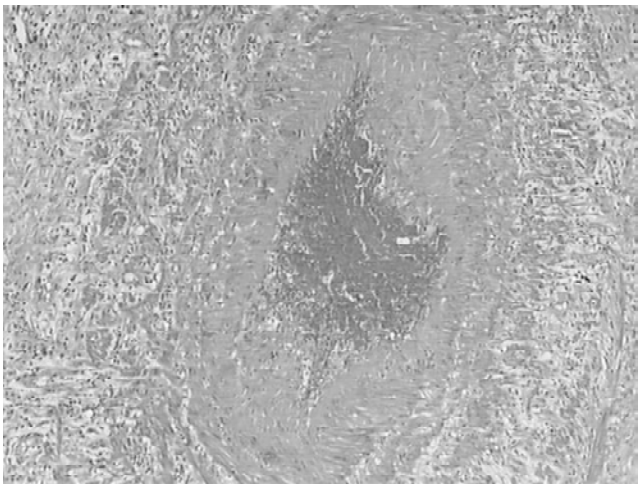


Figura 10-11. Tromboflebitis migratoria superficial. Mayor aumento de la imagen de la figura 10-10.

Epidemiología

La incidencia anual de PAN se ha reportado en rangos que van de 2 a 9.7/millón. La piel se encuentra involucrada en la PAN entre 25 y 60%.[4,7] Existe claro predominio de presentación en mujeres, 1.7:1 de casos de poliarteritis nodosa cutánea. Esta variante de enfermedad afecta a enfermos adultos de mediana edad. Su curso usualmente es crónico y recurrente por grandes periodos de tiempo; esta forma de afección es rara en niños, y se han descrito casos de transmisión transplacentaria.[4,10]

Etiopatogenia

Ha sido asociada a diversas formas de hepatitis (B o C), infección activa o portadores de estreptococo, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria crónica intestinal, artritis reumatoide, leucemia de células peludas, fiebre familiar del Mediterráneo y síndrome de Cogan.[7,10]

Cuadro clínico

Usualmente los pacientes presentan un espectro amplio de lesiones de diversos patrones morfológicos: nódulos subcutáneos eritematovinosos, con dimensiones entre 0.5 y 1.5 cm, dolorosos, pulsátiles y secundariamente ulcerados, distribuidos hacia las extremidades inferiores (cercanas a rodillas).

Otras lesiones con relevancia morfológica son pápulas, placas papulopustulosas o vesiculares. Los expertos señalan como alto índice de sospecha la presencia a la exploración de livedo *reticularis*, nódulos y úlceras, como datos a favor del diagnóstico clínico (figura 10-12). Estos hallazgos ocurren hasta de 50 a 80% de los casos,[17,18] y rara vez pueden llegar a mostrar escara o esfacelo como parte de gangrena activa.

Su patrón de distribución es preferentemente a ambas extremidades inferiores, y suele acompañarse en las recaídas de fiebre, artralgias, artritis y alteraciones sensoriales, reflejo de neuropatía.

Su principal morbimortalidad se ve predeterminada por su frecuente afección a riñones y presencia de hiper-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 10-12. Paciente femenino de 29 años con livedo *reticularis*, nódulos dolorosos y múltiples úlceras secundarias a poliarteritis nodosa con paniculitis.

tensión arterial. La neuropatía periférica o la mononeuritis múltiple, la artritis y la debilidad muscular, son parte importante del contexto clínico habitual de la PAN.[8,9,17]

Estudios para el diagnóstico

El hallazgo más relevante es la presencia de vasculitis necrosante en la capa muscular media de las arterias de la dermis reticular profunda y del tejido graso. Hay notable infiltración transmural neutrofílica, con depósitos múltiples de fibrina, disrupción endotelial y extravasación eritrocitaria.[4,11] Hay acúmulo eosinófilo sólo en un tercio de los casos.[17,18] Ocasionalmente la inflamación puede ser focal, siendo imprescindible revisar a mucho detalle cada laminilla.

El tejido elástico muestra destrucción de la lámina interna. En lesiones tardías, el lumen vascular de los vasos destruidos se muestra obliterado y rodeado de fibrosis (figuras 10-13 y 10-14). Con acuciosidad del patólogo pueden llegar a identificarse microaneurismas en la capa arterial (figuras 10-15 y 10-16).

El seguimiento es básico con determinación frecuente de velocidad de sedimentación globular, biometría hemática completa (buscando anemia, trombocitosis, leucocitosis) y urianálisis (verificando presencia de proteinuria, cilindruria y hematuria). La angiografía se intentará precozmente ante la sospecha de dilatación aneurismática o estenosis de arterias renales o del mesenterio. En esta forma de presentación paniculítica no son demostrables niveles de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (p. ej., los pANCA sólo son positivos en 20% de los casos).[7,17,18]

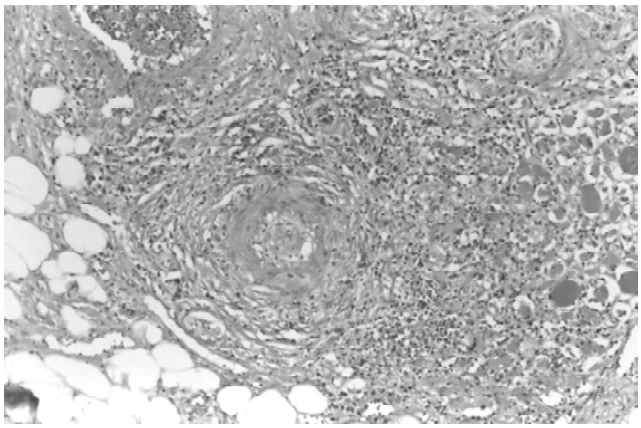


Figura 10-13. PAN cutáneo que en histopatología muestra afección de la pared muscular de arteria de mediano calibre.

En los casos en que se ha realizado inmunofluorescencia directa en piel, se han demostrado depósitos granulares de inmunoglobulina y complemento.

Tratamiento

El esquema de tratamiento tradicional ha sido fundamentalmente con esteroides (antes de su uso la sobrevida de estos pacientes a cinco años del diagnóstico no era mayor a 15%) que, de acuerdo a la gravedad, se pueden indicar por su forma oral.[17]

Se usan desde las presentaciones orales, como prednisona o prednisolona (1 a 2 mg/kg/día), las infiltraciones intralesionales (acetónido de triamcinolona) hasta

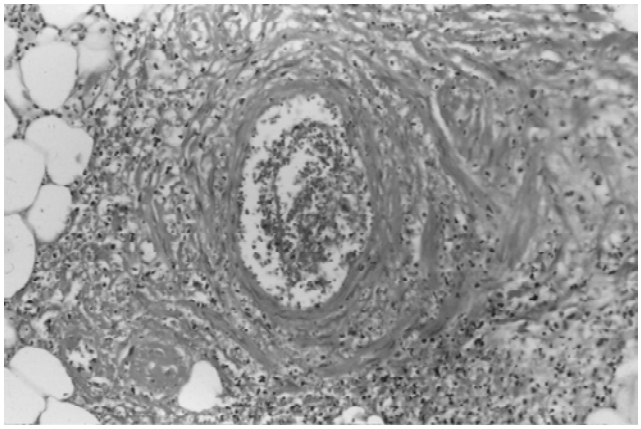


Figura 10-14. Trombosis intraluminal, arterias rodeadas de neutrófilos con fibrina y eritrocitos extravasados, compatibles con PAN.

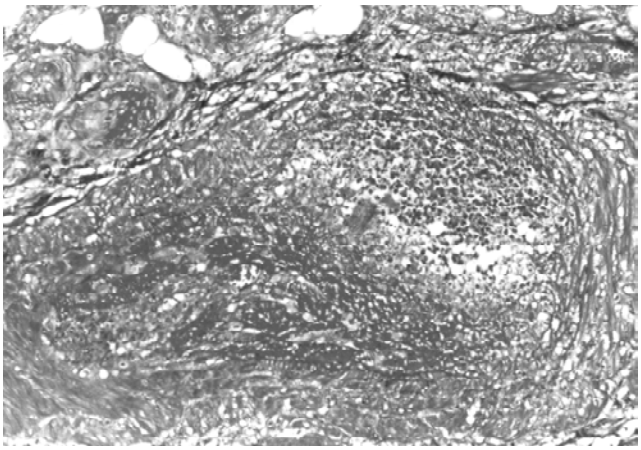


Figura 10-15. Destrucción de fibras elásticas de la lámina elástica interna que se refleja como formación de microaneurisma en PAN.

administración en pulsos (metilprednisolona). Hay múltiples reportes[7,11,16] de fármacos útiles, como salicilatos, dipiridamol, sulfapiridina, pentoxifilina y dapsona, que actualmente ya son anecdóticos. Fármacos coadyuvantes de uso actual son los inmunosupresores (metotrexate 7.5 a 20 mg/semana) y los citotóxicos como la ciclofosfamida oral (1 a 3 mg/kg/día) e intravenosa en pulsos (500 a 750 mg/m^2 de superficie corporal), como el caso ilustrado en las figuras 10-17, 10-18 y 10-19.

Pronóstico

Para el internista es todo un compromiso advertir precozmente la presencia de fatiga, fiebre, anorexia y pérdida de peso, así como en el seguimiento por años de todos los pacientes, afecciones a órganos blanco como riñón, pulmón, sistema nervioso y músculo. Los pacientes que tiene PAN secundaria a hepatitis B o C son los de peor pronóstico.[17,18]

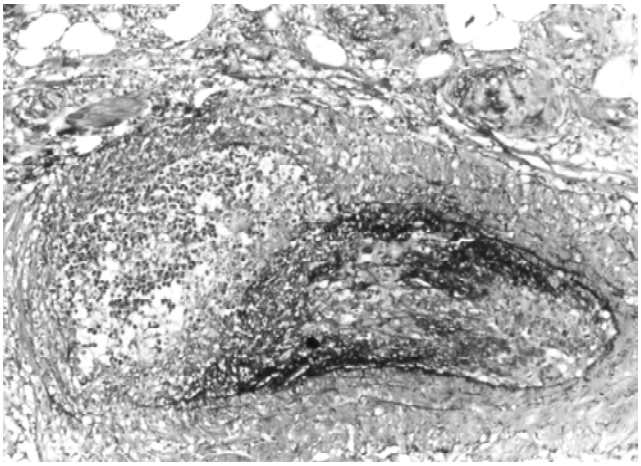


Figura 10-16. Complementación del estudio de imagen histopatológica de microaneurisma empleando impregnación argéntica.

ERITEMA NODOSO LEPROSO

Introducción

Dos son las leprorreacciones del tipo II más importantes, como episodios agudos dentro del curso crónico de la lepra, a saber, el eritema nodoso leproso y el fenómeno de Lucio. La primera es una reacción que ocurre primariamente en los casos de lepra lepromatosa, y es rara en lepra tuberculoide. No es un término muy aceptado, puesto que se presta a confusión con el auténtico eritema nodoso.[12,13] Puede ocurrir espontáneamente o en el transcurso del tratamiento.

Asimismo, puede ser precipitado por el embarazo, infecciones diversas (vías respiratorias, gastrointestinales y urinarias), posvacunación, infección intercurrente, menstruación y estrés físico o mental. Se considera parte de la reacción leprosa aguda tipo II.

Epidemiología

Se estima que actualmente existen en todo el mundo 15 millones de enfermos con lepra. Su más alta incidencia es en Brasil y en la India (país donde se hicieron las primeras descripciones 600 años antes de Cristo).

El registro anual de enfermos es de aproximadamente 800 000. La prevalencia global es de 1.4 x 100 000. Las formas lepromatosas son vistas dos veces más frecuentemente en hombres que en mujeres. La lepra afecta a todas las razas, y sus picos de incidencia son en los grupos de 10 a 15 y de 30 a 60 años.[7] Los factores esenciales para su diseminación son: un paciente contagioso, una persona susceptible (HLA-DQ1 para las formas lepromatosas) y un contacto íntimo (hacinamiento y promiscuidad).

El periodo de incubación usualmente es de 4 a 10 años. La vía de diseminación es fundamentalmente por secreciones de la mucosa nasal.[7,12]

Etiopatogenia

Es una severa vasculitis por inmunocomplejos que acompaña a fenómenos de diseminación bacilar.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A

B

Figura 10-17. PAN cutánea. ***A.*** A su inicio. ***B.*** A la semana de tratamiento combinado, con pulsos de ciclofosfamida IV y prednisona oral.

A

B

Figura 10-18. Misma paciente, mostrando óptima evolución de lesiones ulcerativas con escara y costra por PAN cutánea.

A

B

Figura 10-19. Paciente con PAN cutánea al término de tratamiento, luego de tres pulsos de ciclofosfamida (uno por mes) y prednisona oral.

Se ha asociado a hipergammaglobulinemia policlonal, así como a la elaboración de una cantidad considerable de autoanticuerpos (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares) y a reacciones serológicas falsas positivas que reflejan un importante desbalance de interacción entre las células B y T.[7]

Cuadro clínico

Se presenta con fiebre, malestar general y aparición súbita de pápulas y nudosidades dolorosas que aparecen en piel normal, sobre todo de tronco, extremidades y cara, y que al desaparecer van dejando como secuela descamación o zonas de hipodermitis.[12,13] Las lesiones lepromatosas previas se muestran inalteradas. En ataques severos tienden a acompañarse de ampollas hemorrágicas y ulceración. Frecuentemente se acompañan de artralgia, artritis, epistaxis, iritis, linfadenopatía, neuritis y edema en sitios gravitacionales-dependientes.

Los ataques de estas profusas erupciones tienden a continuar por meses y, a veces, hasta por años.

Diagnóstico

Es muy útil contar con el examen de la biopsia de panículo, ya que mostrará una paniculitis septal profunda con abundantes polimorfonucleares y vasculitis.[3,4]

Se sugiere realizar los exámenes propios para indagar una infección oculta que haya sido punto de partida de la leprorreacción.

Tratamiento

La poliquimioterapia (multidroga) del tratamiento hanseniano base debe continuar de acuerdo a los lineamientos de la OMS. Se adicionan al tratamiento antipiréticos-analgésicos, como el ibuprofeno (400 a 800 mg/día).

Están indicados los corticosteroides: prednisona 0.5 a 1 mg/día (aunque algunos autores sugieren prednisolona en presencia de daño hepático). Un fármaco alternativo es la clofazimina, en dosis de 100 a 300 mg/día. Fármacos complementarios en pacientes crónicos: alendronato, 10 mg/día, suplementos de calcio y vitamina D, gabapentina 600 mg a 1.8 g/día o amitriptilina, 50 a 150 mg/día. Cuando el eritema nodoso leproso es crónico, la talidomida es el fármaco de elección, en dosis de 100 a 400 mg/día.[7,12,13]

Pronóstico

Sin tratamiento precoz y adecuado, los ataques de iritis y orquitis pueden conducir al paciente a la ceguera y la esterilidad, respectivamente. La glomerulonefritis por inmunocomplejos es parte de la historia natural de esta forma de reacción leprosa.[9,12,13]

FENÓMENO DE LUCIO

Introducción

También conocido como eritema necrosante (*erythema necroticans*), es una variante de la reacción leprosa que sucede en los pacientes que presentan la forma diseminada (difusa) de la lepra lepromatosa.[12,13] Fue narrado magistralmente por el Dr. Rafael Lucio desde 1853, y su estudio puesto en boga por el Dr. Fernando Latapí.[13]

Consiste en una forma grave de vasculitis necrosante que origina infartos y hemorragias en la piel. Se acompaña de diversos síntomas que en muchas ocasiones anuncian un desenlace fatal.

Etiopatogenia

No está relacionado con el inicio de la terapia antileprosa, ni tampoco ésta ejerce efecto consistente para mejorar al paciente que muestra este fenómeno. Algunos autores, como Braverman,[9] lo interpretan como una coagulación intravascular diseminada en respuesta a una bacteremia por *Mycobacterium leprae.*

Epidemiología

Es aún visto en países como México y algunos de Centroamérica en pacientes con el espectro polar de la lepra (inmunidad celular depletada).[12,13]

Se desconoce cuál es la frecuencia exacta de presentación. Las características epidemiológicas restantes son las ya mencionadas en la sección del eritema nodoso leproso, en renglones precedentes.

Etiopatogenia

La formación de inmunocomplejos en presencia de un exceso de reacción humoral inmune genera un fenóme-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 10-20. Fenómeno de Lucio. Destacan el patrón de púrpura retiforme con lesiones agudas, coalescentes, de bordes arcuatos.

Figura 10-21. Misma paciente con fenómeno de Lucio, con extensas lesiones agudas en glúteos y miembros inferiores.

no vasooclusivo agudo en pacientes con lepra lepromatosa (incluso que se encuentre en remisión o control). Las interleucinas 4, 5, 10 y 13 juegan un papel importante en esta reacción, como parte de la respuesta inmunitaria Th2.[7,12,13]

Cuadro clínico

Generalmente afecta las extremidades inferiores y los glúteos. Los casos más graves se extienden al tronco y a la región facial. El fenómeno inicia con placas azuladas, que se tornan en horas a halos eritematoso-vinosos, y placas infiltradas, congestivas y ardorosas.

Los grandes infartos cutáneos, con figuras abigarradas (zoomórficas o geométricas),[13] que van sucediendo a las 24 o 48 h del primer cambio de coloración de la piel, se extienden prontamente hasta alcanzar dimensiones entre 3 y 7 cm. Las placas que inicialmente eran bulosas se ulceran, cubriéndose prontamente de costra y escara (figuras 10-20, 10-21 y 10-22). Los pacientes se muestran con fiebre y leucocitosis importante. La duración de cada episodio es de tres a cinco semanas.

Diagnóstico

El cuadro es altamente sugestivo y espectacular. La histopatología convencional es un muy buen recurso, ya que se identifican cambios con edema endotelial, trombosis y necrosis masiva, características de una grave vasculitis leucocitoclástica.[3,4] Predomina el fenómeno inflamatorio en dermis más que en panículo adiposo.

Mycobacterium leprae se identifica frecuentemente en las células endoteliales empleando tinciones de Fite-Faraco para bacilos acidorresistentes. La inflamación perivascular es moderada y el infiltrado es esencialmen-

Figura 10-22. Fase crónica donde previamente existió la púrpura retiforme por fenómeno de Lucio, mostrando extensas úlceras residuales con afección hasta panículo adiposo.

te linfocitario. Se asemeja a las lesiones histopatológicas inducidas por meningococcemia aguda.[8,11]

Tratamiento

Con talidomida en dosis que van de 100 a 400 mg/día, idealmente debe iniciarse con el paciente internado. La respuesta en muchas ocasiones es sorprendente luego de las primeras 48 h. Reposo absoluto como mínimo por dos semanas, aporte nutricional especial, reposición de líquidos y electrólitos, antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos.[7,12,13,18]

Pronóstico

Es un cuadro clínico con frecuente mortalidad, sobre todo si se acompaña de diarrea, vómito o hematemesis.

PANICULITIS LOBULAR NEUTROFÍLICA ASOCIADA CON ARTRITIS REUMATOIDE

Introducción

Como enfermedad multisistémica autoinmune del tejido conjuntivo, la artritis reumatoide presenta, adicionalmente al fenómeno destructivo articular, una alta frecuencia de manifestaciones dermatológicas (aunque ninguna es patognomónica), que van desde formas relevantes muy identificables de nódulos reumatoides hasta cuadros abigarrados y de etiología idiopática, como las dermatosis neutrofílicas (síndrome de Sweet y pioderma gangrenoso).[14,16]

La dermatosis neutrofílica reumatoide es una entidad rara, siendo muy pocos los casos reportados en la literatura mundial. Una de sus formas de presentación es a través de paniculitis.[14] Diversas entidades vistas en piel se asocian a enfermedad erosiva avanzada, altos títulos de factor reumatoide e incremento en morbimortalidad por el padecimiento de base, y parece que los pacientes con AR más agresiva pueden presentar con mayor frecuencia esta forma de daño en el subcutis.[11,14]

Epidemiología

Aproximadamente 1% de la población adulta es afectada por artritis reumatoide. Las mujeres son dos a tres veces más propensas que el hombre. Su inicio usualmente es hacia la cuarta década de la vida. La mayoría de los pacientes presentan un curso pleno de exacerbaciones y remisiones. En 5% de los casos el comportamiento es muy agresivo (forma maligna). La expectativa de vida es de 3 a 18 años, y luego de 20 años de curso del padecimiento, 80% de los pacientes se encuentran con severa incapacidad física.[7,11]

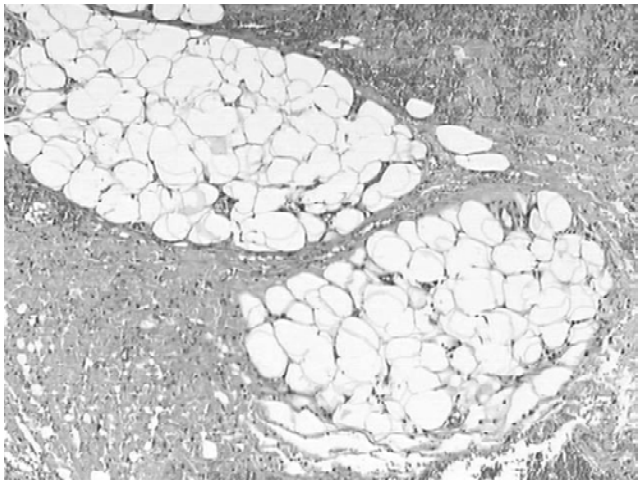


Figura 10-23. Dos lobulillos de tejido adiposo rodeados por tejido adiposo denso con linfocitos y eritrocitos extravasados, reemplazando lobulillos adiposos vecinos, compatibles con paniculitis crónica en paciente con AR.

Etiopatogenia

Como padecimiento predispuesto por HLA–DR1 y DR4, se sabe que el evento inflamatorio inicia cuando el antígeno mayor de histocompatibilidad clase II presenta antígenos a las células TCD4+. Estas células activadas estimulan a monocitos, macrófagos y fibroblastos para la liberación de citocinas (IL-1, IL-6 y TNF-α), a su vez incrementan a las células B a la producción de inmunoglobulinas. El factor reumatoide es un autoanticuerpo IgM (o IgA) que se dirige directamente contra la porción Fc de la IgG. Está presente en 80% de los pacientes con AR y representa el "testimonio" sérico de las formas más agresivas, con erosiones más severas, presencia de nódulos reumatoides y alta incidencia de complicaciones sistémicas.[7,8,16]

Cuadro clínico

La paniculitis neutrofílica es una variante infrecuente de paniculitis. Los pocos casos descritos[14] indican que

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 10-24. Clásica disposición del eritema indurado de Bazin con nódulos múltiples, úlceras pequeñas y dolorosas, así como cicatrices excavadas.

en su inicio se presenta como placas eritematosas o papulares extensas, que remedan urticaria, hacia las superficies extensoras de las extremidades y del tronco. No son dolorosas ni descamativas o migratorias. La lesión al panículo consiste en una infiltración lobulillar por neutrófilos[4] en pacientes con artritis reumatoide de larga evolución (figura 10-23). Se ha denominado también paniculitis pustular (término inadecuado, ya que no existen por morfología pústulas en el cuadro clínico activo).

Estudios para el diagnóstico

Biopsia de cualquier lesión cutánea persistente en piel de paciente con artritis reumatoide. Seguimiento con titulaciones periódicas de factor reumatoide y determinación de reactantes de fase inflamatoria crónica.

Tratamiento

En casos graves se sugieren antiinflamatorios no esteroideos y un curso temporal con prednisona en dosis de 25 a 50 mg/día en reducción progresiva para tres a seis semanas.

Pronóstico

Supeditado al comportamiento natural de cada tipo de paciente con artritis reumatoide, a la presencia precoz de daño erosivo articular y la existencia o no de altos títulos de factor reumatoideo.

Figura 10-25. Úlceras excavadas como parte de la evolución cicatrizal por eritema indurado de Bazin en remisión.

ERITEMA INDURADO DE BAZIN (VASCULITIS NODULAR)

Introducción

Desde su descripción clásica por Ernest Bazin en 1861, ésta ha sido la paniculitis más vinculada a tuberculosis. Sin embargo, aun con el paso de los años, no ha podido cumplir con todos los postulados de Koch. En los últi-

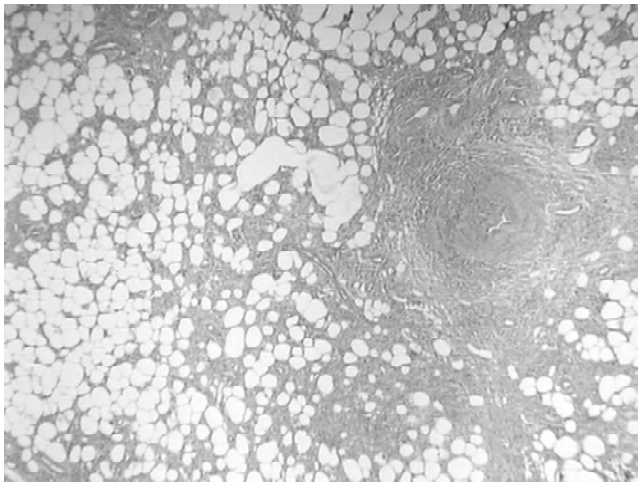


Figura 10-26. Eritema indurado de Bazin. Los lobulillos adiposos muestran inflamación y fibrosis, además de apreciarse una arteria septal de paredes engrosadas y luz reducida.

mos decenios se ha logrado interpretarlo como una constelación de hallazgos que obedecen principalmente a la tuberculosis, pero se admite que pueden originarla otras causas, como los medicamentos.[16]

Epidemiología

El eritema indurado de Bazin típico es una enfermedad de mujeres de mediana edad entre 30 y 40 años, en quienes los nódulos subcutáneos eritematosos y las placas aparecen en la cara posterior de las extremidades inferiores (pantorrillas). No tiene predilección racial.

Factores predisponentes

- Eritrocianosis de las extremidades inferiores.
- Pantorrillas en forma de tubo o columna.
- Eritema perifolicular.
- Cutis marmóreo (*cutis marmorata*).
- Pacientes obesas con cierto grado de insuficiencia venosa de las extremidades inferiores.

Etiopatogenia

Desde 1993 se iniciaron las primeras comunicaciones de la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con hallazgos histopatológicos de vasculitis nodular por Degitz y col.[7,11,16] a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP), hecho confirmado hasta la actualidad.[19,20] A través de las más diversas investigaciones, se concluye que puede corresponder a una reacción de hipersensibilidad tipo IV con marcada producción de interferón gamma ante estímulos antigénicos, como los provenientes de micobacterias.[7] Algunos autores comentan que la vasculitis nodular es imputable a otros patógenos, como *Nocardia,*[7] y como expresión tóxica del empleo de propiltiouracilo.[7]

Cuadro clínico

Aunque las lesiones no ulceradas pueden sanar sin dejar cicatriz, los nódulos eritematosos subcutáneos se adhieren frecuentemente a la superficie de la piel y forman úlceras. La resolución de estas úlceras es un proceso lento que finaliza en cicatrices atróficas.

Los nódulos eritematosos generalmente se ulceran en los meses fríos de invierno. Las lesiones generalmente son dolorosas, pero pueden ser indoloras o presentar dolor sólo al aplicar presión. En algunos pacientes crónicos, las placas y nódulos tienden a mostrar verdaderas lesiones gomosas, con abundante exudación y dejando a la postre cicatrices excavadas altamente sugestivas. El curso de las lesiones es prolongado y los episodios de recaída a través de los años o décadas son comunes. Las lesiones individuales tienden a involucionar, pero aparecen nuevos brotes a intervalos irregulares. Por lo demás, los pacientes que padecen eritema indurado de Bazin se encuentran en buen estado de salud. Las formas atípicas de eritema indurado de Bazin aparecen principalmente en hombres con lesiones unilaterales, afectando la cara anterior de la pierna (espinilla) y muslo o cualquier otra parte del cuerpo.[12,13,20]

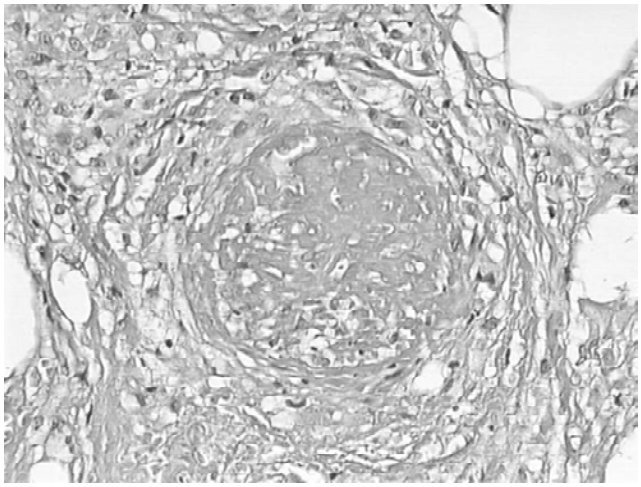


Figura 10-27. Vasculitis nodular. Vaso ocluido (aunque con recanalización incipiente) por un trombo de fibrina en uno de los septos del panículo.

Estudios para el diagnóstico

El estudio básico para su confirmación es la biopsia del panículo adiposo, que, de ser posible, debe complementarse con realización de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en el segmento de piel bien biopsiado por escisión[19,20] y, aunque esto solamente es realizable en centros especializados, permite diferenciar la presencia de DNA de otro tipo de micobacterias (aun así, es negativa hasta en 50% de los casos). Es importante realizar en todos los casos PPD y Rx de tórax.

Como ya se ha mencionado, el eritema indurado de Bazin es principalmente una paniculitis lobular.[4] En estadios tempranos los lóbulos de grasa muestran colecciones de células inflamatorias, principalmente neutrófilos. Puede existir necrosis extensa de los adipocitos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

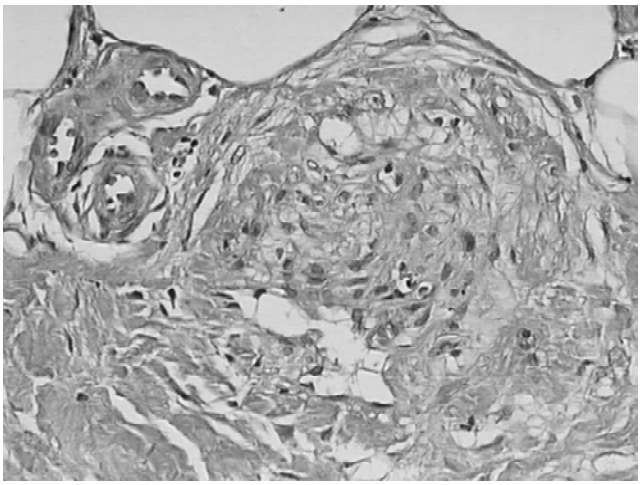


Figura 10-28. Granuloma con histiocitos epitelioides en torno a un vaso sanguíneo septal, característica del eritema indurado de Bazin.

del lóbulo de grasa. Esta necrosis genera un estímulo quimiotáctico para los histiocitos, los cuales fagocitan grasa y se convierten en células espumosas. Histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas y linfocitos contribuyen al aspecto granulomatoso del infiltrado inflamatorio de las lesiones completamente desarrolladas en el eritema indurado de Bazin.[3,4] Si se acompaña de daño vascular intenso, aparece necrosis caseosa y las lesiones adquieren entonces características histopatológicas de la tuberculosis. La forma de presentación de esta vasculitis permite diferenciarla con mayor frecuencia de la paniculitis lúpica, la producida por poliarteritis nodosa y la tromboflebitis.

Tratamiento

En los pacientes en los que se encuentra una respuesta fuertemente positiva en la prueba de PPD o en los que se demuestre la presencia de NAN de *Mycobacterium tuberculosis* por la técnica de RCP en la biopsia, se recomienda un tratamiento de nueve meses de duración con triple esquema antifímico. Al igual que en el eritema nodoso, el yoduro de potasio ha sido reportado como un tratamiento efectivo y rápido para el eritema indurado de Bazin, empleándose en dosis de 2 a 4 g/día.[5,11-13,19]

El vendaje compresivo, descanso en cama, supresión de tabaquismo y tratamiento de la insuficiencia venosa de las extremidades inferiores son medidas igualmente útiles. Los AINEs y un esquema corto (dos a cuatro semanas) de corticosteroides orales pueden ser usados para aliviar el dolor producido por las nudosidades y las úlceras.

Pronóstico

Es una entidad altamente resoluble. Como premisa, considerar la importancia de erradicar un padecimiento fímico de base, que no siempre es demostrable.

ENFERMEDAD DE CROHN

La expresión de esta compleja entidad, que tiene punto de partida en lesiones inflamatorias crónicas intestinales, adopta la forma de paniculitis con vasculitis como entidad por demás rara, afectando grandes arterias del panículo. La prevalencia de eritema nodoso es más alta en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerativa crónica inespecífica.[5,15]

El eritema nodoso ocurre en 1 a 5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.[5] Otros eventos de asociación más específica a la enfermedad de Crohn son fisuras, fístulas, lesiones en mucosa oral y Crohn metastásico a piel, que usualmente afecta piel contigua al ano y genitales.[5,16] Cuando estas lesiones han sido biopsiadas, se detectan granulomas no caseosos, donde predominan los histiocitos epitelioides. Otras veces el cuadro de paniculitis es muy similar al eritema nodoso y se llegan a encontrar granulomas radiales tipo Miescher (como los mostrados en la figura 10-4), pero la diferencia es que el patrón de afección es predominantemente lobulillar[4] y en el nodoso es septal[2] (figura 10-29).

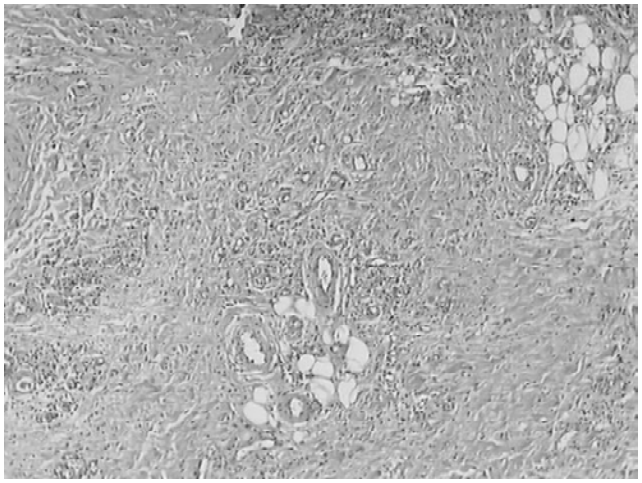


Figura 10-29. Paniculitis lobulillar crónica con esclerosis extensa en paciente con historial crónico de enfermedad de Crohn. Los lobulillos han sido reemplazados por linfocitos y colágena. No hay granulomas. Sólo quedan pequeños grupos de adipocitos aislados.

Los plexos vasculares arteriales más superficiales se encuentran lesionados. Las nudosidades presentes en estos pacientes correlacionan paralelamente a los episodios de recidiva sintomática intestinal y responden a la terapéutica del padecimiento de base.

REFERENCIAS

1. **Smoller BR, Horn TD:** *Dermatopathology in systemic disease.* Oxford, Oxford University Press, 2001.
2. **Poletti ED, Saúl-Cano A:** *Tratado de diagnóstico y terapéutica en medicina interna.* 4ª ed. México, Méndez Cervantes, 2001.
3. **Requena L, Sánchez YE:** Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Derm* 2001;45:163-183.
4. **Requena L, Sánchez YE:** Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:325-361.
5. **Callen JP, Jorizzo JL, Bolognia J, Piette WW:** *Dermatological signs of internal disease.* 3ª ed. Philadelphia, Saunders, 2003.
6. **Callen JP:** Cutaneous vasculitis: what have we learned in the past 20 years? *Arch Dermatol* 1998;134:355-357.
7. **Bolognia J, Jorizzo JL, Rapini RP:** *Dermatology.* St. Louis, Mosby, 2003.
8. **Provost TT, Flynn JA:** *Cutaneous medicine. Cutaneous manifestations of systemic disease.* B. C. Decker, 2000:173–199.
9. **Braverman IM:** *Skin signs of systemic disease.* 3ª ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998.
10. **Ghersetich I, Comachchi C, Jorizzo JL, Katsambas A, Lotti TM:** Proposal for a working classification of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:499-503.
11. **Sontheimer RD, Provost TT:** *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
12. **Arenas R:** *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento.* 2ª ed. México, McGraw Hill Interamericana, 1996.
13. **Saúl A:** *Lecciones de dermatología.* 14ª ed. México, Méndez Editores, 2001.
14. **Sutra-Loubet C, Carlotti A, Guillemette J, Wallach D:** Neutrophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50: 280-285.
15. **Ward SK, Roegnik HH, Gordon KB:** Dermatologic manifestations of gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:615-636.
16. **Stone JH, Nousari HC:** "Essential" cutaneous vasculitis: what every reumathologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:23-24.
17. **Bonsib SM:** Polyartertis nodosa. *Sem Diagn Pathol* 2001;18:14-23.
18. **Lhote F, Guillevin L:** Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Ann Med Inter* 1994;145: 550-565
19. **Schneider JW, Jordan HF, Geiger DH *et al.*:** Erythema induratum of Bazin. A clinicopathological study of 20 cases and detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in skin lesions by polymerase chain reaction. *Am J Dermatopathol* 1995;17:350-356.
20. **Tan SH, Tan BH, Goh CL *et al.*:** Detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA using polymerase chain reaction in cutaneous tuberculosis and tuberculids. *Int J Dermatol* 1999;38:122-127.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 11

Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática

Miguel A. González Gay, Carlos García Porrúa, Juan C. Amor Dorado

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis engloban a un conjunto de enfermedades caracterizadas por la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos. La incidencia de vasculitis en la población general se calcula en 14/100 000 habitantes de edad superior a los 20 años.[1] Dentro de este grupo, la arteritis de células gigantes (ACG) es la entidad más frecuente en Europa y América del Norte, en particular en países escandinavos.[2] Afecta fundamentalmente a arterias craneales de gran calibre, originando como principal sintomatología las manifestaciones isquémicas del territorio correspondiente.[1] Hay estrecha relación entre la ACG y la polimialgia reumática (PMR), ya que ambos procesos con frecuencia concurren de manera asociada en un mismo individuo, sin conocerse la causa.[1,2] Las manifestaciones polimiálgicas pueden estar presentes en pacientes con arteritis temporal diagnosticada por biopsia de la arteria temporal; sin embargo, la polimialgia reumática puede ser el único hallazgo clínico o la expresión fenotípica de diversas entidades. Los hallazgos clínicos y los estudios inmunogenéticos pueden mostrar diferencias sutiles entre estas dos entidades.[3]

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Incidencia y etiología

La arteritis temporal es una enfermedad multiorgánica de etiología desconocida que ocurre en la población mayor de 50 años, generalmente por encima de los 60 a 70 años, con un pico máximo de incidencia en la octava o la novena década de la vida.[4] Predomina en mujeres, y se caracteriza por una vasculitis que engloba a vasos de mediano, y sobre todo de gran calibre, con predisposición por la afección de arterias craneales del arco aórtico que irrigan especialmente territorios extracraneales, fundamentalmente ramas de la carótida externa.[1,4-7]

En los últimos 40 años se ha observado un aumento significativo de la incidencia de esta vasculitis. Este incremento no sólo se ha encontrado en áreas donde la ACG es clásicamente muy común,[8] sino también en otras donde se decía que la incidencia de ACG era baja.[9-12]

Un mayor conocimiento de la enfermedad por parte del personal médico en esas zonas podría ser responsable del aumento de dicha incidencia.

Aunque se desconoce la causa que la produce, se han postulado en el desarrollo de la misma factores ambientales, tales como agentes infecciosos, exposición a la luz solar o incluso el contacto con pájaros.[13,14] Autores escandinavos han establecido fluctuaciones simultáneas de la incidencia de ACG y PMR en diferentes regiones de Dinamarca, observando aumentos en la incidencia estrechamente relacionados en el tiempo con picos epidémicos de *Mycoplasma pneumoniae*, parvovirus B19 y *Chlamydia pneumoniae*, lo que sugiere una influencia epidémica en el desarrollo de la enfermedad.[15]

Gabriel también sugirió un papel potencial del parvovirus B19 en la patogénesis de la ACG.[16] Autores franceses describieron que la reinfección por el virus parainfluenza humano tipo I se asociaba con el comienzo de la ACG, en particular en los casos confirmados por biopsia de la arteria temporal.[17] En este sentido, Salvarani observó un modelo cíclico y regular en las tasas

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de incidencia de ACG en la población de Olmsted County, Minnesota, EUA, lo que apoyaría una etiología infecciosa como factor desencadenante de la enfermedad.[18] Sonnenblick planteó una distribución estacional de la enfermedad, dado que en una población de Israel estudiada entre 1980 y 1995 encontró un aumento de la incidencia de la enfermedad al comienzo del verano.[10] Sin embargo, estudios realizados mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en biopsias de arterias temporales no han demostrado asociación con la presencia de ADN de parvovirus B19 y el desarrollo de ACG. En ese sentido, investigadores italianos describieron una frecuencia similar de ADN de parvovirus B19 en arterias temporales de pacientes con ACG (63%) que en casos con PMR (79%) y controles (67%).[19] Tampoco se ha confirmado por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa la presencia de *Chlamydia pneumoniae* en la arteria temporal de pacientes con ACG.[20]

Otras teorías identifican como antígenos potenciales a elementos de la pared arterial, como la elastina o los miocitos de la capa muscular. La fragmentación de la lámina elástica interna, junto a la dificultad de digestión enzimática de la elastina y el agrupamiento de células gigantes alrededor de esta lámina en el seno de una inflamación granulomatosa, plantea la hipótesis de un antígeno ligado a la elastina o a péptidos derivados de su degradación.[21]

Su predominio en poblaciones de raza blanca y la tendencia a presentarse con más frecuencia en individuos de la misma familia indican una predisposición genética. Weyand describió una asociación con alelos HLA-DRB1*04 en la ACG y en la PMR aislada en la población de Minnesota (EUA).[22,23] Además, sugirió que la susceptibilidad a estas dos enfermedades se debía a una secuencia común de aminoácidos en la segunda región hipervariable de la cadena DRbeta1. Sin embargo, estudios ulteriores en otras poblaciones han mostrado diferencias inmunogenéticas entre la ACG y la PMR aislada.[24]

Estos estudios no han confirmado la teoría postulada por Weyand, además de establecer diferencias inmunogenéticas entre las distintas poblaciones estudiadas, sobre todo en relación con la PMR, donde se encuentra una asociación variable con distintos alelos HLA-DRB1, tales como HLA-DRB1*13/14 o HLA-DRB1*01, mientras que con la ACG existe un mayor consenso en las diferentes investigaciones en relacionarla con alelos HLA-DRB1*04, en particular con HLA-DRB1*0401.[24]

También se ha investigado la asociación de la ACG con polimorfismos del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα). Pacientes con ACG sin PMR se asocian a más a diferentes alelos del TNF que aquéllos con ACG asociada a PMR.[25]

De lo anteriormente discutido se deduce que es posible que factores ambientales, probablemente en relación con agentes infecciosos en poblaciones predispuestas genéticamente, desempeñen un papel fundamental para modular la frecuencia y manifestaciones clínicas de la enfermedad.[1,24]

La ACG es más común en países escandinavos[15,26,27] y en el norte de EUA, donde la población es básicamente de origen nórdico.[8,18] La incidencia de esta enfermedad es menor en el sur de Europa. En Lugo (España), durante el periodo de 1981 a 1998, la tasa de incidencia media anual fue de 10.2/100 000 para una población igual o mayor a 50 años.[28] Una tasa de incidencia similar se describió en Jerusalén (Israel).[9] La incidencia es menor en el sur de Francia[29] y Reggio Emilia (Italia).[30] En población de raza negra la incidencia es sensiblemente inferior.[31] En el cuadro 11-1 se describen los datos más recientes sobre las diferentes tasas de incidencia de ACG en distintas poblaciones.[18,28,32-34]

Un estudio reciente describe que el espectro clínico de la enfermedad es similar en poblaciones europeas con distinta susceptibilidad genética a la enfermedad.[35]

En Lugo no se encontró asociación entre la incidencia de ACG y la altitud.[36] Tampoco observamos diferencias significativas en cuanto a la expresión clínica de la arteritis temporal con relación a la edad, sexo, y lugar de residencia, rural-urbano.[37]

Patogenia

Weyand y Goronzy[38] propusieron un modelo de patogenia de la ACG en el cual el antígeno sería reconocido en

Cuadro 11-1. Incidencia de arteritis de células gigantes

Localización	Años de estudio	Incidencia/ millón*
Göteborg, Suecia[32]★	1976-1995	222
Aust Agder, Noruega[33]§	1987-1994	290
Vest Agder County, Noruega[34]★	1992-1996	291
Olmsted County, Mn, EUA[18]‡ (descendientes de escandinavos)	1980-1985	241
Lugo, España[28]★	1981-1998	102

* Para una población de edad igual o superior a 50 años.
★ ACG diagnosticadas mediante biopsia de arteria temporal.
§ ACG diagnosticadas mediante una biopsia arteria temporal positiva o por criterios clínicos.
‡ Basados en los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología del año 1990.

la adventicia de las arterias por linfocitos T y penetraría en la pared de las mismas a través de los *vasa vasorum*. La producción de interferón γ (IFNγ) por las células T CD4 de la adventicia sería una condición necesaria para el desarrollo de la vasculitis.

Es característico de esta vasculitis que en el ámbito de la arteria temporal los linfocitos T CD4 sufren una diferenciación funcional T-*helper* tipo 1. Esto lleva consigo la producción de IFNγ en la arteria temporal. Por el contrario, la producción de citocinas típicas de diferenciación funcional T-*helper* tipo 2, como la interleucina 4 (IL-4) está muy disminuida a nivel arterial.[39] La respuesta vascular mediada por citocinas proinflamatorias daría lugar a la expresión endotelial de moléculas de adhesión y quimiocinas, las cuales favorecerían el reclutamiento de nuevos leucocitos al lugar de inflamación. Además, conduciría a la oclusión vascular mediante la hiperplasia de la íntima, la fibrosis y fenómenos protrombóticos, lo cual daría lugar a complicaciones isquémicas. En último lugar condicionaría fenómenos de reparación y de compensación del daño e isquemia tisular mediante procesos como la neoangiogénesis.[40-42] Un artículo publicado recientemente destaca que una elevada producción de IL-6 se asocia a una incidencia más baja de complicaciones isquémicas en pacientes con ACG. Este hallazgo enfatiza la actividad angiogénica de la IL-6 como mecanismo compensador frente al desarrollo de fenómenos isquémicos en la ACG.[43]

Anatomía patológica

La biopsia de la arteria temporal es la prueba que permite la confirmación histopatológica de la enfermedad, si bien existe una amplia variabilidad entre series en el porcentaje de biopsias arteriales normales en pacientes con datos clínicos y analíticos característicos de la enfermedad.[44] Desde el punto de vista histológico, la ACG se caracteriza por la existencia de una rotura de la lámina elástica interna de la pared vascular. Junto a esta rotura existe un infiltrado inflamatorio crónico que, en por lo menos la mitad de los casos, presenta células gigantes multinucleadas.[45] En la figura 11-1 se presenta el estudio histológico de una arteria temporal de un paciente diagnosticado de ACG. Los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos sugieren la presencia de una reacción inmune celular. El infiltrado inflamatorio está compuesto mayoritariamente por células T y macrófagos. De 70 a 90% de las células T son linfocitos CD4+. La lesión inflamatoria se distribuye típicamente de forma segmentaria y puede constituir infiltrados difusos o formar granulomas, pudiendo alternar focos inflamatorios con otros libres de la enfermedad.[45]

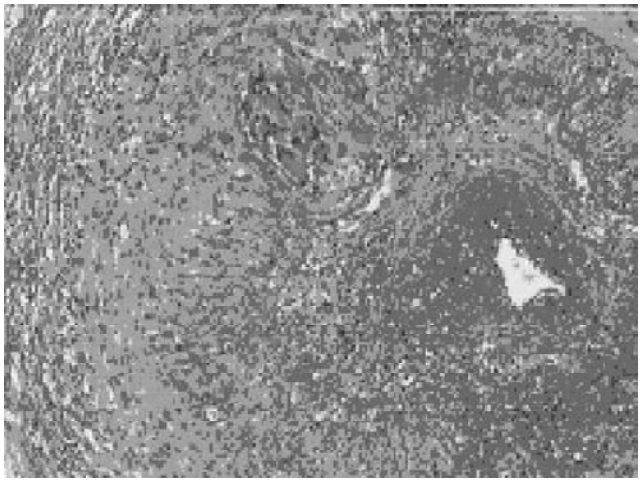


Figura 11-1. Biopsia de la arteria temporal de un paciente con arteritis de células gigantes. Rotura de la lámina elástica interna con infiltrado inflamatorio, presencia de células gigantes multinucleadas e hiperplasia de la íntima.

Manifestaciones clínicas

En el cuadro 11-2 se enumeran las manifestaciones clínicas de la ACG en el área de Lugo durante el periodo de 1981 a 2001.[46]

Los pacientes con ACG pueden presentar síntomas constitucionales de astenia, anorexia y pérdida de peso. La cefalea es el síntoma más común. Es generalmente bitemporal o parietotemporal, de carácter continuo o pulsátil. En la mitad de los casos de ACG se encuentra una PMR asociada.[1,2,47-50] Otros datos comunes son la hipersensibilidad al tacto del cuero cabelludo y la claudicación mandibular. Las arterias temporales con frecuencia se encuentran engrosadas, tortuosas y dolorosas a la palpación (figura 11-2).

Otros síntomas menos frecuentes son disfagia, artralgias y más raramente artritis. La existencia de fiebre comporta un cuadro clínico con menor isquemia.[51]

En experiencia de los autores, el dolor de la carótida a la palpación se asocia con mayor riesgo de fenómenos isquémicos.[52] Más raramente se han descrito casos de necrosis de la lengua debido a oclusión de la arteria lingual,[53] y en un pequeño porcentaje de casos se ha observado claudicación e isquemia en las extremidades debido a oclusión de las arterias periféricas de los miembros.[54]

A pesar del gran número de síntomas posibles, se debe destacar que el pronóstico de la ACG viene dado por la clínica visual y neurológica, como más adelante se especificará. La incidencia de ceguera varía de unas

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 11-2. Manifestaciones clínicas más frecuentes de la arteritis de células gigantes en Lugo, en el periodo comprendido entre 1981 y 2001[46]

Manifestación clínica	n (%)
Género (hombres/mujeres)	97/113
Proporción de hombres	46.2
Lugar de residencia	
Rural	132 (63)
Urbano	78 (37)
Edad en el momento del diagnóstico (años)	74.6
Retraso en el diagnóstico (semanas)	10.4
Cefalea	183 (87)
Hipersensibilidad en cuero cabelludo	72 (34)
Arteria temporal anormal al examen físico (*)	158 (75)
Síntomas constitucionales	135 (64)
Polimialgia reumática	87 (41)
Claudicación mandibular	86 (41)
Disfagia	11 (5)
Fiebre (temperatura de 38 °C o mayor)	21 (10)
Clínica visual	49 (23)
Ceguera	27 (13)
Accidente cerebrovascular	4 (2)
Isquemia de extremidades	6 (3)
Velocidad de sedimentación globular (mm/1ª h)	93
Hemoglobina	11.8
Plaquetas (nº/mm^3)	409 000
Fosfatasa alcalina elevada	56 (27)

series a otras, oscilando por lo general entre 5 y 15% de los casos.[47-49,55-59] Esta ceguera puede ser unilateral o bilateral, generalmente debida a neuritis óptica isquémica anterior, precedida en alrededor de la mitad de los casos por episodios de pérdida de visión transitoria durante unos segundos o pocos minutos.[57-59] La resonancia magnética nuclear (RMN) puede servir de ayuda en la diferenciación de las diferentes causas de neuritis óptica. En la arteritis de células gigantes, la RMN muestra hiperseñal a nivel del nervio óptico que se normaliza tras el tratamiento, por lo que dicha técnica puede ser de ayuda en el diagnóstico y pronóstico de esta entidad.[60] Es más raro encontrar diplopía por afección de la musculatura ocular extrínseca, que no suele conllevar un pronóstico tan grave en cuanto al riesgo de desarrollar una ceguera irreversible.[58,59]

Figura 11-2. Arteria temporal engrosada en un paciente con arteritis de células gigantes.

La afección neurológica más típica viene dada por la presencia de accidentes cerebrovasculares.[56,58,59] Al contrario que en la población normal, la frecuencia de ictus en el territorio vertebrobasilar al tiempo de diagnostico de la ACG (5 a 7%) es mayor o igual a la observada en el territorio carotídeo.[56,58,61] Algunos autores opinan que la presencia de este evento vascular durante el periodo de tiempo que se extiende desde el momento del diagnóstico hasta seis semanas después del inicio del tratamiento es la causa más común de muerte precoz en la ACG.[62] Más raramente se presentan casos de demencia multiinfarto.[63]

En un estudio prospectivo se demostró en pacientes con ACG una alta frecuencia de disfunción audiovestibular que revertía con el tratamiento.[64]

Finalmente, también pueden existir casos de arteritis temporal sin clínica vascular evidente, caso en el que el pronóstico es más benigno.[65]

Desde el punto de vista analítico, la velocidad de sedimentación globular (VSG), al igual que otros reactantes de fase aguda, está elevada de manera significativa en más de 95% los casos.[1,12,47,66,67] Sin embargo, se describen cada vez con mayor frecuencia formas atípicas de presentación en pacientes con ACG y VSG inferior a 50 mm/1ª hora.[68-71] Esto es en parte debido a la utilización de esteroides como forma de tratamiento sintomático antes del diagnóstico.[70] Por esto, una VSG baja no debe excluir la posibilidad de una ACG y, si la sospecha clínica es firme, se debería realizar una biopsia de la arteria temporal.

También se puede observar en 20% de los casos una ligera elevación de las pruebas de función hepática y, al igual que en la PMR, es frecuente encontrar anemia y trombocitosis.[72]

En el cuadro 11-3 se presentan las características clínicas más relevantes de la ACG en el área sanitaria de Lugo (España). Los datos obtenidos durante el periodo de tiempo comprendido entre 1986 y 1995 se comparan con los hallados en pacientes con ACG diagnosticados en Olmsted County (EUA) entre 1950 y 1985.[8]

Cuadro 11-3. Comparación de los hallazgos clínicos de la arteritis de células gigantes hallados en Lugo entre 1986 y 1995 (España) y los descritos en Olmsted County, Minnesota, EUA, de 1950 a 1985

	Lugo[12] (93 pacientes)	Olmsted County[8] (94 pacientes)
	%	%
Proporción de mujeres	44	83
Edad de comienzo superior a 50 años	100	100
Cefalea	85	77
Examen anormal de arterias temporales	66	53
VSG 50 mm/1ª hora	97	97*
Biopsia de arteria temporal anormal	100	94
Polimialgia reumática	40	34
Claudicación mandibular	40	51
Clínica visual	25	30
Ceguera permanente	15	13

* VSG 40 mm/1ª hora.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la ACG viene dado por la biopsia de la arteria temporal. Años atrás se consideró que la ecografía de la arteria temporal podía ser un signo específico de ACG que podría reemplazar a la realización de la biopsia de la arteria temporal para llegar a un diagnóstico de esta vasculitis en pacientes con manifestaciones típicas.[73] Sin embargo, Salvarani y col. han descrito que la evidencia ecográfica de un halo alrededor de las arterias temporales aumentaba sólo de forma muy discreta la probabilidad de encontrar una ACG con biopsia probada. La presencia de este halo ecográfico no mejora la precisión diagnóstica de un examen físico cuidadoso de las arterias temporales.[74] Por ello es fundamental el examen de las arterias temporales para la realización de una biopsia. Dicha biopsia debe realizarse siempre que exista algún dato, clínico o exploratorio, que haga sospechar una ACG. Es aconsejable una biopsia de al menos 3 cm del lado con mayor sintomatología o que en la exploración presente hallazgos anormales.[28,47] El tamaño de la biopsia se justifica porque la afección de la pared vascular en la ACG es segmentaria. Dicha arteria deberá ser procesada adecuadamente, realizándose cortes seriados que serán teñidos con tinción de hematoxilina-eosina y tinción para fibras elásticas de van Gieson.

Si la sospecha de ACG es fundada y la biopsia de la arteria temporal es normal, se debe considerar la realización de una biopsia de la arteria temporal contralateral. En experiencia de los autores, la realización de una segunda biopsia aumentó en 10% la incidencia de ACG con biopsia probada.[47] Sin embargo, la negatividad de una segunda biopsia contralateral de arteria temporal no excluye definitivamente el diagnóstico de ACG.

Los criterios del *American College of Rheumatology* de 1990 para ACG, que en realidad son criterios de clasificación, pero no de diagnóstico, permiten considerar la posibilidad de esta vasculitis en casos con biopsia negativa (cuadro 11-4). Sin embargo, estos criterios pueden inducir en algunos casos a diagnosticar erróneamente de ACG a pacientes de edad avanzada con VSG elevada debida a otras etiologías no vasculíticas, como cáncer o infecciones.[75]

Pronóstico

El pronóstico de la ACG viene dado por las complicaciones vasculares. A corto plazo durante el curso de la enfermedad, la afección de arterias que suministran el aporte sanguíneo a las estructuras oculares desencadena en muchos casos una pérdida permanente de visión debido a la alteración en el flujo sanguíneo al nervio óptico o a la retina. Las lesiones por vasculitis que ocurren en las arterias ciliares posteriores, que son ramas de la arteria oftálmica, o bien en la arteria oftálmica propiamente dicha, producen un infarto de la cabeza del nervio óptico (neuropatía isquémica óptica anterior) y una atrofia del disco óptico. Si el proceso arterítico afecta a la arteria central de la retina se produce un daño retiniano severo (infarto retiniano). En experiencia de los autores y de otros más, la presencia de episodios previos de pérdida de visión transitoria constituye el factor predisponente más importante para el desarrollo de pérdida definitiva de visión.[58,59,76] Otro factor a tener en cuenta y que influye en el desarrollo de pérdida permanente de

Cuadro 11-4. Criterios del *American College of Rheumatology* de 1990 para la clasificación de la arteritis de células gigantes[75]

Edad mayor o igual a 50 años
VSG mayor o igual a 50 mm/1ª hora
Cefalea de reciente comienzo o distinta de la habitual
Arteria temporal anormal a la exploración
Biopsia positiva

Para el diagnóstico se necesitan al menos tres de los cinco criterios (sensibilidad y especificidad mayores de 90%).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

visión es la rapidez con la cual se instaura la terapia esteroide una vez que ocurre la pérdida de visión. En una serie de más de 250 pacientes diagnosticados de ACG con biopsia positiva, se encontró una baja recuperación de la visión si la terapia esteroide no se instauraba en un periodo de tiempo inferior a 24 horas desde el desencadenamiento de la pérdida de visión.[58] Sin embargo, en pacientes con ACG que habían sido tratados con dosis de prednisona de al menos 40 mg/día durante más de 48 horas, el riesgo posterior de desarrollar ceguera era muy bajo.[58] Por lo tanto, la terapia esteroide a dosis adecuadas podría prevenir el desarrollo de complicaciones visuales isquémicas irreversibles.

Otra complicación de la ACG que condiciona un aumento de la mortalidad es el desarrollo de accidentes cerebrovasculares. En estos pacientes se ha observado que el desarrollo de infartos cerebrales, especialmente en el territorio vertebrobasilar, en las primeras semanas después del diagnóstico de ACG, aumenta el riesgo de mortalidad precoz derivada de esta vasculitis.[58,62]

Se ha evidenciado que pacientes con una reacción inflamatoria severa presentan una mayor respuesta vascular de neoangiogénesis.[42] Dichos pacientes tienen menores fenómenos isquémicos irreversibles que el resto de pacientes con ACG que manifiestan una respuesta inflamatoria leve o moderada. Por lo tanto, la inducción de angiogénesis mediada por la inflamación podría jugar un papel compensador y protector contra el desarrollo de fenómenos isquémicos irreversibles.[42]

En el noroeste de España, los pacientes con ACG y una respuesta inflamatoria severa y prolongada, manifestada por la presencia de anemia, tienen un menor riesgo de desarrollar fenómenos isquémicos irreversibles.[59] Por lo tanto, la presencia de una hemoglobina baja en un paciente con ACG podría ser un factor predictivo negativo para el desarrollo de ceguera. Por el contrario, pacientes que presentan moléculas HLA-DRB1*04 mostraron un mayor riesgo de desarrollar complicaciones isquémicas visuales.[59]

A largo plazo, la rotura de aneurismas aórticos torácicos en pacientes que estaban en remisión clínica de esta vasculitis ha sido la causa de muerte en algunos casos.[77,78] La incidencia de aneurismas de aorta en Lugo (18.9 por 1 000 personas/año) es similar a la descrita en Olmsted County, Minnesota, EUA (18.7 por 1 000 personas/año).[79] Una marcada respuesta inflamatoria al tiempo del diagnóstico de la ACG junto con la presencia de hipertensión arterial fueron predictores del desarrollo posterior de aneurismas en Lugo.[79] Sin embargo, a pesar de las complicaciones descritas anteriormente y del riesgo de fractura osteoporótica de cadera, en la mayoría de las series la supervivencia de pacientes con ACG a largo plazo no resulta muy diferente de la observada en la población de su misma edad y sexo.[80-82]

Tratamiento de la ACG

La ACG generalmente responde favorablemente a los esteroides. El uso de estos fármacos ha disminuido la frecuencia de ceguera irreversible.[83] El factor más importante para predecir el pronóstico visual viene dado por el tiempo que transcurre antes del inicio de la terapia esteroide. Pocos pacientes tratados al menos de 24 a 48 horas desarrollan pérdida de visión. Con este tratamiento el riesgo de desarrollar ceguera es inferior a 1%.[58] El tratamiento clásico consiste en una dosis inicial de 40 a 60 mg/día de prednisona.[47,50,58,59] En aquellos individuos que presentan clínica visual, y ante el riesgo de afección del ojo contralateral, se recomienda iniciar tratamiento de forma inmediata con bolos de metilprednisolona (se diluye 1 g de metilprednisolona en 500 cc de suero glucosado a 5%, a pasar entre 30 y 60 minutos) repetidos durante tres días consecutivos. La eficacia de este proceder no ha demostrado ser superior a la utilización de altas dosis de prednisona por vía oral.[58] A continuación se utilizaría una pauta oral con prednisona a razón de 60 mg/día. Posteriormente, una vez que el paciente esté clínicamente asintomático y se hayan normalizado los parámetros analíticos, dos a tres semanas después del inicio del tratamiento, se intentará reducir la dosis de prednisona a razón de 10 mg cada dos semanas, en aquéllos que se haya comenzado en 60 mg/día, hasta llegar a 40 mg/día. Después se reducirá la pauta 5 mg cada dos semanas hasta llegar a 25 mg/día. Luego 2.5 mg cada dos semanas hasta llegar a 10 mg/día. Más tarde, generalmente la reducción es de aproximadamente 1 mg cada dos a tres semanas.

Cuando la administración de esteroides representa un problema para el paciente se puede considerar el uso de inmunosupresores.[84] La azatioprina no ha resultado ser eficaz, y en algunos casos ha sido causa de ictericia colestásica en pacientes con ACG.[85] Algunos autores han obtenido buenos resultados con el empleo de antipalúdicos, como la cloroquina.[86]

El metotrexate (MTX) ha sido considerado como una posible alternativa terapéutica para ahorrar corticoides. Sin embargo, en lo referente a esta medicación, dos estudios recientes han mostrado resultados contradictorios. Jover y col. observaron una reducción significativa en la tasa de recaídas y en la dosis media acumulada de corticoides en pacientes en tratamiento con MTX frente a los controles sin esta medicación.[84] Sin embargo, en otro estudio el uso de MTX no demostró ser de utilidad

para reducir el número de recaídas ni la dosis acumulada de esteroides.[87]

Casos anecdóticos han destacado la utilidad del uso de anticuerpo monoclonal anti-TNF-α en pacientes con ACG de larga evolución que requerían altas dosis de prednisolona después de 42 meses de terapia.[88] Finalmente, se ha sugerido que el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico podría tener un efecto beneficioso para reducir el riesgo de complicaciones vasculares en estos pacientes. Weyand y col. describieron una acción complementaria del ácido acetilsalicílico y los esteroides para suprimir citocinas proinflamatorias en las lesiones vasculares de ACG.[89] En un estudio retrospectivo, Nesher y col. observaron que aquellos pacientes que estaban con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg/día) antes de desarrollar la ACG sufrieron menor incidencia de eventos cerebrovasculares y de complicaciones isquémicas visuales irreversibles.[90]

POLIMIALGIA REUMÁTICA

Incidencia y etiología

La etiología de la PMR es desconocida; generalmente afecta a personas mayores de 50 años, sobre todo mujeres, y se caracteriza por dolor y rigidez en la cintura escapular, región cervical y cintura pelviana.[91]

Distintos alelos HLA-DRB1 explican una mayor incidencia en sujetos de raza blanca y la aparición en miembros diversos de una misma familia.[24] Algunos autores han considerado que la presencia de una sinovitis y, sobre todo, una bursitis, confirmada mediante estudios de resonancia magnética nuclear, puede justificar en parte el cuadro clínico.[92] La bursitis afectaría a las regiones subdeltoidea y subacromial, mientras que la sinovitis subclínica implicaría a las estructuras articulares proximales y periarticulares. Al igual que la ACG, su incidencia es mayor en nativos de países escandinavos o en sus descendientes.[15,93-95] Se ha observado menor incidencia en el sur de Europa.[30,96] En el cuadro 11-5 se describen las tasas de incidencia descritas en diferentes estudios.

Anatomía patológica

En la PMR, el estudio anatomopatológico es inespecífico y no aporta información relevante para el diagnóstico ni para la toma de decisiones terapéuticas.

Cuadro 11-5. Incidencia de polimialgia reumática en diferentes poblaciones

Localización	Años de estudio	Incidencia media anual por millón en población de edad ≥ 50 años
Ribe County, Dinamarca[93]	1982-1985	683
Olmsted County, Mn, EUA[94]	1970-1991	525
Göteborg, Suecia[95]	1985-1987	500
Dinamarca (diferentes áreas)[15]	1982-1984	413
Reggio Emilia, Italia[30]	1980-1988	127
Lugo, España (total)[96]	1987-1996	187
Lugo, España (aislada)*[96]	1987-1996	135*

* Incluyendo solamente pacientes con polimialgia reumática aislada.

En algunos pacientes con alteraciones en la resonancia magnética se han hecho estudios anatomopatológicos mediante la realización de biopsias sinoviales, siendo los hallazgos de las biopsias poco relevantes y caracterizados principalmente por el predominio de macrófagos y células T infiltrando la vaina sinovial. La mayoría de las células T se tipificaron como CD4+.[92]

Manifestaciones clínicas

La PMR afecta habitualmente a individuos de edad superior a los 50 años, con una edad media de alrededor de 70 años, y se caracteriza por dolores en cintura escapular, región cervical y cintura pélvica.[96-98] El cuadro álgico es más llamativo en la cintura escapular y el dolor es de carácter inflamatorio. Por ello, el enfermo refiere dolor nocturno, rigidez matinal de varias horas y notable dificultad para asearse, peinarse, vestirse o realizar cualquiera de sus actividades cotidianas, sobre todo por la mañana. Esta sintomatología y la impotencia funcional derivada mejoran parcialmente a lo largo del día.

En la exploración del paciente con PMR se observa dolor y limitación a la movilización de cintura escapular, región cervical y cintura pelviana. El hallazgo exploratorio más llamativo es el no poder elevar activamente los hombros. Ahora bien, si se inicia la abducción de hombros de forma pasiva, se puede comprobar que es prácticamente normal y que, por lo tanto, la limitación en la movilidad está condicionada por el dolor que produce el movimiento. Se puede encontrar también dolor a la palpación en masas musculares, fundamentalmente deltoides y/o biceps, pero, al igual que la sinovitis

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que afecta sobre todo a rodillas, está presente en menos de 20% de los casos.

Las alteraciones analíticas son bastante similares a las descritas en la ACG. Sin embargo, en conjunto y sobre la base del análisis de una serie amplia, se observó que pacientes con PMR aislada tenían un promedio de plaquetas más bajo y una cifra media de hemoglobina más alta que pacientes con ACG con biopsia probada que cursaban con una PMR asociada.[72] Es importante considerar que, aunque una VSG superior a 40 a 50 mm/1ª hora es considerada un criterio para el diagnóstico de PMR,[91] en algunas series se han descrito pacientes con una VSG más baja.[99,100] En concreto, en una serie de 201 pacientes diagnosticados de PMR por criterios clínicos, independientemente del valor de la VSG, se observó que 20.4% de los enfermos tenían una VSG inferior a 40 mm/1ª hora.[100] Ésta ocurre en general con pacientes más jóvenes, predominantemente varones que con menos frecuencia refieren fiebre y pérdida de peso y que presentan anemia con menos frecuencia. En general, constituyen un síndrome menos severo con buena respuesta a dosis bajas de esteroides.[100]

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Antes de establecer un diagnóstico de PMR se deben excluir otros procesos que pueden simularla.[101-103]

Para considerar el diagnóstico de PMR es indispensable que la duración de los síntomas sea superior a un mes, ya que si bien diferentes procesos víricos pueden simular una PMR en un anciano, la duración de éstos es en general inferior a un mes. En el cuadro 11-6 se describen los criterios clásicos para el diagnóstico de PMR que nos parecen más útiles, aunque no debemos dejar de mencionar la existencia de otros criterios.[91, 104-107]

Además de la asociación frecuente con ACG, diferentes enfermedades pueden cursar a veces con un cuadro polimiálgico, generalmente menos severo que en la PMR, o con manifestaciones atípicas, como la presencia de dolor más difuso o la ausencia de rigidez matutina. La artritis reumatoide de inicio en el anciano puede ofrecer grandes problemas de diagnóstico diferencial.[108,109] Algunos pacientes con clínica inicial de PMR han sido diagnosticados durante su seguimiento de artritis reumatoide seronegativa.[96,108]

Desde el punto de vista de la asociación con alelos HLA-DRB1, las diferencias entre la PMR y la artritis reumatoide seronegativa de comienzo tardío, en particular en aquellas formas de comienzo polimiálgicas,[108] muchas veces es difícil.[109]

Cuadro 11-6. Criterios de Chuang y col. para el diagnóstico de PMR[91]

Edad mayor o igual 50
VSG mayor o igual 40
Al menos un mes afectando a dos de las tres siguientes regiones: • Cervical (torso y región cervical) • Cintura escapular (hombros y aspectos proximales de brazos) • Cintura pélvica (caderas y regiones proximales de muslos)
Respuesta a dosis inferiores o iguales a 20 mg de prednisona en siete días o menos
Exclusión de otros procesos, por ejemplo infecciosos (endocarditis), tumorales (mieloma) y enfermedades metabólicas (hipotiroidismo)

Otros procesos reumatológicos, como el lupus eritematoso sistémico en el anciano, pueden comenzar con clínica polimiálgica. La polimiositis puede cursar también con clínica polimiálgica, en general no muy invalidante, en hasta 30% de los casos. Sin embargo, en esta última enfermedad existen hallazgos claramente distintos de los encontrados en la PMR, como la presencia de debilidad muscular proximal, la elevación de enzimas musculares en más de 95% de los pacientes, el patrón miopático electromiográfico y el infiltrado inflamatorio crónico en la mayoría de las biopsias musculares. Otros cuadros que pueden simular una PMR son las enfermedades infecciosas y las neoplasias, fundamentalmente el mieloma. Hace unos años destacó la importancia de considerar una amiloidosis en casos con síntomas sugestivos de PMR clásica o incluso en casos asociados a ACG.[110] Sin embargo, este hallazgo resulta excepcional en pacientes con ACG y biopsia probada.[111] En el cuadro 11-7 se describen los procesos que pueden ser considerados más comúnmente en el diagnóstico diferencial de la PMR.

Biopsia de la arteria temporal en la polimialgia reumática

Se considera que la biopsia de la arteria temporal debe ser realizada en pacientes con PMR cuando existe algún dato, clínico o exploratorio, que haga sospechar una ACG, o bien si existe algún impedimento que limite la administración de esteroides a dosis altas. En caso contrario, es aconsejable el tratamiento de la PMR como tal. Sólo se debe realizar la biopsia si la respuesta clínica no es adecuada.

Observaciones recientes indican que la frecuencia de hallazgos histopatológicos de ACG en biopsias de la ar-

Cuadro 11-7. Diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas polimiálgicos. Principales enfermedades que se pueden presentar como polimialgia[102,103]

Enfermedades
1. Enfermedades reumáticas
Artritis reumatoide de comienzo tardío
Espondilitis anquilosante de comienzo tardío
Lupus eritematoso sistémico de comienzo tardío
Polimiositis
Vasculitis: poliarteritis nodosa
Fibromialgia
2. Infecciones:
Síndromes posvíricos
Tuberculosis
Brucelosis
Endocarditis bacteriana
3. Amiloidosis
4. Hipotiroidismo
5. Enfermedades neoplásicas
Hematológicas
Mieloma múltiple
Linfoma
Leucemia
Mielodisplasia
Tumores sólidos
Carcinoma de células renales
Gástrico
Pancreático
Próstata
Colon
Útero
Ovario

teria temporal de pacientes con PMR aislada (pura) es menor de lo que se había descrito con anterioridad. Cantini describió que, durante el periodo 1996 a 2000, sólo 12 (16%) de 76 pacientes con PMR vistos en Prato, Italia, tenían evidencia histológica de ACG.[112] Sin embargo, sólo 1 (1.3%) de los 76 pacientes con PMR presentó una biopsia de arteria temporal positiva sin tener ningún dato clínico de ACG. En los restantes 11 pacientes se evidenciaron manifestaciones craneales de ACG al tiempo de la realización de la biopsia de la arteria temporal. Debido a ello, este autor no realiza biopsias de arteria temporal de forma rutinaria a pacientes con PMR aislada.

En el hospital de los autores se realizan biopsias de la arteria temporal a pacientes con PMR aislada sin ningún dato clínico de ACG si presentan síndrome constitucional (astenia, anorexia y pérdida de peso) o la VSG es mayor de 80 mm a la primera hora.[3,72,96] Siguiendo con este proceder, se realizaron biopsias de arteria temporal a 89 pacientes con PMR aislada sin ninguna manifestación clínica de ACG. Solamente ocho de ellos (9%) mostraron resultados histopatológicos positivos para ACG.[8]

En experiencia de los autores, el desarrollo potencial de manifestaciones craneales de ACG en pacientes diagnosticados inicialmente de PMR aislada ocurre generalmente dentro de los dos primeros años después del inicio de los síntomas de PMR. En Lugo solamente 2% de los pacientes diagnosticados de PMR aislada y que no mostraron datos clínicos de ACG durante los dos años siguientes al inicio de síntomas de PMR desarrollaron características clínicas de ACG.[3]

Pronóstico de la polimialgia reumática

Las recaídas de la PMR son frecuentes. En Lugo, la frecuencia de recaídas en pacientes con PMR fue de 23%,[96] similar a la descrita previamente en Olmsted County, Minnesota.[91] En general, la dosis de prednisona al momento de la recaída suele ser igual o inferior a 5 mg/día. No es infrecuente observar una recurrencia de la enfermedad una vez suprimido el tratamiento esteroide.[96]

Entre los factores que influyen en el desarrollo de recaídas de la PMR, se considera que la velocidad de reducción de la pauta de esteroides influye directamente en el desarrollo de las mismas.[96] En Lugo no se observaron diferencias en los valores de VSG al diagnóstico de PMR entre pacientes que desarrollaron una recaída frente al resto de PMR que lograron suprimir la pauta de esteroides sin complicaciones.[96]

Es posible que factores genéticos predispongan a una forma de enfermedad más severa o con un curso más crónico. Aunque estudios con un número menor de casos no lo han corroborado, en pacientes de Lugo se observó una mayor frecuencia de recaídas en pacientes con PMR que eran portadores de moléculas HLA-DRB1*04, en particular HLA-DRB1*0401.[24,96]

A pesar del desarrollo de posibles recaídas al reducir la pauta de esteroides, el pronóstico de la PMR es bueno. Estudios en diferentes poblaciones han confirmado que la supervivencia en pacientes con PMR no es menor de la esperada entre personas de su misma edad.[96,97]

Tratamiento de la PMR

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) controlan los síntomas en sólo 10 a 20% de los pacientes con

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PMR.[104] Los usados con más frecuencia son la indometacina, a dosis de 100 a 150 mg/día, o el diclofenaco, a dosis de 100 a 150 mg/día. No obstante, la respuesta a los AINEs es muchas veces parcial y, aunque efectivamente se puede observar una mejoría, ésta es a veces transitoria, necesitando en su lugar dosis bajas de esteroides mantenidas prolongadamente.[91,10,104,106] La respuesta al tratamiento con esteroides es espectacular y rápida, generalmente en menos de 72 horas.[91,96] La dosis inicial oscila entre 10 y 20 mg/día y se prolonga durante tres o cuatro semanas, para después reducirla lentamente hasta suprimirla definitivamente. Aunque estudios clásicos describen una duración de tratamiento con esteroides de 9 a 12 meses, en Lugo, en un estudio realizado sobre 62 pacientes con PMR aislada, la duración media del tratamiento con esteroides fue de 20 meses.[113]

Es frecuente que, al reducir la dosis de prednisona por debajo de 7.5 mg/día, se observe de nuevo la reaparición del cuadro sintomático inicial, o más frecuentemente que el paciente refiera mialgias o artralgias en cintura escapular y raras veces en cintura pélvica. En estos casos es aconsejable añadir un AINE para reducir esta sintomatología. No obstante, si en realidad existe una recaída de la PMR, se aconseja aumentar la dosis de prednisona hasta aquella con la cual el enfermo estaba previamente asintomático.[96]

Con relación a los parámetros de seguimiento de la PMR, se considera a la VSG como el dato analítico clásico que con la mejoría de la enfermedad deberá normalizarse y que, en caso de recaída, se elevará en mayor o menor medida, aunque no siempre.[99,104]

En casos donde suceden recaídas al bajar la dosis de prednisona se ha considerado el uso de MTX con objeto de poder suprimir definitivamente esta medicación. Sin embargo, hasta la fecha los estudios con este fármaco no han sido concluyentes.[114]

Salvarani y col. observaron que la administración de anti-TNF-α (infliximab) a razón de 3 mg/kg, prescrito de la forma habitual (semanas 0, 2 y 6) a cuatro pacientes con recaídas de PMR con imposibilidad para reducir la dosis de prednisona y que habían sufrido múltiples fracturas vertebrales debido al tratamiento con esta medicación, lograba una supresión de los esteroides en tres de ellos.[115]

REFERENCIAS

1. **González Gay MA, García Porrúa C:** Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:729-749.
2. **González Gay MA, García Porrúa C:** Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:292-308.
3. **González Gay MA:** Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:289-293.
4. **Healey LA, Wilske KR:** Manifestations of giant cell arteritis. *Med Clin North Am* 1977;61:261-270.
5. **Hunder GG, Ward LE *et al.*:** Giant-cell arteritis producing an aortic arch syndrome. *Ann Intern Med* 1967;66:578-582.
6. **Vuia O:** Giant angiitis with localization in the large arteries of the head (vertebral and internal carotid). *Eur Neurol* 1973; 10:197-204.
7. **Lie JT:** Disseminated visceral giant cell arteritis. Histopathologic description and differentiation from other granulomatous vasculitides. *Am J Clin Pathol* 1978;69:299-305.
8. **Machado EB, Michet CJ, Ballard DJ *et al.*:** Trends in incidence and clinical presentation of temporal arteritis in Olmsted County, Minnesota, 1950-1985. *Arthritis Rheum* 1988; 31:745-749.
9. **Sonnenblick M, Nesher G, Friedlander Y, Rubinow A:** Giant cell arteritis in Jerusalem: a 12-year epidemiological study. *Br J Rheumatol* 1994;33:938-941.
10. **Sonnenblick M, Nesher G, Kramer MR, Gottshlak S:** Increased frequency of temporal arteritis. *Hrefuah* 1986;110: 556-558.
11. **Nesher G, Rubinow A, Sonnenblick M:** Trends in the clinical presentation of temporal arteritis in Israel: reflection of increased physician awareness. *Clin Rheumatol* 1996;15: 483-485.
12. **González Gay MA, Blanco R, Sánchez Andrade A, Vázquez Caruncho M:** Giant cell arteritis in Lugo (Spain): a more frequent disease with less classic features. *J Rheumatol* 1997;24:2166-2170.
13. **Fessel WJ:** Polymyalgia rheumatica, temporal arteritis, and contact with birds. *Lancet* 1969;2:1249-1250.
14. **O'Brien JF, Regan W:** Are we losing focus on the internal elastic lamina in giant cell arteritis? *Arthritis Rheum* 1992; 35:794-798.
15. **Elling P, Olsson AT, Elling H:** Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Rheumatol* 1996; 23:112-119.
16. **Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TF *et al.*:** The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1255-1258.
17. **Duhaut P, Bosshard S, Calvet A *et al.*:** Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and viral hypotheses: a multicenter, prospective case-control study. Groupe de Recherche sur l'Arterité à Cellules Géantes. *J Rheumatol* 1999;26:361-369.
18. **Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM:** The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med* 1995;123: 192-194.

19. **Salvarani C, Farnetti E, Casali B *et al.:*** Detection of parvovirus B19 DNA by polymerase chain reaction in giant cell arteritis: a case-control study. *Arthritis Rheum* 2002;46: 3099-3101.
20. **Regan MJ, Wood BJ, Hsieh YH *et al.:*** Temporal arteritis and *Chlamydia pneumoniae*: failure to detect the organism by polymerase chain reaction in ninety cases and ninety controls. *Arthritis Rheum* 2002;46:1056-1060.
21. **Gillot JM, Masy E, Davril M *et al.:*** Elastase derived elastin peptides: putative autoimmune targets in giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1997;24:677-682.
22. **Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ:** The HLA-DRB1 locus as a genetic component in giant cell arteritis. *J Clin Invest* 1992;90:2355-2361.
23. **Weyand CM, Hunder NNH, Hicok KC *et al.:*** HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:514-520.
24. **González Gay MA, Amoli MM, García Porrúa C, Ollier WER:** Genetic markers of disease susceptibility and severity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:38-48.
25. **Mattey DL, Hajeer AH, Dababneh A *et al.:*** Association of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica with different tumor necrosis factor microsatellite polymorphisms. *Arthritis Rheum* 2000;43:1749-1755.
26. **Nordborg E, Bengtsson BA:** Epidemiology of biopsy-proven giant cell arteritis (GCA). *J Intern Med* 1990; 227:233-236.
27. **Baldursson O, Steinsson K, Bjornsson J *et al.:*** Giant cell arteritis in Iceland. An epidemiologic and histopathologic analysis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1007-1012.
28. **González Gay MA, García Porrúa C, Rivas MJ, Rodríguez Ledo P, Llorca J:** Epidemiology of biopsy proven giant cell arteritis in northwestern Spain: trend over an 18 year period. *Ann Rheum Dis* 2001;60:367-371.
29. **Barrier J, Pion P, Massari R, Peltier P, Rojouan J *et al.:*** Approche epidemiologique de la maladie de Horton dans le department de Loire-Atlantique: 110 cas en 10 ans (1970-1979). *Rev Med Interne* 1983;3:13-20.
30. **Salvarani C, Macchioni P *et al.:*** Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in Northern Italy. *Arthritis Rheum* 1991;34:351-356.
31. **Smith CA, Fidler WJ, Pinals RS:** The epidemiology of giant cell arteritis: report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. *Arthritis Rheum* 1983;26:1214-1219.
32. **Petursdottir V, Johansson H, Nordborg E, Nordborg C:** The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference top cyclic fluctuations. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1208-1212.
33. **Gran JT, Myklebust G:** The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, South Norway: a prospective study 1987-1994. *J Rheumatol* 1997;24:1739-1743.
34. **Haugeberg G, Paulsen PQ, Bie RB:** Temporal arteritis in Vest Agder County in Southern Norway: incidence and clinical findings. *J Rheumatol* 2000;27:2624-2627.
35. **González Gay MA, Boiardi L, García Porrúa C, Macchioni P, Amor Dorado JC *et al.:*** Geographical and genetic factors do not account for significant differences in the clinical spectrum of giant cell arteritis in Southern Europe. *J Rheumatol* 2004;31:520-523.
36. **Llorca J, Bringas Bollada M, Amor Dorado JC, García Porrúa C, González Gay MA:** Lack of association between altitude and incidence of giant cell arteritis in Northwest Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:270.
37. **González Gay MA, García Porrúa C, Amor Dorado JC, Llorca J:** Influence of age, sex, and place of residence on clinical expression of giant cell arteritis in Northwest Spain. *J Rheumatol* 2003;30:1548-1551.
38. **Weyand CM, Goronzy JJ:** Pathogenic principles in giant cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 2):SII28-32.
39. **Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ:** Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1994;121:484-491.
40. **Cid MC, Hernández Rodríguez J, Grau JM:** Vascular manifestations in giant-cell arteritis. En: Asherson R, Cervera R (eds.): *Vascular manifestations of systemic autoimmune disease.* Boca de Raton, CRC Press LLC, 2001:237-349.
41. **Cid MC, Cebrian M, Font C *et al.:*** Cell adhesion molecules in the development of inflammatory infiltrates in giant cell arteritis: inflammation-induced angiogenesis as the preferential site of leukocyte-endothelial cell interactions. *Arthritis Rheum* 2000;43:184-194.
42. **Cid MC, Hernández Rodríguez J, Esteban MJ *et al.:*** Tissue and serum angiogenic activity is associated with low prevalence of ischemic complications in patients with giant-cell arteritis. *Circulation* 2002;106:1664-1671.
43. **Hernández Rodríguez J, Segarra M *et al.:*** Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation* 2003;107: 2428-2434.
44. **González Gay MA, García Porrúa C, Llorca J, González Louzao C, Rodríguez Ledo P:** Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:249-256.
45. **Lie JT:** Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1074-1087.
46. **González Gay MA, García Porrúa C, Amor Dorado JC, Llorca J:** Influence of age, sex, and place of residence on clinical expression of giant cell arteritis in Northwest Spain. *J Rheumatol* 2003;30:1548-1551.
47. **González Gay MA, Alonso MD, Aguero JJ, Bal M, Fernández Camblor B *et al.:*** Temporal arteritis in a northwestern area of Spain: study of 57 biopsy proven patients. *J Rheumatol* 1992;19:277-280.
48. **Bengtsson BA, Malmvall BE:** The epidemiology of giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Incidences of different clinical presentations and eye complications. *Arthritis Rheum* 1981;24:899-904.
49. **Huston KA, Hunder GG, Lie JT, Kennedy RH, Elveback LR:** Temporal arteritis. A 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study. *Ann Intern Med* 1978;88:162-167.
50. **Hunder GG:** Giant cell (temporal) arteritis. *Clin Rheum Dis North Am* 1990;16:399-409.
51. **González Gay MA, García Porrúa C, Amor Dorado JC, Llorca J:** Fever in biopsy-proven giant cell arteritis: clinical implications in a defined population. *Arthritis Rheum* 2004 (en prensa).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

52. **González Gay MA, García Porrúa C:** Carotid tenderness: an ominous sign of giant cell arteritis? *Scand J Rheumatol* 1998;27:154-156.
53. **Nitsche A, Secundini R, Tarruela MC, Catalano H, Bonelli P *et al.*:** Necrosis de la lengua como forma de presentación de la arteritis de la temporal. *Rev Esp Reumatol* 1996;23: 335-336.
54. **Walz Leblanc BAE, Ameli FM, Keystone EC:** Giant cell arteritis presenting as limb claudication. Report and review of the literature. *J Rheumatol* 1991;1:470-472.
55. **Bengtsson BA:** Eye complications in giant cell arteritis. *Acta Med Scand* 1982;suppl 658:38-43.
56. **Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP:** Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988;38:352-359.
57. **Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, Kunselman AR, Hunder GG:** Visual prognosis in giant cell arteritis. *Ophthalmology* 1993;100:550-555.
58. **González Gay MA, Blanco R, Rodríguez Valverde V, Martínez Taboada V, Delgado Rodríguez M *et al.*:** Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis. Predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum* 1998;41:1497-1504.
59. **González Gay MA, García Porrúa C, Llorca J *et al.*:** Visual manifestations of giant cell arteritis: trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79: 283-292.
60. **García Porrúa C, Santamarina R, Armesto V, González Gay MA:** Magnetic resonance imaging in optic neuritis due to giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2005 (en prensa).
61. **Reich KA, Giansiracusa DF *et al.*:** Neurologic manifestations of giant cell arteritis. *Am J Med* 1990;89:67-72.
62. **Graham E, Holland A, Avery A, Rusell RWR:** Prognosis in giant-cell arteritis. *Br J Med* 1981;282:269-271.
63. **Caselly RJ:** Giant cell (temporal) arteritis. A treatable cause of multi-infarct dementia. *Neurology* 1990;40:753-755.
64. **Amor Dorado JC, Llorca J, García Porrúa C, Costa C, Pérez Fernández N *et al.*:** Audiovestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:13-26.
65. **González Gay MA, García Porrúa C, Amor Dorado JC, Llorca J:** Giant cell arteritis without clinically evident vascular involvement in a defined population. *Arthritis Rheum* 2004;51:274-277.
66. **Huston KA, Hunder GG, Lie JT, Kennedy RH, Elveback LR:** Temporal arteritis. A 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study. *Ann Intern Med* 1978;88:162-167.
67. **Bengtsson BA, Malmvall BE:** Giant cell arteritis. *Acta Med Scand* 1982;652:1-102.
68. **Wong RL, Korn JH:** Temporal arteritis without an elevated erythrocyte sedimentation rate. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1986;80:959-964.
69. **Jundt JW, Mock D:** Temporal arteritis with normal erythrocyte sedimentation rates presenting as occipital neuralgia. *Arthritis Rheum* 1991;34:217-219.
70. **Wise CM, Agudelo CA, Chmelewski WL, McKight KM:** Temporal arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: a review of five cases. *Artritis Rheum* 1991;34:1571-1574.
71. **Salvarani C, Hunder GG:** Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001;45:140-145.
72. **González Gay MA, García Porrúa C, Vázquez Caruncho M:** Polymyalgia rheumatica in biopsy proven giant cell arteritis does not constitute a different subset but differs from isolated polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 1998; 25:1750-1755.
73. **Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica Ihle EJ:** Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336-1342.
74. **Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A *et al.*:** Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Ann Intern Med* 2002;137:232-238.
75. **Hunder GG, Bloch DA, Michel BA *et al.*:** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-1128.
76. **Cid MC, Font C, Oristrell J *et al.*:** Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:26-32.
77. **Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG:** Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med* 1995;122:502-507.
78. **Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL:** Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:3522-3531.
79. **González Gay MA, García Porrúa C, Piñeiro A *et al.*:** Aortic aneurysm and dissection in biopsy-proven giant cell arteritis patients from Northwest Spain. A population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2004 (en prensa).
80. **Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG:** Long-term survival of patients with giant cell arteritis in the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification criteria cohort. *Am J Med* 1996;100:193-196.
81. **González Gay MA, Blanco R, Abraira V *et al.*:** Giant cell arteritis in Lugo, Spain, is associated with low long-term mortality. *J Rheumatol* 1997;24:2171-2176.
82. **Gran JT, Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK:** Survival in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a study of 398 cases and matched population controls. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1238-1242.
83. **Nordborg E, Nordborg C:** Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:413-421.
84. **Jover JA, Hernández García C, Morado IC, Vargas E, Banares A *et al.*:** Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134: 106-114.
85. **González Gay MA:** The quest for the ideal therapy in giant cell arteritis. *Rev Rheum (Engl)* 1995;62:539.
86. **Le Guennec P, Dromer C, Sixon L *et al.*:** Management of giant cell arteritis. Value of synthetic antimalarial agents. A retrospective study of thirty six patients. *Rev Rheum (Engl)* 1994;61:423-428.
87. **Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB *et al.*:** A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309-1318.

88. **Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Padula A, Olivieri I:** Treatment of long standing active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2933-2935.
89. **Weyand CM, Kaiser M, Yang H, Younge B, Goronzy JJ:** Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:457-466.
90. **Nesher G, Mates M, Barkun Y, Rubinow A *et al.:*** Low dose aspirin and prevention of stroke and visual loss in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl 182):402.
91. **Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Jurland LT:** Polymyalgia rheumatica. A 10 year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 1982;97:672-680.
92. **Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG:** Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347:261-271.
93. **Boesen P, Sorensen SF:** Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county: a prospective investigation, 1982-1985. *Arthritis Rheum* 1987; 30:294-299.
94. **Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG:** Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. *Arthritis Rheum* 1995;38:369-373.
95. **Schaufelberger C, Bengtsson BA, Andersson R:** Epidemiology and mortality in 220 patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1995;34:261-264.
96. **González Gay MA, García Porrúa C, Vázquez Caruncho M, Dababneh A, Hajeer A *et al.:*** The spectrum of polymyalgia rheumatica in Northwestern Spain: incidence and analysis of variables associated with relapse in a 10 year study. *J Rheumatol* 1999;26:1326-1332.
97. **Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE:** Trends in the incidence of polymyalgia rheumatica over a 30 year period in Olmsted County, Minnesota, USA. *J Rheumatol* 2002;29:1694-1697.
98. **Narváez J, Nolla Sole JM, Valverde García J, Roig Escofet D:** Sex differences in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2002;29:321-325.
99. **Ellis ME, Ralston S:** The ESR in the diagnosis and management of the polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis syndrome. *Ann Rheum Dis* 1983;42:168-170.
100. **González Gay MA, Rodríguez Valverde V, Blanco R *et al.:*** Polymyalgia rheumatica without significantly increased erythrocyte sedimentation rate: a more benign syndrome. *Arch Intern Med* 1997;157:317-320.
101. **Brooks RC, McGee SR:** Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1997;157:162-168.
102. **González Gay MA, García Porrúa C, Salvarani C, Hunder GG:** Diagnostic approach in a patient presenting with polymyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:276-278.
103. **González Gay MA, García Porrúa C, Salvarani C, Olivieri I, Hunder GG:** Polymyalgia manifestations in different conditions mimicking polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:755-759.
104. **Cohen MD, Ginsburg WW:** Polymyalgia rheumatica. *Clin Rheum Dis North Am* 1990;16:325-340.
105. **Bird HA, Esselinckx W, Dixon ASJ, Mowat AG. Wood PHN:** An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38:434-439.
106. **Jones JG, Hazleman BIL:** Prognosis and management of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1981;40:1-5.
107. **Healey LA:** Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 1984;13: 322-328.
108. **Healey LA:** Rheumatoid arthritis in the elderly. *Clin Rheum Dis* 1986;12:173-179.
109. **González Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A *et al.:*** Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA association. *J Rheumatol* 2001;28:122-125.
110. **Salvarani C, Gabriel SE, Gertz MA, Bjornsson J, Li CY *et al.:*** Primary systemic amyloidosis presenting as giant cell arteritis and polymialgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1621-1626.
111. **González Gay MA, Blanco R, Cereijo MJ, Bal F, González Vela C:** Giant cell arteritis and amyloidosis: comment on the article by Salvarani *et al. Arthritis Rheum* 1996;39:1073.
112. **Cantini F, Niccoli L, Storri L *et al.:*** Are polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis the same disease? *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:294-301.
113. **Amoli MM, Shelley E, Mattey DL *et al.:*** Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in isolated polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2002;29:502-504.
114. **Ferraccioli GF, Di Poi E, Damato R:** Steroid sparing therapeutic approaches to polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis. State of the art and perspectives. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(4 Suppl 20):S58-60.
115. **Salvarani C, Cantini F, Niccoli L *et al.:*** Treatment of refractory polymyalgia rheumatica with infliximab: a pilot study. *J Rheumatol* 2003;30:760-763.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 12

Arteritis de Takayasu

Pedro A. Reyes, Ma. Elena Soto L.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu (AT), una enfermedad rara, es una vasculitis primaria y su etiopatogenia es poco conocida; su curso es abrupto al inicio, y después está dominado por manifestaciones crónico-degenerativas cardiovasculares, del sistema nervioso central y ojos, en evolución crónica, con mortalidad tardía asociada a morbilidad cardiovascular. Involucra grandes arterias elásticas en la circulación mayor y menor, y puede afectar arterias musculares en el corazón, en el cerebro y ocasionalmente en vasos menores.[1]

Tiene distribución mundial[2] y preferencia etnogeográfica y de género; son más afectadas las mujeres jóvenes de piel no blanca en el Extremo Oriente y, en gradiente decreciente, en Tailandia, Malasia, India y la cuenca del Mediterráneo. En Iberoamérica, México, Chile, Brasil y Colombia han informado series de casos. Los hay también en Sudáfrica y casos esporádicos en todo el mundo.

HISTORIA

Tal vez Magendie, en el siglo XVIII, observó la AT. Japoneses e irlandeses disputan la primera descripción en el primer tercio del siglo XIX. En 1856, Savory publicó en *Lancet* el primer caso concordante con criterios actuales.[3] Kussmaul encontró otro caso en 1872, pero es Mikito Takayasu quien, en el XII Congreso Japonés de Oftalmología, en 1905, describió una guirlanda peripapilar de comunicaciones arteriovenosas en el fondo de ojo de una joven,[4] confesó ignorancia y dos asistentes al Congreso, Katsumoto Onishi y Tsurekichi Kaglos-hima confirmaron la observación y apuntaron la ausencia de pulsos en jóvenes con ese hallazgo ocular. Casi 40 años después Kunio Ohta publicó una autopsia.[5] Identificó, además de lesiones en la aorta, compromiso pulmonar, pero la Segunda Guerra Mundial oscurece su contribución. Al fin del conflicto los médicos de las fuerzas de ocupación aprenden en Japón sobre la arteritis inespecífica que Shimizu y Sano llaman en 1948 "enfermedad sin pulsos" en la primera serie de casos conocida.[6,7] Caccamisse y Whitman, médicos militares, la introducen en Occidente y, con Okuda, la bautizan como arteritis de Takayasu,[8] epónimo afortunado que, desde 1954, sustituye a más de 25 sinónimos enlistados en la Clasificación Internacional de Enfermedades. Entre 1992 y 2000 Fujio Namano organiza reuniones internacionales que dieron gran cartel a la AT y foro a sus estudiosos.

EPIDEMIOLOGÍA

El Ministerio de Salud de Japón estima en 5 000 los casos identificados en ese país, que cuenta con 168 millones de habitantes. China, Corea, la India y México han informado series de casos con más de 100 pacientes, pero sólo en EUA y Japón hay datos incompletos sobre incidencia o colectados en áreas donde la enfermedad es rara.[9-10] Por ejemplo, en el condado de Olmstead, Minnesota, EUA, se ha informado de 1.2/1 000 000.[11]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", de México, la incidencia institucional estimada es de 7 casos en cada 1 000 admisiones; es obvio un sesgo de selección.

La AT se inicia en la infancia o la adolescencia temprana; se acepta como criterio de clasificación un inicio antes de los 40 años de edad.[12-14] Las mujeres dominan en proporción de 2:1 a 30:1, según la serie revisada. Hay agregación familiar y asociación, o al menos coincidencia, con enfermedades inflamatorias, entre las que destacan las reumáticas, reactivas posinfección e intestinales crónicas.[15-17]

ETIOPATOGENIA

La etiología de esta enfermedad es desconocida.

No hay, a pesar de la preferencia de género y la juventud de las enfermas, evidencia de participación hormonal; la fertilidad es normal y la morbilidad ginecoobstétrica es dada por las complicaciones cardiovasculares, insuficiencia aórtica e hipertensión arterial.[18]

Aunque hay informes de casos aislados con hallazgos que sugieren participación autoinmunitaria,[19-20] en los estudios sistemáticos no hay evidencia de aberración inmunitaria y, como regla, no existen autoanticuerpos no-órgano–específicos, como son los antinucleares; los factores reumatoides no tienen interés especial ni hay anticuerpos antifosfolípidos ni antiβ2 glicoproteína.[1,21]

También está por confirmarse la presencia de anticuerpos antiaorta, mencionados desde 1974 en cinco de siete enfermos estudiados;[22-23] en estudios posteriores no se corroboró el hallazgo en forma general.

Los anticuerpos antiendotelio mencionados en una serie alemana en 1996[24] fueron tomados en cuenta cuando una reciente serie con 66 casos encontró que estos anticuerpos y anticuerpos antianexina V, que regula la apoptosis en células endoteliales, aparecen en la mitad y en un tercio de los enfermos, respectivamente, de preferencia cuando hay actividad de la enfermedad.[25] Esa observación, única hasta ahora, debe confirmarse y definirse si tales hallazgos son resultado de la inflamación vascular o si tienen papel etiopatogénico.[26]

En la sangre periférica no se identifica un patrón celular característico de enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad.

No hay modelos animales de la AT, aunque algunas infecciones con herpesvirus murino γ68 mostraron semejanza superficial. En la AT sólo ha sido corroborada la relación con infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Hay evidencia de respuesta inmunitaria celular, con intradermorreacción a PPD en alta proporción (> 80%) de sujetos con AT,[27] sin que, por otra parte, exista enfermedad tuberculosa ni respuesta inmunitaria humoral a lipopolisacáridos ni antígenos proteicos de *M. tuberculosis.* Ocasionalmente (< 10%) hay AT en enfermos con tuberculosis, a menudo extrapulmonar, y en un caso aislado el tratamiento antifímico resolvió una AT.[28]

En autopsia se informan casos de AT con lesiones tuberculosas como hallazgo ocasional.[29-30]

Se ha demostrado que en el infiltrado en la pared arterial, en casos con AT, hay una respuesta celular, macrófagos y linfocitos T, células dendríticas y uso preferencial de una variante del receptor T de antígeno (Ag).[31] La presencia de células dendríticas y linfocitos T γδ supone una respuesta inmunitaria *in situ* contra Ag desconocido,[32-33] tal vez no proteico, y relacionado con un componente glicolipídico de micobacterias.

Hay asociación entre AT y el MHC, en especial con HLA clase I y alelos B;[34] los más consistentes aun entre grupos étnicos son B52 (B*5201) y B39 (B*3902). La secuenciación de éstos ha identificado que los aminoácidos en posición 63 (serina) y 67 (ácido glutámico) se encuentran en alta proporción en pacientes asiáticos y mexicanos.[35-39] Dado que esas posiciones son importantes en la formación de una de las "bolsas" involucradas en la unión al Ag en la molécula HLA, se sugiere un papel en la determinación de susceptibilidad a la AT y supone un polimorfismo, tal vez expresión de SNP en el gen de esos alelos. En relación a HLA clase II, no ha habido mayores consecuencias de su estudio.[40] El campo de la inmunogenética de la AT y el MHC es aún un área en exploración, pero el dominio de los antígenos clase I parece seguro, y están relacionados con respuesta celular. La patogenia está dominada por inflamación crónica con participación de mononucleares y linfocitos en las lesiones arteriales. Los macrófagos, células dendríticas, linfocitos CD4, CD8, NK, una proporción relativamente alta de células Tγ δ son hallazgo ya conocido. La presencia y el papel de citocinas circulantes y metaloproteasas aún no han sido definidos en forma consistente.[41]

CUADRO CLÍNICO

Parece razonable y congruente dividir las manifestaciones de la enfermedad en una forma inicial en infantil y adultos jóvenes.

Enfermedad infantil

Aunque es presumible que en niños ocurran casos tempranos sin anormalidades en pulsos periféricos (*pre-pulseless disease*) con datos de fiebre o febrícula, ataque al estado general, anorexia y mioartralgias, la información es escasa y el diagnóstico precisa de un alto índice de sospecha con la indicación de estudios que muestren compromiso arterial, antes sólo representados por medidas invasivas, como la panaortografía, y ahora con otras opciones, como la resonancia magnética, pero, hasta donde sabemos, no hay experiencia conocida en este grupo etario.

Las series publicadas, que suman pocas docenas de casos, hacen énfasis en hipertensión arterial, retinopatía hipertensiva, soplos, ausencia de algunos pulsos y datos de falla cardiaca, así como en manifestaciones neurológicas dominadas por cefalea y ocasionalmente convulsiones.[42-43] Una de esas series menciona artritis y lesiones cutáneas nodulares, lo que suele confundir el diagnóstico con el de fiebre reumática. En una serie africana se destaca una alta proporción de respuesta intradérmica a PPD (90%), lo que fue corroborado recientemente por los autores: 93% de sus pacientes tienen PPD+, y en general coinciden las series en que la velocidad de sedimentación globular acelerada es común, que hay evidencia gammagráfica de patología de inflamación arterial y lesiones angiográficas estenóticas características. No se ha observado respuesta a tratamiento antituberculoso, excepto en un caso aislado informado en EUA, ni hay evidencia de que los esteroides o la inmunosupresión modifiquen la evolución.

El diagnóstico diferencial en niños debe incluir la fiebre reumática, malformaciones congénitas, como coartación de la aorta, y el síndrome de Williams-Beuren.[44]

Jóvenes y adultos

Condiciones habituales de diagnóstico

En adultos, en su mayoría son mujeres, 95% de los casos se presentan en menores de 40 años. La ausencia de factores de riesgo para aterosclerosis y en anamnesis la exposición a tuberculosis (signo de Combe) es poco común. De la misma forma, la cicatriz de aplicación de BCG, que debe buscarse, tiene baja frecuencia. Un diagnóstico previo o concomitante de tuberculosis es hallazgo ocasional (< 10%).[45]

Acaso de 20 a 25% de los casos tienen manifestaciones sistémicas al momento de la consulta; los restantes son referidos por hipertensión arterial sistémica, falla cardiaca, manifestaciones neurológicas u oculares, que incluso pueden ser iniciales, pero lo común es que se detecten los casos sin manifestaciones generales al encontrar ausencia o diferencia de pulsos periféricos, sobre todo en brazos. Una observación aún no explicada es que el defecto en el pulso radiocubital izquierdo es el más común. Las manifestaciones clínicas consistentes, que ocurren en la mayoría de los casos, se encuentran en el examen físico: la diferencia en la tensión arterial en las extremidades, a menudo con incapacidad para su detección con medios auscultatorios o incluso digitales, y la notable disminución en la amplitud o ausencia de pulsos radiales, cubitales y humerales, con *thrill* y soplos en vasos cervicales y subclavias (cuadro 12-1).

También son comunes en el examen físico la hipertensión arterial sistémica, a menudo con retinopatía hipertensiva, y "circulación ruidosa": los soplos periféricos, abdominales, en flancos y subclaviculares.

Síntomas cardiovasculares como disnea, tos, dolor precordial, palpitaciones y en ocasiones un síndrome de insuficiencia cardiaca son comunes en el hospital en el que laboran los autores, que es centro de referencia cardiológico; eso supone un sesgo no despreciable.

También son muy comunes cefalea, mareos y síncope; esos síntomas se producen con frecuencia con cambios en la posición de la cabeza y extensión del cuello al mirar hacia arriba.

La claudicación en brazos y a veces al masticar ocurre en algunos casos. Algunos pacientes han tenido cua-

Cuadro 12-1. Manifestaciones clínicas en la arteritis de Takayasu

Consistentes (> 75%)
Diferencias en la tensión arterial
Pulsos ausentes o disminuidos
Comunes (> 25 < 75%)
Claudicación de extremidades
Hipertensión arterial
Sistema nervioso central (SNC)
Cardiovasculares (CV)
Oftálmicas (OF)
Ocasionales (> 25%)
Ataque al estado general
Amaurosis
Angiodinia
Fiebre
Eritema nodoso
Cataratas
Uveítis

CV: disnea, tos, dolor precordial, palpitaciones; SNC: cefalea, mareo, síncope, convulsiones; OF: visión borrosa.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dros de isquemia cerebral transitoria o de accidente vascular cerebral, y muchos se quejan de visión borrosa.[46]

La insuficiencia valvular aórtica es la valvulopatía más frecuente asociada a la AT; en la clínica se identifica en 20%.

Con el ecocardiograma esta cifra aumenta a más de 40%. Además, otras válvulas también se afectan, pero en menor proporción, sea con daño orgánico o con dilatación órgano-funcional, que en proporción menor pueden estar involucradas, sin repercusión clínica en la mayoría de los casos.

La insuficiencia aórtica rara vez requiere de tratamiento quirúrgico.

El ecocardiograma, por otra parte, confirma la importancia de la hipertensión arterial sistémica en la AT; la hipertrofia ventricular izquierda ocurre en poco más de 25% de los casos, y tal vez tiene papel importante en complicaciones cardiacas, incluyendo el infarto agudo del miocardio, resultado de distintos mecanismos como son arteritis coronaria, involucro del *ostium* en la aortitis o por aterosclerosis acelerada e hipertensión; es relativamente común y puede llegar a tener graves consecuencias.

Otro grupo de manifestaciones se presenta en una proporción menor de los casos; incluye angiodinia, dolor sobre un vaso, que, si es accesible, como las carótidas, se hace evidente en la exploración. En otros casos hay dolor dorsal o dorsolumbar, y sólo por exclusión se acepta como angiodinia.

Lesiones cutáneas nodulares que recuerdan al eritema nodoso se encuentran en 10 a 20% de los casos; son recurrentes y no dejan cicatriz.

A veces hay adenomegalia con nódulos linfáticos de 1 a 2 cm, blandos y móviles, en el cuello y supraclaviculares.

Muy rara vez hay cicatrices cervicales que sugieren una enfermedad fistulizante escrófula y alguna vez hay cifosis en un caso con antecedentes de mal de Pott.

Hay artralgias y mialgias, pero no artritis. Si la hay, debe buscarse otra causa, y sólo por exclusión se acepta esa manifestación como parte del cuadro.

Es muy raro, pero manifestaciones oculares tales como cataratas de rápida progresión y uveítis pueden ser expresiones tempranas de la enfermedad.

También es excepcional encontrar glomerulonefritis asociada a arteritis de Takayasu, pero es común que exista nefropatía secundaria a hipertensión arterial sistémica de larga evolución.[47]

No suele haber fiebre, pero si febrícula y ataque al estado general, con anorexia y pérdida moderada de peso. Ésos son los casos donde se considera enfermedad "activa."

DATOS DEL LABORATORIO CLÍNICO

Los más frecuentes se asocian a inflamación: cambios en la biometría hemática, sobre todo leucocitosis moderada, entre 10 000 y 15 000 células con neutrofilia; los autores no han encontrado monocitosis ni otras series anormales, trombocitosis entre 400 y 600 000 plaquetas/μL y anemia "de inflamación" con hemoglobina no menor de 10 g/dL. La eritrosedimentación acelerada, la hiperfibrinogenemia y la elevación de PCR son comunes. En casos aislados se producen hallazgos ocasionales de autoanticuerpos, tales como antinucleares, factores reumatoides, anticardiolipina, ANCA,[48-49] falso VDRL, accesibles en los laboratorios clínicos,[20-21] pero no hay un patrón reconocido; suelen ser factores de confusión más que de ayuda.[50]

Otros hallazgos dependen de la afección en órganos tales como riñones, corazón y pulmón; se enmarcan en síndromes específicos.[51]

CONTRIBUCIÓN DE LA IMAGENOLOGÍA

Desde la telerradiografía de tórax hay datos de interés: cardiomegalia, calcificaciones cardiacas, vasculares y signo de Roessler[52] son hallazgos que ocurren con frecuencia variable. No suele haber datos de enfermedad pulmonar tuberculosa, complejo de Gohn o enfermedad pleural más allá de los que se ven en la población general.

La panaortografía mediante punción femoral (Seldinger) es el estándar de oro en el diagnóstico desde 1972; permite la descripción topográfica y la clasificación de las lesiones.[53-56] En la actualidad se usa la clasificación propuesta por Numano (figura 12-1), pero tiene una seria limitación: para revisar la circulación pulmonar se requiere un cateterismo derecho, coronariografía si se investiga isquemia y si se desea explorar una región hay que hacer angiografías selectivas que aumentan la "carga" de medio de contraste.

Tal vez hay variación regional en la topografía de las lesiones; por ejemplo, en Japón hay predominio de lesiones I, IIa y IIb casi con la misma frecuencia de lesiones tipo V.

Ese patrón ocurre también en México, pero en la India se encuentran con frecuencia lesiones infradiafragmáticas tipo IV sin participación de la aorta ascendente y del arco y los vasos que de ahí emergen.

La tomografía axial computarizada (TAC), en especial la helicoidal y la sustracción digital, mejoran imá-

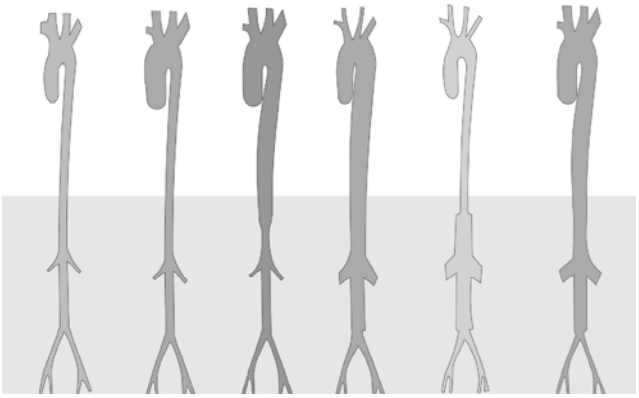


Figura 12-1. Clasificación angiográfica actual de la arteritis de Takayasu. A la panaortografía se suman hallazgos locales en la circulación pulmonar en coronarias u otras regiones.

genes y reducen la exposición a medio de contraste. Tienen un costo mayor. Son más útiles si hay probabilidad de intervención quirúrgica.

La resonancia magnética nuclear y la angiorresonancia han dado impulso al estudio de la arteritis de Takayasu, evitan medio de contraste, radiación y dan imágenes de excelente calidad (figura 12-2), pero no ha sido confirmada la pretendida ventaja de que se podría tener una medida confiable del grosor de la pared vascular en relación con actividad clínica o de laboratorio.[57]

Los medios de sonografía, ecocardiograma transtorácico y transesofágico, los estudios Doppler cervical y transcraneal y los estudios de emisión de fotones (PET) han sido usados en la valoración funcional de la circulación regional.

También se usa la gammagrafía renal, cerebral y cardiopulmonar; son necesarios estudios controlados que den información sobre el desempeño de estos medios de diagnóstico por imagen y que se logre disponer de otros estándares de diagnóstico menos riesgosos que la panaortografía y otras angiografías.[58,59]

PATOLOGÍA

La biopsia de grandes vasos no es accesible en general; se logra cuando hay intervenciones quirúrgicas, pero son casos aislados. Las biopsias de lesiones cutáneas no dan más información que la de paniculitis en casos de eritema nodoso.

Los casos de autopsia proveen imágenes impresionantes del daño arterial, con afección que parece iniciar en la adventicia e involucrar la media y la íntima en forma progresiva (figura 12-3); suele haber infiltrado mononuclear y en ocasiones granulomas poco diferen-

Figura 12-2. Resonancia magnética nuclear en un caso de arteritis de Takayasu. Nótense la estenosis e irregularidad de los vasos, la ausencia de subclavia izquierda y la rica circulación colateral.

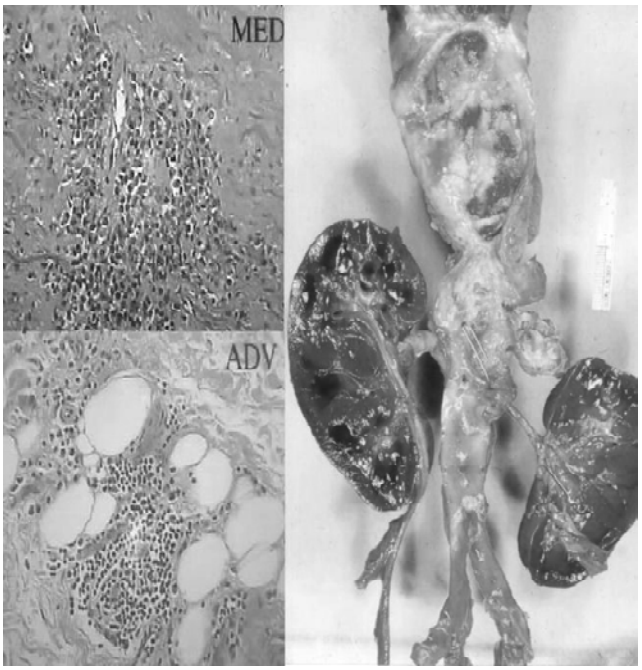


Figura 12-3. Muestra de autopsia. Macroscópico: es evidente el daño arterial, con paredes engrosadas, vasos ocluidos y deformidad. Microscópico: infiltrado de células mononucleares en la adventicia y la media.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ciados; a pesar de que se insiste en ellos en la literatura, ésa no es la experiencia de los autores. No hay datos patognomónicos, aunque sí bastante característicos para establecer el diagnóstico.[26,29,30]

La estenosis segmental domina el cuadro y ocurre en 90% de los casos, a veces con dilatación posestenótica. La trombosis no es hallazgo común, y la íntima arterial es respetada por largo tiempo; en casos crónicos hay aterosclerosis sobreimpuesta.

DIAGNÓSTICO DE ACTIVIDAD DE LA ARTERITIS DE TAKAYASU

Dado que la patología tiene una contribución marginal y los medios modernos de imagen aún no están suficientemente evaluados, la decisión sobre la actividad de la enfermedad es responsabilidad del clínico, que tiene pocas herramientas disponibles.

Un sistema de puntuación que incluye datos clínicos y de laboratorio, que según su consistencia tienen valores distintos y conceden puntos no sumatorios a datos clínicos y sumatorios menores a los exámenes de laboratorio, merece ser explorado en estudios clínicos diseñados para probar su eficacia.

Si hay 5 o más puntos se declara el caso activo (cuadro 12-2). Esto ocurre en 20 a 25% de los casos en experiencia de los autores, y con esa herramienta tan falible se indica manejo antiinflamatorio/inmunosupresor y se sigue la evolución. Es urgente disponer de mejores herramientas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el caso tipo: mujer joven sin factores de riesgo ateroscleroso, hay pocas condiciones que puedan confundir. Se señalan malformaciones congénitas, coartación aórtica la primera;[60] síndrome de aorta pequeña,[61] que suele afectar la bifurcación y las iliacas con déficit o ausencia de pulsos en miembros inferiores, la enfermedad de Ormond, o fibroelastosis retroperitoneal, y el aneurisma aórtico abdominal inflamatorio, así como algunas histiocitosis raras e infecciones limitadas a ciertas áreas geográficas, como la pitiosis, infección bacteriana por *Pythium insidiosum*, enfermedad profesional en el sudeste asiático.[62]

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Habrá que considerar el sindromático en presencia de complicaciones como falla cardiaca, el control de la hipertensión arterial, o incluso el de las complicaciones renales, oculares y neurológicas, que tiene gran importancia y debe ser oportuno y tan completo como sea posible.[63] En el caso promedio, sin datos de actividad, eso puede ser suficiente. Cuando hay datos de actividad se recomienda emplear glucocorticoides orales; iniciar con 1 mg/kg/día y reducir progresivamente.[64] Eso suele corregir la mayoría de las manifestaciones sistémicas. Se adiciona metotrexate semanal, 7.5 a 15 mg, con suplemento de folatos,[65] y se usa también pentoxifilina, 400 a 1 200 mg/día, por su efecto sobre macrófagos. Se ha propuesto recientemente el uso de mofetil micofenolato; la experiencia es escasa.[66]

Cuando hay una actividad importante, en casos graves los autores han usado ciclofosfamida en un esquema similar al que se aplica en nefritis lúpica, 750 mg/m^2 de superficie corporal cada 15 o 30 días.[63] Ninguno de esos esquemas ha tenido una prueba formal. La experiencia limitada hace suponer que ayudan al paciente, pero no se cuenta con estudios controlados. En la literatura hay informes, generalmente de casos aislados o de pequeñas series, que mencionan otros inmunosupresores o inmunomoduladores y tienen las mismas limitaciones.

Invasión mínima y cirugía

La cirugía ha tenido un desempeño indefinido. Hay casos en los que se logró colocar un hemoducto exitoso, pero en otros la falla fue inevitable, y representan un tercio de los procedimientos. Se dice que el material que se usa en el procedimiento es importante; el Gorotex® da mejores resultados, pero se trata de una opinión no sustentada en estudios controlados.[67,68] Tal vez el autotrasplante renal es la técnica quirúrgica que mayores éxitos tiene. La intervención para aumentar el flujo cerebral por puentes aortocarotídeos debe evaluarse con mucho cuidado, pues puede ocurrir un síndrome de hiperperfusión cerebral posoperatorio, que es de difícil control y a veces dura semanas o meses; su evolución no es predecible y puede ser fatal.

La cardiología intervencionista con invasión mínima despertó gran entusiasmo y llenó de esperanza. No ha cumplido las expectativas, pues la angioplastia con ba-

Cuadro 12-2. Arteritis de Takayasu. Actividad clínica

3 puntos	2 puntos	1 punto
Angiodinia	Nódulos subcutáneos	Fiebre, febrícula
Evento isquémico mayor	Ausencia de pulso previamente presente	Pérdida de peso
	Soplo nuevo	Artralgia/artritis
		Malestar general

Los puntos clínicos no son sumatorios.
Los puntos de laboratorio se suman y cada uno tiene valor de 0.5 puntos: anemia, leucocitosis, trombocitosis, proteína C reactiva, hiperfibrinogenemia, y éstos se suman a los encontrados en la clínica. La limitación es el diagnóstico previo de arteritis de Takayasu.
Se considera actividad de la enfermedad cuando tiene menos de 5 puntos, y esto permite los cambios en la terapéutica médica.

lón suele reestenosar con rapidez e incluso el uso de prótesis endovasculares *(stents)* ha corrido la misma suerte, además de que no suele haber *stents* de las dimensiones apropiadas para lesiones en grandes vasos.[69-75] La angioplastia con balón falla en 40% de los casos, y los *stents* hasta en 70%; sin embargo, en jóvenes podría ser diferente.[76] En suma, la AT es un reto terapéutico para internistas, reumatólogos e intervencionistas, cirujanos o angiólogos; aún no hay suficientes estudios que avalen una conducta terapéutica y, dada la rareza de la enfermedad, será necesario hacer estudios multicéntricos, que no se organizan con facilidad.

PRONÓSTICO

Resulta difícil hacerlo, pues no hay suficiente experiencia confiable, pero la impresión que domina entre los que han tenido ocasión de seguir estos casos es que en la fase inicial hay recurrencias por tres a cinco años, que ceden poco a poco y dejan lugar a una enfermedad de muy lenta progresión, que llega incluso a ser oligosintomática.

El enfermo se adapta y poco a poco el desarrollo de circulación colateral alivia en mayor o menor grado las manifestaciones de claudicación regional. Cabe enfatizar que el manejo debe ser cuidadoso y lo menos agresivo posible; por ejemplo, la catarata unilateral o bilateral cede poco a poco y la intervención quirúrgica no parece estar indicada.

Son necesarios estudios cuidadosos, pero los pocos accesibles[77,78] son congruentes con las ideas de cautela que se anotaron arriba.

En lo que toca a sobrevida, lo frecuente es que a cinco años alcance 80 a 95%, y la muerte tardía tiene un origen cardiovascular o infeccioso. En niños la mortalidad podría ser mayor, alrededor de 30%, y la sobrevida más corta.[11,63]

Agradecimientos

Al Dr. Jesús Vázquez, Jefe de Rayos X, por las imágenes proporcionadas.

REFERENCIAS

1. **Numano F:** Introductory remarks for this special issue on Takayasu arteritis. *Hearth Vessels* 1992;Suppl 7:3-5.
2. **Lande A, Bard R, Rossi P *et al.*:** Takayasu arteritis. A worldwide entity. New York, *J Med* 1976;76:1477-1482.
3. **Savory W:** On a case of a young woman in whom the main arteries of upper extremities and of the left side of the neck were completely obliterated. *Lancet* 1856:373.
4. **Takayasu M:** A case with peculiar lesions of the retinal central vessels. *Acta Soc Ophthal Jpn* 1908;12:554-555.
5. **Ohta K:** Ein seltener fall on beiders eitigem Carotis-Subclaviavershluss fehledem radialpuls. *Trans Soc Pathol Jpn* 1940;30:680-690.
6. **Numano F, Kobayashi Y:** Takayasu arteritis: beyond pulselessness. *Intern Med* 1999;38:226-232.
7. **Esclavissat M, Ginefra P, Espino-Vela J:** Enfermedad sin pulso. A propósito de 2 casos en mujeres jóvenes. *Arch Inst Cardiol Mex* 1957;27:645-690.
8. **Numano F:** Takayasu arteritis-five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996;54(Suppl):S1-10.
9. **Pariser KM:** Takayasu arteritis. *Curr Op Cardiol* 1994;9: 575-580.
10. **Dabague J, Reyes PA:** Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol* 1996;suppl 1:S87-S93.
11. **Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FG *et al.*:** Takayasu arteritis: a study of 32 North American patients. *Medicine* 1985;64:89-99.
12. **Ishikawa K:** Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu arteritis. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:964-972.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

13. **Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-1134.
14. **Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F:** Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996;54(suppl 1):S141-147.
15. **Saxe PA, Altmann RD:** Aortitis syndrome (Takayasu's arteritis) associated with systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1992;21:295-305.
16. **Hilario M, Teneri M, Prismich G, Leu C *et al.:*** Association of ankylosing spondylitis, Crohn's disease and Takayasu's arteritis in a child. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16: 92-94.
17. **Morita Y, Yamamura M, Suwaki K, Mirna A, Ishizu T *et al.:*** Takayasu arteritis associated with ulcerative colitis, genetic factors in this association. *Int Med* 1996;35:574-578.
18. **Wong VCW, Wang RIC, Tse TF:** Pregnancy and Takayasu's arteritis. *Am J Med* 1983;75:597-601.
19. **Nakao K, Ikeda M, Kimata S, Nitani H *et al.:*** Takayasu's arteritis. Clinical report of 84 cases and immunological studies of seven cases. *Circulation* 1967;35:1141-1155.
20. **Díaz-Jouanen E, Reyes PA, Frajman M, Llorente L, Sánchez Torres G:** Immunologic studies in patients with Takayasu's arteritis. II. Effects of serum on lymphocyte functions *in vitro. Clin Exp Rheumatol* 1984;2:31-35.
21. **Nava A, Senecal JL, Bañales JL, Raymond I, Reyes PA:** Absence of antiphospholipid/co-factor antibodies in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000;75:S99-S104.
22. **Eichhorn J, Sima D, Thiele B, Lindschau C, Turowski A *et al.:*** Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation* 1996;94:2396-2401.
23. **Baltazares M, Mendoza F, Dabague J, Reyes PA:** Antiaorta antibodies and Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1998;66 (Suppl 1):S183-S187.
24. **Prapotnik S, Rozman B, Blank M, Shonfield Y:** Pathogenic role of anti-endothelial antibodies in systemic vasculitis. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:660-664.
25. **Tripathy NK, Shina N, Nityanand S:** Anti-annexin V antibodies in Takayasu's arteritis prevalence and relationship with disease activity. *Clin Exp Immunol* 2003;134:360-364.
26. **Ueda H:** Chairman Committee on study of arteritis clinical and pathological studies of aortitis syndrome. *Jap Heart J* 1968 9:76-87.
27. **Lupi Herrera E, Sánchez Torres G, Castillo Puga U:** Reactividad cutánea al PPD y a los antígenos de micobacterias atípicas (*Kansasii avium* y *fortuitum*) en pacientes con arteritis inespecífica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1972;42:717-725.
28. **Pantell RH, Goodman WB:** Takayasu arteritis: the relationship with tuberculosis. *Pediatrics* 1981;67:184-188.
29. **Sánchez Torres G, Contreras R, Barroso Moguel R, Zajarías S, Dávila R:** Adenitis tuberculosa y arteritis de Takayasu. Aspectos clínicos y anatomopatológicos. *Arch Inst Cardiol* 1972;42:563-671.
30. **Sharma BK, Jian S, Radotra BD:** An autopsy study of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol* 1998:66(Suppl 1): S85-S90.
31. **Seko Y, Takahashi Y, Tada H *et al.:*** Restricted usage of T-cell receptor Vγ-Vδ genes and expression of costimulatory molecules in Takayasu's arteritis. 2000;75:S77-S85.
32. **Inder SJ, Bobrishev YV, Cherian SM, Wang AY, Lord RSA *et al.:*** Immunophenotypic analysis of the aortic wall in Takayasu's arteritis: involvement of lymphocytes, dendritic cell and granulocytes in immunoinflammatory reactions. *Cardiovasc Surg* 2000;8:141-148.
33. **Seko Y, Minota S, Kawasaki A, Shinkai Y, Maeda K, Yagita H *et al.:*** Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu arteritis. *J Clin Invest* 1994;93:750-758.
34. **Yoshida M, Kimura T, Katsuragi K, Numano F, Sasazuki T:** DNA typing of HLAB gene in Takayasu arteritis. *Tissue Antigens* 1993;42:87-90.
35. **Yajima M, Numano F, Park YB:** Comparative studies of patients with Takayasu arteritis in Japan, Korea and India-comparison of clinical manifestations, angiography and HLA-B antigen. *Jpn Circ J* 1994;58:9-14.
36. **Kimura T, Kitamura H, Date A, Numano F:** Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol* 1996;54(Suppl):S61-S70.
37. **Mehra NK, Jaini R, Balamurugan A, Kanga U, Prabhakaran D *et al.:*** Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *J Int Cardiol* 1998;Suppl 1:S127-S132.
38. **Vargas-Alarcón G, Zuñiga J, Gamboa R, Hernández-Pacheco G *et al.:*** DNA sequencing of HLA B alleles in Mexican patients with Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000;75 (Suppl):S117-S122.
39. **Vargas Alarcón G, Flores Domínguez C, Hernández Pacheco G, Zúñiga J, Gamboa R *et al.:*** Immunogenetics and clinical aspects of Takayasu's arteritis in a Mexican Mestizo population. Clin Exp Rheumatol 2001;19:439-443.
40. **Dong RP, Kimura A, Numano F *et al.:*** HLA-DP antigen and Takayasu arteritis. *Tissue Antigens* 1992;39:106-110.
41. **Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, Hiraoka H, Kashine S *et al.:*** Matrix metalloproteinases: a novel disease marker in Takayasu arteritis. *Circulation* 2003;108:1469-1473.
42. **Morales E, Pineda C, Martínez-Lavín M:** Takayasu arteritis in children. *J Rheumatol* 1991;7:1081-1084.
43. **Hahn D, Thomson PD, Kala U, Beale PG, Levin SE:** A review of Takayasu's arteritis in children in Gauteng, South Africa. *Pediatr Nephrol* 1998;12:668-675.
44. **Aravena TC, Castillo TS, Carrasco CJ, Mena GI, López CJ *et al.:*** Williams syndrome; clinical cytogenetic, neurophysiological and neuroanatomic features in 44 patients. *Rev Méd Chile* 2002;130:631-637.
45. **Martínez–Baños D, Dabague J, Reyes PA:** Arteritis de Takayasu en México. Una serie de 65 casos consecutivos. *Rev Mex Reum* 1999;14:121-127.
46. **Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcuschamer J, Mispireta J, Horwitz S *et al.:*** Takayasu's arteritis, clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977;93:94-104.
47. **Kerr GS:** Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:1041-1058.
48. **Vera O, Pérez Hernández T, Mejía G, Ariza R, Frati A:** Anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos (ANCA) en arteritis de Takayasu. *Rev Mex Reumatol* 1994;9:71 (Abst 72).
49. **García-Torres R, Noel LH, Reyes PA, Vera OL, Amigo MC *et al.:*** Absence of ANCA in Mexican patients with Takayasu arteritis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:55-57.
50. **Girona E, Amigo MC, Izaguirre R *et al.:*** Arteritis de Takayasu. IV. Ausencia de autoanticuerpos y anomalías de la coagulación/fibrinólisis. *Rev Invest Clin* 1993;45:241-246.
51. **Akazawa H, Ikeda U, Yamamoto K, Kuroda T, Shimada K:** Hypercoagulable state in patients with Takayasu's arteritis. *Thromb Haemosthasis* 1996;75:712-716.

52. **Chinitz LA, Kronzon I, Trehan N, Kang JG:** Total occlusion of the abdominal aorta in patient with Takayasu arteritis. The importance of lower rib notching in the differential diagnostic. *Cathet Cardiovasc* 1986;12:405-408.
53. **Lande A, Gross A:** Total aortography in the diagnosis of Takayasu's arteritis. *Am J Roentgenol* 1972;116:165-172.
54. **Lande A, Rossi P:** The value of total aortography in the diagnosis of Takayasu's arteritis. *Radiology* 1975:114:287-297.
55. **Lande A, La Porta A:** Takayasu arteritis: an arteriographic-pathological correlation. *Arch Pathol Lab Med* 1976;100: 437-440.
56. **Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F:** Angiographic findings of Takayasu arteritis; new classification. *Int J Cardiol* 1996;54:155-163.
57. **Tso E, Flamm SD, Ehite RD, Shwartzman PR, Mascha E *et al.:*** Takayasu arteritis utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2003;46:1634-1642.
58. **Chen CC, Kerr GS, Carter CS, Read E, Carrasquillo JA et al.:** Lack of sensitivity of Indium-111 mixed leucocyte scans for active disease in Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 1995;22:478-481.
59. **Vanoli M, Castellani M, Bacchiani G, Cali G, Mietner B *et al.:*** Non-invasive assessment of pulmonary involvement in Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:215-218.
60. **Serratrice J, Granel B, De Roux CH, Pellissier JF, Swiader L *et al.:*** Coated aorta. A new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol* 2000;27:1550-1553.
61. **Raso AM, Varetto G, Bellan A, Ortensio M, Moniaci D *et al.:*** Small aorta syndrome: hypothesis or reality? *Minerva Cardioang* 2001;49:211-220.
62. **Prasertwitayakij N, Louthrenoo W, Kasitanon N, Thamprasert K, Vanittanakom N:** Human pythiosis, a rare cause of arteritis: case report and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:204-214.
63. **Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, Lawley TJ, Johnston MR *et al.:*** Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:121-126.
64. **Fraga A, Mintz G, Valle LM, Flores IG:** Takayasu arteritis, frequency of systemic manifestations (study of 22 patients) and favorable response to maintenance steroid therapy with adrenocorticoids (12 patients). *Arthritis Rheum* 1972;15:617- 624.
65. **Shetty AK, Stopa AR, Gedalia A:** Low dose methotrexate as a steroid–sparing agent in a child with Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:335-336.
66. **Daina E, Shiepatti A, Remuzzi G:** Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Int Med* 1999;130:422-426.
67. **Iwai T, Inoue Y, Matsukura I, Sugano N, Numano F:** Surgical technique for management of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000;75(Suppl 1):S135.
68. **Giordano JM:** Surgical treatment of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000;75(Suppl 1):S123-S126.
69. **Ishibashi U, Yutani C, Kuribayashi S, Takamuja M, Imakita M *et al.:*** Late in stent restenosis of the abdominal aorta in a patient with TA and related pathology. *Intervent Radiol* 1999,22:333-336.
70. **Murakami R, Kerogi Y, Matsumo Y, Matsukawa T, Hirai T *et al.:*** Percutaneous transluminal angioplasty for carotid artery stenosis in Takayasu arteritis: persistent benefit over 10 years. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:219-221.
71. **Maskovic J, Jaucovic S, Lusic I, Camp-Sajunar Mimica Z, Bacic A:** Subclavian artery stenosis caused by non-specific arteritis (Takayasu disease): treatment with Palmaz stent. *Eur J Radiol* 1999;31:193-196.
72. **Tyagi S, Khan AA, Kaul UA, Aurora R:** Percutaneous transluminal angioplasty for stenosis of the aorta due to aortic arteritis in children. *Pediatr. Cardiol* 1999;20:404-410.
73. **Tyagi S, Sharma VP, Aurora R:** Stenting of the aorta for recurrent, long stenosis due to Takayasu arteritis in a child. *Pediatr Cardiol* 1999;20:215-217.
74. **Chapdelaine JP, Najaran KE, D'Agostino R *et al.:*** Stent placement in a carotid artery bypass graft in a patient with Takayasu arteritis. *Vasc Intervent Radiol* 1998;9:846-848.
75. **Son JW, Koh KK, Danz Q, Choi IS, Shin EK:** Recurrent stenosis following stent and rotational atherectomy of coronary artery stenosis in TA. *Int J Cardiol* 1998;65:295-300.
76. **Wang YM, Mak GY, Lai KN, Lui SF:** Treatment of Takayasu arteritis with percutaneous transluminal angioplasty and wall stent: a case report. *Angiology* 1198;49:945-949.
77. **Sagar S, Kar S, Gupta A *et al.:*** Ocular changes in Takayasu's arteritis in India. *Jpn J Ophthalmol* 1994;38:97-102.
78. **Harada M, Yoshida H, Mitsuyama K *et al.:*** Aortitis syndrome (Takayasu arteritis) with cataract and elevated serum level of vascular endothelial growth factor. *Scand J Rheumatol* 1998;27:78-79.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

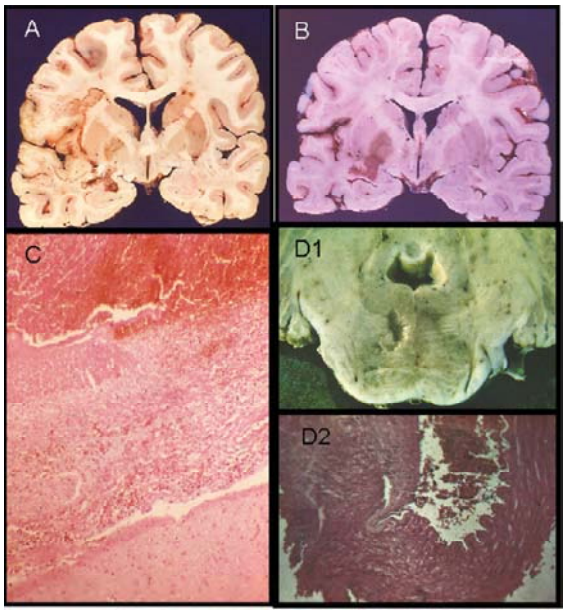


Figura 5-1. Arteritis focal y segmentaria primaria del sistema nervioso central. ***A*** y ***B.*** Casos de dos pacientes con infartos pálidos que afectan el territorio de la arteria cerebral media izquierda. ***C.*** Arteria cerebral media de uno de los casos anteriores que muestra interrupción de la lámina elástica interna e infiltrado inflamatorio crónico de la pared (H y E). ***D1.*** Puente de Varolio con infarto reabsorbido del lado izquierdo. ***D2.*** Arteria basilar del caso anterior que muestra interrupción de la lámina elástica interna, así como proliferación fibroblástica de la íntima.

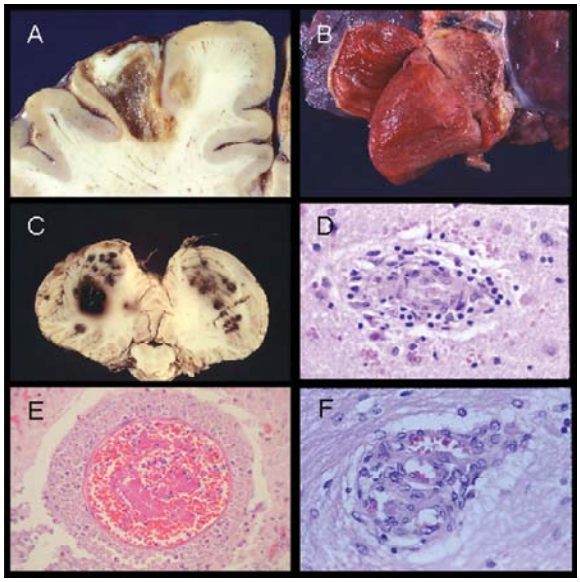


Figura 5-5. Lupus eritematoso sistémico. ***A.*** Infarto antiguo reabsorbido de la segunda frontal derecha. ***B.*** Pericarditis fibrinosa en el mismo paciente. ***C.*** Hemorragias petequiales, algunas de ellas confluentes en ambos hemisferios cerebelosos. El infiltrado inflamatorio puede ir desde leve (***D***) hasta muy abundante (***E***), con necrosis de la pared vascular. ***F.*** Vaso parenquimatoso que presenta trombo antiguo recanalizado en un caso de lupus eritematoso.

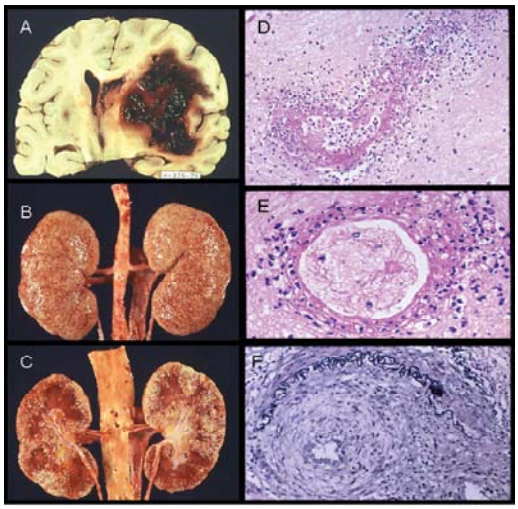


Figura 5-3. Poliarteritis nodosa. ***A.*** Hemorragia en masas grises derechas, que produce compresión del ventrículo lateral del mismo lado, desplazamiento de las estructuras de la línea media hacia la izquierda y basculación del cíngulo. ***B*** y ***C***. Aspecto exterior y superficie de corte de los riñones del mismo paciente, que presentan necrosis multifocal. ***D*** y ***E.*** Lesiones recientes de vasculitis en arteriolas del parénquima cerebral, con necrosis fibrinoide de la pared y abundante infiltrado de leucocitos polimorfonucleares (H y E). ***F.*** Aspecto histológico de una lesión vascular antigua, cicatrizada con fibrosis y fragmentación de la elástica (tinción de Verhoeff).

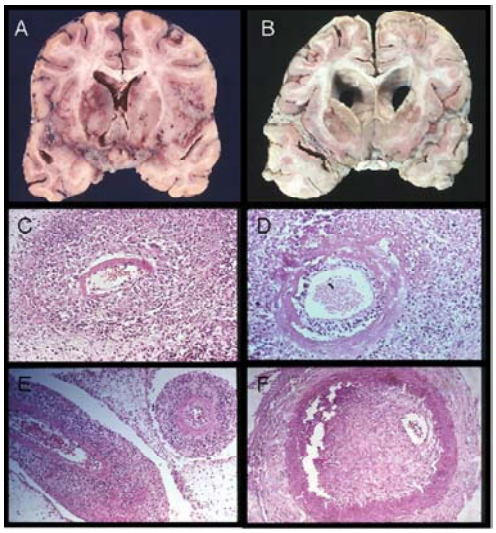


Figura 5-6. Leptomeningitis tuberculosa. ***A.*** Engrosamiento del espacio subaracnoideo basal y de la cisura de Silvio con infarto reciente de la corteza adyacente y masas grises izquierdas. ***B.*** Paciente con tuberculosis leptomeníngea tratada, con engrosamiento del espacio subaracnoideo basal y dorsal con infartos de la corteza y masas grises e hidrocefalia secundaria. ***C-F.*** Vasos subaracnoideos: en ***C*** se observa una vasculitis granulomatosa con algunas células gigantes multinucleadas de tipo Langhans. En ***D*** se observa necrosis coagulativa con endarteritis activa con infiltrado de linfocitos. En ***E*** se nota un abundante infiltrado de linfocitos en las paredes vasculares. ***F*** presenta fibrosis que ocluye casi completamente la luz vascular y que corresponde al caso mostrado en la figura ***B***.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

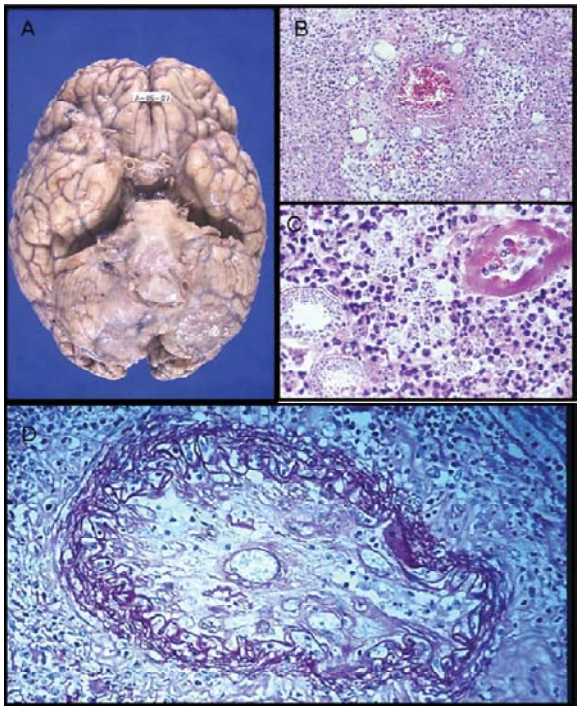


Figura 5-7. Coccidioidomicosis. ***A.*** Engrosamiento y opacidad de la aracnoides basal. ***B*** y ***C.*** Vasos subaracnoideos con infiltrado inflamatorio de linfocitos y polimorfonucleares; muestran en su vecindad los microorganismos y abundantes esporas. ***D.*** Obstrucción casi total de la luz por fibrosis en un caso crónico de leptomeningitis por *Coccidioides immitis.*

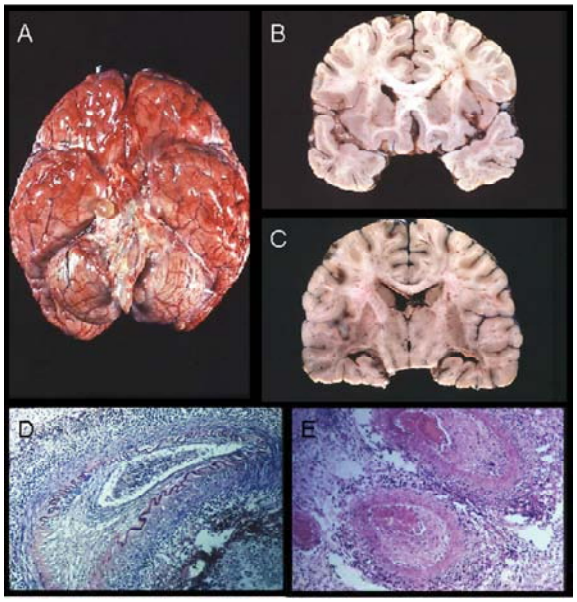


Figura 5-10. Neurocisticercosis. ***A.*** Superficie ventral del encéfalo que muestra varios parásitos subaracnoideos. ***B.*** Cisticerco subaracnoideo localizado en la cisura de Silvio izquierda. ***C.*** Lesiones isquémicas localizadas en los lóbulos parietal y temporal izquierdos, secundarias a fibrosis y obliteración de la arteria silviana del mismo lado por la presencia de cisticercos calcificados. ***D*** y ***E.*** Vasos subaracnoideos que muestran infiltrado inflamatorio crónico perivascular y fibrosis acentuada de la íntima en un caso de cisticercosis subaracnoidea.

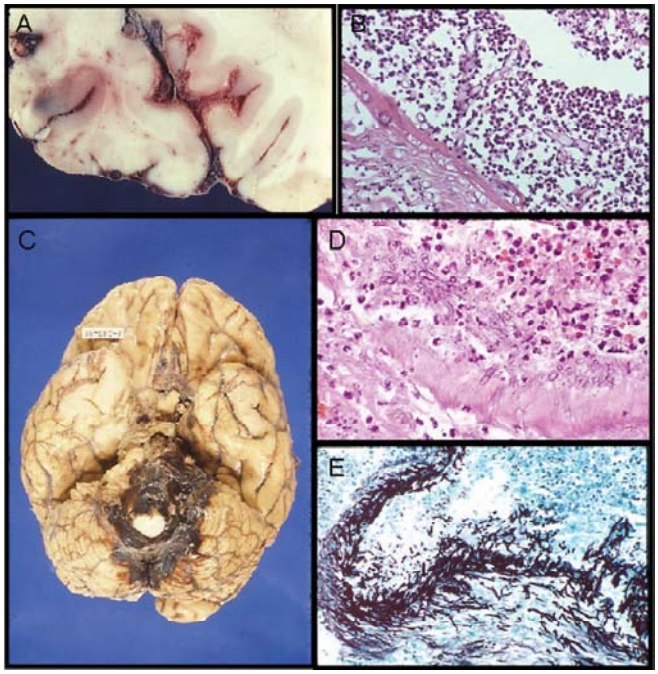


Figura 5-8. Mucormicosis. ***A.*** Infarto cortical temporal secundario a trombosis vasculares. ***B.*** Aspecto microscópico de un vaso subaracnoideo del caso anterior que muestra infiltrado inflamatorio en la pared del vaso, así como hifas gruesas, ramificadas, no septadas en la pared e intravasculares. Aspergilosis. ***C.*** Hemorragia subaracnoidea en la superficie ventral del tallo y en la superficie dorsal inferior del cerebelo. ***D.*** Hifas septadas que afectan la luz y la pared vascular con infiltrado inflamatorio en la pared vascular (H y E). ***E.*** Tinción de plata que resalta de color negro la gran cantidad de hifas de *Aspergillus* (Grocott).

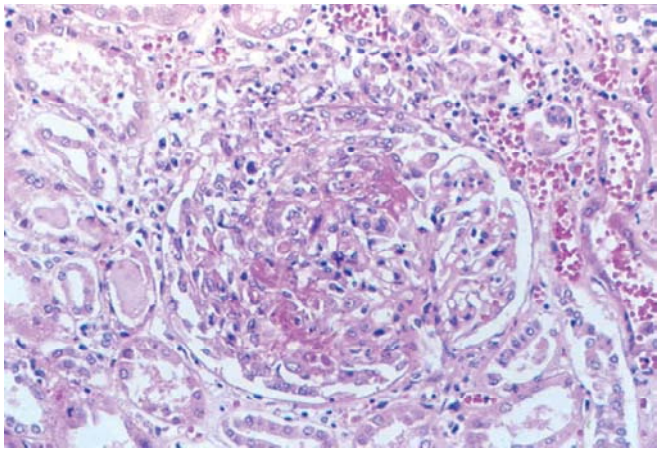


Figura 6-12. Granulomatosis de Wegener. Glomérulo con una lesión necrosante segmentaria con depósitos de fibrina y una semiluna fibrocelular. Tinción HE.

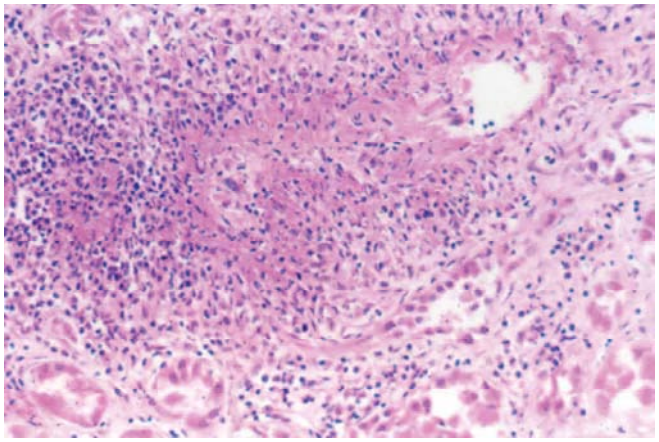


Figura 6-15. Granulomatosis de Wegener en riñón. Vasculitis necrosante de la arteria interlobular. La pared del vaso está infiltrada por fibrina (necrosis fibrinoide) asociada con infiltrado inflamatorio de células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares. Tinción HE.

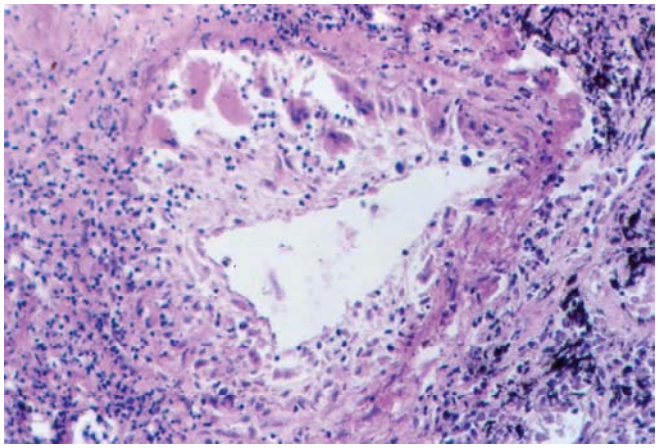


Figura 6-16. Vasculitis en granulomatosis de Wegener en pulmón. Esta arteria está circunferencialmente comprometida por un infiltrado inflamatorio granulomatoso transmural. Nótese las células gigantes multinucleadas. Tinción HE.

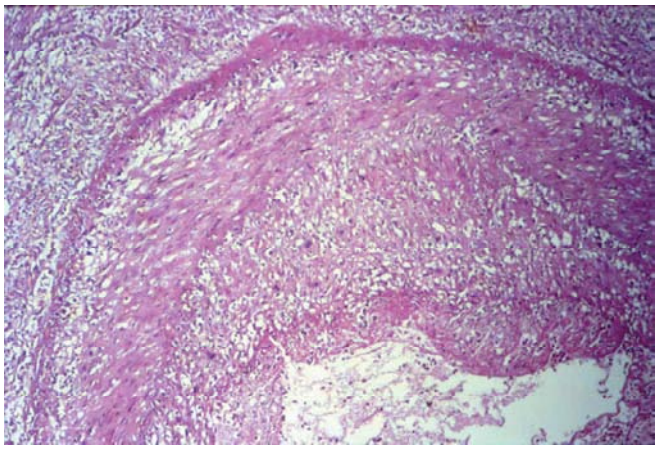


Figura 6-18. Granulomatosis de Wegener. Arteria coronaria con vasculitis con áreas de necrosis fibrinoide asociadas con extenso infiltrado inflamatorio. Tinción HE.

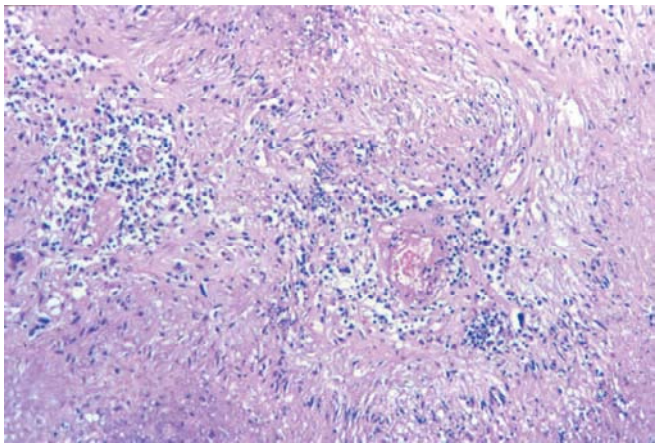


Figura 6-19. Granulomatosis de Wegener en pulmón. Histiocitos epitelioides en palizadas rodeando una zona de necrosis. Tinción HE.

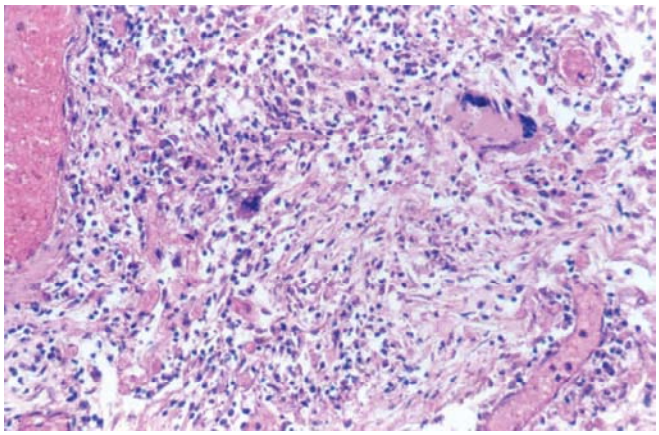


Figura 6-20. Granulomatosis de Wegener en pulmón. Inflamación con células gigantes multinucleadas y evidencia de organización activa. Tinción HE.

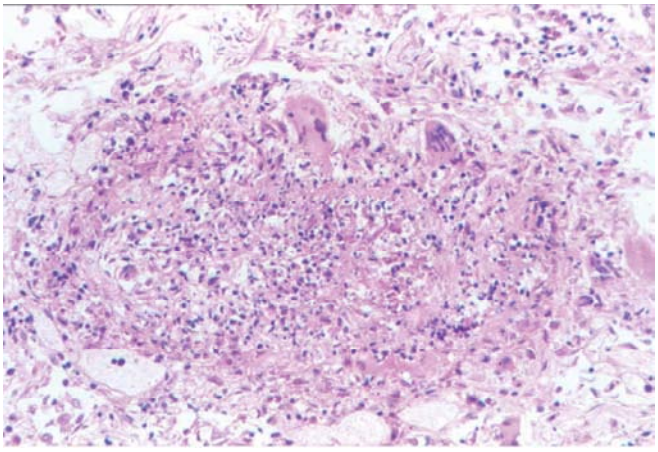


Figura 6-22. Granulomatosis de Wegener. Granuloma en parénquima pulmonar con células inflamatorias mononucleares y células gigantes. Tinción HE.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

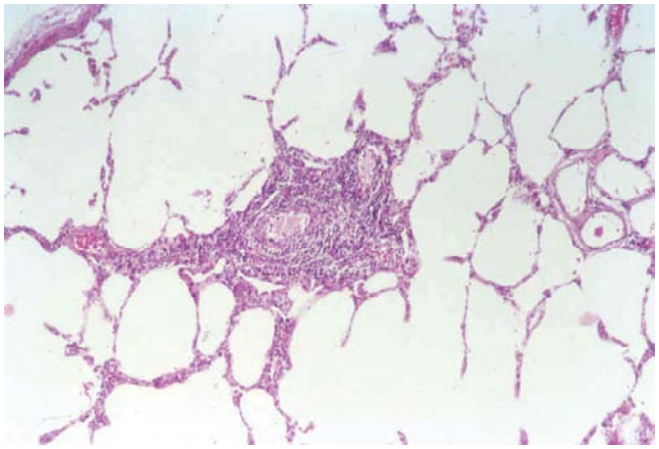


Figura 6-23. Granulomatosis de Wegener en pulmón. Arteriolitis con expansión de septos alveolares por células inflamatorias. Tinción HE.

Figura 8-2. Lesiones dérmicas nodulares y ulceradas en un paciente con granulomatosis de Wegener.

Figura 8-1. Lesiones de púrpura palpable en una vasculitis leucocitoclástica.

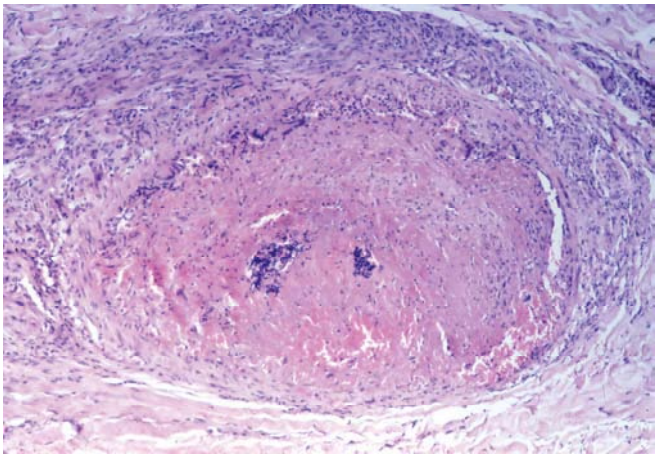


Figura 8-4. Poliarteritis nodosa en la que se muestra vasculitis necrosante y necrosis fibrinoide.

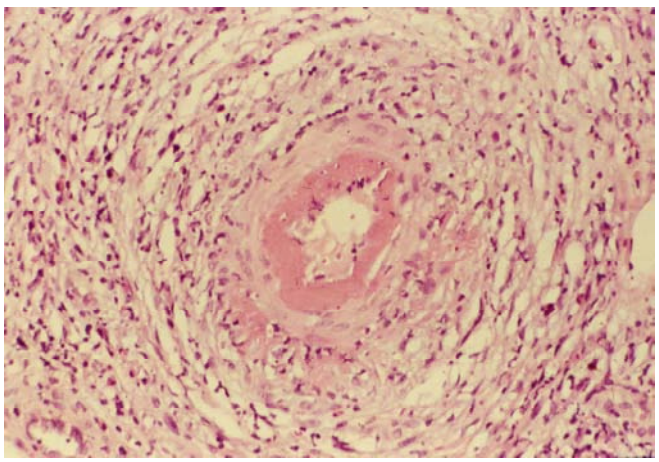


Figura 8-8. Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina que muestra vasculitis leucocitoclástica con infiltrado inflamatorio de leucocitos más polvo nuclear (cariorrexis) más fibrina dentro del vaso.

Figura 9-3. Vasculitis urticariante hipocomplementémica. La paciente presentaba disminución de C4 y glomerulonefritis proliferativa difusa. Su diagnóstico final fue lupus eritematoso sistémico.

Figura 9-9. PAN cutánea benigna. Nódulos y cambios livedoides.

Figura 9-18. Enfermedad de Kawasaki. Labios carmíneos, edema de manos e "inyección" conjuntival.

Figura 9-5. Púrpura de Henoch-Schönlein.

Figura 9-15. Vasculitis reumatoide ulcerativa simulando pioderma gangrenoso.

Figura 9-20. Descamación palmar en la segunda semana de evolución de la enfermedad.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

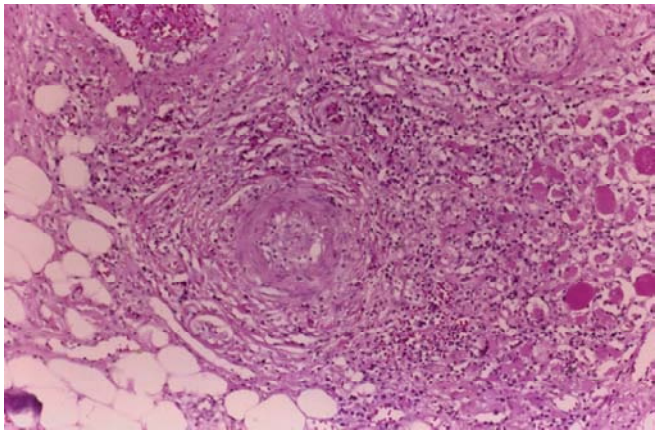
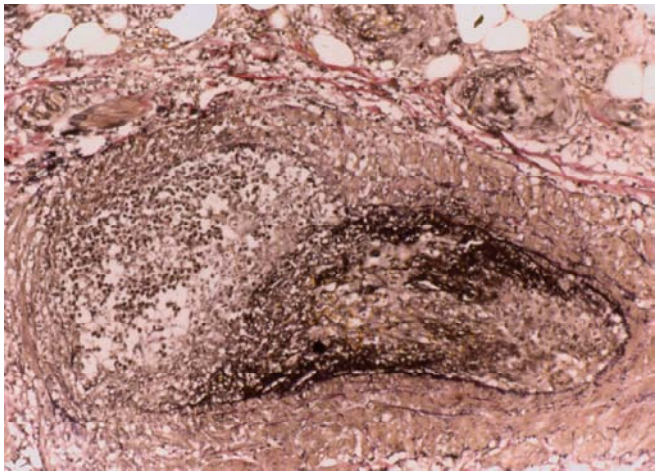


Figura 10-13. PAN cutáneo que en histopatología muestra afección de la pared muscular de arteria de mediano calibre.



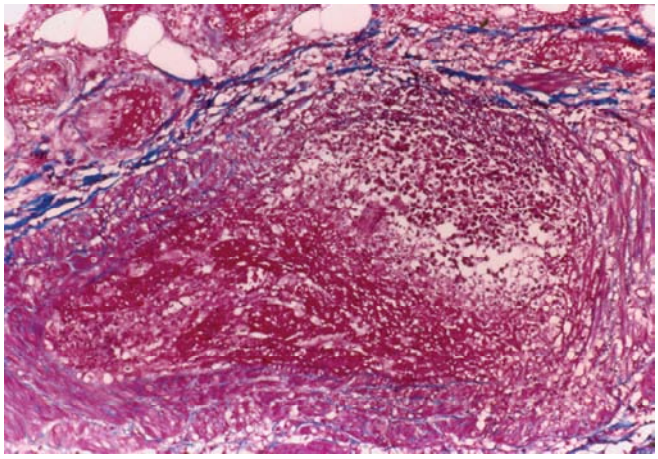


Figura 10-15. Destrucción de fibras elásticas de la lámina elástica interna que se refleja como formación de microaneurisma en PAN.

Figura 10-16. Complementación del estudio de imagen histopatológica de microaneurisma empleando impregnación argéntica.

A

B

Figura 10-17. PAN cutánea. ***A.*** A su inicio. ***B.*** A la semana de tratamiento combinado, con pulsos de ciclofosfamida IV y prednisona oral.

Figura 11-2. Arteria temporal engrosada en un paciente con arteritis de células gigantes.

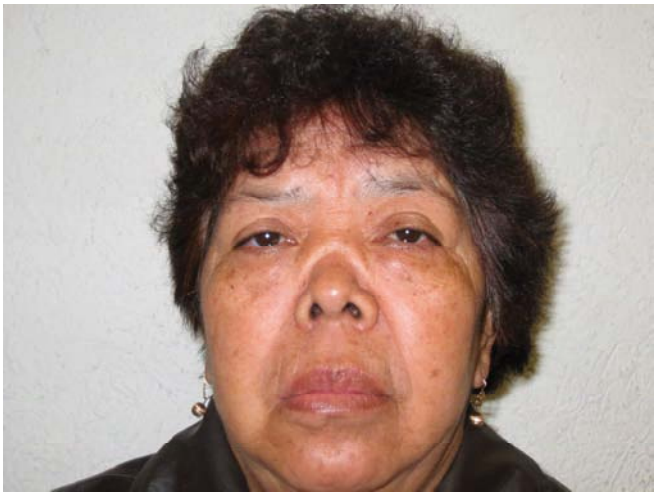


Figura 15-1. Paciente con característica lesión en silla de montar por destrucción del cartílago nasal.

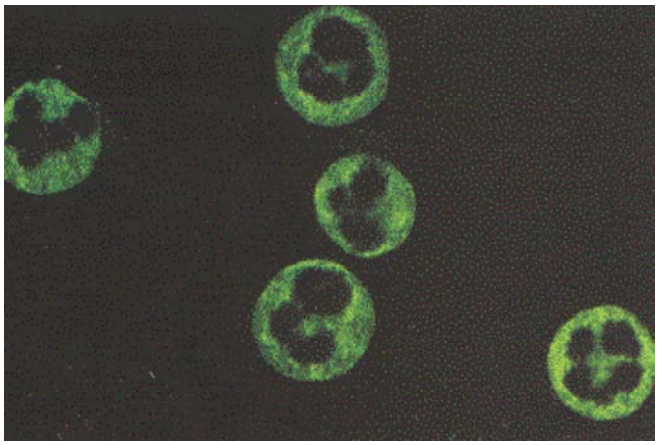


Figura 15-3. Patrón de tinción citoplasmático mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta usando neutrófilos fijados con etanol como sustrato (cANCA).

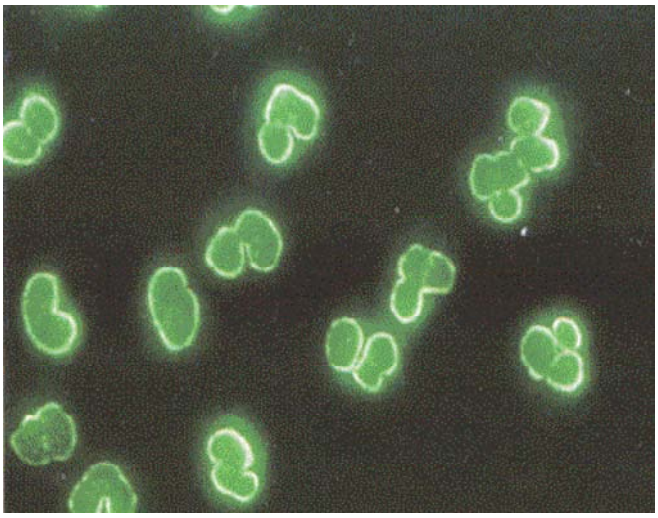


Figura 15-4. Patrón de tinción perinuclear con misma técnica (pANCA).

Figura 17-1. Úlcera genital en una paciente con enfermedad de Behçet.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A B

Figura 22-3. ***A.*** Paciente con esclerosis sistémica (ES) y úlceras en maleolo interno. ***B.*** Paciente con ES y úlcera en el segundo dedo del pie izquierdo. En ambos casos se demostró vasculitis leucocitoclástica por biopsia de piel.

A B

Figura 24-1. Paciente con lesiones dérmicas generalizadas caracterizadas por púrpura, asociadas a sepsis, y vasculitis leucocitoclástica.

Figura 26-3. Necrosis digital en paciente con crioglobulinemia.

Capítulo 13

Poliarteritis nodosa

José Halabe Cherem, Carolina Pérez Jiménez

DEFINICIÓN

La poliarteritis nodosa clásica (PAN) es una vasculitis potencialmente letal y difícil de diagnosticar. El consenso de Chapel-Hill la describe como una vasculitis necrosante de vasos de mediano y pequeño calibre que afecta de forma predominante al sistema nervioso central, piel, músculos, aparato gastrointestinal y riñones, en ausencia de glomerulonefritis.[1]

HISTORIA

Las enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos han sido reconocidas como una entidad clínica distinta desde hace aproximadamente 150 años; la PAN fue la primera vasculitis descrita y estudiada con detalle. La mayoría de las formas de vasculitis que se han descrito posteriormente han sido clasificadas en base a las características similares o distintas que tienen con la PAN.[2]

John Hunter, a finales del siglo XVIII, en Londres, fue el primero en reconocer la inflamación de las venas y en demostrar que las arterias poseían musculatura. Este autor postuló que los aneurismas arteriales se debían no sólo a debilidad de la pared, sino también a una enfermedad intrínseca de la arteria. Después del trabajo de Hunter, se atribuyeron los primeros casos de fiebre persistente a inflamación de las arterias. En Francia, François Broussais y Jean Baptiste Bouillaud, en 1840, acuñaron el término "arteritis reumática", aunque sus reportes mostraban poca evidencia histológica para apoyar la conclusión de que una enfermedad reumática fuera la causa de estas lesiones.[2]

Karl Rokitansky, un reconocido patólogo austriaco, fue el primero en describir un caso de PAN en 1852; informó la presencia de lesiones aneurismáticas con nódulos en múltiples arterias en la autopsia de un hombre de 23 años que fue ingresado por diarrea sanguinolenta, dolor abdominal y fiebre, quien falleció dos meses después. En la descripción patológica consideraba que los aneurismas eran causados por desgarros espontáneos de las capas interna y media de las arterias más pequeñas.[3]

El primer caso de PAN fue descrito por Küssmaul y Maier en 1866, nombrándola en ese entonces como "periarteritis nodosa" en reconocimiento a la inflamación y nodularidad que afectaban a las arterias musculares pequeñas.[4]

En 1887, Hans Eppinger analizó macroscópica y microscópicamente la muestra anatómica del intestino delgado y de las arterias mesentéricas descritos por Rokitansky, donde encontró lesión de la íntima y además demostró que los aneurismas no estaban únicamente por fuera de las paredes de las arterias, sino que eran dilataciones de la pared arterial completa. Eppinger encontró un marcado engrosamiento de la íntima, con depósitos celulares y disrupción de todas las capas de la pared, incluyendo la media, la elástica y la adventicia. En su análisis de la descripción de Eppinger, otro autor, llamado von Kahlden, mencionó una proliferación de tejido verdadero de granulación en la adventicia, con extensión hacia la íntima. Las arterias más pequeñas y las de mediano calibre eran las más afectadas.[2]

En la descripción de 1866 de Küssmaul y Maier se reportaba como respetada la íntima, así como cambios in-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

flamatorios dramáticos en la media y la adventicia. Ambos autores desconocían la etiología de estos cambios, y especularon que se trataba de una forma de infestación por nematodos, similar a la causada por *Strongylus*.[4]

Rudolph Virchow ha sido acreditado como el que describió la lesión histopatológica previamente a la publicación de Küssmaul y Maier; en su reporte de 1858, *Cellular pathology,* se describieron cambios patológicos similares, nombrándolos como "endoarteritis *deformans*"; sin embargo, es dudoso que Virchow reconociera estos cambios como vasculitis.[2]

H. Morley Fletcher considera que el primer reporte de PAN en Inglaterra pudo haber sido en Londres el de Samuel Gee, quien reportó el caso de un niño de siete años que presentó tres aneurismas en las arterias coronarias y murió de fiebre escarlatina en 1870, aunque esta descripción no incluía cambios inflamatorios, por lo que no es suficiente para concluir que se trataba de un caso de PAN. Puede ser posible que Henry Thompson haya sido el primero en reportar un caso de PAN en la literatura inglesa; en 1877 describió el caso de un paciente de 20 años que falleció por un cuadro caracterizado por fiebre, hematuria, dolor abdominal y torácico; en la autopsia se encontraron aneurismas múltiples de las arterias cerebrales y pulmonares.[2]

En 1900, Veszpremi y Miklos describieron el primer caso de un paciente con periarteritis nodosa microscópicamente, sin evidencia de cambios arteriales macroscópicos. En 1922, Friedrich Wohlwill introdujo el término "periarteritis nodosa microscópica" en su descripción de dos pacientes con periarteritis transmural y glomerulonefritis. En 1948, Davson y col. sugirieron dividir la PAN en dos grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia de glomerulonefritis; debido a que estos autores demostraron que un grupo de pacientes mostraba vasculitis renal sólo de los vasos de mediano calibre, respetando los glomérulos, este grupo se conoce ahora como PAN clásica. En contraste, los pacientes del otro grupo tenían inflamación glomerular, con o sin afección de los vasos de mediano calibre; este grupo posteriormente se denominó PAN microscópica, aunque más recientemente fue renombrado como poliangeítis microscópica, en reconocimiento a su tendencia a involucrar arterias, capilares y venas. La frecuente presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en los pacientes con poliangeítis microscópica sugiere que esta enfermedad difiere de la PAN clásica, no solo en histología, sino probablemente también en etiología.[4]

Basándose en el entendimiento de la fisiopatología y la etiología de la enfermedad, numerosos autores han estado de acuerdo en mejorar el término de periarteritis nodosa, introducido por Küssmaul y Maier. Enrico Ferrari, en 1903, acuñó el término de poliarteritis nodosa para enfatizar que las lesiones vasculares son transmurales, afectando la adventicia y la media.[4]

En 1908, Carnegie Dickson, en Edimburgo, introdujo al idioma inglés el término de poliarteritis nodosa en la literatura; encontró que este término era más adecuado, ya que describía el involucro de múltiples vasos. H. Beitzke enfatizó y popularizó este término en la literatura alemana.[2]

Para 1925, Georg Gruber había introducido el concepto de periarteritis nodosa como una reacción alérgica generalizada a varias infecciones o agentes tóxicos. Por esta misma época, Eugene Clark y Bernard Kaplan notaron la similitud entre las lesiones de periarteritis nodosa y las de los pacientes con enfermedad del suero. Durante este periodo se realizaron nuevas observaciones sobre distintas formas de vasculitis. William von Glahn y Alvin Pappenheimer, en Nueva York, describieron y diferenciaron las lesiones vasculíticas de la fiebre reumática de la periarteritis nodosa. La arteritis temporal asociada con células gigantes multinucleadas, necrosis de vasos sanguíneos e inflamación, fue descrita en 1932 por Bayard Horton, Thomas Magath y George Brown en la Clínica Mayo. La arteritis con células epitelioides, asociada a granuloma alérgico, fue identificada por Jacob Churg y Lotte Strauss en Nueva York, en 1951.[3]

El primer reporte de vasculitis asociada con ANCA proteinasa III específica fue realizado por D. Davies y col. en 1982. Los ANCA-PR3 fueron asociados por primera vez con la granulomatosis de Wegener en 1985 por Forre van der Woude y col.[2]

En 1990, el *American College of Rheumatology,* en Philadelphia, describió los criterios para la clasificación de las vasculitis, los cuales se diseñaron para señalar una manera estándar de evaluar y describir los grupos de pacientes para fines de estudios epidemiológicos y terapéuticos; estos criterios describían siete tipos de vasculitis: PAN, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, vasculitis por hipersensibilidad, púrpura de Henoch-Schönlein, arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu. Sin embargo, los descritos por el grupo de PAN no distinguían entre la PAN y la poliangeítis microscópica.[3]

En 1992, el Consenso de Chapel Hill para la nomenclatura de las vasculitis sistémicas definió la PAN clásica como una inflamación necrosante de las arterias de pequeño y mediano calibre que afecta los vasos sanguíneos más pequeños y no se asocia con glomerulonefritis, separando así, finalmente, las nomenclaturas tanto de la PAN como de la poliangeítis microscópica, de acuerdo al tamaño de los vasos afectados; refiriendo, de

manera general, la siguiente clasificación: vasculitis de grandes vasos (arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu), vasculitis de medianos vasos (PAN y enfermedad de Kawasaki) y vasculitis de vasos pequeños (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangeítis microscópica, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis crioglobulinémica esencial y vasculitis leucocitoclástica cutánea).[1]

CUADRO CLÍNICO

Generalmente la PAN tiene una evolución subaguda, con la aparición de síntomas constitucionales en semanas o meses, tales como fiebre, malestar general, pérdida de peso, mialgias y artralgias. Como se comentó previamente, la PAN puede afectar cualquier órgano del cuerpo, aunque los que se ven más frecuentemente involucrados son piel, sistema nervioso periférico, aparato gastrointestinal y riñones. Los pulmones generalmente no se encuentran afectados; sin embargo, la serie de Matsumoto y col., en 1993, reporta 10 casos de PAN, en los cuales hasta 70% presentaban afección pulmonar en la autopsia. Aunque la severidad puede variar, la PAN es generalmente una enfermedad progresiva y fatal.[5]

Los síntomas constitucionales generalmente preceden al diagnóstico de PAN hasta por aproximadamente 17 meses. La fiebre que se presenta en la PAN puede variar desde febrícula hasta fiebre de 40 °C acompañada de escalofríos. Algunos casos de PAN se manifiestan únicamente por fiebre, que incluso reúne criterios de fiebre de origen oscuro.[6] También son comunes el malestar general, la fatiga, la pérdida de peso, las mialgias y las artralgias de grandes articulaciones (rodillas, tobillos, codos y muñecas), las cuales pueden presentarse hasta en 50% de los pacientes.[4]

Las alteraciones cutáneas más comunes son: *livedo reticularis*, nódulos, úlceras, isquemia digital y púrpura palpable. El *livedo reticularis* característico de la PAN, y en general de todas las vasculitis, no desaparece con la presión. Los nódulos y las úlceras aparecen generalmente en las extremidades inferiores, particularmente en los maleolos y las pantorrillas. Los nódulos son una de las manifestaciones menos comunes de la enfermedad, y evolucionan frecuentemente a úlceras con bordes festoneados. La isquemia digital generalmente se presenta con hemorragias en astilla, y en ocasiones lleva a pérdida de tejido cutáneo. Fred y col. reportaron un caso de un hombre de 47 años con historia de un mes de evolución con síntomas constitucionales y dolor abdominal, que evolucionó en 48 horas hacia la necrosis total de los dedos de manos y pies y requirió amputación de éstos, y al cual posteriormente se le realizó el diagnóstico de PAN.[7]

Hasta 60% de los pacientes con PAN pueden presentar neuropatía en la forma de mononeuritis múltiple, la cual resulta de la inflamación de los *vasa nervorum* de los nervios largos y generalmente comienza de manera asimétrica. En estadios más avanzados, la neuropatía puede simular una polineuropatía simétrica. Los síntomas iniciales son dolor súbito o parestesias con la distribución del nervio periférico afectado y posteriormente se presenta debilidad muscular en esa región. La serie reportada por Agard y col., con 36 casos de PAN, refiere que hasta 75% de sus pacientes presentaba polineuropatía periférica.[8] Los estudios de conducción nerviosa detectan un patrón axonal típico de destrucción nerviosa: si los resultados de este estudio son normales, está indicada la biopsia del nervio sural y del músculo gastrocnemio debido a que el músculo es un tejido altamente vascularizado y puede mostrar vasos afectados aun en ausencia de síntomas. La mononeuritis múltiple avanzada puede causar una gran discapacidad; la disfunción nerviosa residual en la forma de debilidad muscular o neuropatía dolorosa es común, y es difícil de predecir el grado de recuperación de cada paciente.[4]

Aproximadamente 50% de los pacientes con PAN presentan manifestaciones gastrointestinales. Éstas ocupan el segundo lugar en frecuencia en los signos y síntomas de los pacientes con PAN, y son los más difíciles de diagnosticar correctamente, ya que son inespecíficos y se requiere para ello una angiografía mesentérica o exploración quirúrgica. La isquemia gastrointestinal causa dolor abdominal posprandial, que puede llegar a presentarse como un cuadro de abdomen agudo. En ocasiones la arteria cística o la apendicular están involucradas, causando cuadros característicos. También pueden presentarse hematemesis o melena debido a vasculitis del aparato digestivo superior o inferior. La ruptura de aneurismas y los infartos mesentéricos en la PAN son una complicación catastrófica en cuanto a la afección de la arteria mesentérica, lo que desencadena una alta mortalidad, ya que ocasiona hemoperitoneo y hematomas retroperitoneales que dan lugar a choque hipovolémico.[9] La angiografía de los vasos mesentéricos revela múltiples microaneurismas. Stambo y col. informaron de un caso de un paciente con múltiples seudoaneurismas hepáticos como primera manifestación de PAN.[10]

La afección renal se presenta en 40 a 60% de los pacientes con PAN. Se encuentra inflamación renal intraparenquimatosa dirigida a las arterias renales e interlo-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bares; ocasionalmente afecta también a las arterias arcuatas e interlobulares, pero respeta el glomérulo. Las manifestaciones renales primarias son microaneurismas dentro del riñón, con infartos renales que son visibles en estudios de imagen seccionales, además de hipertensión de leve a moderada, mediada por renina. La proteinuria y la hematuria son comunes en los exámenes de orina, pero los cilindros eritrocitarios son excepcionales, ya que son indicadores de glomerulonefritis. Watanabe y col. reportaron un caso de sobreposición de PAN con púrpura de Henoch-Schönlein que se diagnosticó inicialmente como púrpura por biopsia de piel de las lesiones, donde se identificaron depósitos de IgA, que posteriormente presentó complicaciones, como falla renal aguda rápidamente progresiva e infarto agudo del miocardio; estos autores recomiendan que se sospeche de este tipo de sobreposición si se identifica un paciente con púrpura de Henoch-Schönlein que presente falla renal aguda rápidamente progresiva, para poder iniciar tratamiento oportuno.[11] Osman y col. reportaron una incidencia de 3.2% de PAN y poliangeítis microscópica entre 834 pacientes con insuficiencia renal crónica.[12]

La afección urológica en la PAN se presenta en adultos usualmente como estenosis uretral y obstrucción secundaria a inflamación y necrosis de la pared ureteral; sin embargo, sólo se han reportado 12 casos en la literatura con este tipo de manifestaciones. Gargollo y col. reportaron un caso de un paciente pediátrico con PAN que presentó estenosis ureteral y obstrucción debida a calcificación de la pared, que semejaba un lito intraluminal.[13]

La taquicardia es común en la PAN; las lesiones cardiacas específicas raramente se diagnostican en vida, pero las series de autopsia indican que se presentan en la mayoría de los pacientes. Un hallazgo frecuente es la necrosis en parches del miocardio, causada por afección arteriolar subclínica, que en ocasiones produce falla cardiaca e infartos del miocardio.[4] Agard y col. reportaron 6% de incidencia de afección cardiaca en la PAN.[9]

Con menor frecuencia, la PAN puede afectar otros órganos, incluyendo el cerebro, ojos, páncreas, testículos, ureteros, glándulas mamarias y ovarios; sin embargo, no se ha explicado la fisiopatología de este tipo de daño. De Carvalho y col. reportaron un caso de un paciente pediátrico con PAN y afección del sistema nervioso central como primera manifestación, que semejaba un cuadro de meningoencefalitis.[14]

En particular, la lesión histológica de los testículos se presenta en 60 hasta 86% de los pacientes con PAN en los hallazgos de autopsia, de acuerdo a varios estudios; sin embargo, sólo un limitado número de estos pacientes, aproximadamente 18%, presentan datos clínicos significativos de orquitis, tales como dolor, inflamación, aparición de una masa local que puede confundirse con un tumor testicular o una torsión. Las lesiones testiculares de la PAN se han reportado como la primera manifestación en los casos con serología positiva para hepatitis B.[8] Tanuma y col. reportaron el caso de un hombre de 40 años con PAN limitada a los testículos, diagnosticada por los hallazgos histológicos y sin otro síntoma acompañante.[15]

Cuadro 13-1. Manifestaciones clínicas de la poliarteritis nodosa

Manifestaciones	%
Renales	40 a 60
Corazón	75
Aparato gastrointestinal	50
Nervios periféricos	75
Sistema nervioso central	27
Piel	20
Músculo	39
Testículos	18
Hígado	62

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Como en la mayoría de las vasculitis, puede encontrase anemia normocítica normocrómica, la cual es más frecuente en etapas crónicas. La velocidad de sedimentación globular está elevada en 100% de los pacientes. Hasta 75% de los pacientes presentan leucocitosis a expensas de neutrófilos y trombocitosis. Puede haber anemia secundaria a la enfermedad crónica e hipergammaglobulinemia. La determinación de complemento es generalmente normal, pero puede estar disminuida en pacientes con patogénesis que involucra complejos inmunes.[4]

SEROLOGÍA

Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide por lo general son negativos en la PAN, aunque en ocasiones pueden encontrarse títulos bajos de estos anticuerpos. pANCA es positivo en 20% de los pacientes y cANCA es positivo en menos de 10%.

Cuadro 13-2. Criterios de clasificación para poliarteritis nodosa[17]

Criterio	Definición
1. Pérdida de peso de 4 kg o más	Pérdida de 4 kg o más de peso corporal desde el inicio de la enfermedad no debida a régimen dietético u otros factores
2. *Livedo reticularis*	Patrón reticular moteado sobre la piel de miembros superiores y torso
3. Dolor o inflamación testicular	Dolor testicular no debido a infección, trauma u otras causas
4. Mialgias, artralgias, sensibilidad en las piernas	Mialgias difusas o debilidad de miembros inferiores
5. Mononeuropatía o polineuropatía	Mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía
6. TAD > 90 mmHg	Hipertensión con TAD > 90 mmHg
7. Elevación de BUN o creatinina	Elevación del BUN > 40 mg/dL o creatinina > 1.5 mg/dL no debida a deshidratación u obstrucción
8. Virus de hepatitis B	Presencia de antígeno de superficie de hepatitis B o anticuerpos en el suero
9. Anormalidades de la arteriografía	Arteriograma mostrando aneurismas u oclusiones de las arterias viscerales no debidas a ateroesclerosis, displasia fibromuscular o alguna otra causa no inflamatoria
10. Biopsia de arterias medianas o pequeñas, con polimorfonucleares	Cambios histológicos mostrando la presencia de granulocitos y leucocitos mononucleares en las paredes arteriales

Se ha reportado asociación con hepatitis B en 6 a 30% de los casos, dependiendo de la serie reportada. El pronóstico para estos pacientes es peor que para los que tienen serología para hepatitis B negativa. También se han identificado casos con serología positiva para hepatitis C y A. La afección hepática en los casos con serología positiva es generalmente leve y no se relaciona con la severidad o la actividad de la vasculitis.[16]

La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva son útiles para el seguimiento de la actividad de la enfermedad, pero no son específicos de la enfermedad y no tienen una correlación adecuada con la presencia o ausencia de enfermedad activa en todos los pacientes.

TEORÍAS A FAVOR DE UNA ETIOLOGÍA INFECCIOSA

Hepatitis B

La relación entre poliarteritis nodosa e infección por hepatitis B está bien establecida. Se sabe, por un lado, que los pacientes con poliarteritis nodosa clásica cursan entre 10 y 30% con antígeno de superficie positivo para hepatitis B; por el otro, los pacientes con hepatitis B pueden cursar con manifestaciones sistémicas idénticas a la poliarteritis nodosa.

Además, existen informes de la relación de la vacunación contra la hepatitis B y la poliarteritis nodosa. Un paciente, después de administrársele la vacuna contra la hepatitis, presentó úlceras digitales necróticas que ameritaron amputación. Otro paciente, también después de la vacunación, presentó el cuadro típico de poliarteritis nodosa, que respondió con la administración de corticosteroides. Un tercer paciente desarrolló una erupción grave.[18]

Demolin G y col. informaron el caso de un hombre de 66 años de edad que se hospitalizó por un cuadro de poliarteritis nodosa y hepatitis B; además, respondió a ambas entidades con interferón α (IFN α), corticosteroides y plasmaféresis.[19]

Balkaran y col. informaron el caso de un niño de tres años de edad que presentó encefalopatía hipertensiva secundaria a hepatitis B relacionada con poliarteritis nodosa. Aunque esta última es extraordinariamente rara en niños, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que se presente.[20]

Mouthon informó de un caso de poliarteritis nodosa seis meses después de un cuadro de hepatitis B. Algunas de las manifestaciones que presentó el paciente fueron dolor abdominal, insuficiencia renal, hipertensión arterial y orquitis. Se le manejó con ciclos cortos de corticosteroides, plasmaféresis y fármacos antivirales.[21]

Virus de la inmunodeficiencia humana

Gisselbrecht informó que diversos pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida han tenido relación con poliarteritis nodosa. En este artículo se argumenta que la causa puede ser por fármacos, infecciones oportunistas o por el propio virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).[22]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En otro artículo, el mismo autor informa que la vasculitis que se presenta en el curso de la evolución de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es heterogénea en cuanto a la presentación clínica, el tiempo de incidencia y los datos histológicos. Algunos casos de vasculitis los atribuye a la infección por el VIH. Otros se atribuyen a virus que coinfectan al VIH, como los virus de la hepatitis B y C (VHB, VHC).

Los mecanismos posibles del desarrollo de la vasculitis en los pacientes con VIH aún no están claros. Los fármacos antivirales y la plasmaféresis mejoran la vasculitis.[23]

Gherardi estudió de manera prospectiva a 148 pacientes infectados con VIH y les realizó biopsia de músculo, nervio o piel. Encontró enfermedad vascular inflamatoria en 34 pacientes (23%), arteritis necrosante en tres pacientes, arteritis no necrosante en un paciente, enfermedad vascular inflamatoria neutrofílica en siete pacientes, enfermedad vascular inflamatoria mononuclear en 17 pacientes y cambios inflamatorios de vasos pequeños en seis pacientes.[24]

Conforme a los criterios del Colegio Americano de Reumatología, 11 pacientes fueron clasificados en distintas categorías de vasculitis y cuatro de ellos de manera específica en poliarteritis nodosa. Angulo y col. informaron el caso de una mujer sexoservidora de 36 años de edad infectada con el virus de VIH que presentó una vasculitis renal que se catalogó como poliarteritis nodosa.[25]

Estreptococo

Albornoz identificó a algunos pacientes que desarrollaron poliarteritis nodosa después de episodios recientes de faringitis estreptocócica que mejoraban con tratamiento antimicrobiano y recurrían con la infección faríngea. En todos los pacientes se documentaron los datos histológicos de las biopsias de piel.[26]

Parvovirus B19

La infección por parvovirus B19 puede pasar inadvertida como una infección subclínica o dar manifestaciones dermatológicas, reumatológicas o datos hematológicos. Existen evidencias del papel que esta infección desempeña en la patogénesis de diversas enfermedades del tejido conjuntivo.[27]

Finkel describió desde 1994 a tres pacientes que tenían infección por parvovirus B19. Dos de ellos tenían, además, datos clínicos e histológicos de poliarteritis nodosa, y uno con granulomatosis de Wegener. Los tres pacientes se encontraban inmunocompetentes. Se les administraron corticosteroides y ciclofosfamida sin que hubiera mejoría de la vasculitis. La terapia con inmunoglobulina intravenosa mejoró con rapidez las manifestaciones de vasculitis sistémica y la infección por parvovirus.[28]

Hepatitis C

En los últimos años se observa una fuerte relación de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) y enfermedades sistémicas.

Por ejemplo, se ha visto que hay una fuerte conexión en pacientes infectados con el VHC y las crioglobulinemias, la porfiria cutánea tardía, la vasculitis leucocitoclástica y la *livedo reticularis.*[29]

También se encontraron evidencias de relación causa-efecto con la poliarteritis nodosa, como lo informó Soufir en un estudio retrospectivo en el que demuestra con claridad esta relación.[30]

Citomegalovirus

Fernández investigó la relación entre la infección aguda por citomegalovirus (CMV) en pacientes con poliarteritis nodosa.

A ocho pacientes con este trastorno se les detectó la presencia de CMV-DNA con el empleo del método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En los ocho pacientes encontró que por ELISA para IgM fueron negativos los ocho casos, mientras que para IgG la reacción fue positiva para todos los casos. La relación entre CMV y poliarteritis nodosa, concluye este autor, es factible, aunque aún no es concluyente.[31]

Ehrlichiosis

Pick y col. estudiaron a 55 pacientes con vasculitis primaria durante seis años y les realizaron serología, así como PCR, y encontraron que tres pacientes con poliarteritis nodosa tenían títulos de 1:128 de anticuerpos contra *Ehrlichia chaffeensis.*

Los autores concluyen que la infección por ehrlichiosis puede dar algunas formas de vasculitis y, de confirmarse estos datos, podría darse tratamiento antimicrobiano para la poliarteritis nodosa (doxicilina, 100 mg cada 12 h durante dos semanas).[32]

PATOLOGÍA

La PAN tiene una marcada tendencia a afectar las arterias de mediano calibre, a la vez que respeta la aorta y sus principales ramas, así como los capilares, las arteriolas y, en general, el sistema venoso.

La PAN puede causar arteritis necrosante, que es histológicamente idéntica a la causada por la poliangeítis microscópica (PAM). Según el Consenso de Chapel Hill, la PAN y la PAM se distinguen histológicamente por la ausencia de vasculitis fuera de las arterias de mediano calibre, en la PAN, y la presencia de vasculitis en vasos de pequeño calibre (arteriolas, vénulas, capilares) en la PAM. De acuerdo a esta definición, la presencia de venulitis leucocitoclástica en la piel, glomerulonefritis, capilaritis a nivel pulmonar o vasculitis en cualquier vaso de calibre menor a las arterias excluye el diagnóstico de PAN.[8]

Debido a la tendencia de la PAN a involucrar sitios de ramificación de las arterias, se ha considerado que las lesiones más tempranas puedan originarse en la íntima.

Las lesiones agudas evolucionan progresivamente en una panarteritis con degeneración de la pared arterial, así como destrucción de la lámina interna y externa, con necrosis fibrinoide. El infiltrado celular es pleomórfico, con linfocitos y polimorfonucleares en varios estadios; la degranulación de los neutrófilos dentro y alrededor de la pared arterial lleva a leucostasis. Posteriormente, la inflamación lleva a necrosis transmural, así como una apariencia homogénea eosinofílica de la pared del vaso (necrosis fibrinoide). La inflamación de la pared vascular en la PAN puede presentarse en forma segmentaria, lo cual da lugar a formación de aneurismas. En los estadios más avanzados, la oclusión completa del vaso puede ocurrir secundaria a proliferación endotelial y trombosis.[4]

También es típica la coexistencia de lesiones agudas y crónicas en los tejidos afectados. No se encuentran hallazgos de vasculitis granulomatosa en los casos de PAN.

La presentación inicialmente aguda de la PAN evoluciona hacia un proceso esclerótico, con fibrosis de la pared arterial dañada y organización mesenquimatosa. En algunos casos también puede haber recanalización del trombo. Puede llegar a presentarse estrechamiento crónico de las arterias.

La infección por virus de hepatitis B asociada a la PAN parece tratarse de una enfermedad mediada por complejos inmunes. El antígeno de superficie del virus y los anticuerpos se encuentran presentes en la circulación. Se pueden encontrar depósitos de antígeno de superficie de virus B, inmunoglobulinas y anticuerpos en las lesiones vasculíticas de las arterias, los capilares de la dermis, glomérulos y *vasa nervorum.* Los niveles de complemento pueden encontrarse bajos en los episodios de infección activa por virus B asociada a PAN, lo cual correlaciona con consumo de complemento por depósito de complejos inmunes. En contraste, en los casos de PAN no asociada a hepatitis B, el papel de los complejos inmunes en la fisiopatología aún no se encuentra claro.[4]

TRATAMIENTO

Para los casos de PAN idiopática, o no asociada a virus de hepatitis B, los corticoesteroides y agentes citotóxicos aún representan la piedra angular del tratamiento. Aproximadamente la mitad de los pacientes con PAN alcanzan remisión, o incluso curación, únicamente con altas dosis de corticosteroides. Hasta la fecha, la ciclofosfamida es el único agente citotóxico probado en diversos estudios prospectivos en el tratamiento de la PAN, la poliangeítis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss.[33]

El grupo francés para el estudio de las vasculitis describió, a principios de 1980, la llamada "escala de los cinco factores", la cual identificaba las características asociadas a pobre pronóstico en pacientes con PAN y síndrome de Churg-Strauss, y podía, además, definir qué pacientes se beneficiaban del tratamiento con ciclofosfamida. Estos factores son los siguientes: creatinina sérica mayor de 1.58 mg/dL, proteinuria mayor de 1 g/día, afección gastrointestinal (definida como hemorragia, perforación, infarto o pancreatitis), afección del sistema nervioso central y cardiomiopatía. Un puntaje de 0 se asigna cuando no están presentes ninguno de los factores; un puntaje de 1, cuando hay un factor presente, y el puntaje de 2 se asigna si están presentes más de dos factores. Cada uno de estos factores añade un riesgo de mortalidad de aproximadamente 10%. Entre los 336 pacientes incluidos inicialmente en la descripción de esta escala, se encontró una tasa de mortalidad a cinco años de 46% para los que tenían un puntaje de 2, comparados con una tasa de 12% en aquéllos que tenían un puntaje de 0.[34]

Se recomienda que los pacientes con alguno de los cinco factores anteriores inicien tratamiento con esteroides además de ciclofosfamida, mientras que los pacientes con puntaje de 0 pueden ser tratados de manera

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

segura y efectiva únicamente con corticosteroides. No se ha observado relación entre la gravedad de la enfermedad y el riesgo de recaída; además, el tratamiento con ciclofosfamida no parece prevenir las recaídas.[35]

En lo que respecta a los casos de PAN asociados a virus de la hepatitis B, se han reportado diferentes estrategias de tratamiento en la literatura. En general, se considera que el uso de agentes antivirales y la minimización de inmunosupresión son los pilares del tratamiento en estos casos. Los corticosteroides disminuyen la inflamación, y su suspensión induce una elevación de la alanino-aminotransferasa (ALT) en los pacientes con un nivel basal de ALT bajo. Los agentes antivirales son esenciales para reducir la producción de antígenos del VHB y colaboran en alcanzar la seroconversión temprana del antígeno del VHB (HBeAg). Los recambios plasmáticos reducen el nivel de complejos inmunes y se han incluido en el protocolo de tratamiento de todos los estudios recientes; sin embargo, su efecto no ha sido evaluado en estudios controlados, por lo que aún se deben emplear con precaución.[36]

Se recomienda, en el caso de los corticosteroides, una dosis de prednisona de 1 mg/kg/día, por lo menos durante dos semanas, y posteriormente iniciar la terapia antiviral; los agentes más utilizados son: lamivudina (100 mg/día), vidarabina e interferón alfa.[36]

REFERENCIAS

1. **Jennette JC, Falk RJ:** Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.
2. **Matteson EL:** A history of early investigation in polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res* 1999;12:294-302.
3. **Matteson EL:** Historical perspective on the classification of vasculitis. *Arthritis Care Res* 2000;13:122-127.
4. **Stone JH:** Polyarteritis nodosa. *JAMA* 2002;288:1632-1639.
5. **Guo X, Gopalan R, Ugbarugba H, Heisler M, Foreman M:** Hepatitis B related polyarteritis nodosa complicated by pulmonary hemorrhage. *Chest* 2001;119:1608-1610
6. **Henderson J, Cohen J, Jackson J *et al.*:** Polyarteritis nodosa presenting as a pyrexia of unknown origin. *Posgrad Med J* 2002;78:685-686.
7. **Fred HL, Serna JH, McDonald GA *et al.*:** Polyarteritis nodosa inducing symmetric peripheral gangrene. *Circulation* 2003;107:2870.
8. **Agard C, Mouthon L, Mahr A *et al.*:** Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? *Arthritis Rheumatism* 2003;49:709-715.
9. **Felton TW, Drewe E, Jivan S *et al.*:** A rare case of shock. *Ann Rheumatic Dis* 2003;62:705-706.
10. **Stambo GW, Guiney MJ, Cannella XF *et al.*:** Coil embolization of multiple hepatic artery aneurysms in a patient with undiagnosed polyarteritis nodosa. *J Vasc Surg* 2004;39: 1122-1124.
11. **Watanabe K, Abe H, Mishima T *et al.*:** Polyangiitis overlap syndrome: a fatal case combined with adult Henoch-Schönlein purpura and polyarteritis nodosa. *Pathol Int* 2003;53: 569-573.
12. **Osman E, Tulay T, Veli U:** Occurrence rate of polyarteritis nodosa in chronic renal diseases. *Nephron* 1996;72:365-366.
13. **Gargollo PC, Barnewolt CE, Diamond DA:** Calcified ureteral stricture in a child with polyarteritis nodosa. *J Urol* 2004;171:1254-1255.
14. **De Carvalho AP, Ferriani VPL, Caldas CT *et al.*:** Polyarteritis nodosa with central nervous system involvement mimicking meningoencephalitis. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5: 286-288.
15. **Tanuma Y, Oda T, Yokoo A *et al.*:** Recurrent polyarteritis nodosa limited to the testis. *J Urol* 2003;170(Abst):1953.
16. **Bush TM:** Systemic vasculitis. *Postgrad Med* 1998;103:
17. **Cupps TR:** Vasculitis. En: Klippel JH: *Primer on the rheumatic diseases.* 11ª ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1997: 289-301.
18. **De Keyse, Naeyaert JM, Hindryck X:** Immune-mediated pathology following hepatitis B vaccination. Two cases of polyarteritis nodosa and one case of pityriasis rosea-like drug eruption. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:81-85.
19. **Demolin G, Delwaide J, van Severen M:** Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus infection. *Rev Med Liege* 1999;54:921-924.
20. **Balkaran BN, Teeluckingh S, Singh VR:** Hepatitis B-associates polyarteritis nodosa and hypersensitive encephalopathy. *West Indian Med J* 2000;49:170-171.
21. **Mouthon L:** Periarteritis nodosa induced by hepatitis B virus. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:237-244.
22. **Gisselbrecht M:** Vasculitis during human acquired immunodeficiency virus infection. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:245-247.
23. **Gisselbrecht M, Cohen P, Lortholary O:** Human immunodeficiency virus-related vasculitis. Clinical presentation of and therapeutic approach to eight cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1998;149:398-405.
24. **Gherardi R, Belec L, Mhiri C:** The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. A clinicopathologic evaluation. *Arthritis Rheum* 1993;36:1164-1174.
25. **Angulo JC, López JI, García ME:** HIV infection presenting as renal polyarteritis nodosa. *Int Urol Nephrol* 1994;26: 637-641.
26. **Albornoz MA, Benedetto AV, Korman M:** Relapsing cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infections. *Int J Dermatol* 1998;37:664-666.
27. **Katta R:** Parvovirus B19: a review. Dermatol Clin 2002;20: 1-10.
28. **Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ:** Chronic parvovirus B19 and systemic necrotizing vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet* 1994;21:1255-1258.
29. **Mehta S, Levey J, Bonkosvy H:** Extrahepatic manifestations of infection with hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* 2001; 5:1-17.

30. **Soufir N, Descamps V, Crickx B:** Hepatitis C virus in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases. *Arch Dermatol* 1999;135:1001-1002.
31. **Fernández SR, Bertolo MB, Rossi CL:** Polyarteritis nodosa and cytomegalovirus: diagnosis by polymerase chain reaction. *Clin Rheumatol* 1999;18:501-503.
32. **Pick N, Potasman I, Strenger C:** Ehrlichiosis associated vasculitis. *J Intern Med* 2000;247:674-678.
33. **Gayraud M, Guillevin L *et al.:*** Long-term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:666-675.
34. **Langford CA**: Treatment of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum* 2001;44:508-512.
35. **Gayraud M, Guillevin P, Cohen F *et al.:*** Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. *Br J Rheum* 1997;36:1290- 1297.
36. **Deeren DH:** Antivirals and steroids are indicated for HBV-related polyarteritis nodosa. *Obesity, fitness and wellness Week* 2004:(Abstr):902.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 14

Poliangeítis microscópica

Luis Javier Jara Quezada, Juan Carlos Ramírez Sánchez

INTRODUCCIÓN

La poliangeítis microscópica (PAM) es una vasculitis necrosante de pequeños vasos, pauciinmune, que cursa con venulitis, arteritis y capilaritis, aunque ocasionalmente puede comprometer arterias de mediano calibre.[1] Un cuadro clínico muy sugestivo de PAM fue descrito desde 1920, pero no fue hasta 1948 cuando Davson y col.[2] describieron el compromiso en pequeños vasos, siendo esta entidad inicialmente reconocida como un tipo particular de poliarteritis nodosa (PAN) que se acompaña en muchos casos de una glomerulonefritis necrosante rápidamente progresiva y algunas veces con hemorragia pulmonar.

En 1994, un grupo de expertos reunidos en Chapel Hill, Carolina del Norte,[3] introdujeron el término de poliangeítis microscópica e hicieron una redefinición de las vasculitis de pequeños vasos. Antes de este consenso, estos pacientes eran clasificados como PAN o granulomatosis de Wegener (GW).

En esta reunión se distinguió la PAM de la PAN por la confirmación microscópica de compromiso a nivel de pequeños vasos en PAM (arteriolas, vénulas y capilares). La PAM se encuentra clasificada junto a otros tres tipos de vasculitis (PAN, GW y síndrome de Churg-Strauss) asociada a ANCA, con patrón perinuclear.

La enfermedad es algo más frecuente en hombres de la cuarta y la quinta décadas de la vida, pero se han descrito casos en niños y en ancianos.[4]

Una de las complicaciones más importantes es el síndrome pulmón–riñón (SPR), el cual es un cuadro agudo caracterizado por glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar.[5] La PAM es la causa más común de este síndrome.

Este capítulo revisa los conceptos actuales de esta entidad, los nuevos hallazgos y opciones terapéuticas que nos permitirán tener una visión completa y un abordaje apropiado de este tipo de vasculitis primaria necrosante.

EPIDEMIOLOGÍA

La PAM afecta predominantemente a hombres, con una relación de 1.8:1; la edad de presentación más frecuente es entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, aunque se describen casos durante la infancia o en pacientes mayores de 70 años. Se ha informado una incidencia anual de 3.6 casos por millón en EUA, con predominio en población afroamericana. La mortalidad está determinada por compromiso pulmonar y renal, con reportes de sobrevida de 74% a los cinco años.

La prevalencia de cuatro tipos de vasculitis de pequeños vasos: PAN, PAM, GW y SCS, ha sido estudiada recientemente por Mahr y col.[7] en una población urbana multiétnica de Francia. La prevalencia por un millón de habitantes para PAN fue de 30.7, para PAM de 25.1, para GW de 23.7 y 10.7 para SCS. La elevada prevalencia de PAN y PAM en esta población de ascendencia europea fue dos veces mayor que en individuos no europeos, y sugiere la presencia de factores específicos ambientales.

En el noreste de España, utilizando las definiciones del Consenso de Chapel Hill, se encontró una incidencia anual de 7.91 casos de PAM por un millón de habitantes,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la cual fue mayor que la de GW.[8] Por lo anterior, se ha tratado de demostrar la combinación de factores de riesgo ambiental y genéticos en pacientes susceptibles para desarrollar vasculitis. Uno de los factores ambientales más estudiados es el sílice, ya que desde 1960 se han informado varios pacientes con silicosis pulmonar con desarrollo posterior de glomerulonefritis necrosante pauciinmune, con inmunofluorescencia negativa, sin presencia de complejos inmunes en la pared de los vasos. Algunos de ellos se consideraron como vasculitis asociadas a ANCAs, predominantemente GW y PAM. La exposición a compuestos con silicón parece estar relacionada con una progresión a daño renal crónico o vasculitis.

El mecanismo por el cual el sílice se asocia a este tipo de vasculitis aún no está bien demostrado, pero se considera que produce un efecto adyuvante en la respuesta inmune y sus partículas son potentes estimuladores de linfocitos, monocitos/macrófagos; además, pueden inducir apoptosis de estos últimos, lo que demuestra que estos compuestos son factores desencadenantes o que influyen en el desarrollo de la enfermedad.[9]

Lane y col.[10] realizaron un estudio de 65 casos de vasculitis necrosante primaria (12 con PAM) y 273 controles y demostraron una asociación entre compuestos como sílice y solventes, así como factores alérgicos, en el desarrollo de PAM y otras vasculitis primarias.

En resumen, las vasculitis de pequeños vasos como la PAM parecen ser más comunes de lo que antes se pensaba, pero su incidencia y prevalencia pueden variar en las regiones estudiadas.

Es necesario tener una base de datos de México y Latinoamérica para compararla con las series europeas y de EUA y estudiar los factores ambientales en nuestros pacientes.

En Latinoamérica se ha informado de cuatro casos de PAM,[11] los cuales, en forma característica, iniciaron con síntomas generales, incluso protocolizados como síndrome febril, que en la evolución demostraron glomerulonefritis, lo que permitió hacer el diagnóstico de PAM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son muchos los signos y síntomas relacionados con PAM, así como la frecuencia de estas manifestaciones y los órganos afectados. Actualmente, por la frecuencia de presentación de la PAM, es necesario destacar seis manifestaciones:

- Nefropatía (hasta en 80% de los casos).
- Manifestaciones generales y pérdida de peso (> 70% de los casos).
- Lesiones cutáneas (> 60%).
- Neuropatía (60%).
- Fiebre (55%).
- Afección pulmonar (50% de casos).

Las características clínicas de pacientes con PAM al momento del diagnóstico han sido descritas en diferentes estudios, pero pocos han analizado el tiempo transcurrido entre las manifestaciones iniciales y el diagnóstico de PAM. En este sentido, Savage y col.[12] informaron que la PAM es diagnosticada en forma relativamente rápida, después de un promedio de 3.7 meses. Esto se debe probablemente a la fase aguda inicial, que permite un diagnóstico rápido precedido de una fase inespecífica de malestar general, artralgias o mínima hemorragia alveolar. Sin embargo, en otras series el intervalo puede ser tan largo como 12 meses.[13] Las manifestaciones iniciales de la PAM han sido analizadas recientemente. Un estudio retrospectivo de 36 pacientes con PAM, comparados con 36 pacientes con PAN, demuestra que las primeras manifestaciones clínicas no son diferentes en PAN y en PAM. La sintomatología general y la pérdida de peso como manifestaciones únicas fueron más frecuentes en PAM, pero la afección de nervio periférico y gastrointestinal fue más frecuente en PAN. El intervalo entre la primera manifestación clínica y el diagnóstico de PAM fue de 12.9 meses.[14]

Nefropatía

El curso de la nefropatía en PAM es variable. Frecuentemente se observa una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Guillevin y col.[15] informaron, en un seguimiento de 85 pacientes, el compromiso renal en 78% con elevación de creatinina sérica de 2.59 ± 2.96 mg/dL, proteinuria en 80% de pacientes en rango de 0.5 a 6 g en 24 h, hematuria en 67% de los casos, leucocituria en 44.8%, síndrome nefrótico en 14.9%, con requerimiento de manejo sustitutivo de la función renal hasta en 45% de los casos. La lesión histopatológica más característica a nivel glomerular es necrosis fibrinoide segmentaria, ruptura de pared de capilares y formación de semilunas (figura 14-1); el número de glomérulos afectados es variable; las lesiones se acompañan de un grado variable de proliferación endocapilar, en ocasiones muy intenso, y con lesiones de diferente grado evolutivo (figura 14-2). La inmunofluorescencia es escasa o negativa. Esta lesión es claramente distinta de la

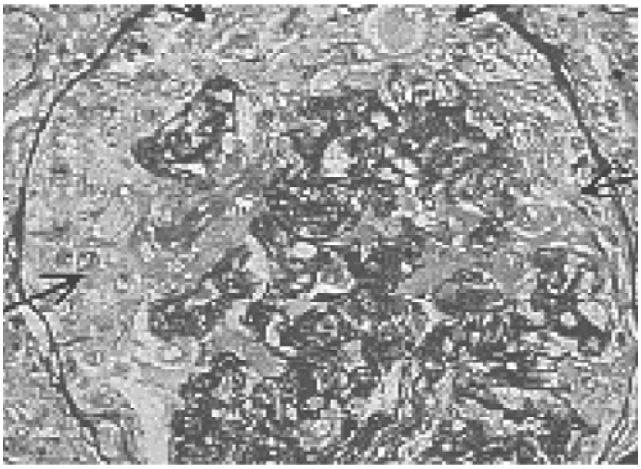


Figura 14–1. Glomerulonefritis con semilunas.

mediada por complejos inmunes y de la mediada por anticuerpos, pero es indistinguible de la lesión de la granulomatosis de Wegener o de una glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo idiopático.

El curso clínico de 15 pacientes con GW y ocho con PAM de un centro nefrológico durante un periodo que abarca desde 1984 hasta 1993 demostró periodos prolongados de tiempo (3 hasta 20 años) con síntomas atribuibles a GW o PAM hasta que el diagnóstico fue hecho. Durante estos periodos prediagnósticos se observaron recaídas severas por vasculitis activa y remisiones espontáneas sin terapia inmunosupresiva. Un paciente en diálisis crónica por cuatro meses por una glomerulonefritis rápidamente progresiva experimentó regresión de la función renal residual y dejó la diálisis por seis años. A pesar de estos casos de recuperación espontánea, la recurrencia de las recaídas condujo a la muerte en aquellos casos que no recibieron terapia inmunosupresora. La afección renal y respiratoria y otros síntomas no ocurren en forma secuencial. Este estudio sugiere que la GW y la PAM tienen un curso clínico espontáneo muy variable que obliga a un seguimiento por largo plazo para evaluar las terapias de mantenimiento.[16]

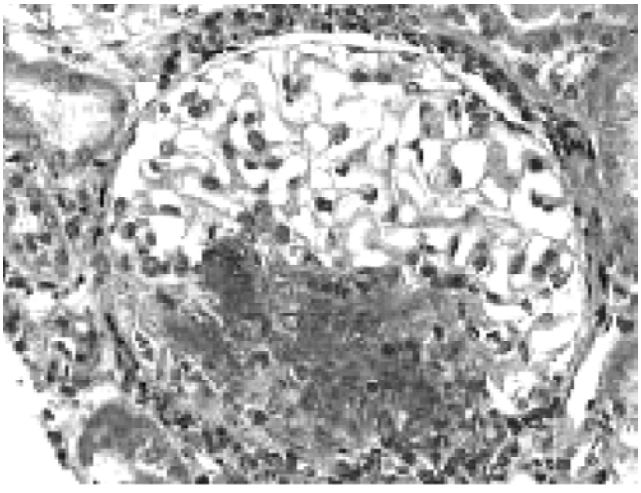


Figura 14–2. Glomerulonefritis segmentaria.

Un aspecto poco analizado es el significado de la afección de arterias de mediano calibre en pacientes con PAM. Zhao y col.[17] estudiaron las características clínicas y patológicas de 39 pacientes con PAM confirmada por biopsia renal y compromiso de arterias de mediano calibre en nueve de estos pacientes (23%). De los 30 pacientes sin afección de arterias de mediano calibre, 24 tuvieron glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas y 11/30 también tuvieron glomerulonefritis focal segmentaria con necrosis fibrinoide, 26/30 tuvieron falla renal aguda con un promedio de 14 semanas antes de hacer el diagnóstico de PAM y en ocho casos se obtuvo remisión completa después de terapia inmunosupresora. Por el contrario, los nueve pacientes restantes con afección de arterias de mediano calibre (arterias arcuatas) tuvieron isquemia glomerular, pero ninguno tuvo glomerulonefritis con semilunas. Ocho de los nueve pacientes tuvieron falla renal aguda con un promedio de ocho semanas antes del diagnóstico de PAM, y en 7/9 se obtuvo completa remisión después de la terapia inmunosupresora. Este estudio sugiere que el empeoramiento de la función renal en pacientes con PAM y afección de arterias de mediano calibre es debido a extensa isquemia glomerular más que a glomerulonefritis rápidamente progresiva y presencia de semilunas glomerulares, y responden mejor y más rápidamente a la terapia inmunosupresora intensa.

La PAM es la causa más frecuente del SPR asociado a vasculitis. Los pacientes con PAM y SPR tienen en el suero una proporción similar de cANCA y pANCAs. En 38% de casos el SPR se desarrolla rápidamente (seis semanas) con hematuria, proteinuria y elevación de la creatinina sérica. La biopsia renal muestra necrosis glomerular y formación de semilunas. Sin embargo, en 28% de casos puede haber un curso crónico de más de un año antes del diagnóstico.[5,18]

Recientemente se ha informado el primer caso de paso transplacentario de ANCA-MPO de una madre con 33 semanas de gestación al recién nacido, que desarrolló un cuadro de PAM con hemorragia pulmonar y afección renal tratado exitosamente con dosis altas de esteroides y recambio transfusional.[19] Otro caso interesante fue descrito en una mujer de 52 años que inició con anormalidades en las pruebas de función hepática, fiebre, cefalea y fatiga. Dos meses después desarrolló PAM caracterizada por glomerulonefritis rápidamente

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

progresiva y anticuerpos pANCA positivo. Aunque la disfunción hepática es rara en PAM, sobre todo al inicio, hay que tomar en cuenta este diagnóstico.[20] Informes recientes han sugerido una asociación entre malignidad y vasculitis renal. En este sentido, un estudio retrospectivo de 200 pacientes con GW o PAM comparando la población general, pacientes con lupus o púrpura de Henoch-Schönlein, demostró que los pacientes con GW y PAM tienen un riesgo elevado de malignidad precedente o concurrente, comparados con los otros grupos.[21]

Milne y col.[22] han descrito recientemente un caso de PAM en una mujer con 24 semanas de embarazo, presentándose como un SPR. Fue tratada exitosamente con ventilación artificial, plasmaféresis, ciclofosfamida y esteroides, y tuvo un parto normal a la semana 35 de gestación. Éste es el primer informe de PAM (criterios de Chapel Hill) y embarazo.

Manifestaciones generales y pérdida de peso

Como la PAM es una vasculitis sistémica, estas manifestaciones son frecuentes. La fiebre se ha descrito en varias series con una frecuencia de 55 a 70% de los casos; otros datos son pérdida ponderal hasta en 72%, mialgias en 48%, con menor frecuencia astenia, adinamia e hiporexia, las cuales pueden presentarse de una forma súbita (generalmente se presentan con manifestaciones severas a nivel pulmonar o renal) o extremadamente insidioso o intermitente hasta por varios años.[14,15] Se ha descrito que más de 90% de pacientes con PAM tienen un cuadro semejante a un resfriado días o semanas antes del inicio del cuadro de vasculitis y glomerulonefritis.[23] La heterogeneidad y elevada frecuencia de síntomas y signos iniciales no específicos explica el diagnóstico tardío en PAM. Al respecto se han propuesto dos formas clínicas de presentación de PAM: una forma aguda que conduce a un rápido diagnóstico (< 90 días) y una forma crónica que conduce a un retraso en el diagnóstico (> 90 días).[14]

La artritis transitoria asimétrica de grandes articulaciones puede ser manifestación de PAM hasta en 30% de pacientes.[24] Los pacientes con PAM se pueden presentar con fiebre de origen desconocido, leucocitosis y VSG elevada. La elevación de creatinina sérica, los ANCAs positivos y la presencia de hematuria son indicaciones para una biopsia renal, que permite hacer el diagnóstico de PAM. En todo paciente con fiebre de origen desconocido, la PAM debe ser incluida en el diagnóstico diferencial.[25]

Lesiones cutáneas

Esta afección es referida por el paciente como un eritema hasta en 50% de los casos, y corresponde a lesiones purpúricas (41% de los casos) que son palpables, predominantemente a nivel de miembros inferiores (pies), o en zonas de presión, sobre todo en pacientes postrados en cama; son observadas predominantemente en glúteos, de varios milímetros de diámetro, que pueden agruparse. Pueden presentarse también con menos frecuencia pápulas o incluso vesículas de tamaño pequeño (unos cuantos milímetros). Con frecuencia en uñas se observa hemorragia en astilla. En estos pacientes se han descrito otras lesiones con menor frecuencia, como es *livedo reticularis* (12% de los casos), nódulos necrosantes, urticaria (descrita como vasculitis urticariana), presencia de necrosis digital, descrita hasta en 7% de los casos.[14,15] Aunque la piel es afectada en 20 a 70% de pacientes, una descripción precisa de estas manifestaciones en PAM es limitada. Un análisis retrospectivo en 10 pacientes con PAM y lesiones cutáneas demostró: púrpura y petequias en seis casos, *livedo reticularis* en dos y eritema en siete pacientes, especialmente de dedos de las manos.

Los hallazgos histológicos de siete casos fueron infiltración linfocítica perivascular en la dermis superior en cuatro casos, infiltración linfocitaria y algunos neutrófilos alrededor de pequeñas arterias de la dermis profunda en dos pacientes e infiltración difusa de histiocitos y linfocitos en la dermis media en un paciente. La afección cutánea en PAM tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas y hallazgos histológicos[26] (figura 14-3).

Neuropatía periférica

Este daño resulta de una vasculitis de los vasos tributarios de los nervios afectados con la consecuente necrosis de los mismos, predominando en estos pacientes una mononeuritis múltiple reportada hasta en 57% de los pacientes. Se observa un predominio de los siguientes: peroneo superficial (50%), peroneo profundo (27.1%), cubital (21%), radial (11.8%), unilateral (4.1%) y bilateral (95%).[14,15]

La neuropatía por vasculitis en la infancia ha sido estudiada recientemente en 15 pacientes. La mononeuritis múltiple fue la forma más común de presentación, y las etiologías incluyeron: PAM, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil y vasculitis no determinadas. La biopsia demostró datos de vasculitis de pequeños y medianos vasos en 62.5% de pacientes. La biopsia

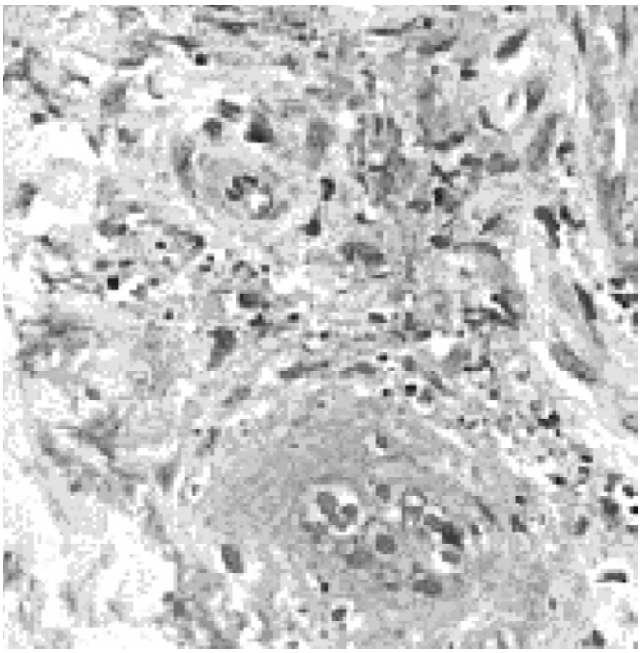


Figura 14-3. Vasculitis leucocitoclástica en un paciente con PAM.

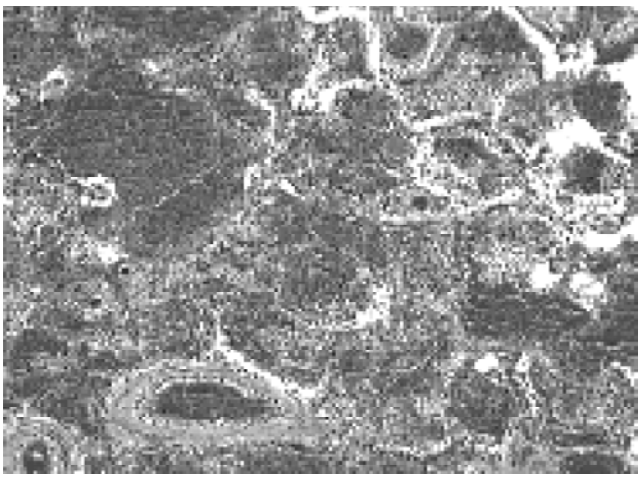


Figura 14-4. Tinción con HE donde se demuestra hemorragia alveolar y capilaritis a nivel de alveolos en paciente con PAM.

de nervio sural es de utilidad para el diagnóstico y clasificación de las vasculitis, incluida la PAM.[27]

Enfermedad pulmonar

Esta afección es común y se presenta en más de la mitad de los casos publicados en varias series. La forma más grave es la presencia de hemorragia alveolar difusa, la que se observa hasta en 12 a 29% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas son disnea, la presencia de anemia sin una fuente de sangrado a otro nivel, sin hemoptisis o una hemoptisis con un sangrado masivo con hipoxia severa, que puede ser un cuadro de inicio en algunos de los pacientes. Las características radiológicas no son específicas, pero se puede encontrar infiltrado alveolar, que puede ser difuso o localizado.[5] Puede manifestarse también como la presencia de fibrosis intersticial por la presencia de hemorragia repetitiva. Se ha descrito la presencia de neumonitis en 10.6% en la serie informada por Guillevin y col.[15] y pleuritis en 5.9% de los casos.

Las características histopatológicas son de una capilaritis pulmonar con una disrupción del intersticio alveolar que lleva a una pérdida de la integridad de la red capilar, con la consecuente liberación de eritrocitos a los espacios alveolares, con edema de la pared de los mismos y engrosamiento que puede generar necrosis fibrinoide, observándose incremento de neutrófilos a este nivel, por lo que en la expectoración de estos pacientes puede encontrarse leucocitoclasia (figura 14-4). Rara vez llega a demostrarse depósito de complejos inmunes. Otros hallazgos incluyen trombosis capilar, hiperplasia de células endoteliales tipo II e infiltración de linfocitos. Estos datos también pueden encontrarse en pacientes con LES o GW.

Se han descrito afecciones pulmonares poco comunes en pacientes con PAM. Un paciente con antecedente de silicosis pulmonar mostró en la radiografía un nuevo infiltrado en parches. Otra paciente se presentó con infiltrados pulmonares en parches bilaterales. Debido a que estos infiltrados eran intermitentes, se sospechó vasculitis, y los pANCA fueron positivos. La biopsia renal hizo el diagnóstico de PAM.[28] Estos dos casos demuestran que los pacientes con PAM tienen un amplio espectro de hallazgos radiológicos pulmonares.

La historia natural de la afección pulmonar fue analizada en 29 pacientes con PAM y hemorragia alveolar (HA). La HA fue diagnosticada cuando el lavado broncoalveolar mostró sangre o macrófagos cargados con hemosiderina en ausencia de infección o edema pulmonar. La PAM se diagnosticó cuando la HA se asoció a glomerulonefritis necrosante demostrada por biopsia renal o vasculitis de pequeños vasos. Los hallazgos más constantes en HA fueron la glomerulonefritis (97%) y fiebre (62%). El infiltrado pulmonar fue bilateral en 90% de pacientes, principalmente en bases pulmonares. Muchos pacientes tuvieron anemia importante. Los ANCAs estuvieron presentes en 93% de casos. La sobrevida fue de 68% a cinco años. La función respiratoria se recuperó con los tratamientos (inmunosupresores, esteroides y plasmaféresis) en 69% de casos. Sin embar-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

go, siete pacientes (24%) tuvieron alteraciones persistentes de las pruebas de función respiratoria.[29]

Otras manifestaciones

Existe compromiso a otros niveles, como las manifestaciones encontradas en ojo, que se presentan con menor frecuencia; se describen hasta en 1% de los pacientes caracterizadas por dolor de moderada intensidad, disminución de la agudeza visual, hiperemia conjuntival, a la exploración pueden encontrarse hemorragia retiniana, epiescleritis y con menor frecuencia uveítis. Los oftalmólogos deben estar alertas ante pacientes que presentan hipopión con iridociclitis, manchas retinianas tipo copos de algodón y escleritis. Estas lesiones pueden ocurrir en pacientes con PAM.[30]

El compromiso vascular genera en algunos pacientes manifestaciones cardiacas o de compromiso sistémico, como el caso de la hipertensión arterial, que en estos pacientes se reporta hasta en 34% de los casos, aunque en la mayoría de ellos asociada al compromiso renal. La falla cardiaca se ha informado en 17% de los casos, pericarditis en 10% e infarto agudo del miocardio en 2.6%.[14,15]

Las manifestaciones gastrointestinales se presentan hasta en 30% de los casos; las más frecuentes son la presencia de dolor abdominal, hematemesis, melena, casos aislados de colecistitis, pancreatitis y apendicitis en pacientes con PAM. Pueden encontrarse alteradas las pruebas de función hepática hasta en 20% de los pacientes, predominantemente a expensas de elevación de transaminasas. Se han descrito casos de infección por VHB y VHC en algunos pacientes con PAM, sin detectarse antígenos virales, con anticuerpos contra el virus, pero sin evidencia de replicación viral.[14,15]

Un análisis de 62 pacientes con vasculitis de pequeño, incluido PAM, y mediano calibre y afección gastrointestinal, que abarca desde 1981 hasta 2002, demostró que en 81% de los pacientes las manifestaciones gastrointestinales se presentaron dentro de los tres meses después del diagnóstico, y fueron principalmente dolor abdominal (97%), náusea o vómito (34%), diarrea (27%), hematoquecia o melena (16%) y hematemesis (6%). Por endoscopia se detectaron úlceras gastroduodenales (27%), esofágicas (11%) y colorrectales (10%), pero signos histológicos de vasculitis se encontraron sólo en tres biopsias de colon. La cirugía abdominal se realizó en 34% de pacientes; 11 (18%) desarrollaron peritonitis, nueve (15%) tuvieron perforación intestinal, 10 (16%) isquemia/infarto intestinal, cuatro (6%) oclusión intestinal, seis (10%) apendicitis aguda, cinco (8%) colecistitis y tres (5%) pancreatitis aguda. 16 (26%) pacientes fallecieron y un análisis multivariado demostró que la peritonitis, la perforación intestinal, la isquemia o el infarto gastrointestinal y la oclusión intestinal fueron significativamente asociados con una mortalidad incrementada. El pronóstico de estas complicaciones ha cambiado notablemente en los últimos 30 años, debido probablemente a un mejor tratamiento de estos pacientes gravemente enfermos y a la cirugía temprana.[31]

DATOS DE LABORATORIO E IMAGENOLOGÍA

Los análisis de laboratorio muestran anemia generalmente de tipo enfermedades crónicas (microcítica hipocrómica) y leucocitosis con elevación de reactantes de fase aguda. La función renal muestra predominantemente elevación de BUN y creatinina hasta en 70% de los casos, el sedimento urinario es anormal con proteinuria hasta en 80%, hematuria en 67%, leucocituria en 44% y presencia de eritrocitos en menor proporción.

Debido a que la PAM es una vasculitis asociada a la presencia de ANCA, estos anticuerpos se encuentran presentes hasta en 80% de los casos, anti-MPO en el 60% y el resto anti-proteinasa 3 (PR3). Los niveles plasmáticos de complemento están dentro de lo normal. Puede haber otras anomalías asociadas, pero generalmente son por complicaciones importantes.

Dentro de los estudios de imagen útiles para concluir el diagnóstico se cuenta con radiografía de tórax, la cual generalmente presenta infiltrados bilaterales irregulares, nódulos u opacidades que semejan un cuadro de condensación similar a procesos de tipo infeccioso. Pueden presentarse cavidades similares a las observadas en la granulomatosis de Wegener, aunque con menor frecuencia, así como infiltrados parenquimatosos difusos, por la hemorragia alveolar, semejante a la observada secundaria a otros procesos, sobre todo de enfermedades autoinmunes.

Recientemente se ha utilizado la TAC de alta resolución en estos pacientes donde tratan de determinar los datos de PAM en 16 pacientes, de los cuales 13 eran adultos, con una media de edad de 46 $\pm$ 15.6 años. Los hallazgos detectados con la TAC de alta resolución fueron: imagen en vidrio despulido en 12, nódulos en 11, septos interlobares en seis, bandas parenquimatosas en cinco, ensanchamiento peribronquial en cinco, bronquiectasias en tres, fibrosis en tres y consolidación en dos casos. Como se puede ver, existen diferentes tipos de lesiones en un solo paciente, por lo que se justifica reali-

zar dicho estudio cuando se tiene sintomatología a nivel pulmonar.[32]

PATOGÉNESIS DE LA PAM

En la patogénesis de las vasculitis asociadas a ANCA, como la PAM, la contribución de las células T es evidenciada por la producción de ANCA dependiente de células T y la presencia de células T en los infiltrados inflamatorios. Sin embargo, el mecanismo exacto de las células T en la patogenia de la PAM aún no está determinado. El concepto de Th1/Th2 es útil para entender el compromiso de las células T en la patogénesis, y los pocos estudios que existen en PAM indican que esta enfermedad está predominantemente asociada con un patrón Th2, aunque queda claro que se necesitan nuevas investigaciones en PAM.[33]

El proceso inflamatorio que ocurre en la vasculitis como PAM conduce a la activación del endotelio vascular y otros tipos de células que expresan moléculas de adhesión, las cuales facilitan la activación de leucocitos circulantes y la extravasación a los tejidos. Di Lorenzo y col.[34] estudiaron los niveles circulantes de moléculas de adhesión solubles en la PAM y su asociación con activación de ANCAs en 20 pacientes comparados con un grupo control de 50 con insuficiencia renal. En fases de actividad se observó un incremento en la expresión de las mismas (ICAM-1 y ELAM-1), así como un descenso más lento de estas moléculas solubles en pacientes con niveles elevados de creatinina sérica que en pacientes que normalizaron su creatinina después del tratamiento. Estos hallazgos sugieren que en PAM-ANCA positivo, los altos niveles de sICAM-1 y sELAM-1 durante la fase activa y su descenso lento durante el tratamiento pueden ser un factor pronóstico para el desarrollo de falla renal crónica.

Se ha propuesto que un ambiente genético apropiado contribuye al desarrollo de la PAM, GW y SCS, sobre todo en la población caucásica. La alfa-1 antitripsina es el inhibidor fisiológico PR3, y se ha demostrado que un defecto en el alelo PIZ es un factor de riesgo genético para el desarrollo de vasculitis asociada a ANCA-PR3. Niveles elevados de expresión de PR3 se han observado en pacientes con GW, y los niveles más elevados se asocian a un riesgo incrementado de recaídas. La vasculitis ANCA-MPO positivo, como la PAM, se asocia con ciertos alelos con polimorfismos de CD18. Aunque en la práctica clínica a veces es difícil diferenciar entre GW y MPA, estas dos enfermedades parecen tener diferentes ambientes genéticos.[35]

TRATAMIENTO

El pronóstico de las vasculitis de pequeños vasos, como GW, PAM y SCS, depende de la prontitud en el diagnóstico y en el tratamiento. El desarrollo de las técnicas para detectar anticuerpos anti-ANCA ha facilitado el diagnóstico de PAM. Sin embargo, aun en casos característicos, más de 20% pueden ser ANCA negativos. Por lo tanto, el diagnóstico final descansa en un balance adecuado de datos clínicos, de laboratorio, radiológicos e histológicos. La exclusión de otras entidades es importante para asegurar una terapia apropiada. Las formas fulminantes de presentación de la PAM merecen atención especial, ya que requieren el manejo de terapia intensiva.[36] Los esquemas terapéuticos para PAM tienen como objetivo iniciar una remisión rápida con terapia agresiva inmunosupresora seguida de una fase de terapia de mantenimiento prolongada usando agentes y dosis menos tóxicas. El recambio plasmático (plasmaféresis) debe ser considerado como una terapia de primera línea en pacientes con síndrome pulmón-riñón.[5] Los casos refractarios son raros con estos esquemas terapéuticos, y habitualmente se deben a un tratamiento inadecuado o tardío. Sin embargo, a pesar de estos tratamientos, la mortalidad sigue siendo de aproximadamente 50%, sobre todo en los pacientes que ingresan a una unidad de terapia intensiva.[37] En las formas agudas se recomiendan dosis altas de esteroides en forma de pulsos de metilprednisolona (3 g de metilprednisolona o 15 mg/kg/día), seguidas de dosis de mantenimiento con prednisona a 1 mg/kg/día por uno a dos meses y reajuste de la dosis de acuerdo a la evolución.

Ciclofosfamida (CF): se usa en varios esquemas, como los pulsos de CF a dosis de 0.6 mg/m^2 SC por seis meses a un año, o de forma oral a dosis de 2 mg/kg/día por un año con reajuste de la dosis de acuerdo a cuenta leucocitaria y al probable daño renal presentado por estos pacientes. Guillevin y col.[38] realizaron un estudio comparativo donde trataron de estandarizar el uso de pulsos mensuales por seis dosis *vs.* 12 dosis en asociación con esteroides, donde se incluyen también pacientes con poliarteritis nodosa, con 65 pacientes; 18 con PAN y 47 con PAM fueron aleatorizados a recibir pulsos por seis dosis en 34 pacientes, 12 pulsos en 36 pacientes, ambos combinados con esteroides. Una característica importante es que todos los pacientes presentaron por lo

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

menos cinco factores de mal pronóstico (referido dentro de pronóstico). Se inició manejo con pulsos de metilprednisolona por tres días a dosis de 15 mg/kg/día, posteriormente 1 mg/kg/día por tres semanas, después dosis reducción de 2.5 mg cada dos semanas, así como uso de CFM dos veces por semana, dos dosis posteriormente cada cuatro semanas. Dentro de los desenlaces finales se tomó en cuenta remisión completa y muertes. No se encontró diferencia significativa al comparar el porcentaje de recaídas con el régimen de pacientes que recibieron 12 pulsos (21%) con el régimen de seis pulsos (37%). Sin embargo, los eventos de recaída posterior al uso de pulsos fueron de 27% en grupo de 12 pulsos *vs.* 58% en el grupo de seis dosis, por lo que los autores concluyen un mayor beneficio de 12 pulsos de CFM.

Uno de los problemas a considerar es la terapia de mantenimiento en pacientes con PAM. Se ha informado una terapia de mantenimiento exitosa con micofenolato de mofetilo (MMF), 2 g/día, y dosis bajas de corticosteroides en un periodo de 15 meses en pacientes con GW (n = 9) y PAM (n = 2).[39]

Otra forma de tratamiento es la plasmaféresis, que consiste en tres sesiones por semana por tres semanas con un recambio plasmático de 60 mL/kg por sesión. Un estudio reciente concluye que la terapia combinada de granulocitoféresis, leucocitoféresis y corticoides es efectiva para el tratamiento de síndrome pulmón-riñón secundario a PAM.[40] Se ha informado de algunos casos de pacientes con VIH que desarrollaron PAM; estos pacientes fueron tratados con antirretrovirales, vasodilatadores y plasmaféresis sin agravamiento de la infección por VIH y sin recaídas.[41]

El etopósido cíclico, un nuevo inmunosupresor, ha sido utilizado también en algunos pacientes con PAM, obteniéndose remisión completa clínica y bioquímica después de pocos meses de tratamiento. Esta terapia produjo menos toxicidad de la médula ósea que la terapia habitual antes mencionada.[42] Nuevos tratamientos, como terapia biológica con rituximab dirigida a bloquear o inhibir la síntesis de ANCAs, se encuentran en fase de experimentación.[43]

La dieta debe ser ajustada al daño renal y a la falla respiratoria, así como a problemas digestivos secundarios al tratamiento farmacológico.[44]

PRONÓSTICO

Con un tratamiento adecuado y de forma temprana, 90% de los pacientes presentan una mejoría y 75% una remisión completa. Tiene una tasa de recaída de 30% en los primeros dos años. Como herramienta para evaluar la actividad de la enfermedad y así establecer un pronóstico, se ha propuesto el denominado puntaje de cinco factores (nivel de creatinina sérica como punto de corte 1.58 mg/dL, proteinuria mayor de 1 g en 24 h, presencia de afección gastrointestinal, cardiomiopatía y compromiso de SNC), catalogándose como 0 cuando no hay ninguno de los anteriores, 1 cuando se encuentra presente por lo menos uno de ellos y 2 cuando se encuentran dos o más.

Se ha demostrado que una puntuación de 2 es de mal pronóstico. Dentro de los factores significativamente asociados a mortalidad destaca de forma principal la proteinuria mayor de 1 g/día e insuficiencia renal con niveles de creatinina mayores a 1.36 mg/dL.[45] Un estudio reciente analizó la sobrevida a cinco años de la vasculitis de pequeños vasos y encontró que la sobrevida para PAM fue de 45.1%, de 75.9% para GW y de 68.1% para SCS.

Las características clínicas fueron similares a las de otras series; sin embargo, la poliangeítis microscópica parece tener un peor pronóstico que la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss.[46]

CONCLUSIÓN

La PAM es una vasculitis necrosante de pequeños vasos y actualmente es considerada como una entidad diferente a la PAN. La PAM tiene un cuadro clinicopatológico que es la consecuencia de afección de vasos microscópicos sin granulomas, pauciinmune, asociada con glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria. Es la causa más frecuente del síndrome pulmón-riñón secundario a vasculitis. Su pronóstico depende de un diagnóstico y un tratamiento tempranos.

REFERENCIAS

1. **Savage CO, Harper L, Adu D:** Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997;349:553-558.
2. **Davson J, Ball J, Platt R:** The kidney in periarteritis nodosa. *QJM* 1948;17:175-202.
3. **Jannette C, Falk RJ, Andrassy K *et al.*:** Nomenclature of systemic vasculitis: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
4. **Watts RA, Carruthers DM, Scott *et al.*:** Epidemiology of

systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:28-34.
5. **Jara LJ, Vera Lastra O, Calleja MC:** Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:107-115.
6. **Watts RA, Jollife VA, Carruthers DM *et al.*:** Effect of classification on the incidence of poliarteritis nodosa and microscopic poliangiitis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1208-1212.
7. **Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M *et al.*:** Prevalences of poliarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome in French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-99.
8. **González-Gay MA, García-Porrúa C, Guerrero J *et al.*:** The epidemiology of the primary systemic vasculitides in Northwest Spain: implications of the Chapel-Hill consensus conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003;49:388-393.
9. **Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG:** Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:12-17.
10. **Lane SE, Watts RA, Bentham G *et al.*:** Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003;48:814-823.
11. **Cantillo T, Díaz A, Santiago J *et al.*:** Vasculitis sistémica y riñón: poliarteritis nodosa clásica (PAN) y poliangeítis microscópica (PAM). Cinco casos en Colombia. *Rev Mex Reumatol* 2004;19:217-227.
12. **Savage CO *et al.*:** Microscopic poliarteritis: presentation, pathology, and prognosis. *QJM* 1985;56:467-483.
13. **Adu D, Howie AJ, Scott DJ *et al.*:** Polyarteritis and the kidney. *QJM* 1987;62:221-237.
14. **Agard C, Mouthon L, Mahr A *et al.*:** Microscopic polyangeitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? *Arthritis Rheum* 2003;49:709-715.
15. **Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R *et al.*:** Microscopic poliangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-430.
16. **Schleiffer T, Burkhard B, Klooker P, Brass H:** Clinical course and symptomatic prediagnostic period of patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Ren Fail* 1998;20:519-532.
17. **Zhao MH, Sun QZ, Wang HY:** Clinical and pathological characterization of patients with microscopic polyangiitis with medium artery involvement. *Ren Fail* 2003;25:989-995.
18. **Lauque D, Cadranel J, Lazor R *et al.*:** Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage: a study of 29 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:222-233.
19. **Bansal PJ, Tobin MC:** Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:398-401.
20. **Takebayashi K, Aso Y, Kitamura H, Sakurai Y, Wakabayashi S *et al.*:** Microscopic polyangiitis presenting with liver dysfunction preceding rapidly progressive necrotizing glomerulonephritis. *South Med J* 2004;97:911-914.
21. **Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L:** Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1532-1535.
22. **Milne KL, Stanley KP, Temple RC *et al.*:** Microscopic polyangiitis: first report of a case with onset during pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:234-237.
23. **Falk RJ, Hogan S, Carey TS *et al.*:** The Glomerular Disease Collaborative Network. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med* 1990;113:656-663.
24. **Scott DG, Bacon PA, Elliot PJ *et al.*:** Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: clinical and laboratory features, classification, and prognosis of 80 cases. *QJM* 1982;52:292-311.
25. **Akar H, Ozbasli-Levi C, Senturk T *et al.*:** MPO-ANCA-associated small vessel vasculitis presenting as fever of unknown origin. Report of one case. *Nephron* 2002;92:673-675.
26. **Seishima M, Oyama Z, Oda M:** Skin eruptions associated with microscopic polyangiitis. *Eur J Dermatol* 2004;14: 255-258.
27. **Andrade R, Moya Machado A, Gómez Conde S *et al.*:** Neuropathies due to vasculitis in infancy. *Rev Neurol* 2004; 38:619-624.
28. **Baik JJ, Jeon YD, Chung Y:** Two patients with microscopic polyangiitis and unusual pulmonary manifestation. *Respirology* 2002;7:73-76.
29. **Lauque D, Cadranel J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P *et al.*:** Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 2000;79:222-233.
30. **Mihara M, Hayasaka S, Watanabe K, Kitagawa K, Hayasaka Y:** Ocular manifestations in patients with microscopic polyangiitis. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:138-142.
31. **Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L:** Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:115-128.
32. **Voloudaski A, Dafnis E, Spyradaki Z *et al.*:** Microscopic polyangiitis: OCT featurates. *ECR* 2002 (abstract B-0124).
33. **Sanders JS, Stegeman CA, Kallenberg CG:** The Th1 and Th2 paradigm in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Blood Press Res* 2003;26:215-220.
34. **Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P *et al.*:** Circulating levels of soluble adhesion molecules in patients with ANCA-c associated vasculitis. *J Nephrol* 2004;17(6):800-807.
35. **Borgmann S, Haubitz M:** Genetic impact of pathogenesis and prognosis of ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl 36):S79-S86.
36. **Semple D, Keogh J, Forni L, Venn R:** Clinical review: vasculitis on the intensive care unit- part 1: Diagnosis. *Crit Care* 2005;9:92-97.
37. **Semple D, Keogh J, Forni L, Venn R:** Clinical review: vasculitis on the intensive care unit-part 2: treatment and prognosis. *Crit Care* 2005;2:193-197.
38. **Guillevin L, Cohen P, Mahar A *et al.*:** Treatment of poliarteritis nodosa, microscopic poliangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six of twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003;49:93-100.
39. **Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K *et al.*:** Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1965-1971.

40. **Hasegawa M, Kawamura N, Murase M *et al.:*** Efficacy of granulocytapheresis and leukocytapheresis for the treatment of microscopic polyangiitis. *Ther Apher Dial* 2004;8:212-216.
41. **Gisselbrecht M, Cohen P, Lortholary O *et al.:*** Human immunodeficiency virus-related vasculitis. Clinical presentation of and therapeutic approach to eight cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1998;149:398-405.
42. **Pedersen RS, Bistrup C:** Etoposide: more effective and less bone-marrow toxic than standard immunosuppressive therapy in systemic vasculitis? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1121-1123.
43. **Langford CA, Balow JE:** New insights into the immunopathogenesis and treatment of small vessel vasculitis of the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:267-272.
44. **Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K *et al.:*** A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349:36-44.
45. **Ayraud M, Guillevin L, Thoumelin P *et al.:*** Long-term follow-up of poliarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:666-675.
46. **Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG:** Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98:97-111.

Capítulo 15

Granulomatosis de Wegener

Luis Felipe Flores Suárez

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis de Wegener fue descrita inicialmente por Klinger,[1] pero la descripción en 1936 por Friedrich Wegener de dos casos, los cuales se describieron más ampliamente en 1939,[2] dio finalmente el epónimo a esta entidad, de la cual se describen en este capítulo sus manifestaciones clínicas, las alteraciones de laboratorio y, especialmente, la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), su tratamiento y el pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

Es bien conocida la distribución geográfica de esta enfermedad, ya que países en latitudes más boreales presentan mayor incidencia y prevalencia de la GW, mientras que es más rara en latitudes australes. En general no existen diferencias en la distribución por género. Debido a diferencias en los métodos diagnósticos empleados actualmente, en especial desde la introducción de los ANCA, la incidencia de la GW parece haber aumentado en años recientes.[3]

Los autores han podido detectar en su centro un número mayor de casos en los últimos cuatro años que en los previos cincuenta. Esto se puede explicar con base en mejores métodos de detección de la enfermedad, así como por el establecimiento de diferentes criterios de ayuda diagnóstica.[4]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido al número y extensión de afección de órganos, el diagnóstico de esta enfermedad no es sencillo y puede confundirse con un número extenso de otros padecimientos autoinmunes, infecciosos o neoplásicos. Por localización anatómica se describen a continuación las manifestaciones clínicas de la GW.

Síntomas generales y articulares

No es infrecuente encontrar en casi todos los pacientes afectados por estos padecimientos síntomas como mialgias y artralgias, malestar general, astenia e hipodinamia. En relación a la presencia de fiebre, tampoco es rara, y se halla en hasta 50% de los pacientes a lo largo de la enfermedad, aunque es de fundamental importancia descartar procesos infecciosos como causa de este signo. La pérdida ponderal es frecuente y se relaciona con fases activas. En cuanto a la presencia de artritis, puede hallarse en hasta un tercio de los pacientes, y al ser simétrica y en pequeñas articulaciones llevar a pensar en otras entidades, como artritis reumatoide.

Piel

Las manifestaciones cutáneas en la GW pueden observarse en alrededor de 10 a 20% de los pacientes como parte de los síntomas iniciales, y eventualmente se desarrollan alteraciones dermatológicas en hasta 50% de los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

casos. Las lesiones son variadas y pueden ser vesiculares, papulares, nodulares, ulcerativas o ampulosas. La púrpura es clásicamente palpable. La aparición de lesiones cutáneas debe orientar a la búsqueda inmediata de afección en otros niveles, puesto que con frecuencia las lesiones en piel tienden a seguir paralelamente las alteraciones de otros órganos.

Ojos

La afección ocular es una de las características más típicas de la GW, aunque se presenta en solamente 50% de los casos en mayor o menor grado, siendo significativo el compromiso ocular en menos de 20% de los enfermos. Sin embargo, la proptosis, hallazgo clásico del paciente con GW, está presente en solamente 15% de los pacientes, siendo rara al inicio de la enfermedad.[5] En nuestra serie de pacientes, menos de 3% han presentado esta manifestación a lo largo de la enfermedad. Otras estructuras oculares que se ven afectadas son la córnea, en donde la presencia de queratitis ulcerativa periférica es un hallazgo que debe hacer pensar en esta enfermedad, ya que es infrecuente en otras condiciones; la úvea y la esclera se afectan también de manera importante, siendo causa frecuente de síntomas persistentes, refractarios e incluso incapacitantes. De manera interesante, la retina rara vez se ve afectada, al menos de forma clínicamente manifiesta, sobre todo si atendemos a que esta enfermedad afecta pequeños vasos. Los autores han encontrado por fluorangiografía alteraciones en pacientes asintomáticos con GW, lo que puede representar alteraciones coroideas más que retinianas.

Vías aéreas superiores y oídos

Son un sitio clásico de alteraciones en la GW. Hasta 75% de los enfermos manifiestan afección en estos sitios al inicio del proceso.[5] En nuestra serie de pacientes, alteraciones en esta área se han visto en 83% de los casos (observaciones no publicadas). Tales manifestaciones pueden a lo largo de los años originar destrucción de estructuras locales, y por ello es importante que en casos de sinusitis de repetición, especialmente si se acompaña de dolor en la nariz y cambios erosivos, refractariedad a tratamientos convencionales, entre ellos el uso de antibióticos, hagan sospechar este padecimiento. La sinusitis está presente en más de 90% de los pacientes en algunas series de pacientes con GW, y de no tratarse de forma dirigida puede llevar a cambios irreversibles con

Figura 15-1. Paciente con característica lesión en silla de montar por destrucción del cartílago nasal.

importante destrucción de las estructuras óseas. La presencia de alteraciones del tabique nasal con colapso del mismo da origen a la peculiar apariencia de los pacientes en quienes se presenta la afección cartilaginosa (figura 15-1). La tráquea y los bronquios se afectan también por inflamación importante. Sin embargo, una vez resueltas las complicaciones inmediatas por la presencia de tejido inflamatorio en estos sitios, el proceso de cicatrización puede ser tan importante que los síntomas originados por estenosis subglótica o traqueal pueden ser tan serios como en los procesos activos de la enfermedad. Estos cambios se aprecian en hasta 15 a 20% de los pacientes con GW.[5] En nuestra serie tenemos documentados 22% de enfermos con GW, y dichas alteraciones pueden ser consecuencia de enfermedad activa o de procesos inflamatorios repetitivos con la subsecuente cicatrización y cambios crónicos. Esta complicación puede no tener correlación con actividad a otros niveles, y ser tan grave que ponga en peligro la vida del paciente.[6] En cuanto a las estructuras auditivas, pueden hallarse alteraciones conductivas cuando se afecta el oído medio, como neurosensoriales por cortipatía. Es importante mencionar que el desarrollo de pérdida súbita de la audición puede ser una manifestación importante que amerita estudio inmediato en búsqueda de estas enfermedades.

Pulmón

Cerca de la mitad de los pacientes con GW pueden presentar alteraciones pulmonares manifestadas por infil-

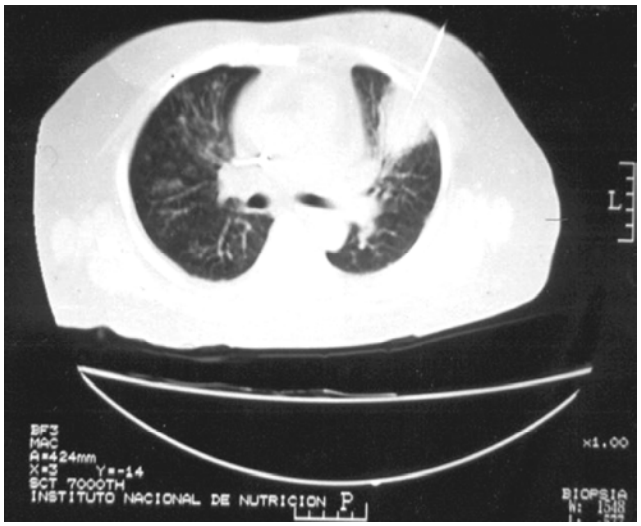


Figura 15-2. Tomografía computarizada de pulmón donde se aprecia un nódulo único en parénquima pulmonar, el cual fue biopsiado, demostrándose inflamación granulomatosa y vasculitis compatibles con granulomatosis de Wegener.

trados intersticiales o nódulos, los cuales, de persistir el proceso inflamatorio, pueden necrosarse y dar origen a cavernas y, aunque con frecuencia son múltiples, también pueden ser únicos y llevar a pensar en neoplasias (figura 15-2). Estas manifestaciones, especialmente en países con alta incidencia de tuberculosis o en zonas con alta frecuencia de enfermedades micóticas, como aspergilosis, son importantes en el diagnóstico diferencial, puesto que pueden llevar a importantes errores diagnósticos, más aún debido a que la sintomatología es indistinguible (tos productiva, hemoptisis, disnea). En los casos más avanzados de daño pulmonar, la hemorragia extensa puede ser una condición irreversible y responsable de muerte. Aproximadamente 10 a 15% de los enfermos pueden desarrollar pleuritis con derrame en grado variable, tanto en GW como en PAM. En esta última, el compromiso pulmonar se da en forma de hemorragia pulmonar por capilaritis en hasta 30% de los casos, si bien ocurre generalmente entre 10 y 15%.[5]

Corazón

Es rara la afección cardiaca en la GW, aunque en una serie se menciona insuficiencia cardiaca en hasta 17%, sin definirse si ésta es por afección directa o como consecuencia de otras comorbilidades (pulmonar, renal).[5] Incluso puede presentarse afección de coronarias, lo cual es raro, así como alteraciones en el sistema de conducción. Nosotros hemos visto casos con bloqueo atrioventricular completo que en su etapa inicial de enfermedad requirió la colocación de marcapaso definitivo. En términos generales, no se reconocen manifestaciones frecuentes a nivel vascular periférico; sin embargo, recientemente parece reconocerse una mayor predisposición a fenómenos trombóticos en pacientes con GW. Esto podría tener explicación en ciertos fenómenos que favorecen la activación del sistema de coagulación, mediados por los ANCA.[7,8]

Aparato digestivo

No es frecuente encontrar síntomas digestivos en GW, pero cuando ocurren pueden manifestarse como sangrado de tracto digestivo alto o bajo, dolor abdominal o diarrea.

Sistema nervioso periférico

Las siguientes alteraciones: mononeuritis múltiple, polineuropatía, afección de pares craneales, se pueden presentar en aproximadamente 20% de los casos.[5]

Sistema nervioso central

Se han descrito hemorragia, trombosis, afección central de pares craneales, infiltración meníngea y, en raros casos, lesiones ocupativas y alteraciones en hipófisis. En general, este sistema se ve afectado en hasta 10% de enfermos en las series más grandes, dando manifestaciones como cefalea, convulsiones, paresias, plejías, alteraciones conductuales, meningitis, panhipopituitarismo e incluso diabetes insípida.[9]

Sistema genitourinario

Indudablemente, las manifestaciones renales constituyen un apartado capital en esta enfermedad, afectándose el riñón en etapas iniciales en hasta una quinta parte de los pacientes con GW, pero cerca de 75% de ellos tendrán alteraciones a este nivel a lo largo del padecimiento.[5] El inicio de alteraciones renales puede ser abrupto y grave, por lo que la GW debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las glomerulonefritis rápidamente progresivas. Por lo que corresponde a manifestaciones del tracto urinario, éstas se han reportado en la GW, aunque en términos generales son raras. A pesar de ello, debe reconocerse que pueden afectarse vejiga, próstata, testículos, ureteros (con obstrucción bilateral inclusive) y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pene. La falla ovárica y la cistitis hemorrágica están claramente relacionadas al tratamiento de este padecimiento.

Sistema hematológico

En 20 a 30% de los pacientes con GW de nuestra serie hemos observado anemia normocítica normocrómica. También pueden observarse leucocitosis y trombocitosis, pero las alteraciones hematológicas más frecuentes y graves son producto del tratamiento (citopenias).[10]

DIAGNÓSTICO

El elemento más importante para el diagnóstico de la GW, enfermedad tan polimorfa, es, vale la pena subrayarlo, la sospecha clínica. Varios casos de esta entidad distan de presentarse con las manifestaciones floridas de la enfermedad o con varias de ellas en forma simultánea. Muchos enfermos pasan años sin que pueda integrarse fehacientemente un diagnóstico nosológico, y por ello es importante la noción de que la GW pudiese explicar lo que el enfermo presenta en casos donde no se tiene alguna otra enfermedad confirmada.

Laboratorio

En términos de análisis de laboratorio, la biometría hemática puede demostrar anemia normocítica normocrómica y leucocitosis. Los reactantes de fase aguda también pueden elevarse, especialmente cuando la enfermedad es más florida. Así, pueden hallarse valores elevados de proteína C reactiva o de velocidad de eritrosedimentación.

Un estudio sencillo pero esencial cuando se sospecha GW es el examen general de orina. La presencia de sedimento activo (leucocitos o cilindros leucocitarios, eritrocituria, sobre todo en presencia de eritrocitos dismórficos, cilindros hemáticos o granulosos) eleva de manera considerable la sospecha diagnóstica, aun en ausencia de síndrome nefrótico concomitante o de alteraciones en la función renal. En el caso de esta última contingencia, es evidente encontrar elevación de los niveles de azoados como dato en la química sanguínea, aunque, en forma general, otras alteraciones en este rubro están ausentes en estos padecimientos.

El reconocimiento en 1985 de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA, por sus siglas en inglés) como un marcador sensible para el diagnóstico de la GW,[11] ha llevado a una mejor identificación de esta enfermedad y a contar con un elemento diagnóstico sensible. Originalmente descritos como anticuerpos específicos contra granulocitos y observados en estudios de pacientes con artritis reumatoide al menos una década antes por uno de los pioneros en esta área,[12] no fue hasta ese año en que se apreció que un patrón particular de tinción de neutrófilos fijados en etanol y observado en inmunofluorescencia con una distribución citoplasmática en forma de gránulos homogéneamente distribuidos, se asocia claramente a pacientes con GW.

Las especificidades antigénicas de estos patrones de tinción fueron descritas poco después. Para el caso del patrón citoplasmático (cANCA), el antígeno principalmente reconocido fue proteinasa-3,[13] mientras que muchos antígenos se han identificado para el caso de la tinción perinuclear (pANCA), aunque el antígeno más frecuentemente reconocido en los casos de vasculitis primarias es mieloperoxidasa.[14] El patrón de tinción perinuclear es resultado de un artefacto producido con la fijación en etanol, ya que si ésta se efectúa con formaldehído, la fluorescencia obtenida es citoplasmática. La explicación de este fenómeno radica en la redistribución de ciertos antígenos catiónicos (p. ej., mieloperoxidasa) hacia el núcleo cuando se usa etanol como fijador.[15] La permeabilidad de la membrana de los gránulos que contienen a dichas proteínas catiónicas no se afecta al usar etanol, por lo que los antígenos difunden en dirección al núcleo de los neutrófilos.

Antes de la introducción del método de ELISA para la detección de la especificidad antigénica, el hallazgo de pANCA obligaba a su repetición con neutrófilos fijados en formaldehído para distinguir entre ANCA y anticuerpos antinucleares. Éste no es necesariamente el caso hoy en día. Además de los patrones de tinción cANCA "clásico" y pANCA, también se reconoce un patrón citoplasmático donde los gránulos son más finos y menos homogéneos, y esto se conoce como cANCA atípico (cuyo antígeno más frecuente es el factor de incremento en la permeabilidad bacteriana, BPI, por sus siglas en inglés) y un patrón donde es indistinguible cuál predomina, y éste es el llamado xANCA (ANCA atípico), con múltiples antígenos reconocidos (catepsina G, elastasa, lactoferrina y BPI, entre otros).[16,17] Estos patrones se asocian principalmente con otras enfermedades (artritis reumatoide, lupus eritematoso, enfermedades inflamatorias intestinales, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, infecciones) e infrecuentemente en las vasculitis que discutimos ahora.[18]

Cuadro 15-1. Enfermedades asociadas a positividad para ANCA y porcentajes observados. Vasculitis sistémicas primarias

Enfermedad	cANCA (PR3-ANCA)*	pANCA (MPO-ANCA)*
Granulomatosis de Wegener	70 a 90%	10 a 30%
Poliangeítis microscópica	30%	50 a 70%
Síndrome de Churg-Strauss **	20 a 30%	70 a 80%

* Anticuerpos más comunes que corresponden con los patrones de tinción por IFI.
** Aproximadamente 50 a 60% de los pacientes con SCS tienen ANCA-positivos.

En el cuadro 15-1 se señalan los porcentajes aproximados en los cuales se observa positividad y patrones de ANCA en las enfermedades que nos ocupan, y en las figuras 15-3 y 15-4 se presentan los patrones de tinción citoplasmática clásica (cANCA) y perinuclear (pANCA), mientras que en el cuadro 15-2 se enlistan condiciones clínicas que justifican la realización de ANCA de acuerdo a una reunión de consenso publicada en 1999.[19]

Es importante señalar que existe debate acerca de la utilidad de estos anticuerpos en el seguimiento de los pacientes con GW, ya que, si bien en la mayoría de los casos es posible asentar que tanto en pacientes con enfermedad activa como especialmente en aquéllos con formas generalizadas, los ANCA se encuentran a títulos o niveles más elevados, y que los mismos son menores o desaparecen cuando la enfermedad entra en control. En observaciones de los autores publicadas en resumen se ha hallado falta de correlación entre la actividad de la enfermedad y los niveles de ANCA por ELISA de captura contra PR3.[20]

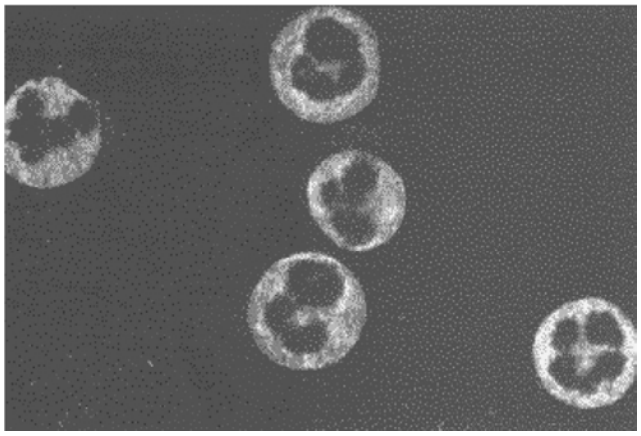


Figura 15-3. Patrón de tinción citoplasmático mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta usando neutrófilos fijados con etanol como sustrato (cANCA).

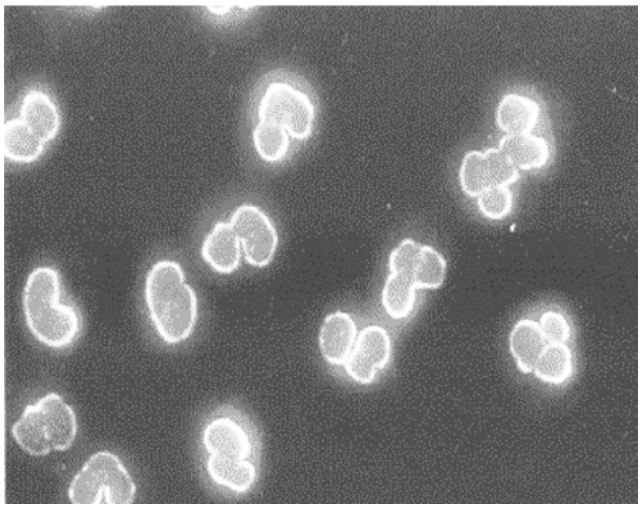


Figura 15-4. Patrón de tinción perinuclear con misma técnica (pANCA).

Otros autoanticuerpos son infrecuentes en GW, excepción hecha del factor reumatoide, el cual puede verse incrementado, aunque habitualmente en niveles bajos.

Por las razones que se discutirán más adelante (tratamiento), la búsqueda de *Staphylococcus aureus* en exudados nasales de pacientes con GW puede ser útil y es deseable efectuarla.

Radiología

En forma general, los métodos radiológicos no brindan datos que puedan considerarse específicos, aunque dentro del contexto clínico son de gran utilidad. El hallazgo de imágenes cavitadas en un paciente con afección de vía aérea superior, oídos y escleritis, puede establecer la

Cuadro 15-2. Indicaciones clínicas que justifican la realización de ANCA

Glomerulonefritis, especialmente rápidamente progresivas
Hemorragia pulmonar, especialmente en el contexto de síndromes neumorrenales
Vasculitis cutánea con afección sistémica
Nódulos pulmonares múltiples
Enfermedad crónica, destructiva, de vías aéreas superiores
Sinusitis u otitis crónica
Estenosis traqueal o subglótica
Mononeuritis múltiple o neuropatías periféricas de causa no explicable
Masas retroorbitarias

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

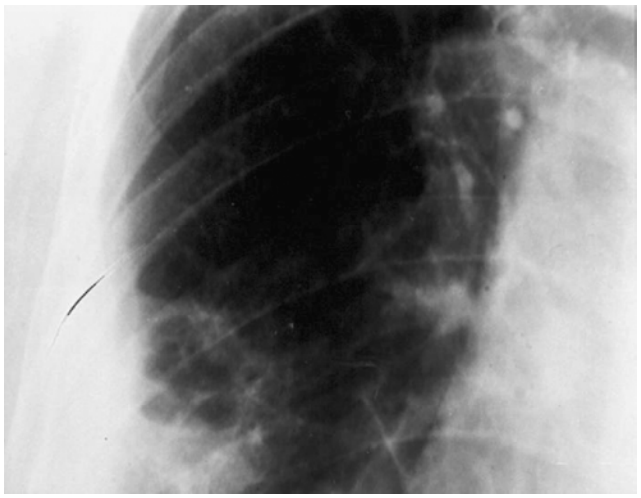


Figura 15-5. Radiografía de tórax que muestra una caverna con nivel hidroaéreo. Previamente dicha lesión era nodular.

sospecha clínica de GW (figura 15-5), especialmente si tiene ANCA positivos. La presencia en tomografía computarizada de ocupación alveolar en un paciente con hemoptisis y deterioro súbito de la función renal puede orientar a que se considere GW en el diagnóstico diferencial de síndrome neumorrenal. La presencia de sinusitis recurrente en estudios radiográficos simples de senos paranasales debe valorarse en el contexto clínico, especialmente al intentar diferenciar infección de actividad, aunque ambas pueden coexistir. En este sentido, es más útil el uso de tomografía computarizada. En este estudio puede definirse si existe destrucción ósea, la cual es un elemento de apoyo al diagnóstico de GW.

Histopatología

Un aspecto fundamental es la obtención, cada vez que sea posible, de tejido para análisis histopatológico. Esto es de mayor relevancia cuando se considera que la GW es una entidad de carácter clinicopatológico. A pesar de ello, es importante resaltar que en ocasiones no se encuentran datos que se consideran patognomónicos, y éstos no necesariamente estarán presentes en una muestra de biopsia para apoyar o establecer el diagnóstico de GW. En todo caso, tomando en cuenta el diagnóstico diferencial tan amplio, la obtención de tejido para análisis histopatológico es siempre deseable. No olvidemos que una de las propuestas de clasificación (reunión de consenso de Chapel Hill) se basa en los hallazgos histológicos.

La presencia de vasculitis demostrable en tejido pulmonar o de senos paranasales puede ser o no granulomatosa. Esto se observa en hasta 50% de los casos. Las características células gigantes multinucleadas se observan en el caso de que la inflamación sea granulomatosa. En los capilares pulmonares puede observarse infiltración por polimorfonucleares (capilaritis). Es probable que este hallazgo histopatológico explique muchos de los casos de hemorragia pulmonar vista en esta entidad. En caso de la alteración renal, la lesión que apoya el diagnóstico de GW es una glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria con proliferación extracapilar, lesión que puede verse en otras patologías autoinmunes que afecten riñón, pero que en el contexto clínico apropiado es la alteración histológica característica de la GW. Es muy importante señalar que un aspecto que distingue también a esta lesión es el poco o nulo depósito de complejos inmunes en los glomérulos, a diferencia de lo que puede observarse en lupus eritematoso o nefropatía por inmunoglobulina A o enfermedad de Goodpasture. Por ello es necesario efectuar inmunofluorescencia en todos los casos en donde se obtiene tejido renal.[21,22]

TRATAMIENTO

El tratamiento es complejo y, por sus características inherentes, multidisciplinario.

Tratamiento de enfermedad activa

La introducción de los corticosteroides para el tratamiento de la GW ha permitido cambiar el curso clínico y la historia natural. No hay duda de que la base del tratamiento está en el uso de esteroides, en nuestro medio habitualmente prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg. Esta dosis conviene que sea disminuida lo antes posible una vez controladas las manifestaciones más serias, aunque por lo general ello no ocurre antes de cuatro semanas de tratamiento. Adicionalmente, está indicado el empleo de algún inmunosupresor que permita reducir la dosis de esteroides mientras se mantiene control de la enfermedad. Conviene enfatizar que, para el caso de la GW, es factible escoger el inmunosupresor a usar, dependiendo de la extensión o forma clínica de la misma (limitada o generalizada). En términos de la afección generalizada, la cual se entiende habitualmente como aquélla que afecta al riñón, la ciclofosfamida (CFM) es el fármaco más usado, aunque la toxicidad de este medicamento, en conjunto con su potencial reconocido de predisponer al

desarrollo de procesos malignos en vejiga y sistema linfático, así como de causar infertilidad en ambos sexos, ha hecho que en los últimos años se tenga especial cuidado en no prolongar su uso por más de 12 meses, si bien continúa siendo el inmunosupresor reconocido para inducir la remisión. La dosis usual administrada por vía oral es de 2 mg/kg/día.[10,23] Por otro lado, el régimen de administración de CFM es motivo de estudios tanto recientes como en curso. Un metaanálisis publicado en 2001 encontró 14 estudios con más de cinco pacientes en donde se usó ciclofosfamida en vasculitis asociadas a ANCA. De los estudios, sólo tres fueron prospectivos y diseñados para comparar el uso de ciclofosfamida vía oral (continua) contra ciclofosfamida intravenosa en pulsos. La conclusión del metaanálisis de estos tres estudios es que la administración intravenosa en pulsos parece ser igualmente eficaz en inducir remisión que la administración oral continua, con la ventaja de una menor frecuencia de infecciones y leucopenia, aunque con la posibilidad de presentar un mayor índice de recaídas.[24] Un estudio cuyo reclutamiento ha terminado (CYCLOPS) será definitivo en corroborar esta información y en brindar información que establezca en pacientes con vasculitis asociada a ANCA cuál es la mejor vía de administración de CFM y a qué dosis en la inducción de remisión.[25] Con el abordaje terapéutico basado en PDN y CFM, el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión al cabo de seis meses va de 70 a 93% de los casos. En términos de otros esquemas terapéuticos que buscan limitar el empleo de CFM y pretenden regular la expresión de mediadores de enfermedad, con el objetivo de lograr remisión, pero limitando los efectos secundarios de CFM, así como manteniendo un porcentaje de remisión óptimo, en años recientes el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral ha aportado datos que, sin embargo, aún están por confirmarse con un periodo de seguimiento en cuanto a su eficacia más prolongado. Los estudios de seguridad al momento muestran que su perfil es aceptable y que las infecciones no se incrementaron en comparación con la terapia convencional al agregar etanercept, mientras que las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones locales en el sitio de inyección. Para el caso de infliximab, 88% de los pacientes alcanzaron remisión, aunque 20% experimentaron recaídas y hubo 21% de infecciones asociadas.[26,27] Se requerirán más años de seguimiento para evaluar su potencial neoplásico.

En los casos de afección limitada en GW, se han propuesto otros tratamientos adjuntos al empleo de esteroides. Es claro que el trimetoprim-sulfametoxazol en la GW asociada a la presencia de colonización por *S. aureus* previene recaídas.[28] Sin embargo, se ha propuesto su uso para el tratamiento en fases activas de la enfermedad limitada, e incluso hay proponentes de su empleo como monoterapia en casos seleccionados.[29] De igual forma, el empleo de metotrexate (MTX) en formas limitadas a vías aéreas o en ojos podría ser de utilidad en estos casos, y parece que los resultados son alentadores, mostrándose remisión en pacientes con formas localizadas, tanto en aquéllos que recibieron CFM como de igual forma en los que recibieron MTX como inductor de remisión (protocolo NORAM-EUVAS).[30] El empleo de azatioprina en estos casos parecería razonable, pero no existe información suficiente para proponerla como terapia de inducción a remisión en casos de afección limitada o localizada. Como puede verse, otros pacientes no logran entrar en remisión con el esquema más aceptado de prednisona y CFM. Por ello existen varios reportes de terapias adyuvantes, o bien en casos donde existe falla repetida en lograr la remisión de los pacientes o en quienes la toxicidad con el tratamiento usual es inaceptable. Dentro de las primeras, un estudio del cual se tienen resultados preliminares en casos donde la afección renal es grave parece apuntar a que el empleo de plasmaféresis es de una mayor utilidad que el uso de bolos de metilprednisolona.[31] Los datos definitivos de este estudio están en análisis. Con respecto al uso de nuevas terapias biológicas dirigidas contra células T (globulina antitimocito o anticuerpos antiCD52-CAMPATH), de gammaglobulina intravenosa, 15-deoxispargualina, anispermus, leflunomida, anticuerpos anti-CD20 que disminuyen la población de células B (rituximab), se citan un par de artículos que revisan los resultados de varios de estos estudios.[23,32]

Terapia de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento y prevención de recaídas es motivo de un cúmulo de estudios internacionales en los últimos años. Una publicación reciente ha permitido esclarecer que una adecuada terapia de mantenimiento se logra con el uso de azatioprina después de haber logrado remisión con el tratamiento habitual empleando CFM, lo cual ocurre en un lapso promedio de seis meses. Esto facilita la descontinuación de este último fármaco en un tiempo razonablemente más corto de lo que ocurría en el pasado. Con el empleo de AZA como terapia de mantenimiento se observó una menor frecuencia de infecciones que manteniendo CFM, con un índice posterior de recaídas similar en ambos grupos.[33] Un estudio ha mostrado la utilidad del micofenolato de mofetilo en mantener remisión.[34] En el momento actual, el mismo grupo europeo de estudio de las vascu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

litis (EUVAS) lleva a cabo un estudio comparativo entre AZA y micofenolato de mofetilo en la terapia de mantenimiento de estas vasculitis (estudio IMPROVE).[25]

Tratamiento de complicaciones crónicas

El tratamiento de las complicaciones tardías es un punto especial. Si en el caso de la enfermedad en fases activas iniciales existe aún la necesidad de ampliar las investigaciones, el caso de las complicaciones vistas a largo plazo en muchas enfermedades continúa siendo un área para la cual las respuestas son aún escasas. Así, tenemos que considerar que un paciente con GW con frecuencia tiene alteraciones serias de la vía aérea (estenosis subglótica o traqueal, colapso de puente nasal), las cuales requieren cuidados sumamente especiales que en ocasiones fracasan, llevando a los pacientes a requerir traqueostomía a permanencia o colocación de endoprótesis. Recientemente se ha ampliado el abordaje local de la estenosis subglótica mediante inyección local de esteroides y dilatación de la vía aérea.[34] Los autores tienen observaciones publicadas en forma de resumen con similar abordaje y buenos resultados, y proponen que los pacientes con esta complicación sean revisados periódicamente, incluso quizá con broncoscopia flexible, para localizar en forma temprana alteraciones que ameriten estudio histopatológico, esclarecimiento de actividad o cronicidad, localización de estenosis a nivel distal y, en su caso, tratamiento.[6] La otra complicación crónica importante se refiere a la insuficiencia renal crónica. En este sentido, vale la pena enfatizar que, a diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades autoinmunes, la posibilidad de recaída en estos pacientes a otros niveles mientras están en procedimientos de diálisis es alta, pudiendo llegar a ocurrir en hasta 50% de los casos. Existen relativamente pocas series que documenten la sobrevida de pacientes con estos padecimientos después de trasplante renal, pero en un estudio colaborativo multinacional la sobrevida de los pacientes con GW y trasplante renal a 10 años es de 80%, mientras que la sobrevida del injerto es de 65%, lo cual es comparable con cifras de pacientes trasplantados no diabéticos. En forma general, el riesgo de recurrencia de la enfermedad en estos pacientes es de 17% en tiempo promedio de 31 meses, pudiendo inducirse remisión en la mayoría. Con los datos disponibles, se puede concluir que el trasplante renal es una opción razonable en pacientes con estas enfermedades mientras se encuentre clínicamente en remisión y sin otras comorbilidades asociadas que precluyan el procedimiento. De igual forma, el índice de recaídas en pacientes trasplantados parece menor que en aquéllos en diálisis. Una excelente revisión al respecto es la de Schmitt.[35]

PRONÓSTICO

No hay duda de que, en general, el pronóstico de estas enfermedades ha cambiado en los últimos 30 años, pasando en menos de cinco años de ser enfermedades letales en cerca de 80% de los enfermos al hecho de tener pacientes en remisión por más de cinco años en porcentaje superior a 60 a 70%.[10] En términos de la sobrevida renal, es también considerablemente mejor, aunque hasta 20% de los pacientes con daño renal terminan en insuficiencia renal crónica terminal, si bien, después del trasplante, el índice de recaída es tan bajo como 0.02 por paciente por año.[35,36] Ello ha sido, sin embargo, a costa de morbilidad importante.[10]

Parece claro que el pronóstico de los pacientes es más grave cuando tienen alteraciones generalizadas y con ello puntajes más altos de actividad medidos por la escala de actividad de Birmingham,[37] daño renal grave desde un inicio, terapia por tiempo más corto a dosis menores (con el riesgo también incrementado de complicaciones con inmunosupresión intensa) o daño crónico e irreversible instalado al momento de intentar inducir al paciente a remisión. A pesar de estos datos, la relativa infrecuencia de estos padecimientos impulsa a profundizar en el conocimiento, especialmente en nuestros países y poblaciones, de las características epidemiológicas, la investigación de las causas que originan, permiten la expresión o potencien estas enfermedades, y la respuesta a tratamiento en sus diferentes fases, lo que redundará en terapias mejor dirigidas y una mejor calidad de vida en estos individuos.

REFERENCIAS

1. **Klinger H:** Grenzformen der Periarteritis nodosa. *Frankfurt Ztschr für Path* 1931;42:455-480.
2. **Wegener F:** Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Pathol Anat* 1939:102:36-68.
3. **Andrews M, Edmunds M, Campbell A, Walls J, Feehally**

J: Systemic vasculitis in the 1980s – is there an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? *J R Coll Physicians Lond* 1990;24:284-288.
4. **Flores-Suárez LF:** De dificultades, retos y otras enfermedades. *Rev Mex Reumatol* 2004;3:192-193.
5. **Duna GF, Galperin C, Hoffman GS:** Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:949-986.
6. **Flores-Suárez LF, Ramírez-Anguiano J, López L, Beltrán O, Santillán-Doherty P:** Bronchoscopic findings and management of airway lesions in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl):S186.
7. **Haubitz M, Gerlach M, Kruse HJ, Brunkhorst R:** Endothelial tissue factor stimulation by proteinase 3 and elastase. *Clin Exp Immunol* 2001;126:584-588.
8. **Flores-Suárez LF, Nowack R, Yard B, Dempfle CE, van der Woude FJ:** Effects of anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies on tissue factor activity by HL-60 cells *in vitro*. *Scand J Immunol* 2003;57:68-78.
9. **Rosete A, Cabral AR, Kraus A, Alarcón-Segovia D:** Diabetes insipidus secondary to Wegener's granulomatosis: report and review of the literature. *J Rheumatol* 1991;18:761-765.
10. **Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS *et al.:*** Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498.
11. **Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H *et al.:*** Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and markers of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425-429.
12. **Wiik A, Munthye E:** Complement-fixing granulocyte-specific antinuclear factors in neutropenic cases of rheumatoid arthritis. *Immunology* 1974;26:1127-1134.
13. **Niles JL, McCluskey RT, Ahmad RF, Arnaout MA:** Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine protease. *Blood* 1989;74:1888-1893.
14. **Falk RJ, Jennette JC:** Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318:1651-1657.
15. **Charles LA, Jennette JC, Falk RJ:** The role of HL60 cells in the detection of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *J Rheumatol* 1991;18:491-494.
16. **Wiik A:** Autoantibodies in vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:147-152.
17. **Flores-Suárez LF:** ANCAs: ¿una, dos o tres parcas? *Rev Invest Clin* 2001;53:159-173.
18. **Schmitt WH, van der Woude FJ:** Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:9-17.
19. **Savige J, Gillis D, Benson E *et al.:*** International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Clin Pathol* 1999;111:507-513.
20. **Flores-Suárez LF, Muñoz-Flores M, Villa AR:** PR3-ANCA serial measurements lack significance as indicative of relapse in Mexican patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl I):314-315.
21. **Lie JT:** Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:883-909.
22. **Bajema IM, Hagen EC, van der Woude FJ, Bruijn JA:** Wegener's granulomatosis: a meta-analysis of 349 literary case reports. *J Lab Clin Med* 1997;129:17-22.
23. **Jayne D:** Current attitudes to the therapy of vasculitis. *Kidney Blood Press Res* 2003;26:231-239.
24. **De Groot K, Adu D, Savage C:** The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 2018-2027.
25. http://www.vasculitis.org/.
26. **Stone JH:** Current status of tumor necrosis factor inhibition strategies in the treatment of vasculitis. *Kidney Blood Press Res* 2003;26:240-248.
27. **Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M *et al.:*** Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717-721.
28. **Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CGM, the Dutch Co-trimoxazole Wegener Study Group:** Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996;335:16-20.
29. **DeRemee RA:** The treatment of Wegener's granulomatosis with trimethoprim/sulfamethoxazole: illusion or vision? *Arthritis Rheum* 1988;31:1068-1072.
30. **Rasmussen N:** European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* 1995;101(Suppl 1):29-34.
31. **Flores-Suárez LF, Luqmani R, Gaskin G, Jayne D & EUVAS:** La plasmaféresis es superior a metilprednisolona en insuficiencia renal aguda en vasculitis ANCA positivas. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl I):102.
32. F**lores-Suárez LF:** Treatment of severe vasculitides: focus on ANCA-associated vasculitides. *J Clin Rheumatol* 2002;8 (Suppl):S6.
33. **Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Cohen Tervaert JW *et al.:*** A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
34. **Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J, Akst LM, Eliachar I:** Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol* 2003;30:1017-1021.
35. **Schmitt WH, van der Woude FJ:** Organ transplantation in the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:22-28.
36. **Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ:** Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:33-39.
37. **Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A *et al.:*** Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Q J Med* 1994;87:671-678.

Agradecimiento

Apoyado mediante fondos del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), México, No. J-30875-M.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 16

Síndrome de Churg-Strauss

Dionisio Ángel Galarza Delgado

INTRODUCCIÓN

A principios del siglo pasado varios autores reportaron una variante de la vasculitis de pequeños vasos que se semejaba a la entonces conocida poliarteritis nodosa. La poliarteritis nodosa fue la primera vasculitis no infecciosa descrita y estudiada a detalle, y se convirtió en la piedra angular para entender la fisiopatología de otras formas de vasculitis idiopáticas.

El síndrome de Churg-Strauss (SCS) fue descrito por Jacob Churg y Lotte Strauss en Nueva York cuando reportaron un caso de "granulomatosis alérgica, angeítis alérgica y periarteritis nodosa" en un resumen en 1949[1] y en un artículo en 1951.[2]

Previamente se habían reportado casos con hallazgos clínicos e histopatológicos similares por otros autores. Desde 1923, William Ophüls, en San Francisco, describió el caso de un paciente de 38 años de edad quien murió después de seis meses de presentar dolor abdominal y diaforesis nocturna;[3] en la autopsia se encontraron múltiples nódulos granulomatosos (principalmente en pericardio y peritoneo), infiltración eosinofílica de tejido pulmonar y bronquial, arteritis, venulitis y nefritis; a pesar de que Ophüls diagnosticó este caso como periarteritis nodosa, hizo la observación del hecho de haber encontrado granulomas e infiltrados eosinofílicos en muchos órganos y, principalmente, de no haber encontrado aneurismas, como lo había esperado.

En 1939, Rackemann y Greene reportaron un caso de periarteritis nodosa asociada con asma;[4] posteriormente, en 1943, John Harekavy,[5] y en 1945 Keith Wilson y Harry Alexander,[6] hicieron reportes de pacientes con características similares; estos autores consideraron esta condición como una forma de reacción de hipersensibilidad.

El crédito por definir el síndrome clínico que lleva sus nombres se les otorgó a Churg y Strauss por definir una serie de 13 pacientes con una enfermedad que ellos identificaron como una vasculitis granulomatosa asociada con asma, fiebre e hipereosinofilia, y que puntualizaron que era una forma distinta de la poliarteritis nodosa clásica.[1] Todos los pacientes tenían asma que había iniciado entre los 8 y los 58 años de edad, neumonía recurrente, la mayoría presentaba algún tipo de manifestación cutánea, siete de ellos presentaron nódulos cutáneos o subcutáneos; en nueve de diez pacientes a los que se les realizó autopsia se encontraron cambios inflamatorios similares a los de la poliarteritis nodosa con oclusión de pequeñas arterias y ocasionalmente trombos; el epicardio contenía la mayoría de las lesiones granulomatosas; se encontró también tejido conectivo con infiltración por eosinófilos y cambios fibrinoides, así como reacciones granulomatosas en tejido conectivo y vasos.

La distinción entre los casos de Churg y Strauss y la poliarteritis nodosa clásica fue fortalecida al comparar estos pacientes con 15 casos de poliarteritis nodosa sin asma, donde no encontraron granulomas extravasculares o cambios granulomatosos en vasos, estableciendo que la enfermedad descrita por Churg y Strauss era una entidad clínica diferente,[1] lo que ha permitido desde entonces estudiar su historia natural y los mecanismos patogénicos que la distinguen de otras formas de vasculitis.

En el Consenso de Chapel Hill para la nomenclatura de la vasculitis sistémica se definió el síndrome de Churg-Strauss como una inflamación granulomatosa que afecta el tracto respiratorio y vasculitis que afecta

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a vasos de pequeño y mediano tamaño, asociada con asma y eosinofilia periférica.[7]

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de las vasculitis no ha sido bien conocida; la mayoría de los estudios provienen de centros de tercer nivel de atención, los cuales se basaban en diferentes criterios para el diagnóstico.

Sin embargo, desde la publicación de los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología,[8] en 1990, y el Consenso de Chapel Hill[9] para la nomenclatura de las vasculitis, en 1992, se ha incrementado el número de estudios epidemiológicos en donde se han encontrado diferencias latitudinales y variaciones étnicas.

En EUA, la incidencia es de uno a tres casos por 100 000 adultos por año; internacionalmente se ha estimado una incidencia de 2.5 casos por 100 000 adultos por año.

En Francia se realizó un estudio en población urbana (1 093 515 adultos), 28% de ellos de ascendencia no europea, investigando la prevalencia de vasculitis. Se encontró una prevalencia de 10.7 por 1 000 000 de adultos (95% IC 5 a 17) para Churg-Strauss,[10] y la prevalencia en general fue dos veces mayor para los sujetos de ascendencia europea (p = 0.01), lo que puede sugerir susceptibilidad genética en los caucásicos. En el Reino Unido se reportó una incidencia anual de 2.7 por millón (1.3 a 4.8 IC 95%).[11]

El síndrome de Churg-Strauss es global y no tiene predilección significativa por algún género. Ocurre en todos los grupos de edad, a pesar de que ha sido reportado comúnmente entre la tercera y la quinta décadas de la vida.[12]

ETIOPATOGENIA

La etiología del síndrome de Churg-Strauss es difícil de investigar, ya que la evidencia del evento inicial puede no estar presente para el momento en que la enfermedad llega a tener una connotación clínica importante. Varios autores han implicado a alergenos inhalados, respaldando esta teoría con casos reportados de síndrome de Churg-Strauss que se desarrollaba o recurría después de la exposición a antígenos inhalados, así como un predominio estacional de casos.[13] Guillevin y col. reportaron 14 pacientes que habían sido desensibilizados con varios agentes, y cuatro habían sido vacunados en el periodo inmediato antes de que fuera diagnosticado el SCS.[13]

Se ha descrito también en asociación con el antagonista de los receptores de leucotrienos zafirlukast.[14-17] Sin embargo, no está claro si esta relación es causa o consecuencia; el zafirlukast bloquea a los receptores de leucotrienos LT-B_4 y LT-D_4, inhibiendo la contracción de músculo liso y la formación de edema intersticial, pero no muestra el amplio espectro de efecto antieosinofílico de los corticosteroides; si se inicia tratamiento con esteroides para asma, asociado a un SCS temprano, no diagnosticado y después se remplazan los esteroides por zafirlukast, puede esperarse una asociación temporal con un incremento en la actividad de la enfermedad subyacente, y con ello el diagnóstico de un SCS clínicamente evidente. A pesar de los reportes donde se han hecho estas observaciones con el uso del zafirlukast, la asociación epidemiológica entre síndrome de Churg-Strauss y el uso de zafirlukast no ha sido probada.[15]

Se han reportado factores ambientales asociados al desarrollo de vasculitis sistémica, como el sílice[18] (presente en cuarzo, granito, etc.), así como alergias e historia familiar de atopia.[19] Recientemente se investigó por Lane y col. la asociación entre factores ambientales y las vasculitis sistémicas primarias (asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos); los factores investigados fueron clase social, ocupación, historia de residencia, tabaquismo, mascotas, alergias, vacunas, medicamentos, hepatitis, tuberculosis y exposición a granjas en el año previo al inicio de los síntomas; se encontró una asociación significativa entre exposición a granjas con la presencia de vasculitis sistémica primaria (OR 2.3 [95% IC 1.2 a 4.6]), y también una asociación significativa entre exposición ocupacional a sílice y SCS (OR 5.6 [1.3 a 23.5]).[20]

La mayoría de los síndromes vasculíticos son mediados por mecanismos inmunológicos, y una gran parte son idiopáticos.

Los mecanismos inmunopatogénicos de las vasculitis se han clasificado dentro de los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad descritos por Coombs y Gell,[21] revisadas en 1997;[22] de acuerdo con ello, por medio de estudios clinicopatológicos e inmunohistoquímicos se dividen en: angeítis alérgica (tipo I), angeítis mediada por anticuerpos, incluyendo el grupo de vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (tipo II), vasculitis por complejos inmunes (tipo III) y vasculitis asociada a hipersensibilidad mediada por células T (tipo IV).

La etiología de esta enfermedad no se conoce. Se ha asociado característicamente la presencia de eosinofilia periférica y en tejidos,[23] así como niveles altos de IgE, con la angeítis alérgica y granulomatosa, término con el que también se ha descrito al síndrome de Churg-Strauss.

Aproximadamente 70% de los pacientes tienen historia de rinitis alérgica, en ocasiones pólipos nasales y la asociación con asma característicamente de inicio en la etapa adulta.[24]

Un rasgo central de esta enfermedad es la vasculopatía de pequeños vasos; el grado de infiltración por eosinófilos es en cantidad mucho mayor a la observada en estados inflamatorios ordinarios. Tai y col. demostraron, utilizando anticuerpos monoclonales, que los eosinófilos activados y los productos de degradación de los mismos estaban presentes en la pared vascular y en los granulomas.[25] Varios autores han podido demostrar una correlación entre el nivel de eosinófilos y sus productos de granulación con la actividad de la enfermedad.[26] Se ha observado que los eosinófilos activados son capaces de inducir activación celular endotelial;[27] como en otros estados inflamatorios, esto depende de la interacción de una compleja red de mediadores químicos. Otro agente implicado es la eotaxina, una quimiocina relativamente específica para eosinófilos; puede jugar un papel importante en este proceso, ya que es capaz de regular favorablemente la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, incrementando selectivamente la unión de eosinófilos a células endoteliales activadas. Wada y col. aislaron eotaxina en orina de un paciente con un infiltrado renal intersticial eosinofílico severo; también pudieron aislarla de orina de pacientes con el síndrome hipereosinofílico, pero que no tenían enfermedad renal.[28] El nivel de eotaxina correlacionó con la actividad de la enfermedad.

La eosinofilia puede ser también directamente responsable de algunas de las características clásicas del síndrome de Churg-Strauss debido a la liberación de sus proteínas catiónicas almacenadas; entre ellas, la proteína catiónica eosinofílica implicada en la cardiotoxicidad observada tanto en Churg-Strauss como en el síndrome hipereosinofílico; otra proteína es la neurotoxina derivada de eosinófilos, la cual contribuye al desarrollo de neuropatía periférica.

Existen también medicamentos que se han relacionado con la presencia de vasculitis asociada a ANCA,[29] entre los que predominan hidralazina[30-32] y propiltiouracilo,[33-35] y con menor frecuencia penicilamina,[36,37] minociclina,[37,38] metimazol,[39] sulfasalazina,[40] fenitoína[41] y alopurinol;[42] Choi y col. investigaron la prevalencia de exposición a hidralazina, propiltiouracilo, alopurinol, penicilamina y sulfasalazina en 30 pacientes con vasculitis con títulos altos de anticuerpos antimieloperoxidasa, donde encontraron una fuerte asociación entre la presencia de esos anticuerpos y la exposición a hidralacina o propiltiouracilo,[29] sin embargo, debido a que no se realizó un estudio cruzado, estos resultados deben ser tomados con cautela.

Los ANCA favorecen también la expresión del receptor de lipopolisacárido (CD14), de lo que se puede inferir la participación de infecciones en la patogenia, principalmente bacterias gramnegativas.

Finalmente, un punto importante y debatido es el papel patogénico de los ANCA en el desarrollo de las vasculitis sistémicas primarias. A pesar de que no se ha encontrado evidencia directa de una relación causal entre ANCA y las vasculitis primarias, existen observaciones *in vitro* que sugieren que los ANCA pueden jugar un papel importante en la patogénesis de las vasculitis.[42] Se han observado efectos de los ANCA sobre neutrófilos, como son: producción y liberación de radicales libres de oxígeno de enzimas lisosomales, de mediadores de inflamación, como el TNF-α, IL-1, IL-8 y LB4, activación intravascular (expresión de DC11b en neutrófilos circulantes). En monocitos, los ANCA producen liberación de IL-8 (cANCA), inhibición de la actividad quimiotáctica y aumento de la expresión de CD64. En endotelio, se ha observado que los ANCA producen aumento en la expresión de ICAM y VCAM1; inducción de selectina E por anti-proteinasa 3 (PR3) y aumento en la expresión de IL-8; existe debate acerca de la expresión de PR3 y mieloperoxidasa (MPO) en células endoteliales; se ha observado que ocasionan también apoptosis de células endoteliales. En células T, los ANCA inducen proliferación de células T en respuesta a incubación con antígenos ANCA; expansión de clonas T reactivas contra superantígenos de *Staphylococcus aureus* (CD4 y CD8). Sin embargo, no todos los pacientes con enfermedades asociadas a ANCA desarrollan vasculitis, ni tampoco todos los pacientes con vasculitis tienen ANCA, y existen pacientes con ANCA sin tratamiento que permanecen asintomáticos y en quienes no se evidencia lesión, lo que pone en duda que los ANCA tengan una participación directa sobre la patogenia de las vasculitis primarias.

CUADRO CLÍNICO

El síndrome de Churg-Strauss tiene tres fases: rinitis alérgica y asma, infiltración tisular por eosinófilos, ya

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sea en forma de neumonía eosinofílica o gastroenteritis eosinofílica, y vasculitis de pequeños vasos con infiltración granulomatosa, en donde los síntomas van a estar en función del o de los órganos afectados.[47] La fase de vasculitis usualmente se desarrolla en los siguientes tres años del inicio del asma; sin embargo, también puede retrasarse décadas.

Ciertamente, estas tres fases descritas no se presentan de manera secuencial en todos los pacientes, y no es raro encontrar pacientes que manifiestan síntomas sólo de una o dos de las tres fases descritas.

Fase prodrómica

La rinitis alérgica es, en ocasiones, la primera evidencia de la enfermedad, y se presenta hasta en 70% de los pacientes; frecuentemente es severa y suele asociarse con poliposis nasal, obstrucción y sinusitis recurrente, pero las lesiones no son destructivas, son indoloras y la epistaxis franca es rara, a diferencia de las lesiones observadas en la granulomatosis de Wegener. El asma es otra manifestación de esta fase.

Fase de infiltración tisular por eosinófilos

La evaluación histológica usualmente revela eosinofilia difusa. Es raro encontrar un granuloma en la vía aérea superior. La infiltración tisular eosinofílica más común se presenta en el pulmón como neumonía de Loffler o, menos común, como una forma crónica no activa, como la neumonía eosinofílica crónica. La infiltración del tracto intestinal puede presentarse como gastroenteritis eosinofílica.

A pesar de que estas manifestaciones se han descrito como formas aisladas, todas forman parte de un espectro de enfermedad mediada por eosinófilos, la cual puede progresar a un proceso multisistémico más generalizado en la forma de síndrome de Churg-Strauss.

Fase de vasculitis

Las manifestaciones sistémicas de la enfermedad en la fase de vasculitis incluyen pérdida de peso, anemia y fiebre.

Puede presentarse eritema en más de 70% de los casos, y puede incluir eritema maculopapular, úlceras vasculíticas o nódulos subcutáneos. Las mialgias y la poliartritis no erosiva migratoria son comunes, pero habitualmente no son severas.

Manifestaciones en sistema respiratorio

En vía aérea superior, lo más frecuentemente encontrado es rinitis alérgica, seguida de sinusitis y poliposis nasal y en senos paranasales. El dato más importante en todo el sistema respiratorio es la presencia o el antecedente de asma, principalmente si es de inicio tardío; debido a que las vasculitis sistémicas primarias comparten manifestaciones clínicas y datos de laboratorio, el hecho de que no exista el antecedente de asma es indicación para revisar de manera cuidadosa los principales diagnósticos diferenciales del resto de las manifestaciones que hayan hecho pensar en Churg-Strauss. Otras manifestaciones frecuentes son tos, disnea, dependiendo del involucro respiratorio y cardiaco y, en ocasiones, los pacientes pueden presentar hemoptisis secundaria a hemorragia alveolar por capilaritis alveolar.

El involucro pulmonar representa un proceso vasculítico con un grado variable de infiltración eosinofílica. Puede estar asociado con disnea progresiva, hemorragia alveolar,[13] dolor pleurítico y el desarrollo de trasudados pleurales ricos en eosinófilos. La hemorragia pulmonar es una complicación grave que puede ocurrir con o sin involucro pulmonar. Los hallazgos radiográficos son inespecíficos; sin embargo, a diferencia de la granulomatosis de Wegener, raramente se desarrollan las cavitaciones. Los infiltrados pulmonares se pueden presentar tanto en la fase prodrómica como en la fase de vasculitis; se han descrito infiltrados lobares, patrones nodulares e intersticiales.

En lo que respecta a la biopsia transbronquial, Schnabel y col. encontraron evidencia de la enfermedad en cuatro de seis casos estudiados.[43] El lavado bronquioalveolar revela usualmente un conteo celular normal, pero con un incremento importante en el porcentaje de eosinófilos (media 31%, rango 6 a 66%).

Manifestaciones cardiacas

El involucro cardiaco fue la primera causa de muerte descrita en Churg-Strauss antes de la era de los corticosteroides, y actualmente puede llegar ser la causa de 50% de las defunciones.[13,44] La manifestación cardiaca es común, pero de presentación tardía. La pericarditis aguda puede ocurrir hasta en una tercera parte de los casos, y puede asociarse a derrame pericárdico. Se puede desarrollar taponamiento cardiaco y debe ser consi-

derado antes de iniciar tratamiento agresivo con diálisis para remover líquidos. La miocarditis puede tener como consecuencia fibrosis posinflamatoria e insuficiencia cardiaca congestiva, mientras que la vasculitis coronaria puede tener como resultado el desarrollo de cardiopatía isquémica.

Manifestaciones oculares

En el SCS, la afección ocular no es frecuente, sólo se ha descrito de manera aislada en diferentes series; entre las manifestaciones encontradas están conjuntivitis, episcleritis, ulceraciones marginales corneales y panuveítis.

Manifestaciones gastrointestinales

La afección gastrointestinal es común (35%) y frecuentemente severa; los síntomas habitualmente encontrados son dolor abdominal, ascitis, diarrea o hematoquecia.[44,45] Las manifestaciones gastrointestinales pueden preceder a la fase de vasculitis o coincidir con su inicio. La afección gastrointestinal puede ser causa de muerte hasta en 5% de los casos.

Manifestaciones en sistema nervioso

El SCS tiene una notable predilección por los nervios periféricos; este involucro sólo es superado por la afección cardiaca.[46] Se ha encontrado afectado hasta en 62% de los casos.[47] Se encuentra neuropatía periférica en 63 a 75% de los pacientes, y afección al sistema nervioso central en 7 a 62%.[48] De todas las vasculitis sistémicas, esta entidad es la que tiene mayor tendencia a causar mononeuritis múltiple; sin embargo, también puede ser causa de polineuropatía simétrica o asimétrica y afección de pares craneales, principalmente neuritis óptica isquémica.

La afección de la *vasa nervorum* que resulta en una mononeuritis múltiple fue observada en 72% en la serie de Guillevin;[13] los nervios más frecuentemente afectados son el peroneo (84%) y el cubital (55%).[13] Los estudios de velocidad de conducción nerviosa son muy necesarios para identificar nervios involucrados en una neuropatía vasculítica; subsecuentemente la biopsia puede confirmar el diagnóstico; este estudio no provoca artefactos que puedan confundir el diagnóstico de vasculitis; en contraste, la electromiografía causa lesión al músculo y puede inflamarlo, lo cual puede complicar la identificación de una miopatía inflamatoria primaria. Debido a los hallazgos histopatológicos entre vasculitis e inflamación muscular, la electromiografía no representa un problema para la identificación histopatológica de vasculitis. La biopsia de nervio sural es bien tolerada por la mayoría de los pacientes; algunos pacientes pueden experimentar entumecimiento o parestesias durante meses; la incidencia de estos síntomas después de una biopsia de nervio sural es de aproximadamente 5%.[46]

El accidente vascular cerebral se presenta en menos de 5%; ésta es una de las principales manifestaciones de afección al sistema nervioso central.

Manifestaciones en piel

Entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran púrpura palpable (hasta en 50% de los casos), nódulos cutáneos, vesículas necróticas, isquemia digital, urticaria y úlceras (figura 16-1); es importante señalar que los pacientes con SCS, al igual que los pacientes con granulomatosis de Wegener, pueden desarrollar "nódulos reumatoides", e incluso en fases tempranas de estas enfermedades pueden ser confundidas con artritis reumatoide (AR) por las manifestaciones sistémicas, en ocasiones muy severas.[46] Hay tres datos que pueden provocar confusión con AR:

1. En el SCS se puede observar artritis inflamatoria que involucra principalmente articulaciones grandes con un patrón migratorio.
2. En el SCS puede estar positivo el factor reumatoide.
3. Los pacientes pueden desarrollar lesiones en las superficies extensoras de los codos, muy similares

Figura 16-1. Paciente con síndrome de Churg-Strauss que muestra úlcera a nivel maleolar en fase de cicatrización posterior a tratamiento con pulsos de ciclofosfamida.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a los nódulos reumatoides. Estas lesiones, comúnmente llamadas papulonecróticas, son histopatológicamente idénticas a las reportadas por Churg y Strauss en otros tejidos, y pueden ser confundidas tanto clínica como histológicamente con nódulos reumatoides.

Manifestaciones renales

En los primeros estudios de Churg-Strauss no se había hecho una descripción amplia de las manifestaciones renales, y se describía como una afección moderada, ya que, debido a la muerte temprana por afección cardiaca antes del uso de los corticosteroides, se limitaban la diseminación y progresión del daño renal. En la descripción original de Churg y Strauss reportaron una discreta hematuria y albuminuria como un hallazgo frecuente,[2] en pocos pacientes encontraron elevación de azoados y uno falleció por uremia. La insuficiencia renal se ha descrito como la segunda causa de muerte después de las causas cardiacas. Clutterbuck y col.[45] reportaron nefropatía en 16 de los 19 pacientes de su serie, y en la mayoría fue severa. En cinco de las series reportadas se encontró involucro renal en 51%; de ellos, 94% es de leve a moderada y en 6% la lesión es avanzada.[2,13,44,45,49] La histología renal puede mostrar en ocasiones franca vasculitis; en la descripción de Churg y Strauss se encontró afección de arterias de varios tamaños en siete de las 13 autopsias realizadas, y en dos de los 19 pacientes de la serie de Clutterbuck. Las lesiones encontradas eran similares a otras vasculitis necrosantes; sin embargo, se podían distinguir, al menos previo al tratamiento, por una infiltración difusa de eosinófilos activados; como en cualquier vasculitis necrosante, puede haber destrucción de la capa elástica interna con la formación de aneurismas, como se reportó en ocho de las angiografías reportadas por Clutterbuck[45] y en 30 de las reportadas por Guillevin.[13] Cuando se realiza una biopsia percutánea, los hallazgos más frecuentes son glomerulonefritis focal segmentaria y glomerulonefritis necrosante difusa, lo cual ocurre en el contexto de un infiltrado intersticial rico en eosinófilos; la descripción de Churg menciona esos cambios glomerulares como una afección moderada que afecta sólo a una minoría de los glomérulos. Sin embargo, en la serie de Clutterbuck se reportó, en 11 de las 13 biopsias renales, glomerulonefritis focal con cambios necrosantes en ocho y medias lunas en nueve. Los cambios intersticiales usualmente consisten en edema e infiltrado eosinofílico difuso con linfocitos asociados, así como neutrófilos, células plasmáticas, y en ocasiones puede estar asociado con patología glomerular mínima.[45] Los granulomas intersticiales, usualmente con una capa de eosinófilos degenerados y situados adyacentes a una vénula tal como fueron descritos por Churg y Strauss en su serie original, raramente han sido descritos en muestras de biopsia renal. Los cambios tubulares generalmente son leves e inespecíficos. La microscopia con inmunofluorescencia muestra sólo áreas segmentarias e inespecíficas de necrosis, mientras que la microscopia electrónica muestra típicamente la ausencia de depósitos densos. Finalmente, además de la lesión renal intrínseca, puede haber disfunción como resultado de uropatía obstructiva secundaria a vasculitis de los ureteros y el tracto genitourinario bajo; en raras ocasiones se ha descrito involucro granulomatoide de la próstata en pacientes con uropatía obstructiva.[44]

Puede encontrarse también estenosis ureteral secundaria a vasculitis. Se ha observado hipertensión hasta en 75% de los pacientes.[48]

El cuadro 16-1 describe las series de Guillevin[13] y Keogh,[50] así como las características clínicas de los pacientes afectados en cinco series publicadas.

Cuadro 16-1. Características clínicas de los pacientes con Churg-Strauss en algunas series reportadas

	Keogh 1990–2000 (n = 91)	Guillevin 1963–1995 (n = 96)	Total 5 series (n = 410)
Características			
Edad al diagnóstico (años)	49 ± 16	48 ± 14	47
Masculinos	51 (56)	44 (46)	(53.3)
Asma	90 (99)	96 (100)	(99.1)
Eosinofilia periférica > 10%	88 (97)	87 (91)	(95.8)
Involucro a órganos			
Senos paranasales	67 (74)	59 (61)	(64.2)
Nervios periféricos	69 (76)	75 (78)	(72.4)
Piel	52 (57)	49 (51)	(64.5)
Pulmones	53 (58)	36 (38)	(51)
Articulaciones	27 (30)	40 (42)	(36.5)
Riñón	23 (25)	25 (26)	(38.2)
Gastrointestinal	28 (31)	32 (33)	(35.3)
Endocardio y miocardio	12 (13)	14 (14)	(27)
Pericardio	7 (8)	22 (23)	(23.4)
Sistema nervioso central	10 (11)	8 (8)	(18.2)

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio encontrados incluyen anemia normocítica normocrómica, leucocitosis y elevación de los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR).

La eosinofilia periférica generalmente supera las 1 500 células/mL[3], aunque el recuento puede ser normal, o bien, puede llegar a 29 000 células/mL.[3] No se ha encontrado correlación entre la actividad de la enfermedad y el nivel de eosinófilos. Se han encontrado también niveles elevados de IgE.[47] Los niveles de IgE, el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares se han descrito ocasionalmente en los pacientes con CSC; sin embargo, tienen una especificidad muy baja; de igual manera, los niveles de complemento, crioglobulinas y la serología para hepatitis B no son de utilidad para el diagnóstico.

Estudios de imagen

Los estudios de imagen van a estar en función del órgano o sistema afectado en los diferentes estadios de la enfermedad. La imagenología de tórax es a la que con mayor frecuencia se recurre; sin embargo, las vasculitis pulmonares son entidades con manifestaciones radiológicas sobrepuestas o compartidas con otras patologías. Las manifestaciones radiográficas se han clasificado en tres grupos:

1. Opacidades en parches y nodulaciones localizadas.
2. Consolidación difusa del espacio aéreo.
3. Aneurismas o estenosis de arterias pulmonares grandes.

El SCS se localiza en el primer grupo junto con la granulomatosis de Wegener; en este grupo, los hallazgos radiográficos más frecuentes incluyen nódulos múltiples, en ocasiones cavitados y consolidaciones ubicadas más frecuentemente de la base hacia la pleura, similar a los infartos pulmonares. En el SCS, los hallazgos radiográficos típicos incluyen consolidación no segmentaria en una distribución periférica similar a la neumonía eosinofílica y las lesiones nodulares múltiples. En contraste con la granulomatosis de Wegener, en SCS la cavitación de los nódulos es rara.[51] El estudio de imagen no invasivo que ofrece mayor información es la tomografía de alta resolución.

Inmunología

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos son autoanticuerpos dirigidos contra antígenos encontrados en los gránulos del citoplasma de los neutrófilos y monocitos, que pueden ser detectados en las vasculitis asociadas a ANCA (granulomatosis de Wegener, Churg-Strauss y poliangeítis microscópica).[52] Existen dos tipos de ANCA identificados en pacientes con vasculitis, los ANCA dirigidos contra la serina proteasa proteinasa 3 de los neutrófilos, la cual causa un patrón citoplasmático de inmunofluorescencia (cANCA) en los neutrófilos fijados con etanol, y los ANCA dirigidos contra la enzima mieloperoxidasa del neutrófilo, la cual genera un patrón perinuclear de inmunofluorescencia (pANCA). Debido a que la metodología al realizar la prueba puede tener inferencia sobre la interpretación, los ANCA determinados por IFI deben ser corroborados con pruebas para antígenos específicos (PR3 y MPO). Esos antígenos son altamente específicos para las vasculitis asociadas a ANCA y son los únicos ANCA con relevancia clínica claramente documentada; sin embargo, pese a que sólo la MPO y la PR3 han sido reconocidas de importancia clínica, existen otros antígenos que en ocasiones son erróneamente interpretados relevantes clínicamente.

Hasta el momento, la asociación de Churg-Strauss y ANCA es difícil; esta asociación ha sido la más recientemente fortalecida de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA; además, los pocos estudios realizados al respecto fueron hechos con criterios de clasificación diferentes y sin estandarización uniforme en la prueba, así como metodología diferente al determinar los ANCA, lo que dificulta homogeneizar los resultados.

Stone y col.[53] estudiaron los sueros de 856 pacientes pertenecientes a la consulta, pacientes internados, hospitales cercanos y centros satélites del Hospital Johns Hopkins; estos pacientes eran atendidos por médicos generales o especialistas que sospecharon vasculitis asociada a ANCA; de manera retrospectiva, estudiaron el historial clínico y lo clasificaron en un diagnóstico; realizaron ANCA por ELISA e IFI y observaron sus características en esa cohorte. De manera general, encontraron entre los diagnósticos que 8.1% pertenecían a vasculitis asociadas a ANCA; de ellas, Churg-Strauss representó 0.5% (4/856 pacientes); enfermedad inflamatoria intestinal, 2.6%; procesos indiferenciados posiblemente asociados a ANCA, 3.2%; otras vasculitis o

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nefropatías, 12.3%; otras enfermedades, 55.7%, y no se identificó enfermedad en 18.2%. La sensibilidad encontrada de ANCA por ELISA + IFI fue de 52%, especificidad 99%, valor predictivo positivo 88% y valor predictivo negativo 96%. Actualmente se recomienda realizar los ANCA por IFI y confirmarlos con ELISA.

En los estudios buscando específicamente asociación con Churg-Strauss se ha reportado que los ANCA son positivos desde 41,[54] 57,[55] 60[56] y 85% de los casos, con las observaciones ya señaladas. En estos pacientes se ha observado específicamente cANCA/PR3 en 3 a 35%, y pANCA/MPO en 2 a 50%.

Criterios de clasificación

Los criterios de clasificación del síndrome de Churg-Strauss fueron emitidos por el *American College of Rheumatology* (ACR) en 1990.[57-59] De acuerdo con el ACR, se requiere de cuatro criterios para el diagnóstico, con lo que se obtiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 99.7%. Los criterios que a continuación se describen no fueron modificados en el consenso de Chapel Hill para la nomenclatura de las vasculitis sistémicas.[59]

1. **Asma.**
2. **Eosinofilia.** Eosinofilia periférica superior a 10% en el diferencial de células blancas.
3. **Historia de alergia.** Historia de alergia estacional, rinitis alérgica u otra alergia documentada, incluyendo alimentos, alergia de contacto y otras, exceptuando alergia a medicamentos.
4. **Mononeuropatía o polineuropatía.** Desarrollo de mononeuropatía, mononeuritis múltiple o polineuropatía, atribuible a vasculitis.
5. **Infiltrados pulmonares no fijos.** Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios en la radiografía, atribuibles a vasculitis sistémica.
6. **Afección de senos paranasales.** Historia de sinusitis aguda o crónica, velamiento radiológico.
7. **Infiltración extravascular por eosinófilos demostrada por biopsia.**

Biopsia

La biopsia es un parámetro importante en el diagnóstico que se realizará en función de las manifestaciones clínicas y en la localización que represente menor morbilidad para el paciente. Las de menor morbilidad son piel, nervio y músculo; sin embargo, en caso de afección renal, la biopsia de riñón es importante y preferente porque dará información acerca del pronóstico y puede modificar decisiones en el tratamiento.

En la biopsia se encuentra inflamación de arterias de pequeño y mediano calibre con infiltración de linfocitos en la pared, así como células plasmáticas, células gigantes multinucleadas y eosinófilos, lo que conlleva a la formación de necrosis fibrinoide y granulomas. En la serie más recientemente publicada por la Clínica Mayo,[50] de 81 pacientes (89%) con un total de 120 biopsias principalmente de piel, se observó vasculitis en 62%, y 25 pacientes mostraron eosinófilos o granulomas. De los 10 pacientes sin biopsia, dos tenían angiografía consistente con vasculitis (extremidad superior y mesenterio), siete tenían evidencia electromiográfica y uno tenía evidencia ecocardiográfica de vasculitis.

TRATAMIENTO

Las vasculitis sistémicas son potencialmente fatales si no son tratadas. Con la introducción de los glucocorticoides y los inmunosupresores, especialmente la ciclofosfamida, se ha podido modificar sustancialmente el pronóstico y preservar la función de los órganos. De manera específica, Churg-Strauss es una enfermedad más benigna que habitualmente responde rápidamente a los corticosteroides;[13] sin embargo, esta enfermedad puede llegar a afectar órganos o sistemas de manera importante.

En base a la supervivencia a cinco años que se ha observado en algunas series, parece razonable tratar a los pacientes con enfermedad limitada únicamente con corticosteroides y reservar la adición de inmunosupresores para los pacientes con afección a órganos que ponga en peligro la función o la vida, similar a la pauta utilizada en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener. La prednisona es administrada a dosis de 1 mg/kg durante el primer mes, posteriormente se reduce a días alternos durante el segundo mes y, si es posible, se suspende al final del tercero o cuarto mes. Los corticosteroides suprimen la transcripción de varias citocinas e inhiben la prolongación de la supervivencia de los eosinófilos en tejidos extravasculares.[60]

Existen factores que son asociados con mal pronóstico, como son la presencia de afección renal (hiperazoemia con creatinina mayor de 1.58 mg/dL o proteinuria mayor a 1 g/día), afección del SNC, involucro cardiaco y digestivo (sangrado, perforación, infarto o pancreati-

tis); se otorga un puntaje de 1 cuando un factor está presente y 2 cuando dos o más lo están. La presencia de estos factores es importante de determinar porque ayuda a decidir el tratamiento inicial y porque aumentan el riesgo relativo de muerte.[13] Cuando está presente alguno de ellos, el tratamiento es a base de prednisona, 1 mg/kg/día más ciclofosfamida intravenosa en bolos; sin embargo, si existe una condición secundaria a la vasculitis que pone en peligro la vida, se recomienda utilizar metilprednisolona a 15 mg/kg/día (habitualmente 1 g) durante un periodo de tres a cinco días y posteriormente seguir con glucocorticoide oral.

La eficacia de la vía de administración de la ciclofosfamida fue estudiada de manera prospectiva y aleatorizada por Gayraud y col.,[61] quienes compararon, en un grupo de 25 pacientes con PAN o Churg-Strauss con involucro multisistémico, pero sin factores de mal pronóstico, el tratamiento a base de prednisona más ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día) o prednisona y bolos de ciclofosfamida mensuales (0.6 g/m^2), ambos tratamientos durante 12 meses. La prednisona se utilizó a dosis de 1 mg/kg/día durante el primer mes, posteriormente se redujo la dosis diaria 2.5 mg cada semana hasta una dosis de 10 mg (alcanzada aproximadamente al sexto mes); finalmente, se redujo 1 mg cada semana y se aumentó la dosis en caso de exacerbación. Participaron ocho pacientes con Churg-Strauss y 17 con PAN. El objetivo fue valorar el mejor régimen; el seguimiento fue de 60.8 ± 14.5 meses. El control de la vasculitis fue similar en ambos grupos. Los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo de la ciclofosfamida oral; sin embargo, los efectos secundarios tempranos (principalmente infecciones) fueron más frecuentes en el grupo de la ciclofosfamida IV (no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa). Los efectos secundarios fueron significativamente más frecuentes en mujeres ($p < 0.02$).

Ocurrió falla al tratamiento en uno de cada grupo. Dos pacientes de cada grupo recayeron al terminar el tratamiento, posteriormente fueron controlados con esteroides y otros medicamentos. A pesar de que no hubo diferencias entre los grupos, por el tamaño de la muestra no se pudo emitir una conclusión definitiva.

La eficacia de la azatioprina para mantener la remisión fue estudiado por Jayne y col. cuando la compararon en un estudio aleatorizado con ciclofosfamida en la prevención de recaídas.[62]

Se estudiaron 155 pacientes, los cuales fueron tratados con ciclofosfamida oral y esteroides por tres a seis meses y que fueron aleatorizados a continuar con ciclofosfamida oral o bien cambiar a azatioprina oral, ambos durante 12 meses. En este estudio no se encontró diferencia en la frecuencia de recaídas, que fue de 17% hasta el final del estudio a 18 meses; se observó que existió tendencia a menor número de efectos secundarios graves en el grupo de azatioprina, así como una frecuencia alta de remisión en el grupo de la ciclofosfamida y esteroides.

La terapia con plasmaféresis fue valorada por Klemmer y col.;[63] fue utilizada en pacientes con hemorragia alveolar difusa (3% en Churg-Strauss) en 20 pacientes con vasculitis asociada a ANCA, entre los días 0 y 2 de internamiento; utilizaron 10 sesiones de plasmaféresis diarias o plasmaféresis a días alternos hasta que se resolviera la hemorragia alveolar; se definió mejoría como estabilización o mejoría de la oxigenación o mejoría en hematócrito o infiltrados pulmonares. Se les administró metilprednisolona a 7 mg/kg por día durante tres días a los 20 pacientes, y ciclofosfamida a 0.5 g/m^2 intravenosa en 18 pacientes. Sólo un paciente tuvo diagnóstico de Churg-Strauss. La hemorragia alveolar se resolvió en los 20 pacientes (100%). Se pudieron extubar los nueve que habían requerido apoyo ventilatorio. Un paciente falleció 16 días después por embolismo pulmonar. Esto sugiere que los pacientes se pueden beneficiar de esta terapia cuando se inicia de manera temprana.

La inmunoglobulina intravenosa contiene anticuerpos que inhiben a los ANCA, así como efectos que regulan los niveles de linfocitos Th1 y Th2, e interactúa con factores mediadores de la inflamación, como son las citocinas y el complemento; estos mecanismos de acción son importantes en el manejo de las vasculitis. La inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2 g/kg administrada en dos a cuatro días como tratamiento complementario a esteroides y citotóxicos se ha observado que es útil en el tratamiento de vasculitis persistentes asociadas a ANCA, donde se ha apreciado una respuesta al tratamiento en 45 a 75% de los pacientes.[64,65]

Tatsis y col. estudiaron el efecto del interferón alfa (IF-α) en pacientes con Churg-Strauss demostrado por biopsia en cuatro pacientes que habían respondido de manera insuficiente a ciclofosfamida y esteroides; el IF-α se utilizó a dosis entre 7.5 y 63 millones de unidades por semana en un lapso de 14 a 25 meses. El tratamiento llevó a la remisión de la enfermedad y a la disminución de los requerimientos de esteroides en dos pacientes, el tercero se estabilizó y el cuarto se mantuvo en remisión. En todos los pacientes se observó una disminución de la cuenta de eosinófilos después del tratamiento. Los autores concluyeron que esta terapia es efectiva en Churg-Strauss.[66]

Se han utilizado otras terapias con resultados prometedores; sin embargo, aún no existen estudios controlados grandes que validen extensamente su utilización.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los estudios con metotrexate para mantener la remisión han tenido resultados dispares y únicamente han sido realizados en pacientes con granulomatosis de Wegener; el metotrexate también se ha considerado como una alternativa de tratamiento inicial en pacientes con Wegener localizado.[67]

No se ha comparado el metotrexate con ciclofosfamida.

El mofetil micofenolato se utilizó en lugar de azatioprina durante una recaída, obteniendo buenos resultados en un estudio piloto con 11 pacientes con involucro renal debido a granulomatosis de Wegener o poliangeítis microscópica; sin embargo, no se han reportado estudios en pacientes con Churg-Strauss.

Los ANCA se han utilizado para dar seguimiento a los pacientes con vasculitis; se ha observado que un incremento rápido en los títulos o la reaparición de los anticuerpos después de un periodo en que fueron negativos debe alertar al clínico a la posibilidad de una recaída, lo que puede llevar a que se emprendan estudios diagnósticos o bien a que las consultas de seguimiento se realicen a intervalos más frecuentes. Sin embargo, no se han realizado estudios prospectivos aleatorizados, y por ello el tratamiento inmunosupresor de estos pacientes no se debe guiar por los cambios secuenciales en los títulos de los ANCA.

PRONÓSTICO

De manera general, el pronóstico para Churg-Strauss parece ser bueno,[13,68] Después de la introducción de los esteroides y la terapia inmunosupresora, la supervivencia a cinco años es de 80 a 90%. Con un tratamiento adecuado, el índice de remisión clínica alcanza 91%.

En el seguimiento, 22 de 96 pacientes de la serie de Guillevin sufrieron un total de 28 recaídas, las cuales fueron precedidas en la mayoría de los casos por elevación de eosinófilos; 17 de los pacientes que recayeron respondieron a un aumento en el tratamiento inmunosupresor; sin embargo, cuatro pacientes no respondieron y fallecieron. En una serie de 32 pacientes estudiados por Solans y col., encontraron que 81.3% de los pacientes alcanzaron una remisión clínica en un promedio de 14 meses de tratamiento; durante el seguimiento, 28.1% recayeron (la mayoría en el año siguiente tras entrar en remisión). Reportaron una mortalidad de 12.5% y 75% de las muertes fueron atribuidas a vasculitis. La supervivencia a un año fue de 93.7%, y de 90% a cinco años.[69]

Cuando existe afección renal, el pronóstico también es favorable en la mayoría de los casos, excepto cuando existe evidencia de cicatrización crónica en la biopsia; en esta serie no se reportaron recaídas de la función renal en los pacientes una vez que entraron en remisión; mediante análisis multivariado se observó que el involucro cardiaco y gastrointestinal, mas no el renal, están asociados a un pobre pronóstico.

Se ha observado que Churg-Strauss tiene un peor pronóstico cuando el intervalo entre el asma y el desarrollo de la enfermedad sistémica es más corto.

La morbilidad a largo plazo en Churg-Strauss después de la remisión está relacionada principalmente con las secuelas del daño ocasionado por la vasculitis durante la fase activa o bien con las complicaciones de la terapia inmunosupresora. La neuropatía, en la mayoría de los casos, es la complicación crónica más prolongada y problemática.

En general, los pacientes con vasculitis sistémica primaria que refieren dolor y síntomas asociados a la enfermedad tienen con mayor frecuencia depresión, ansiedad y escalas de funcionalidad (SF-36) significativamente menores en comparación con pacientes sanos.[70]

CONCLUSIÓN

El síndrome de Churg-Strauss es una vasculitis sistémica asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, eosinofilia y asma de inicio tardío; puede afectar varios órganos o sistemas, principalmente el corazón y los nervios periféricos. El tratamiento depende de los órganos afectados, y suele ser a base de esteroides e inmunosupresores, incluso terapias biológicas. En general tiene un pronóstico benigno, con una supervivencia mayor a 90% a cinco años; sin embargo, puede llegar a causar la muerte hasta en 12% de los pacientes.

REFERENCIAS

1. **Churg J, Strauss L:** Allergic granulomatosis (abstract). *Am J Pathol* 1949;25:817.
2. **Churg J, Strauss L:** Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277- 301.

3. **Ophüls W:** Periarteritis acuta nodosa. *Arch Intern Med* 1923; 32:870-898.
4. **Rackermann FM, Greene JE:** Periarteritis nodosa and asthma. *Trans Assoc Am Physicians* 1939;54:112-118.
5. **Harekavy J:** Vascular allergy. *J Allergy* 1943;14:507-537.
6. **Wilson KS, Alexander HL:** Relation of pericarditis nodosa to bronchial asthma and other forms of human hypersensitiveness. *J Lab Clin Med* 1945;30:195-203.
7. **Jennette J, Falk R:** Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.
8. **Hunder GG, Arend WP, Bloch DA *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-1067.
9. **Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al.:*** Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-192.
10. **Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M *et al.:*** Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000. A capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-99.
11. **Watts R, Lane S, Bentham G *et al.:*** Epidemiology of systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2000;43:414-419.
12. **Eustace J, Nadasdy T, Choi M:** The Churg-Strauss syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2048-2055.
13. **Guillevin L, Cohen P, Gayraud M *et al.:*** Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999;78:26-37.
14. **Churg J, Churg A:** Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *JAMA* 1998;279:1949-1950.
15. **Wechler ME, Carpestad E, Flier SR *et al.:*** Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998;279:455-457.
16. **Knoell DL, Lucas J, Allen TN:** Churg-Strauss syndrome associated with zafirlukast. *Chest* 1998;114:332-334.
17. **Georgitis J:** The 1997 Asthma Management Guidelines and Therapeutic Issues relating to the treatment of asthma. *Chest* 1999;115:210-217.
18. **Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG:** Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:12-17.
19. **Cuadrado MJ, D'Cruz D, Lloyd M *et al.:*** Allergic disorders in systemic vasculitis: a case-control study. *Br J Rheumatol* 1994;33:749-753.
20. **Lane S, Watts R, Bentham G *et al.:*** Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? *Arthritis Rheum* 2003;48:814-823.
21. **Coombs R, Gell P:** The classification of allergic reactions underlying disease. In: Gell PGH, Coombs RRA (eds.): *Clinical aspects of immunology.* Philadelphia, Davis, 1963:317.
22. **Gross WL:** Immunopathogenesis of vasculitis. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds.): *Rheumatology.* London, Mosby, 1997.
23. **Gross WL, Reinhold-Keller EL:** Diagnosis and evaluation of vasculitis. *Rheumatology* 2000;39:245-252.
24. **Calabrese L, Duna G:** Vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. In: Ruddy S, Harris D, Sledge C (eds.): *Vasculitic syndromes. Kelley's textbook of rheumatology.* 6ª ed. Saunders, 2001:1165.
25. **Tai PC, Holt ME *et al.:*** Deposition of eosinophil cationic protein in granulomas in allergic granulomatosis and vasculitis: the Churg-Strauss syndrome. *Br Med J* 1984;289:400-402.
26. **Rothenberg ME:** Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338: 1592-1600.
27. **Tonnel AB, Gosset PH, Molet S *et al.:*** Interactions between endothelial cells and effector cells in allergic inflammation. *Ann NY Acad Sci* 1996;796:9-20.
28. **Wada T, Furuichi K *et al.:*** Eotaxin contributes to renal interstitial eosinophilia. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:76-80.
29. **Choi H, Merkel P, Walker A *et al.:*** Drug-associated cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:405-413.
30. **Nassberger L, Sjoholm AG, Jonsson H *et al.:*** Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralazine-induced lupus. *Clin Exp Immunol* 1990;81:380-383.
31. **Nassberger L, Johansson AC, Bjorck S *et al.:*** Antibodies to neutrophil granulocyte myeloperoxidase and elastase: autoimmune responses in glomerulonephritis due to hydralazine treatment. *J Intern Med* 1991;229:261-265.
32. **Almroth G, Enestrom S, Hed J *et al.:*** Autoantibodies to leucocyte antigens in hydralazine-associated nephritis. *J Intern Med* 1992;231:37-42.
33. **Choi H, Merkel P, Tervaert JWC *et al.:*** Alternating antineutrophil cytoplasmic antibody specificity: drug-induced vasculitis in a patient with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:384-388.
34. **Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ *et al.:*** Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993,342:651-652.
35. **D'Cruz D, Chesser AM, Lightowler C *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with anti-thyroid drug treatment. *Br J Rheumatol* 1995;34:1090-1091.
36. **Gaskin G, Thompson EM, Pusey CD:** Goodpasture-like syndrome associated with anti-myeloperoxidase antibodies following penicillamine treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1925-1928.
37. **Choi H, Slot M, Pan G *et al.:*** Evaluation of antineutrophil cytoplasmic antibody seroconversion induced by minocicline, sulfasalazine or penicillamine. *Arthritis Rheum* 2000;43: 2488-2492.
38. **Elkayam O, Yaron M, Caspi D:** Minocycline induced arthritis associated with fever, *livedo reticularis* and pANCA. *Ann Rheum Dis* 1996;55:769-771.
39. **Kawachi Y, Nukaga H, Hoshino M *et al.:*** ANCA-associated vasculitis and lupus-like syndrome caused by methimazole. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:345-347.
40. **Caulier M, Dromer C, Andrieu V *et al.:*** Sulfasalazine induced lupus in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21: 750-751.
41. **Parry RG, Gordon P, Mason JC *et al.:*** Phenytoin-associated vasculitis and ANCA positivity: a case report. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:357-359.
42. **Choi HK, Merkel PA, Niles JL:** ANCA-positive vasculitis associated with allopurinol therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:743-744.
43. **Huugen D, Tervaert J, Heeringa P:** Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and pathophysiology: new insight from animal models. *Curr Opin Rheum* 2004;16:4-8.
44. **Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA:** Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome): report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977;52:477-484.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. **Shimamoto C, Hirata I, Ohshiba S, Fujiwara S, Nishio M:** Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis angiitis) with peculiar multiple colonic ulcers. *Am J Gastroenterol* 1990;85:316-319.
46. **Stone J, Calabrese L, Hoffman G *et al.:*** Vasculitis. A collection of pearls and myths. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:4
47. **Lanham J, Elkon K, Pusey C:** Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984;63:65.
48. **Nadeau S:** Neurologic manifestations of systemic vasculitis. *Neurologic Clinics* 2002;1.
49. **Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD:** Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:161-167.
50. **Keogh K, Specks U:** Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003;115(4):51.
51. **Seo J, Im J, Chung J *et al.:*** Pulmonary vasculitis: the spectrum of radiological findings. *Brit J Radiol* 2000;73:1224-1231.
52. **Schmitt W, van der Woude F:** Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheum* 2004;16:9-17.
53. **Stone J, Talor M, Stebbing J *et al.:*** Test characteristics of immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions. *Arthrit Car Res* 2000;13:424-434.
54. **Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K *et al.:*** Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997;10:2738-2743.
55. **Guillevin F, Lhote J, Amouroux R *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in poliarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the poliarteritis nodosa group. *Brit J Rheum* 1996;35:958-964.
56. **Cohen P, Guillevin L, Baril L, Lhote F, Noel LH *et al.:*** Persistence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in asymptomatic patients with systemic polyarteritis nodosa or Churg-Strauss syndrome: follow-up of 53 patients. *Clin Exp Rheum* 1995;13:193-198.
57. **Masi AT, Hunder GG, Lie JT *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.
58. **Brooks P, Hochberg M:** Outcome measures and classification criteria for the rheumatic diseases. A compilation of data from OMERACT (Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials), ILAR (International League of Association for Rheumatology), regional leagues and other groups. *Rheumatology* 2001;40:896-906.
59. **Jennette JC, Falk R, Andrassy K *et al.:*** Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
60. **Schleimer RP, Bochner BS:** The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94: 1202-1213.
61. **Gayraud M, Guillevin L *et al.:*** Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. *Brit J Rheumatol* 1997;35:1290-1297.
62. **Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ *et al.:*** Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1991;337:1137-1139.
63. **Klemmer P, Chalermskulrat W, Reif M *et al.:*** Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:6.
64. **Jayne DR, Gaskin G:** Randomized trial of cyclofosfamide *versus* azathioprine during remission in ANCA-associated vasculitis (CYCAZAREM). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:105.
65. **Richter C, Schnabel A, Csernok E *et al.:*** Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995;101:2-7.
66. **Tatsis E, Schnabel A, Gross WL:** Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998;129:370.
67. **De Groot K, Muhler M, Reinhold-Keller *et al.:*** Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1998;25:492-495.
68. **Guillevin L, Lhote F, Gayraud M *et al.:*** Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996;75:17-28.
69. **Solans R, Bosch C, Pérez-Bocanegra *et al.:*** Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001;40:763-771.
70. **Koutantji M, Harrold E, Lane S *et al.:*** Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2003;49:826-837.

Capítulo 17

Enfermedad de Behçet

Gerard Espinosa, Josep Font Franco

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet es una vasculitis de etiología desconocida que cursa con aftosis bucogenital asociada a otras manifestaciones sistémicas, entre las que destacan las oculares, cutáneas, articulares, neurológicas y vasculares. Afecta fundamentalmente a adultos jóvenes entre 20 y 30 años de edad, y su aparición es excepcional por encima de los 60 años. Su etiología es desconocida, si bien se han implicado patógenos infecciosos que actuarían de estímulo provocando una respuesta inflamatoria anómala en pacientes genéticamente predispuestos.[1] A favor de esta hipótesis está el hecho de que el antígeno HLA-B*51 es de tres a cuatro veces más frecuente en estos pacientes que en la población general.

El diagnóstico es básicamente clínico, y no existe ningún marcador de laboratorio que sea específico de esta entidad. En el campo del tratamiento se han realizado avances en el campo de los inmunosupresores, y en determinadas situaciones clínicas los nuevos anti-TNF han mostrado resultados esperanzadores en ensayos terapéuticos.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución geográfica de la enfermedad es peculiar, presentando mayor prevalencia a lo largo de la *Ruta de la seda,* entre el Mediterráneo y el este de Asia. En Turquía, país con la mayor incidencia de la enfermedad, la prevalencia se estima entre 110 y 420 pacientes por 100 000 habitantes,[2,3] mientras que en Japón es de 13 a 20 por 100 000 y en el Reino Unido y EUA es de uno a dos por 100 000 habitantes.[4]

La enfermedad se presenta típicamente en la edad adulta, siendo excepcional en la infancia.[5] En la población del área mediterránea la enfermedad es más frecuente en varones, que a la vez desarrollan una enfermedad más grave.[6] Sin embargo, en Asia la distribución entre sexos es similar.[7] Las formas familiares son infrecuentes en la población caucásica,[8] pero una historia familiar se ha detectado en al menos 12% de pacientes no caucásicos.[9] Ello sugiere un componente genético de la enfermedad similar al observado en otras entidades, como la enfermedad inflamatoria intestinal.

ETIOPATOGENIA

Como se dijo anteriormente, la etiología de la enfermedad es desconocida, si bien se cree que existe una alteración de la inmunorregulación desencadenada por uno o varios agentes infecciosos en un paciente genéticamente predispuesto.

Susceptibilidad genética

El *locus* genético más ampliamente estudiado en la enfermedad de Behçet es el complejo de histocompatibilidad HLA en el cromosoma 6p21. La susceptibilidad de la enfermedad se ha asociado con el polimorfismo del

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gen HLA-B, y más concretamente con HLA-B*51.[10] Ello se ha confirmado en todos los grupos étnicos, si bien la relación es especialmente estrecha en pacientes turcos y japoneses.[11] El HLA-B*51 tiene al menos 34 variaciones alélicas, de manera que la relación se ha centrado en los subtipos moleculares HLA-B*5101 y HLA-B*5108.[12]

Los mecanismos biológicos a través de los que los alelos HLA-B confieren susceptibilidad de la enfermedad son desconocidos. Tampoco se conoce con exactitud si la asociación es primaria o bien si actúan en asociación con otros polimorfismos, entre los cuales se han descrito MICA*009[13] o TNF-1013C,[14] los cuales están también presentes en el haplotipo HLA-B*5101.[15] Por otra parte, estas asociaciones no son invariables; el riesgo relativo de la enfermedad asociado a HLA-B*51 varía ampliamente en los diferentes grupos étnicos, y los alelos asociados a la enfermedad están presentes en algunas poblaciones en las que la enfermedad es prácticamente desconocida.[11]

Todo esto indica que deben existir otros factores involucrados en la susceptibilidad genética de la enfermedad. Así, se ha descrito recientemente un segundo *locus* en el cromosoma 6p,[16] y se han estudiado polimorfismos en otros genes candidatos, además del HLA, como el factor V,[17] la sintetasa del óxido nítrico[18] y la molécula de adhesión ICAM-1,[19] si bien algunos de estos estudios se han llevado a cabo en un número limitado de pacientes y los resultados no han podido ser reproducidos.

Agentes ambientales

Aunque parece claro que existe un componente de susceptibilidad genético de la enfermedad, los agentes ambientales también pueden jugar un papel importante en su aparición. En los estudios practicados en poblaciones migratorias se han detectado conclusiones interesantes. Así, los individuos turcos que han emigrado a Alemania presentan un riesgo significativamente menor de padecer la enfermedad que los individuos de origen turco que residen en Turquía, aunque este riesgo se mantiene por encima del de la población nativa alemana.[20]

El factor ambiental más probable es el infeccioso, y se ha analizado el papel de una infección previa o durante la enfermedad. Los principales agentes infecciosos relacionados son víricos, como el herpes simple I,[21] hepatitis[22] y parvovirus B19,[23] bacterianos, como micobacterias,[24] *Borrelia burgdorferi*,[25] *Helicobacter pylori*[26] y una variedad de antígenos estreptocócicos.[27] Recientemente, unos anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*[28] se han propuesto como marcador serológico de la enfermedad, si bien la relevancia clínica de este hallazgo es incierta.

Autoinmunidad

La base autoinmune de la enfermedad no excluye el agente infeccioso como desencadenante de la misma. Éste puede actuar a través de homología molecular[29] o bien de otros mecanismos, pero implica que la enfermedad se perpetúa por una respuesta inmune anómala a un autoantígeno aun en ausencia de una infección presente.[30]

Sin embargo, existe una serie de factores que irían en contra del origen autoinmune de la enfermedad, como la baja asociación con otras enfermedades autoinmunes, la baja incidencia del sexo femenino y la ausencia de autoanticuerpos como los anticuerpos antinucleares.[31] Por el contrario, existen evidencias de la existencia de una respuesta inflamatoria en la enfermedad de Behçet. Los anticuerpos anticélula endotelial son frecuentes, aunque no específicos.[32] El antígeno retiniano S se halla frecuentemente en la retina de estos pacientes.[33] Otros posibles autoantígenos incluyen la tropomiosina,[34] moléculas coestimuladoras[35] y las lipoproteínas oxidadas de baja densidad.[36] De todas maneras, la verdadera patogenicidad de estos autoantígenos, o si la respuesta inmune dirigida contra ellos resulta de una reacción inflamatoria asociada a la activación de la enfermedad, son datos actualmente desconocidos.

En otro campo de la inmunidad, existen fuertes evidencias de una respuesta aberrante de las células T en la enfermedad de Behçet. Comparados con sujetos sanos, los pacientes con esta enfermedad presentan un incremento de las células Tγδ.[37] Estas células producen citocinas proinflamatorias, aunque su blanco antigénico es desconocido. También se ha demostrado en la enfermedad de Behçet activa un aumento en la producción de interferón gamma (IFN-γ) por la células Tαβ,[38] de interleucina 8 (IL-8) y que el fenotipo predominante de las células T circulantes es el T-*helper* 1 (Th1), que responden a varios estímulos para producir IL-2, IFN-γ y factor de necrosis tumoral α (TNF-α).[39] El mecanismo por el que estas anomalías contribuyen a la patogénesis de la enfermedad se desconoce. Algunos autores han sugerido que la afección primaria es un defecto en la transducción de señales de la células T, lo que resulta en una disminución de la activación frente a múltiples antígenos.[40]

Con todos estos datos, la propuesta para explicar la etiopatogenia de la enfermedad de Behçet sería la siguiente: los macrófagos presentarían un factor exógeno

(bacterias o virus) que reconocerían los linfocitos $CD4^+$ en presencia de los antígenos HLA de clase II susceptibles. Los linfocitos Th1 activados producirían citocinas (IL-2, IFN-γ, TNF-α) e inducirían la proliferación de los linfocitos B. Los macrófagos se activarían por el IFN-γ y liberarían TNF-α, IL-1 e IL-8, que inducirían la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales. La IL-8 también induce la quimiotaxis y activa a los neutrófilos, lo que haría que los polimorfonucleares y los linfocitos T activados atravesaran el endotelio hacia el área de inflamación. Los factores genéticos contribuirían a expresar y perpetuar la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los órganos pueden verse afectados, incluidos la piel, articulaciones, vasos sanguíneos, sistema nervioso central y tracto gastrointestinal (cuadro 17-1).

Figura 17-1. Úlcera genital en una paciente con enfermedad de Behçet.

Aftosis recurrente

La ulceración aftosa recurrente es una condición *sine qua non* de la enfermedad de Behçet. La aftosis bucal es constante y puede preceder al inicio de las manifestaciones sistémicas en años. Las localizaciones más comunes son la lengua, los labios, las encías y la mucosa bucal, aunque también pueden afectar el paladar, la faringe y las amígdalas. Pueden ser únicas o múltiples, y se clasifican en menores (de diámetro menor de 10 mm, rodeadas de un halo eritematoso y que curan sin dejar cicatriz), mayores (morfológicamente similares, pero de mayor tamaño, más dolorosas y persistentes y pueden dejar cicatriz en el periodo de resolución) y herpetiformes (numerosas úlceras de pequeño tamaño y dolorosas que pueden llegar a confluir). Su recurrencia es la norma, aunque su periodicidad es muy variable.

Cuadro 17-1. Frecuencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Behçet

	Frecuencia (%)
Aftas orales	97 a 100
Úlceras genitales	70 a 90
Lesiones cutáneas	80
Patergia (pacientes caucásicos)	< 30
Afección ocular	50
Artritis	40
Tromboflebitis superficial	25
Trombosis venosa profunda	10
Afección arterial	4
Afección del sistema nervioso central	5 a 15
Afección gastrointestinal	0 a 25

La aftosis genital aparece entre 72 y 94% de los casos.[4,41] Su aspecto es similar al de la aftosis bucal, pero en este caso suele dejar cicatriz. En varones, el lugar más común de aparición es el escroto; la epididimitis es también frecuente, al contrario que la uretritis, dato que puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Behçet y el síndrome de Reiter. En mujeres aparece sobre todo en vulva, vagina y cérvix (figura 17-1).

La localización inguinal, perianal y perineal ocurre en los dos sexos.

Afección ocular

Las manifestaciones oculares aparecen en 30 a 70% de los pacientes a lo largo de su evolución,[4,6,41] y es más frecuente y grave en varones.[6,41] Suele ser bilateral y aparecer en los primeros dos a tres años de la enferme-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dad.[41] Es la manifestación inicial en 10 a 20% de los pacientes. Da lugar a uveítis anterior o posterior, y suele presentarse en forma de disminución de la agudeza visual.[42] Otras alteraciones menos frecuentes son conjuntivitis, escleritis, epiescleritis, hemorragias vítreas y neuritis óptica. También se pueden afectar los vasos retinianos en forma de periflebitis, periarteritis y trombosis vascular.[43]

Afección cutánea

La afección cutánea aparece en 80% de los pacientes, y las lesiones se producen con frecuencia en combinación.[4] El eritema nodoso aparece en 30 a 40% de los pacientes, es particularmente frecuente en mujeres[6] y afecta a extremidades inferiores, dejando áreas hiperpigmentadas al resolverse. También pueden aparecer lesiones papulopustulosas, en forma de nódulos acneiformes y tromboflebitis superficiales. Entre las lesiones cutáneas la más característica es el fenómeno de patergia. Se efectúa mediante una punción subcutánea, con una aguja estéril G21 en la zona anterior del antebrazo, previa desinfección con alcohol. El resultado es positivo si a las 48 horas aparece una pápula que se convierte en una pústula. Si bien es prácticamente patognomónico de esta entidad, es muy poco frecuente (sólo en 15% de pacientes coreanos y en 5% de los de origen caucásico), y también se ha descrito en otras enfermedades, como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico.

Afección articular

Es frecuente en la enfermedad de Behçet, afectando prácticamente a dos tercios de los pacientes.[4,44] Las manifestaciones articulares son en forma de sinovitis, artritis o artralgias. La más frecuente es la artritis no erosiva monoarticular u oligoarticular, afectando sobre todo rodillas, tobillos y muñecas. Las lesiones destructivas son poco frecuentes, y la sacroileítis y la afección del esqueleto axial no son características de la afección articular de la enfermedad de Behçet.

Afección vascular

La enfermedad de Behçet es la vasculitis en la que los fenómenos trombóticos son más frecuentes. Se produce entre 25 y 65% de los pacientes según las series.[4,45] Afecta predominantemente al sistema venoso, en forma de tromboflebitis superficial (la más frecuente) (figura 17-2), pero también se han descrito trombosis profundas en miembros inferiores, vena cava o venas suprahepáticas, provocando un síndrome de Budd-Chiari. La afección arterial aparecería sólo en 15% de los casos, en forma de trombosis y aneurismas. La afección cardiaca es infrecuente, y se han descrito casos de pericarditis, lesiones valvulares, trombosis intracardiacas, fibrosis endomiocárdica y lesiones coronarias.

Figura 17-2. Tromboflebitis superficial en un paciente con enfermedad de Behçet.

Existe controversia acerca del papel que los factores de trombofilia juegan en el desarrollo de estas manifestaciones trombóticas en la enfermedad de Behçet.[46,47]

Afección neurológica

Aparece en 5 a 10% de los pacientes[4] en los primeros cinco años de evolución de la enfermedad y de forma más frecuente en varones. Se han descrito básicamente tres tipos de afección: el denominado neuro-Behçet, la angeítis cerebral y la polineuropatía periférica (muy poco frecuente, afecta sobre todo a extremidades inferiores). El neuro-Behçet consiste en una meningitis que cursa con un líquido cefalorraquídeo estéril, pero de características purulentas (predominio de polimorfonucleares), glucorraquia normal y proteinorraquia normal o ligeramente elevada. Muestra predilección por la afección del tronco cerebral, se puede acompañar de encefalitis y clínicamente cursa con trastornos sensitivos, síndrome piramidal con hemiplejía, síndrome cerebeloso, síndrome vestibular y parálisis oculomotoras, entre otras manifestaciones.[48] La angeítis cerebral se traduce por la trombosis de los pequeños vasos cerebrales o la afección de los grandes senos venosos, y se manifiesta clínicamente por una hipertensión endocraneal con náuseas, vómitos y papiledema.

Afección gastrointestinal

La afección del tracto gastrointestinal es muy variable según las poblaciones analizadas, siendo más frecuente en pacientes japoneses que en turcos.[4] El espectro clínico de esta afección es muy variable y puede ser en forma de anorexia, vómitos, dispepsia, diarrea y dolor abdominal. Además, puede producir una inflamación comparable con la de la enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo en la región ileocecal.[49] También se han descrito manifestaciones generales, no específicas, en forma de astenia, fatiga, pérdida de peso o fiebre.

Embarazo

El embarazo se ha relacionado clásicamente con la remisión de la enfermedad, pero su influencia es variable, e incluso en 20% de las pacientes se relaciona con exacerbaciones de la enfermedad.[50] No se han descrito complicaciones gestacionales.

DIAGNÓSTICO

No hay ningún marcador específico de la enfermedad, y el diagnóstico de esta entidad se basa en unos criterios clínicos consensados por el Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet (cuadro 17-2).[51] Aunque se diseñaron más para la clasificación de los pacientes en estudios de investigación que para su diagnóstico, su aplicación práctica ha mostrado utilidad.[52]

Diagnóstico diferencial

Aunque el diagnóstico de la enfermedad de Behçet puede ser simple en presencia de un elevado índice de sospecha clínica, formas incompletas o infrecuentes de presentación pueden dificultarlo. La historia clínica y una exploración física detallada son esenciales para llevar a cabo el diagnóstico diferencial con otras entidades, como:

- Síndrome de Reiter, que puede asociarse con úlceras orales y genitales, aunque la artritis es generalmente erosiva. Además, la uretritis y la sacroileítis no aparecen en la enfermedad de Behçet.
- Sarcoidosis, que puede presentar eritema nodoso, uveítis y artralgias, pero las úlceras genitales son muy poco frecuentes. En este caso, una radiografía de tórax puede ser de ayuda para el diagnóstico diferencial.
- Síndrome de Stevens-Johnson, que puede presentar una afección mucocutánea similar, pero no se asocia con tromboflebitis, uveítis o afección arterial.

Puede haber una considerable superposición clínica entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con manifestaciones extragastrointestinales y la enfermedad de Behçet con afección predominantemente gastrointestinal. Las causas de fiebre periódica, como la fiebre mediterránea familiar, el síndrome hiper IgD o el síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical (*PFAPA syndrome*), causan episodios recurrentes febriles en niños, clínica que puede caracterizar el inicio de la enfermedad de Behçet en este grupo de edad. Los pacientes con afección neurológica predominante pueden ser diagnosticados erróneamente de esclerosis múltiple. Otras entidades sistémicas y crónicas que cursan con ulceración aftosa recurrente son el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad celiaca.

Cuadro 17-2. Criterios del Grupo Internacional de Estudio para la Enfermedad de Behçet

Aftas orales recidivantes
Aftas menores, mayores o herpetiformes, observadas por el médico o el paciente, que se repiten al menos tres veces en un periodo de 12 meses
Más dos de los siguientes:
Úlceras genitales recidivantes
Úlceras aftosas o cicatrices, observadas por el médico o el paciente.
Lesiones oculares
Uveítis anterior, posterior o células en el humor vítreo observadas con la lámpara de hendidura, o vasculitis retiniana, observada por un oftalmólogo
Lesiones cutáneas
Eritema nodoso observado por el médico o el paciente, seudofoliculitis, o lesiones papulopustulosas, o nódulos acneiformes observados por un médico en pacientes posadolescentes que no reciban tratamiento con corticoides
Test de patergia positivo
Leído por un médico a las 24 a 48 horas

Laboratorio

Los hallazgos de laboratorio no son específicos de la enfermedad de Behçet. Se puede detectar una anemia de enfermedad crónica moderada y en 15% de los pacientes puede haber leucocitosis. También se puede detectar

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una elevación de inmunoglobulinas. Los autoanticuerpos como los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo son siempre negativos. Los marcadores no específicos de inflamación, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, suelen ser normales incluso en fase de actividad clínica (aftosis urogenital, afección ocular o de sistema nervioso central).[53]

Índice de actividad

En ausencia de algún marcador específico de laboratorio de la actividad de la enfermedad, la monitorización de ésta es primordialmente clínica. Recientemente se ha publicado un índice de actividad de la enfermedad de Behçet, el *Behçet's Disease Current Activity Form,* que puede ser realizado fácilmente durante la consulta rutinaria de estos pacientes.[54]

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de Behçet depende del tipo de manifestación clínica, de su actividad y de su gravedad en el momento de su evaluación. En la actualidad existen numerosas modalidades terapéuticas, pero sin un acuerdo sobre cuál es el tratamiento más adecuado para cada situación clínica ni su duración.[55] Los objetivos del tratamiento son el control de los síntomas, la supresión precoz de la inflamación y la prevención del daño crónico. Los diferentes tratamientos son usados con frecuencia en combinación para maximizar su eficacia y minimizar los efectos secundarios.

Tratamiento tópico

La aftosis se suele controlar con corticoides tópicos en forma de cremas o colutorios. Una alternativa puede ser la suspensión tópica de sucralfato.[56] Los midriáticos y corticoides en forma de colirios son útiles para la afección ocular ligera o moderada.

Colchicina

La colchicina se utiliza como tratamiento de fondo, con el fin de prevenir o espaciar la presentación de manifestaciones mucocutáneas y articulares de la enfermedad.[57] Se cree que ejerce su acción a través de inhibir la migración de los neutrófilos.

Talidomida

La talidomida regula la producción de TNF a nivel celular. En ensayos terapéuticos se ha mostrado eficaz en el control de la ulceración aftosa, de manera que para algunos autores es considerada como el tratamiento de elección de la aftosis orogenital en la enfermedad de Behçet,[58] si bien el índice de respuesta se mostró limitado en el único ensayo terapéutico controlado publicado.[59] Su uso puede venir restringido por su potencial teratogenicidad.

El otro efecto secundario importante es el desarrollo de una neuropatía periférica de carácter sensitivo que se asocia a la dosis acumulada. Por tanto, es esencial el control mediante electromiografía al inicio del tratamiento y cada 10 gramos de dosis acumulada o cada seis meses.

Pentoxifilina

La pentoxifilina también se ha utilizado para el control de las manifestaciones de aftosis en la enfermedad de Behçet.[60] Actúa inhibiendo la producción de varias citocinas proinflamatorias, en particular TNF.

Dapsona

La dapsona, además de ser un agente antiinfeccioso, posee propiedades inmunomoduladoras (modifica la función y quimiotaxis de los neutrófilos e inhibe su actividad mieloperoxidasa y liposomal). En un ensayo terapéutico se mostró efectiva en el control de las manifestaciones mucocutáneas a dosis de 100 mg/día.[61]

Corticoides sistémicos

El uso sistémico de corticoides se reserva para manifestaciones graves de la enfermedad, como uveítis agudas o afección neurológica.[55] Se aconseja asociarlos con inmunosupresores para reducir las dosis lo máximo posible y minimizar los efectos secundarios.[62] Su uso continuado puede producir el fenómeno de tolerancia, en el cual se requieren mayores dosis para conseguir el mismo efecto.

Ciclosporina

Se ha mostrado especialmente útil en la afección ocular,[55] al disminuir la frecuencia y gravedad de la uveítis anterior,[58] y en un estudio controlado fue más efectiva que la ciclofosfamida en la fase inicial de la enfermedad.[63] También se ha demostrado su efectividad en la afección mucocutánea, tromboflebitis y síntomas sistémicos.[55] El uso prolongado puede provocar efectos secundarios, básicamente hipertensión y deterioro de la función renal.

Tacrolimus

Se ha utilizado en el tratamiento de la uveítis posterior refractaria.[64] Al igual que la ciclosporina, su uso prolongado se asocia con hipertensión, nefrotoxicidad y neurotoxicidad.

Ciclofosfamida

Su uso en forma de pulsos endovenosos se ha mostrado efectivo en el tratamiento de formas graves de la enfermedad (ocular, neurológica y vascular). Sin embargo, su perfil de efectos secundarios (infertilidad, discrasias sanguíneas y neoplasias) ha hecho que exista una tendencia a sustituirla por otro tipo de tratamientos, como la ciclosporina o los agentes anti-TNF.

Azatioprina

En un estudio controlado y aleatorizado en pacientes bajo tratamiento corticoideo, la azatioprina a dosis de 2.5 mg/kg/día redujo la incidencia, frecuencia y gravedad de la afección ocular y mostró un efecto favorable sobre la artritis y la aftosis orogenital, en comparación con placebo.[65]

Agentes anti-TNF (infliximab y etanercept)

El uso de infliximab en la enfermedad de Behçet fue descrito por primera vez en 2001.[66] Las primeras indicaciones fueron la uveítis con riesgo de pérdida visual y la inflamación gastrointestinal grave. Posteriormente también se ha utilizado en la aftosis orogenital grave y en la vasculitis cerebral. En todos los casos se han descrito mejorías dramáticas de los pacientes que no habían respondido a los inmunosupresores convencionales, aunque no existe información acerca del seguimiento a largo plazo de estos enfermos.

En cuanto a etanercept, en la actualidad se está a la espera del resultado de algunos estudios que están en marcha. Hasta ahora se ha publicado un caso de un paciente con enfermedad de Behçet que respondió a infliximab después de haber fallado etanercept.[67]

Interferón alfa

Los primeros casos descritos del uso de IFN-α en la enfermedad de Behçet demostraron un beneficio significativo en pacientes con afección mucocutánea, ocular y articular.[55,68] Aunque la respuesta es buena en la mayoría de los trabajos, la recurrencia es frecuente cuando se interrumpe el tratamiento. La utilidad del IFN-α ha sido confirmada en un estudio recientemente publicado, sobre todo para las manifestaciones de ulceración aftosa y lesiones papulopustulosas.[69] Su costo y los efectos secundarios pueden limitar su uso a largo plazo a formas moderadas de la enfermedad.

Otros tratamientos

Las manifestaciones trombóticas precisarán de tratamiento anticoagulante, aunque la intensidad y la duración del mismo no se conoce con exactitud. Además, los pacientes pueden desarrollar nuevas trombosis aun estando bajo tratamiento anticoagulante.[70] Las tromboflebitis superficiales suelen responder al ácido acetilsalicílico.[4]

La penicilina y la minociclina se han usado en el tratamiento de la enfermedad de Behçet, basándose en la probable etiología infecciosa de esta entidad.

Dosis semanales bajas de metotrexate pueden ser efectivas en el tratamiento de las manifestaciones neurológicas y oculares de la enfermedad de Behçet.[71]

La sulfasalazina se ha utilizado en el tratamiento de las manifestaciones gastrointestinales.[72]

El micofenolato mofetil es un inhibidor inespecífico de linfocitos T y B que se usa en trasplantes como ahorrador de corticoides. En la enfermedad de Behçet, un estudio en combinación con corticoides no demostró beneficio alguno.[73]

El aciclovir no es efectivo en el tratamiento de la ulceración orogenital.[74]

No existen estudios controlados del uso de clorambucil en la enfermedad de Behçet. Debido a sus efectos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

secundarios (riesgo de neoplasias) y a la introducción de la ciclosporina, su uso ha disminuido.

PRONÓSTICO

La enfermedad de Behçet se caracteriza por su curso altamente variable de brotes y remisiones. En general, la enfermedad es más grave en el área mediterránea que en poblaciones orientales y en el sexo masculino que en el femenino. Un estudio publicado recientemente, con un seguimiento de 20 años de 387 pacientes, reveló una mortalidad global de 9.8%.[41] En este estudio, la morbilidad y mortalidad fueron más elevadas en los varones jóvenes. La mortalidad disminuyó con el paso del tiempo, lo que contribuye a la idea de que el pronóstico de la enfermedad de Behçet es mejor después de los primeros años de su evolución. La ceguera y las secuelas neurológicas son las principales causas de morbilidad.

REFERENCIAS

1. **Behçet H:** Uber rezidivierende, aphtose, dürch ein virus verursachte geshwure am munde, am auge un dan den genitalien. *Dermatologische Wochenschrift* 1937;36:1152-1157.
2. **Idil A, Gurler A, Boyvat A *et al.*:** The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted in the Park Primary Health Centre in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9:325-331.
3. **Azizlerli G, Akdag Kose A, Sarica R *et al.*:** Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42: 803-806.
4. **Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G:** Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-1291.
5. **Kone-Paut I, Gorchakoff-Molinas A, Weschler B, Touitou I:** Paediatric Behçet's disease in France. *Ann Rheum Dis* 2002;61:655-656.
6. **Tursen U, Gurler A, Boyvat A:** Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-351.
7. **Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES *et al.*:** Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997;38:428-436.
8. **Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B *et al.*:** Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatrics* 1999;135:89-93.
9. **Gul A, Inanc M, Oral L, Aral O, Konice M:** Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59:622-625.
10. **Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A *et al.*:** Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455-1458.
11. **Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR:** Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999;54:213-220.
12. **Kotter I, Gunaydin I, Stugiber N *et al.*:** Comparative analysis of the association of HAL-B*51 suballeles with Behçet's diseases in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens* 2001;58:166-170.
13. **Ota M, Mizuki N, Katsuyama Y *et al.*:** The critical region for Behçet's disease in the human major histocompatibility complex is reduced to a 46-kb segment centromeric of HLA-B, by association analysis using refined microsatellite mapping. *Am J Hum Genet* 1999;64:1406-1410.
14. **Ahmad T, Wallace GR, James T *et al.*:** Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role of tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003;48:807-813.
15. **Ahmad T, Neville M, Marshall SE *et al.*:** Haplotype-specific linkage disequilibrium patterns define the genetic topography of the human MHC. *Hum Mol Genet* 2003;12:647-656.
16. **Gul A, Hajeer AH, Worthington J, Ollier WE, Silman AJ:** Linkage mapping of a novel susceptibility *locus* for Behçet's disease to chromosome 6p22-23. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2693-2696.
17. **Gurgey A, Balta G, Boyvat A:** Factor V Leiden mutation and PAI-1 gene 4G/5G genotype in thrombotic patients with Behçet's disease. *Blood Coagul Fibrinol* 2003;14:121-124.
18. **Salvarani C, Boiardi L, Casali B *et al.*:** Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2002;29:535-540.
19. **Boiardi L, Salvarani C, Casali B *et al.*:** Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphism in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2001;28:1283-1287.
20. **Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D *et al.*:** Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411-422.
21. **Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH:** Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982;ii:1356-1361.
22. **Ilter N, Senol E, Gurer MA, Oztas MO:** Behçet's disease and HCV infection. *Int J Dermatol* 2000;39:396-397.
23. **Kiraz S, Ozturk MA, Ertenli I, Calguneri M:** Parvovirus B19 infection in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 814-815.
24. **Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y *et al.*:** Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434-1441.
25. **Isogai E, Isogai H, Kotake S *et al.*:** Detection of antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:23-30.
26. **Avci O, Ellidokuz E, Simsek I, Buyukgebiz B, Gunes AT:** *Helicobacter pylori* and Behçet's disease. *Dermatology* 1999;199:140-143.
27. **Kaneko F, Oyama N, Nishibu A:** Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of

minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J* 1997; 38:444-454.
28. **Krause I, Monselise Y, Milo G, Weinberg A:** Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies-a novel serological marker for Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20 (Suppl 26);S21-S24.
29. **Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H:** Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997;38: 350-358.
30. **Benoist C, Mathis D:** Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol* 2001;2:797-801.
31. **Yazici H:** The place of Behçet's syndrome among the autoimmune diseases. *Int Rev Immunol* 1997;14:1-10.
32. **Direskeneli H, Kesser G, D'Cruz D *et al.:*** Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1995;14: 55-61.
33. **Yamamoto JH, Minami M, Inaba G, Matsuda K, Mochizuki M:** Cellular autoimmunity to retinal specific antigens in patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1993;77: 584-589.
34. **Mor F, Weinberger A, Cohen IR:** Identification of alpha-tropomyosin as a target self-antigen in Behçet's syndrome. *Eur J Immunol* 2002;32:356-365.
35. **Matsui T, Kurokawa M, Kobata T *et al.:*** Autoantibodies to T cell costimulatory molecules in systemic autoimmune diseases. *J Immunol* 1999;162:4328-4335.
36. **Orem A, Cimsit G, Deger O, Vanizor B, Karahan SC:** Autoantibodies against oxidately modified low-density lipoprotein in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999; 198:243-246.
37. **Freysdottir J, Lau S, Fortune F:** Gammadelta T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphtous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999;118:451-457.
38. **Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M *et al.:*** Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002;31:205-210.
39. **Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F:** Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999;42:1967-1974.
40. **Hirohata S, Kikuchi H:** Behçet's disease. *Arthritis Res* 2003;5:139-146.
41. **Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N *et al.:*** The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:60-76.
42. **Muhaya M, Lightman S, Ikeda E *et al.:*** Behçet's disease in Japan and in Great Britain: a comparative study. *Ocul Immunol Inflam* 2000;8:141-148.
43. **Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR:** Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1175-1183.
44. **Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ:** Joint manifestations in Behçet's disease. A review of 340 cases. *Revue Rheumatologie* (English Edition) 1998;65:299-307.
45. **Kuzu MA, Ozaslan C, Koksoy C, Gurler A, Tuzuner A:** Vascular involvement in Behçet's disease: 8-year audit. *World J Surg* 1994;18:948-953.
46. **Mader R, Ziv M, Adawi M, Lavi I:** Thrombophilic factors and their relation to the thromboembolic and other clinical manifestations in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1999;26: 2404-2408.
47. **Espinosa G, Font J, Tassies D *et al.:*** Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2002: 112:37-43.
48. **Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B:** Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122(part II):2171-2182.
49. **Bayraktar Y, Ozaslan E, van Thiel DH:** Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:144-154.
50. **Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, Akman A:** The clinical course of Behçet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol* 2003;30:499-502.
51. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
52. **Tunc R, Uluhan A, Melikoglu M, Ozyazgan Y, Ozdogan H *et al.:*** A reassessment of the International Study Group for the Diagnosis (Classification) of Behçet's Syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5 Suppl 24):S45-S47.
53. **Muftuoglu AU, Yazici H, Yurdakul S *et al.:*** Behçet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. *Int J Dermatol* 1986; 25:235-239.
54. **Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA *et al.:*** Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology* 1999;38: 728-733.
55. **Kaklamani VG, Kaklamani PG:** Treatment of Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:299-312.
56. **Alpsoy EEH, Durusoy C, Yilmaz E:** The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet's disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999;135:529-532.
57. **Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y *et al.:*** A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2686-2692.
58. **Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V:** Behçet's disease. *Curr Op Rheumatol* 2001;13:18-22.
59. **Hamuryudan V, Mat C, Saip S *et al.:*** Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443-450.
60. **Yasui K, Ohta K, Kobayashi M, Aizawa T, Komiyama A:** Successful treatment of Behçet's disease with pentoxifylline. *Ann intern Med* 1996;124:891-893.
61. **Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR:** Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Dermatol* 2002;29:267-279.
62. **Barnes CG, Yazici H:** Behçet's syndrome. *Rheumatology* 1999;38:1171-1174.
63. **Ozyazgan Y, Yurdakul S *et al.:*** Low dose cyclosporin A *versus* pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992;76:241-243.
64. **Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD:** Tacrolimus (FK506) in failed cyclosporin A therapy in endogenous posterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1998;6:101-109.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

65. **Yazici H, Pazarli H, Barnes CG *et al.:*** A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322: 281-285.
66. **Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P *et al.:*** Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001;358:295-296.
67. **Estrach C, Mpofu S, Moots RJ:** Behçet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology* 2002;41:1213-1214.
68. **Zouboulis CC, Orfanos CE:** Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998;134:1010-1016.
69. **Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E *et al.:*** Interferon alfa-2ª in the treatment of Behçet's disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002; 138:467-471.
70. **Kontogiannis V, Powell RJ:** Behçet's disease. *Postgrad Med J* 2000;76:629-637.
71. **Hirohata S, Suda H, Hashimoto T:** Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 1998;159:181-185.
72. **Naganuma M, Iwao Y, Inoue N *et al.:*** Analysis of clinical course and long-term prognosis of surgical and nonsurgical patients with intestinal Behçet's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2848-2851.
73. **Adler YD, Mansmann U, Zouboulis CC:** Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behçet's disease. *Dermatology* 2001;203:322-324.
74. **Davies UM, Palmer RG, Denman AM:** Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behçet's syndrome: a randomized double-blind trial. *Br J Rheumatol* 1988;27:300-302.

Capítulo 18

Enfermedad de Buerger (tromboangeítis obliterante)

Magdalena Alcalá Márquez

El tabaco es la pasión de la gente honesta.
Moliere

INTRODUCCIÓN

En la excitación y la depresión, dos etapa de ánimo que rigen la vida del ser humano, casi siempre está presente —por imitación, miedo o atavismo— el cigarro, que, con el alcohol, forma la pareja que nos lleva a los paraísos artificiales que desaparecen después del sopor del vino y con la ceniza del último cigarrillo de la noche.

No existe acuerdo sobre el origen etimológico del término "tabaco". Para algunos deriva de Tabago, isla donde desembarcaron algunos de los primeros exploradores españoles, aunque otros lo atribuyen al nombre caribeño del tubo o pipa en que fumaban los indígenas El tabaco, *Nicotiana tabacum*, es originario de Sudamérica, México y las Antillas; la *Nicotiana rustica* es la especie silvestre cultivada originalmente por los indios americanos, y muy extendida en Turquía, Azerbaiyán, Georgia, la India y varios países europeos. Las dos especies fueron descritas por Carlos de Linneo en 1753. Linneo llamo *Nicotiana* al género, en honor de Jean Nicot, que lo introdujo en Francia.[1]

El uso del tabaco causa 440 000 muertes al año en EUA y 4.8 millones en todo el mundo. Se calcula que 8.6 millones de personas en EUA tiene serias enfermedades relacionadas con el tabaquismo. La prevalencia de tabaquismo en ese país en 2001 fue de 25.5% en hombres y 21.5% en mujeres. A nivel mundial se estima que 47% de los hombres y 12% de las mujeres fuman, siendo porcentajes más altos en Asia (67% en China, 65% en Corea y 53% en Japón), pero los porcentajes también son altos en Rusia, Yugoeslavia (52%) y México (51%).[2]

En México, 25.8% de la población de 12 a 65 años de edad es fumadora; en los hombres el porcentaje es de 38.3, y en las mujeres de 14.4. El grupo de edad con mayor prevalencia de tabaquismo (42.4%) es el de 18 a 29 años.[3]

En una encuesta realizada en la ciudad de México se preguntó a 2 155 individuos cuántos cigarrillos fumaban. Entre los hombres, 74.2% admitieron haber fumado por lo menos hasta cincuenta cigarrillos en su vida; de este porcentaje, 52.7% continúan fumando. Entre las mujeres, 24.3% declararon haber fumado hasta 50 cigarrillos en toda su vida, y 17.9% de ellas admitieron continuar con el hábito. 62.9% de los hombres y 74.5% de las mujeres que fuman consumen 10 cigarrillos al día o menos. 33.2% de los hombres y 24.2% de las mujeres que fuman afirmaron consumir entre 10 y 29 cigarrillos por día. Sólo 11 hombres y 7 mujeres fumaban puro o pipa.[4]

Es importante señalar que las enfermedades que desencadena el uso del tabaco en forma crónica han sido trascendentales para la economía mundial, causando muertes por cáncer de pulmón y enfisema pulmonar, además de ser una fuente de contaminantes que se emiten a la atmósfera y al entorno ambiental, contribuyendo al deterioro ecológico y las enfermedades cardiovasculares y, dentro de las enfermedades que afectan los vasos sanguíneos, las vasculitis.

Las vasculitis constituyen un proceso anatomoclínico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos; suele haber afección de la luz vascular, y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

esto se asocia a isquemia de los tejidos que reciben su riego sanguíneo del vaso afectado. Se clasifican según el tamaño de los vasos y si afectan o no a la pared de los mismos, y si se acompañan de manifestaciones sistémicas, además de que algunas vasculitis son secundarias a procesos infecciosos o a drogas.

Desde el decenio de 1950 se publicaron las primeras clasificaciones de vasculitis, pero fue hasta l978 que se consideró a la enfermedad de Buerger como una vasculitis primaria,[5] aunque en algunas clasificaciones ulteriores nuevamente desaparece.[6]

Es importante señalar que la enfermedad que revisaremos es una de las que se atribuyen al uso crónico del tabaco.

Definición: la tromboangeítis obliterante (TAO) es una enfermedad inflamatoria segmentaria no aterosclerótica que afecta más comúnmente las arterias de pequeño y mediano calibre, venas y nervios de los brazos y piernas.[7]

HISTORIA

Felix von Winiwarter (1852–1931) fue el primero en describir un paciente con TAO en 1879. Al igual que su hermano Alexander von Winiwarter (1848–1917), Felix fue también uno de los asistentes quirúrgicos del famoso cirujano Theodor Billroth, de 1876 a 1878. En 1877 Billroth había amputado la pierna derecha a un hombre de 57 años de edad por una gangrena espontánea, dándole a Felix la pieza quirúrgica para su estudio, el cual, en un reporte de 25 hojas, describe los hallazgos clínicos y patológicos en 1878.

En 1908, Leo Buerger (1879–1943) publicó una descripción exacta y detallada de los hallazgos patológicos en 11 miembros con TAO amputados.[8]

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la enfermedad de Buerger tiene una distribución mundial, es más prevalente en el Oriente medio y lejano que en Norteamérica y Europa occidental, en parte debido a las diferencias en criterios diagnósticos. En la Clínica Mayo, la prevalencia de la enfermedad de Buerger ha declinado constantemente, desde 104 por 100 000 pacientes en 1947 hasta 12.6 por 100 000 en 1986. La prevalencia de la enfermedad entre todos los pacientes con enfermedad arterial periférica varía desde una tan baja como de 0.5 a 5.6% en Europa Occidental hasta 45 a 63% en la India, 16 a 66% en Corea y Japón y 80%, en Israel entre los judíos Ashkenazi.[7]

La prevalencia de TAO en el suroeste de Polonia es de 8.1 por 100 000.[9]

Varias series publicadas han mostrado un aumento de la prevalencia de la enfermedad en mujeres, que varía de 11 a 23%; sin embargo, la prevalencia en mujeres en Japón y otros países asiáticos permanece baja, a pesar del aumento en los hábitos de fumadoras de mujeres asiáticas.[10-16] Existen además informes de mujeres embarazadas con TAO,[17] y se ha asociado a síndrome de anticuerpos antifosfolípido.[18]

La asociación de diabetes mellitus con TAO es reportada en una paciente femenina no fumadora, llamando la atención que la paciente cumplía los criterios clínicos angiográficos e histológicos para la enfermedad de Buerger.[19]

La TAO es más común en países con uso excesivo de tabaco; hay una alta prevalencia de TAO en la India entre la gente de baja clase socioeconómica que fuman bidis (cigarros hechos en casa con tabaco crudo). Se han informado casos ocasionales de TAO en usuarios de tabaco sin humo o tabaco en polvo.[20]

PATOGÉNESIS

La causa de la enfermedad de Buerger es desconocida. Sin embargo, el uso de o la exposición al tabaco es central a la iniciación y progresión de la enfermedad. Hay una asociación extremadamente fuerte entre el uso excesivo de tabaco y la enfermedad de Buerger, aunque la enfermedad se puede presentar después de dejar de fumar.[21]

Eichorn y col. informaron de siete pacientes con TAO activo que tuvieron una media de títulos de anticuerpos de célula antiendotelial sérica de 1 857 unidades arbitrarias, comparada con los valores de 126 en 30 sujetos normales ($p < 0.001$) y 461 en 21 pacientes en remisión ($p < 0.01$).[22]

En la TAO hay vasorrelajación dependiente del endotelio dañado en la vasculatura periférica de pacientes con la enfermedad. El flujo sanguíneo del antebrazo fue medido con pletismografía en la extremidad no enferma después de la infusión de acetilcolina (un vasodilatador dependiente del endotelio) y nitroprusiato sódico (un vasodilatador independiente del endotelio). El aumento

en el flujo sanguíneo del antebrazo en respuesta a la acetilcolina intraarterial fue más bajo en pacientes con TAO que en sujetos normales (14.1 *vs.* 22.9 mL/min por decilitro de volumen tisular, $p < 0.01$) y la vasodilatación dependiente de endotelio está dañada aun en los miembros no enfermos de pacientes con TAO. No hubo una diferencia significativa entre pacientes y sujetos normales en el aumento del flujo sanguíneo del antebrazo en respuesta a nitroprusiato sódico (13.1 y 16.3 mL/min por decilitro, respectivamente), indicando que los mecanismos no endoteliales de la vasodilatación están intactos.[23]

La asociación con HLA ha sido descrita, HLA-DR4, HLA-A9 (con un riesgo relativo de 2.07), HLA-B5 (con un riesgo relativo de 3.47), HLA-B7 (con un riesgo relativo de 3.24).[24]

Adar y col., independientemente, demostraron que 77% de sus pacientes con TAO exhibieron una hipersensibilidad celular contra la colágena tipo I o III (constituyentes de la pared arterial), o ambos, y 44% de estos pacientes tuvieron niveles significativos de anticuerpos anticolágena en los sueros. Al contrario, los pacientes de aterosclerosis obliterante, tomados como controles, fueron inmunológicamente no reactivos al antígeno colágena. Concluyeron que la reactividad celular aumentada con pacientes con TAO contra la colágena no fue secundaria al daño en la pared del vaso sanguíneo, sino que estuvo relacionada con la iniciación y a la perpetuación de los cambios patológicos en los vasos afectados. Todos estos datos sugieren una etiopatogénesis inmunoagresiva de TAO.[25]

La respuesta inmune celular y humoral a componentes vasculares como colágena tipos I, IV, V elastina y laminina se ha estudiado, documentándose que la respuesta inmunológica humoral fue estadísticamente más alta en pacientes con TAO que en controles ($p < 0.01$), mientras que la respuesta inmune celular fue medida por un índice de estimulación de proliferación de células mononucleares periféricas, el cual está en relación con la unión de timidina en la presencia o ausencia del antígeno.

Este índice de estimulación a colágena tipos I y IV fue significativamente más alto en pacientes con TAO que en los controles ($p < 0.02$).[26]

La inmunidad humoral y celular a la glicoproteína del tabaco en 30 a 40%, tanto en pacientes con TAO como en fumadores sanos y controles, ha sugerido que la enfermedad de Buerger puede ser debida en parte a un desorden de autoinmunidad. Además, se realizan estudios de HLA, encontrándose una frecuencia estadísticamente baja para HLA-DRW6 y estadísticamente alta para HLA DR4 en pacientes con TAO.[27]

En 1981, Sulzberger observó una hipersensibilidad tardía contra la glucoproteína del tabaco en pacientes con enfermedades vasculares periféricas.[28]

Gulati y col., en 1982, demostraron anticuerpo antinuclear organoespecífico y no organoespecífico (ANA) y anticuerpo antimitocondrial (AMA), así como complejos inmunes circulantes en los sueros de pacientes con TAO.[29,30]

Además, se ha demostrado, por medio del empleo de una técnica *in vitro,* que los pacientes con TAO pueden tener una respuesta inmune mediada por células específicas contra antígenos arteriales y también contra el extracto de tabaco.[31,32]

Estudios serológicos con anticuerpos anti-rickettsia fueron llevados a cabo en 31 pacientes; 41.9% de ellos tenían positividad para *R. buernetii,* en 6.4% para *R. mooserii* y en uno positivo para *R. conorii*; estos agentes patógenos pudieran ser los responsables de TAO.[33]

HALLAZGOS PATOLÓGICOS

En TAO, los trombos inflamatorios afectan tanto a las arterias como a las venas. Los hallazgos histopatológicos varían de acuerdo a la duración de la enfermedad. Los hallazgos son más probablemente diagnósticos en la fase aguda de la enfermedad, más comúnmente cuando se efectúa una biopsia de un segmento de un vaso con tromboflebitis superficial. En la fase subaguda de la enfermedad (intermedia), los hallazgos pueden ser sugestivos, pero en la fase de estadio final o crónica de la enfermedad todo lo que queda es un trombo organizado y fibrosis de los vasos sanguíneos. El punto más importante de la lesión en fase aguda es un trombo inflamatorio altamente celular y oclusivo, con menos inflamación en las paredes de los vasos sanguíneos. Los leucocitos PMN, microabscesos y células gigantes multinucleadas pueden estar presentes.

En la fase intermedia hay una organización progresiva del trombo en las arterias y venas. En los tres estadios, la estructura normal de la pared del vaso, incluyendo la lámina elástica interna, generalmente permanece intacta. Esta característica distingue a la tromboangeítis obliterante de la aterosclerosis y de otros tipos de vasculitis sistémica, en los cuales hay generalmente una ruptura notable de la lámina elástica interna y de la media.

Aunque la enfermedad de Buerger afecta más comúnmente a las pequeñas y medianas arterias y venas en los brazos, manos, piernas y pies, ha sido reportada en muchos otros lechos vasculares. Hay informes de ca-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sos que involucran a las arterias cerebrales, a las coronarias, a las renales, a las mesentéricas, la aorta, las arterias pulmonares y las iliacas. También se ha observado en la TAO una afectación de órganos múltiples cuando se presenta en lugares inusuales; el diagnóstico debe ser hecho sólo cuando el examen histopatológico identifica la lesión de fase aguda.

La TAO difiere de otras formas de vasculitis y, desde el punto de vista histológico, hay un trombo inflamatorio y alta celularidad con un respeto relativo de la pared de los vasos sanguíneos. Los estudios histológicos de las arterias enfermas presentan infiltraciones de linfocitos y células plasmáticas en todas las capas de los vasos sanguíneos afectados y en trombos asociados con recanalizaciones.[34]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Buerger se presenta típicamente en jóvenes masculinos fumadores de más de un paquete al día, lo que no es necesariamente imprescindible, ya que algunos pacientes presentan la enfermedad con sólo fumar menos de un paquete. El inicio de los síntomas es antes de los 40 a 45 años de edad, tanto en hombres como en mujeres (cuadro 18-1).

La enfermedad presenta lesiones eritematosas sintomáticas que corresponden a tromboflebitis superficial migratoria, frecuentemente la lesión inicial de este desorden, seguida de trombosis, pero inicialmente no hay afección en otros órganos.

La enfermedad de Buerger comienza generalmente con isquemia de las arterias y venas distales. A medida que la enfermedad progresa puede afectar arterias más proximales. La afección de las grandes arterias es inusual, y raramente ocurre en la ausencia de la enfermedad oclusiva de pequeños vasos. Los pacientes se pueden presentar con claudicación de los pies, piernas, manos o brazos.

La claudicación del pie o del arco puede ser mal interpretada por un problema ortopédico. A medida que la enfermedad progresa, pueden desarrollarse claudicación de la pantorrilla típica y eventualmente dolor isquémico en reposo y ulceraciones isquémicas de los dedos de los pies, pies o dedos de las manos.

En la fundación de la Clínica Cleveland, 112 pacientes con enfermedad de Buerger fueron valorados y tratados entre 1970 y 1987. 76% de los pacientes tuvieron ulceraciones isquémicas al momento de la presentación.[35]

Cuadro 18-1. Características clínicas de los pacientes con enfermedad de Buerger en algunas series informadas

	O	FM	W
Pacientes	112	41	377
Hombres/mujeres	86/26	40/1	342/35
Años de seguimiento	17	8	25
Edad promedio:	42		34.4
Hombres/mujeres	44/38	32	29.5/29.5
Fumadores:			
≥ 20 cigarrillos y >10 años		41(100)	230
≤ 40 años al comienzo de los síntomas		< 36(87.8)	
≤ 45 años al diagnóstico		< 39(95.1)	
Tabaquismo			
Al inicio de la evaluación	74/89(83)	41(100)	
Durante el seguimiento	46/89(52)	39(95)	
Exfumadores			
Al inicio de la evaluación	15/89(17)	–	6
Durante el seguimiento	43/89(48)	2(5)	120
Signos y síntomas			
Claudicación intermitente	70(62)	36(88)	336(89)
Dolor en reposo	91(81)	33(80.4)	337(89)
Tromboflebitis	43(38)	16(39)	16(39)
Fenómeno de Raynaud	49(44)	22(53.6)	39(10)
Alteración de la sensibilidad	77(69)	–	55(15)
Úlceras	85(76)	25(61)	27(7)
Isquemia de miembros superiores	24(28)	41(100)	6(2)
Isquemia de miembros inferiores	39(46)	14(34.1)	270(85)
Ambos	22(26)	18(44)	39(10)
Prueba de Allen	71(63)	–	138(37)

O: Olin;[7] FM: Fernández Miranda;[70] W: Wysokinski.[9]

La tromboflebitis superficial se presenta en aproximadamente 40% de pacientes con TAO. La tromboflebitis puede ser migratoria, y puede ser paralela a la actividad de la enfermedad. El fenómeno de Raynaud está presente en 40% de los pacientes.

La TAO es una vasculitis en la que también se pierden los pulsos por la obliteración de las arterias acompañada de severos cambios isquémicos, tendiendo a desarrollar en las extremidades distales cuadros de gangrena, generalmente en más de uno de los dedos de las manos o de los pies.[36]

Como hallazgo temprano también se han descrito las hemorragias en astilla subungeales en TAO.[37]

En la serie de Shionoya, todos los pacientes con enfermedad de Buerger tuvieron más de un miembro afectado. Dos miembros estuvieron afectados en 16% de los pacientes, tres miembros en 41% y las cuatro extremidades en 43%. Debido a la probabilidad de afectación de más de una extremidad, es aconsejable obtener una arteriografía de ambos brazos, ambas piernas o de las cuatro extremidades en pacientes que se presentan con manifestaciones clínicas de solamente una extremidad. No es inusual ver anormalidades arteriográficas consistentes con enfermedad de Buerger en extremidades que no están clínicamente afectadas.[7]

La afección de la arterias temporales también se ha descrito en asociación con eosinofilia, semejando el cuadro clínico de la arteritis de células gigantes.[38]

En los pacientes con ulceración de la pierna en quienes la enfermedad de Buerger es una posibilidad, se debe efectuar la prueba de Allen para valorar la circulación en las manos y en los dedos; un resultado anormal de la prueba de Allen en un joven fumador con ulceraciones de la pierna es altamente sugestivo de TAO, ya que demuestra afectación de los pequeños vasos, tanto en los brazos como en las piernas.

En la prueba de Allen se le indica al paciente cerrar el puño, lo cual vaciará la sangre de la mano y de los dedos. Los pulgares del examinador presionan entonces alrededor de las eminencias e hipotenar hasta la muñeca para ocluir las arterias radial y cubital. El paciente abre la mano, asegurándose de que no sobreextienda los dedos, ya que esto puede ocasionar un resultado falso positivo. La presión sobre la arteria cubital se suspende mientras la arteria radial todavía está comprimida. La mano no se llena con sangre. Si existe palidez de una mano en comparación con la mano contralateral, ello indica oclusión de la arteria cubital distal a la muñeca (resultado positivo de la prueba); si hay un regreso rápido del color a la mano, indica resultado negativo de la prueba. La presión sobre la arteria radial se suspende mientras que la arteria cubital permanece comprimida.

Un resultado anormal también puede estar presente en otros tipos de enfermedad oclusiva de pequeños vasos de las manos, tales como la esclerodermia, el síndrome de CREST (calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), trauma repetitivo (uso de herramientas vibratorias o el síndrome del martillo hipotenar), émbolos, estado de hipercoagulabilidad y vasculitis.

La naturaleza distal de la TAO y la afectación de las piernas y brazos ayudan a diferenciarla de la aterosclerosis.[7]

La afección articular, en una revisión de pacientes con TAO efectuada en un periodo de 1975 a 1995, se estudió en 83 pacientes (71 hombres y 12 mujeres). Las manifestaciones reumáticas iniciales fueron observadas en 11 (12.5%), (siete hombres y cuatro mujeres); ocho pacientes presentaron episodios recurrentes de artralgias, los cuales precedieron al diagnóstico de TAO de 2 a 13 años (media de 10 años). Los episodios fueron monoarticulares, agudos, transitorios y migratorios, afectaron articulaciones grandes con signos inflamatorios locales y no fueron erosivos, desapareciendo la afección articular con las manifestaciones isquémicas. Dos pacientes tuvieron espondiloartropatías no diferenciadas con HLA-B27 positivo, y uno presentó oligoartritis.[39]

Los casos reporte de afección a órganos de tubo digestivo como primer dato de afección de TAO también han sido informados: paciente de 52 años de edad al cual a los 26 de edad se le realiza una hemicolectomía en el lado derecho del abdomen debido a infarto del colon derecho. A los 35 años, un segmento isquémico estenótico del yeyuno distal fue resecado; después el paciente presentó el cuadro clínico caracterizado por claudicación intermitente, tromboflebitis migratoria y recurrentes infartos cerebrales. Los datos histopatológicos concluyentes fueron de TAO.[40,41] Se reporta un caso con TAO con isquemia del intestino delgado dos años antes de que la enfermedad vascular periférica estuviera clínicamente expresada.[42] Es importante tomar en cuenta la clínica, ya que la presentación de los síntomas de isquemia intestinal antes de las manifestaciones en miembros puede ser de dos años.[43]

Existe el reporte de una mujer con isquemia intestinal secundaria (en esta referencia se menciona que sólo hay 10 casos confirmados de TAO que involucran los vasos mesentéricos en la literatura estadounidense).[44]

Se reporta el caso clínico de un hombre de 23 años de edad que sufrió de tromboflebitis extensa; desarrolló angina abdominal severa e hipoxia hepática debida a oclusión de la arteria celiaca y una oclusión subtotal de la arteria mesentérica superior. El tratamiento fue con dos cirugías (*by-pass* y oclusión con injerto temprano), ulteriormente un parche plástico de la arteria mesentérica superior y un *by-pass* aortohepático.[45]

La nefropatía por IgA asociada con TAO también ha sido informada.[46] La asociación de la enfermedad de Buerger y el síndrome de anticuerpos antifosfolípido también se ha reportado en la literatura.

La existencia de TAO cerebral se ha documentado en una mujer con síndrome de Foix-Chavany-Marie.[16]

La asociación de TAO y compromiso cerebral es infrecuente; un paciente de 27 años de edad de oficio jardinero con hábito tabáquico cotidiano de 50 cigarrillos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en los últimos 15 años, con clínica y hallazgos radiográficos para enfermedad de Buerger, tuvo tres eventos cerebrovasculares corroborados por TAC y arteriografía durante cinco años de seguimiento.[47]

En estudios de gabinete, como la imagen de resonancia magnética, en un paciente se ha documentado atrofia cerebral y atrofia leve del cuerpo calloso, gliosis y una lesión isquémica pequeña en el tálamo.[48]

La afección del sistema nervioso periférico es usualmente secundaria a fibrosis, periarteritis de los *vasa nervorum* más que una verdadera vasculitis neuropática La afección multiorgánica, de dos o más órganos, es también sumamente rara; el cuadro clínico puede ser agresivo en algunos pacientes.[48]

En 11 pacientes con TAO (10 hombres y una mujer) con una edad media de 37 años, y con evolución de la enfermedad en promedio de 5.5 años sin manifestaciones clínicas neurológicas, se realizó electromiografía, encontrándose neuropatía en seis pacientes (cuatro con tipo axonal-motora), uno con desmielinización y uno con polineuropatía sensitivo motora

La neuropatía subclínica es un hallazgo frecuente en TAO, incluso al inicio de la enfermedad, con severidad incrementada con la cronicidad de la misma.[49]

LABORATORIO

No hay pruebas de laboratorio específicas que ayuden en el diagnóstico de la TAO. Debe ser obtenido un perfil serológico completo, incluyendo una biometría completa, con diferencial, pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de función renal y glucosa sérica en ayuno, Los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) son usualmente normales. Los resultados de pruebas serológicas para los marcadores inmunológicos (complejos inmunes circulantes, niveles de complemento y crioglobulinas) y los autoanticuerpos comúnmente medidos (ANA, FR, anticuerpos antifosfolípidos) son normales o negativos, con tiempos de coagulación también normales

ARTERIOGRÁFICOS

Las características angiográficas de la enfermedad de Buerger son la afectación de los vasos pequeños y medianos, tales como las arterias palmares, plantares, tibiales, peroneales, radiales y cubitales, y las arterias digitales de los dedos de los pies y de las manos; lesiones oclusivas segmentarias (arterias enfermas o afectadas entrelazadas con arterias que parecen normales) (figura 18-1A); enfermedad más severa distalmente, y arterias proximales normales sin evidencia de aterosclerosis. Colateralización (figura 18-1B) alrededor de las áreas de oclusión (colaterales en sacacorchos) (figuras 18-1B, 18-2 y 18-3B) y sin una fuente aparente de émbolos. La enfermedad está usualmente confinada a la circulación distal, y es casi siempre infrapoplítea en las piernas (figuras 18-3 A y B 18-4 A y B) y distal a la arteria braquial en los brazos (cuadro 18-2). Los hallazgos arteriográficos pueden ser sugestivos, pero no patognomónicos; en la enfermedad de Buerger pueden ser idénticos a los de la escleroderma, CREST, LES, vasculitis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.[18]

En 119 pacientes con TAO se realizaron estudios arteriográficos, obteniéndose 144 imágenes de miembros inferiores. La circulación colateral con imágenes en sacacorchos fue vista en 39 (27%), mientras que sólo en 3.2% de 63 miembros afectados por aterosclerosis obliterante. Los vasos en sacacorchos (figura 18-3B) son altamente característicos de TAO, y se visualizan dilatados los *vasa vasorum* de las arterias principales ocluidas.[50]

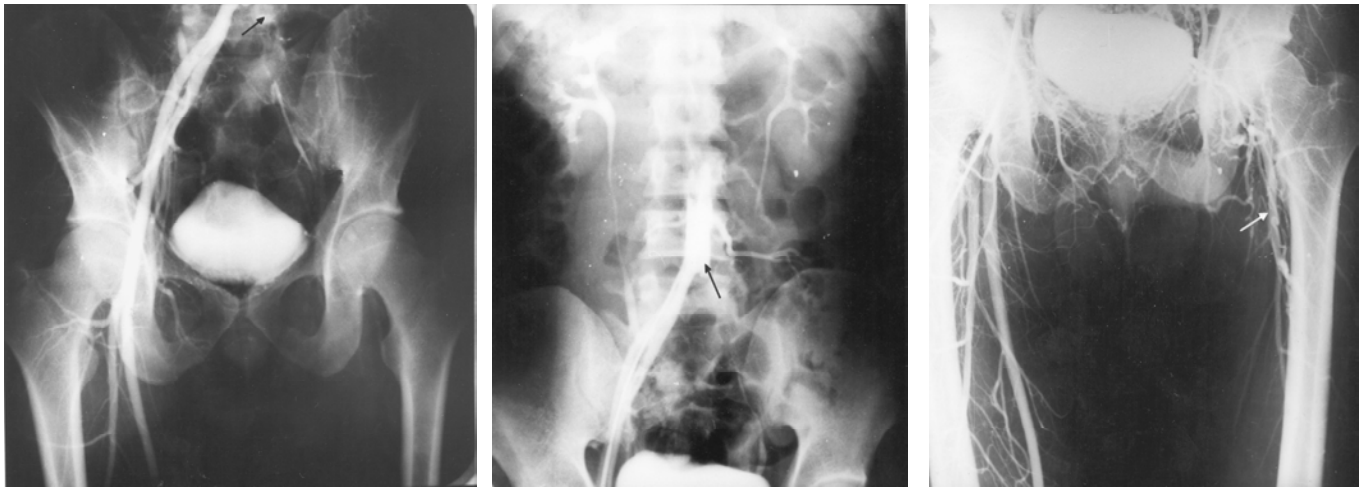
DIAGNÓSTICO

Aunque algunos investigadores creen que la enfermedad de Buerger puede ocurrir en no fumadores, la mayoría consideran que el fumar en el presente o en el pasado es un requisito para el diagnóstico.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Diferentes criterios han sido propuestos para el diagnóstico de TAO. Papa y col. han propuesto varios criterios clínicos angiográficos e histopatológicos y excluyentes, y han ideado un sistema de calificación. Mills y Porter han propuesto criterios diagnósticos mayores y menores. Los criterios clínicos de Shionoya son:[71]

- Historia de fumador.
- Inicio antes de la edad de 50 años.
- Oclusiones arteriales infrapoplíteas.



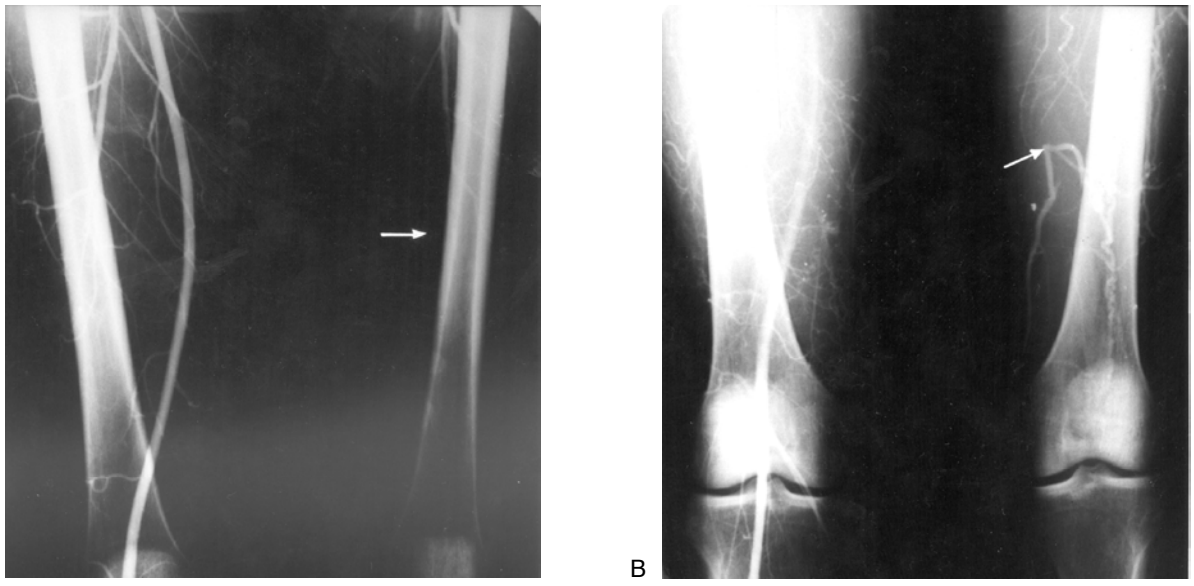
A B C

Figura 18-1. ***A.*** Hallazgos arteriográficos en un paciente con enfermedad de Buerger pretratamiento. Estenosis izquierda de arteria iliaca profunda. ***B.*** Hallazgos arteriográficos postratamiento en un paciente con TAO. Persistencia de estenosis izquierda de arteria iliaca profunda, con presencia de las arterias lumbares. ***C.*** Abundantes colaterales en sacacorchos y recanalización de arteria femoral superficial.

- Afectación de los brazos o flebitis migratoria.
- Ausencia de factores de riesgo para aterosclerosis.

Los criterios propuestos por Olin son:[7]

- Edad menor de 45 años.
- Historia reciente o actual del uso del tabaco.
- Presencia de isquemia de extremidades distales (indicada por claudicación, dolor en reposo, úlceras isquémicas o gangrena) documentadas por pruebas vasculares no invasivas; exclusión de enfermedades autoinmunes.
- Estados de hipercoagulabilidad.
- No diabetes mellitus por pruebas de laboratorio.
- Exclusión de una fuente proximal de émbolos por ecocardiografía y arteriografía.
- Hallazgos arteriográficos consistentes en las extremidades no afectadas y en las clínicamente afectadas.



A B

Figura 18-2. ***A.*** Hallazgos arteriográficos en un paciente con enfermedad de Buerger. Ausencia arterial femoral superficial y profunda. ***B.*** Hallazgos arteriográficos en un paciente con TAO. Recanalización de arteria femoral profunda con colaterales.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

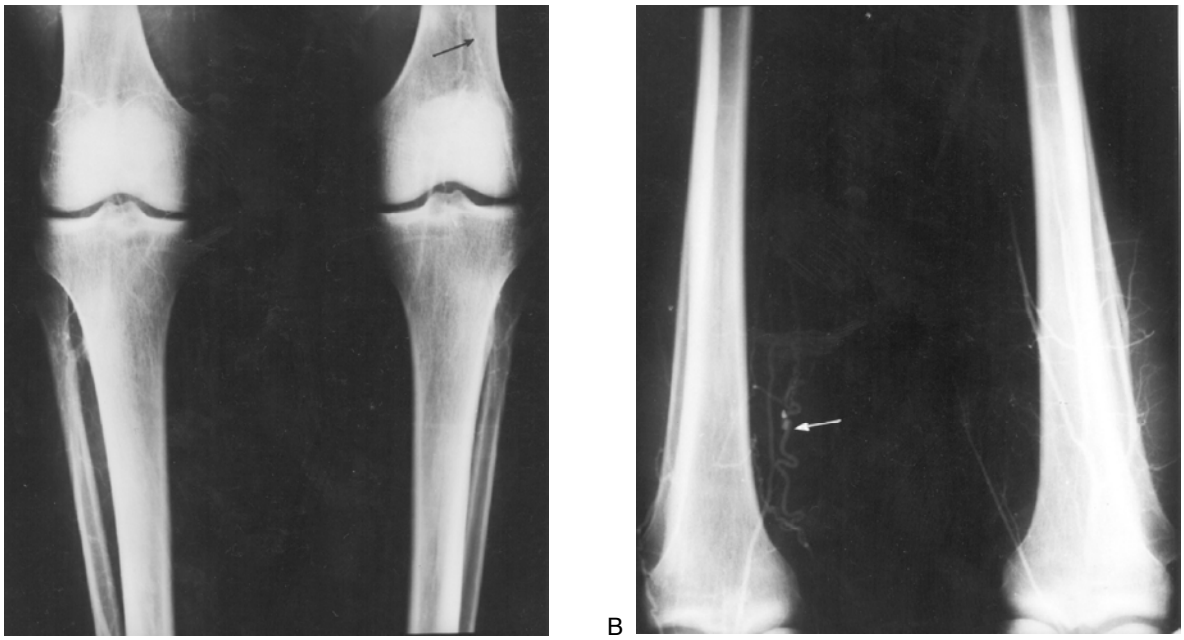


Figura 18–3. ***A.*** Hallazgos arteriográficos en un paciente con enfermedad de Buerger. Pocas colaterales en sacacorchos (flecha). ***B.*** Hallazgos arteriográficos (fase tardía) pretratamiento en un paciente con TAO. Colaterales en sacacorchos de arteria tibial.

Es muy poco frecuente que se necesite realizar una biopsia, a menos que el paciente presente algunas características inusuales, como pueden ser la afectación de una arteria grande o el hecho de tener una edad de más de 45 años.

TRATAMIENTO

Una de las medidas más importantes en el tratamiento de la enfermedad de Buerger es dejar de fumar.

Figura 18–4. ***A.*** Hallazgos arteriográficos en un paciente con enfermedad de Buerger pretratamiento. Ausencia de arteria peronea. ***B.*** Hallazgos arteriográficos postratamiento en un paciente con TAO. La arteria peronea fue visualizada.

Cuadro 18-2. Datos angiográficos en enfermedad de Buerger[70]

	Nº de pacientes (%)
Afección de arterias viscerales	5/41(12.2)
Mesentéricas	2/41(4.8)
Coronarias	3/41(7.3)
De miembros inferiores	29/41(70.3)
Obstrucción segmentaria	29/29(100%)
Colaterales	
En "raíz de árbol" o en "sacacorchos"	28/29(96.5)
Ausencia de aterosclerosis	28/29(100%)

La única estrategia probada para prevenir la progresión de la enfermedad y evitar la amputación es supresión completa del fumar cigarros o de otro uso del tabaco en cualquier forma. Aun el fumar uno o dos cigarrillos al día, usar tabaco sin humo (masticar u oler tabaco) o el uso de sustitutos de la nicotina puede mantener activa a la enfermedad.[51]

Entre 120 pacientes con TAO, 43% habían descontinuado el fumar cigarros después de un promedio de 7.6 años de seguimiento. Si no había gangrena cuando el paciente descontinuó el fumar, la amputación no fue necesaria.

En conjunto, 94% de los que suspendieron el cigarro evitaron la amputación, mientras que 43% de los que continuaron fumando requirieron de una o más amputaciones. Un paciente tuvo 18 diferentes amputaciones, resultando en amputaciones bilaterales por arriba de las rodillas y de los codos.

Hay un concepto erróneo de que es extremadamente difícil conseguir que los pacientes con TAO dejen de fumar; de hecho, puede ser más fácil persuadir a los pacientes con TAO para dejar de fumar que a los pacientes con aterosclerosis.

Los médicos deben educar y aconsejar a sus pacientes repetidamente acerca de la importancia de suspender el uso de todos los productos del tabaco. Los pacientes pueden tener la confianza de que, si ellos son capaces de suspender el uso del tabaco, la enfermedad remitirá y será evitada la amputación.

La correlación entre el fumar y la actividad de la enfermedad es tan fuerte que, si el paciente afirma haber suspendido el uso del tabaco y la enfermedad todavía está activa, deben efectuarse las mediciones de nicotina urinaria y de cotinina (un producto metabólico de la nicotina).

Los niveles de cotinina urinaria en pacientes que son fumadores están por arriba de 50 ng/mg de creatinina; los fumadores pasivos fluctúan entre 10 y 50 ng/mg de creatinina, y en los no fumadores que no son fumadores pasivos los niveles están por debajo de 10 ng/mL de creatinina.[52]

Estas pruebas ayudarán a determinar si el paciente todavía está fumando, usando productos sustitutos de la nicotina o está siendo expuesto a grandes cantidades de humo de tabaco ambiental. Sin embargo, los pacientes pueden continuar teniendo claudicación o fenómeno de Raynaud aun después de la suspensión completa del uso del tabaco.

Excepto por la suspensión del uso del tabaco, no hay formas definitivas de terapia.

FARMACOLÓGICOS

Los fármacos que se han empleado para tratar la enfermedad de Buerger son calcioantagonistas o bloqueadores alfa adrenérgicos, hemorreológicos, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes así como antiinflamatorios no esteroideos y corticoesteroides.[53]

VASODILATADORES

La claudicación intermitente es uno de los síntomas iniciales y el más frecuente en TAO por el cual los pacientes acuden al médico y, aun sin tener un diagnóstico franco, se inicia con pentoxifilina como un vasodilatador, pero, aunque los efectos farmacológicos del fármaco son amplios, entre los más importantes están que inhibe la agregación plaquetaria, reduce la coagulación sanguínea, aumenta la actividad fibrinolítica, disminuye el factor de necrosis tumoral y disminuye los radicales libres.[54]

PROSTAGLANDINAS

Fiessinger y Schafer han descrito resultados en un estudio doble ciego de 133 pacientes con enfermedad de Buerger tratados con iloprost, a 2 ng/kg/min por 6 h/día por 28 días, contra ácido acetilsalicílico a 100 mg/día por el mismo periodo. El total alivio del dolor de reposo fue documentado en 63% del grupo de iloprost contra

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

28% del grupo de ácido acetilsalicílico. Estos pacientes presentaron lesiones tróficas; 35% de los que recibieron iloprost mostraron completa curación de los cambios tróficos contra sólo 13% del grupo de ácido acetilsalicílico. El diámetro medio de la úlcera disminuyó de 3.0 a 0.5 cm durante la terapia con iloprost, pero estuvo sin cambios a los 3 cm durante la terapia de los pacientes con ácido acetilsalicílico. Cuando fueron revisados a los cinco meses de postratamiento (n = 95), 88% de los pacientes del grupo de iloprost reportaron una mejoría, comparado con 21% del grupo de ácido acetilsalicílico. Solamente 6% del grupo de iloprost requirieron de amputación, en comparación con 18% del grupo de ácido acetilsalicílico. El iloprost ayuda a los pacientes con isquemia crítica de las extremidades a pasar el periodo cuando dejaron de fumar cigarros. El iloprost oral no es ni cercanamente tan efectivo como la forma intravenosa. El iloprost está disponible en muchos países europeos, pero no en América.[55]

En un estudio de 100 pacientes que sufrían de inoperable oclusión de las arterias de las extremidades inferiores se les administró PGE1 a dosis de 0.1-0.2 ng/kg^{-1} durante 34 días; 47 de 100 piernas fueron salvadas y se efectuaron 41 amputaciones, 22 de 29 diabéticos sufrieron amputaciones, 1 de 18 con TAO sufrió amputación y 18 de 53 pacientes ateroscleroses. 12 pacientes murieron durante su estancia en el hospital (seis después de amputación, uno por sepsis, cuatro por IAM y uno por EVC. Las complicaciones con este tratamiento fueron hemorragias, trombosis arterial, infecciones y aneurismas micóticos.[56]

Un nuevo medicamento, beraprost, análogo de PGI2, cuyos efectos son vasodilatar antiagregante plaquetario y citoprotección, es generalmente bien tolerado, ya que se administra oralmente; los efectos secundarios han sido cefalea, bochorno, náuseas y diarrea, con buenos resultados en pacientes tratados por enfermedad de Buerger o aterosclerosis obliterante.[57]

ESTREPTOCINASA

Hay poca información sobre el uso de terapia trombolítica intraarterial en el tratamiento de TAO. Hussein y Dorri usaron estreptocinasa intraarterial a baja dosis selectiva (un bolo de 10 000 unidades seguido por 5 000 unidades por hora) en 11 pacientes con TAO de larga evolución que tenían gangrena o lesiones pregangrenosas de los dedos de los pies o los pies. Reportaron un porcentaje de éxito de 58%. Se requerirán estudios posteriores para determinar el papel de la terapia trombolítica.[58]

INMUNOSUPRESORES

En l989, Scully sugirió que la CFM y los esteroides pueden ser útiles en los pacientes con enfermedad de Buerger en los cuales los síntomas no mejoran por suspender el tabaco y otros casos de enfermedad recalcitrante.[59,60] Por lo tanto, y basados en la respuesta clínica observada en otras formas de vasculitis con inmunosupresores,[61] se llevó a cabo un estudio abierto en nueve pacientes con enfermedad de Buerger refractaria a tratamiento convencional. La edad promedio fue de 36 años, con una duración media de la enfermedad de 3.5 años. Los pacientes fueron tratados con inmunosupresores en forma combinada, usando metilprednisolona (1 g/día durante tres días) y pulsos de ciclofosfamida a 0.5 a 1.0 m^2 SC mensual por seis meses, y después cada tres meses; los pacientes tuvieron por lo menos un año de tratamiento. A siete pacientes se le realizó simpatectomía, tres sufrieron amputación y un paciente abandonó el tratamiento. Los pacientes fueron seguidos por 9 a 48 meses. En siete de ellos hubo mejoría clínica y sólo en cinco se obtuvo una arteriografía postratamiento con mejoría, con la existencia de múltiples colaterales después del tratamiento (figuras 18-1 a 18-4).[62]

En un estudio pequeño no aleatorizado se dio tratamiento a 12 pacientes masculinos con TAO con edad promedio de 30.3 ± 7.6 años (promedio 20 a 45). Todos los pacientes eran fumadores crónicos o masticadores de tabaco. Los pacientes tenían antecedentes de inicio insidioso de síntomas de isquemia de los miembros inferiores. Uno tuvo afectación de ambos miembros inferiores y otro tuvo afectación de un miembro superior. La duración media de la enfermedad fue 5.4 ± 5.2 años (tres meses a 17 años).

La CFM (400 mg) fue administrada diariamente IV a todos los pacientes durante siete días, seguida de administración oral diaria de 100 mg por otras siete semanas, con una mejoría clínica dentro de las tres primeras semanas y el beneficio máximo obtenido al final del tratamiento

Los resultados fueron que 11 pacientes eran fumadores crónicos (de 20 a 40 cigarros por día de mala calidad fabricados en el campo). La duración media del tabaquismo fue de 14.2 ± 5.6 años. El paciente restante fue un masticador de tabaco por 22 años. Los hallazgos clí-

nicos de TAO fueron como sigue: claudicación en todos, dolor en reposo en seis, úlceras en seis y gangrena de las extremidades en tres. Los pulsos de las arterias dorsal del pie y tibial posterior estuvieron ausentes en 12 pacientes, los pulsos de las arterias poplíteas no se pudieron sentir en ocho pacientes y los pulsos de la arteria radial estuvieron ausentes en un paciente. En un paciente estuvieron ausentes los pulsos de ambas arterias poplíteas.

La temperatura media de los pies de 12 pacientes fue 81.1 ± 2.4 °F y la variación fue de 75 a 84.5 °F. El índice oscilométrico medio de los miembros afectados en los pies fue de 0.54 ± 0.3 mmHg, y la variación fue de 0 a 1 mmHg.

El tratamiento con CFM resultó en una mejoría de la claudicación intermitente. La distancia de claudicación media aumentó de 36 a 762 m. El aumento medio fue de cerca de 20 veces. El dolor en reposo desapareció en todos.

De los seis pacientes con úlceras en los miembros afectados, dos tuvieron cicatrización completa y dos cicatrización parcial. Los restantes dos pacientes, en quienes persistieron las úlceras, no dejaron de fumar. De los tres pacientes con gangrena superficial, uno tuvo cicatrización completa y los otros dos tuvieron cicatrización parcial.

La arteriografía efectuada antes y después del tratamiento con CFM en un paciente no mostró alteración al nivel del bloqueo arterial. El estudio histológico de las arterias afectadas antes y después del tratamiento reveló una disminución de las células inflamatorias en los trombos, así como en las paredes de las arterias.

Los estudios de inmunofluorescencia directos de las arterias afectadas antes y después del tratamiento mostraron una disminución significativa de los depósitos de anticuerpos antiarteriales en la adventicia y en la media después del tratamiento inmunosupresor.[63]

QUIRÚRGICOS

Las puntas de los dedos necróticas no deben ser amputadas para aliviar el dolor y evitar otras complicaciones, tales como la infección.[64]

El *by-pass* y reconstrucción arterial no son muy efectivos, y el porcentaje de amputaciones puede llegar hasta 70% a pesar de estos tratamientos.[65-67]

La revascularización quirúrgica es usualmente imposible para los pacientes con TAO, debido a la afectación segmentaria difusa y a la naturaleza distal de la enfermedad.

Frecuentemente no se dispone de un vaso blanco distal para una cirugía de *by-pass*. Sin embargo, si el paciente tiene isquemia severa y hay un vaso blanco distal, debe considerarse la cirugía de *by-pass* con el uso de una vena autóloga.

Cuadro 18-3. Tratamientos quirúrgicos en enfermedad de Buerger

	Olin[7]	Fernández Miranda[70]	Wysokinski[9]
	Nº de pacientes (%) 112	Nº de pacientes (%) 41	Nº de pacientes (%) 377
Simpatectomía	23/89(26)	–	167(44)
Lumbar	–	–	167(44)
Bilateral	–	–	59(15)
Cervical	–	–	11(3)
Revascularización	–	11(27)	43(11)
Endarterectomía	–		36(10)
By-pass	–	–	7(2)
Amputaciones	24/39(27)		157/377(41)
Mayores	–	5(12.2)	–
Menores		5(12.2)	–
Dedos del pie	13(35)	–	74(48)
Transmetatarsal	4(10)		3(2)
Debajo de la rodilla	14(36)		29(19)
Unilateral	11		27
Bilateral	3		2
Arriba de la rodilla	2(5)		37(24)
Dedos de las manos	6(16)		12(8)
Fallecimientos	6(6.7)	3(7.3)	2

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sasajima y col. reportaron un porcentaje a cinco años de recanalización primaria de 49% y un porcentaje de recanalización secundaria de 62% en 61 pacientes después de *by–pass* infrainguinal.

Los porcentajes de recanalización fueron de 67% en los que suspendieron el cigarro y de 35% en los que continuaron fumando.

Otro abordaje clínico es la transferencia omental. Singh y Ramteke reportaron úlceras isquémicas, no cicatrizantes o ambas en un grupo de 50 pacientes con TAO a los que se les efectuó transferencia omental por dolor en reposo,.

Todos los pacientes tuvieron una mejoría en la temperatura de la piel, y 36 de ellos tuvieron disminución del dolor en reposo. Las úlceras cicatrizaron en 32 de 36 pacientes.

El tratamiento quirúrgico para TAO no es común en EUA, debido tanto a que generalmente no se encuentra un razonable vaso blanco para *by-pass* como a que la mayoría de los pacientes evolucionan muy bien si son capaces de suspender el consumo del cigarro.[67]

SIMPATECTOMÍA

El papel de la simpatectomía para prevenir la amputación o tratar el dolor permanece oscuro.

La respuesta clínica postsimpatectomía ha sido reportada siendo la mejoría para la disminución de la temperatura de 52%, úlceras 58%, dolor en reposo 64% y para la claudicación 31%; esto parece ser debido al incremento del flujo sanguíneo a la piel periférica y el alivio del vasoespasmo (cuadro 18-3).[68] Recientemente los autores trataron a un paciente con un estimulador de la médula espinal, resultando en una cicatrización completa de todas las ulceraciones del brazo cuando todas las otras medidas conservadoras habían fallado. Isner y col. reportaron el uso de la administración intramuscular del gen del factor de crecimiento vascular endotelial en siete extremidades de seis pacientes con enfermedad de Buerger. Las úlceras isquémicas cicatrizaron en tres de cinco extremidades en cuatro pacientes, y los otros dos tuvieron mejoría de su dolor en reposo.[69]

REFERENCIAS

1. *Enciclopedia Hispánica.* 2ª ed., 2001;13:371.
2. **Schroeder SA:** Tobacco control in the wake of the 1998 master settlement agreement. *N Engl J Med* 2004;350:293-301.
3. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología: *Encuesta Nacional de Adicciones 1991.* México, Secretaría de Salud, 1991:26.
4. **González-Villalpando C, Stern MP, Arredondo-Pérez B, Mitchell B, Valdez R:** Consumo de tabaco en la ciudad de México. *Salud Públ Mex* 1994;36:46-50.
5. **Fauci AS:** The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:660-676.
6. **Jannette JC, Falk RJ:** Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.
7. **Olin JW:** Thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000;343:864-869.
8. **Buerger L:** Thrombo-angiitis *obliterans:* a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. *Am J Med Sci* 1908;136:567-580.
9. **Wysokinski W, Kwiatkowska W, Raczkowska BS, Czarnacki M, Doskocz R *et al.:*** Sustained classic clinical spectrum of thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease). *Angiology* 2000;51:141-150.
10. **Lie JT:** Thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease) in a woman. *Medicine* 1986;65:65-71.
11. **Leavitt RY, Bressler P, Fauci AS:** Buerger's disease in a young woman. *Am J Med* 1986;80:1003-1005.
12. **Yörükoglu Y, Ilgit E, Zengin M, Nazliel K, Salman B *et al.:*** Tromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease) in women (a revaluation). *Angiology* 1993;527:532.
13. **Hansen AJ, Antonsen HK, Hansborg N:** Thomboangiitis *obliterans* affecting the upper extremity in a woman. Case report. *Acta Chir Scand* 1987;153:459-461.
14. **Abdullah AN, Keczkes K:** Thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease) in a woman-a case report and review of the literature. *Clin Experim Dermatol* 1990;15:46-49.
15. **Kempczinski RF, Clark SM, Blebea J:** Intestinal ischemia secondary to TAO. *Ann Vasc Surg* 1993;7:354-358.
16. **Biller J, Asconape J, Challa VR, Toole JF, McLean WT:** A case cerebral thromboangiitis *obliterans*. *Stroke* 1981;12: 686-689.
17. **Young SG, Hanson FW, Kahn BB:** Pregnancy in a young with Buerger's disease. A case report. *J Reprod Med* 1983; 28:694-696.
18. **Casellas M, Pérez A, Cabero L, Segura A, Puig de Morales E *et al.:*** Buerger's disease and antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1993;52:2474-2478.
19. **Fujii Y, Ohmura Y, Takeuchi R, Morimoto S, Uchida H *et al.:*** Buerger's disease in a middle-aged woman with diabetes mellitus A case report. *Angiology* 1996;47:97-102.
20. **O'Dell JR, Linder J, Markin RS, More GF:** Thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease) and smokeless tobacco. *Arthritis Rheum* 1987;30;1054-1056.
21. **Lie JT:** Thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease) in an elderly man after cessation of cigarette smoking. A case report. *Angiology* 1987;38:864-867.
22. **Eichhorn J, Sima D, Lindschau C:** Antiendothelial cell antibodies in tromboangiitis *obliterans*, *Am J Med Sci* 1998; 315:17-23.
23. **Makita S, Nakamura M, Murakami H, Komoda K, Kawazoe K *et al.:*** Impaired endothelium-dependent vasorelaxation in peripheral vasculature of patients with thomboan-

giitis *obliterans* (Buerger's disease). *Circulation* 1996;94 (SII):211-215.
24. **Zervas J, Vayopoulus G, Konstantopoulos K:** HLA antigens in Buerger's disease. *Clin-Rheumatol* 1991;10:434-436.
25. **Adar R, Papa MZ, Halpern Z, Mozes M, Shoshan S *et al.:*** Cellular sensitivity to collagen in tromboangiitis *obliterans*. *N Engl J Med* 1983;308:1113-1116.
26. **Hada M, Sakihama T, Kamiya K, Tasaka K, Ueno A:** Cellular and humoral immune to vascular components in thromboangiitis *obliterans*. *Angiology* 1993;44:533-540.
27. **Papa M, Bass A, Adar R, Halperin Z, Schneiderman J *et al.:*** Autoimmune mechanisms in thromboangiitis (Buerger's disease): the role of tobacco antigen and the major histocompatibility complex. *Surgery* 1992;111:527-531.
28. **Sulzberger MB:** Hipersensitivity to tobacco glycoprotein in human peripheral vascular disease. *Ann Allergy* 1981;47:476.
29. **Gulati SM, Madra K, Thusoo TK, Nair SK, Saha K:** Autoantibodies in thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease). *Angiology* 1982;33:642-651.
30. **Gulati SM, Saha K, Kant L, Thusoo TK, Prakash A:** Significance of circulatory immune complexes in thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease). *Angiology* 1984;35:276-281.
31. **Sharma V, Agarwal V, Saha K:** *In vitro* study of cell-mediated immunity against tobacco in patients with thromboangiitis *obliterans* (TAO). *Vasc Med* 1985;3:35-40.
32. **Gulati SM, Singh KS, Thusoo TK, Prakash A:** Immunological studies in thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease). *J Surg Res* 1979;27:287-293.
33. **Bartolo M, Rulli F, Raffi S:** Buerger disease: is it a rickettiosis? *Angiology* 1980;31:660-665.
34. **Lie JT:** Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:269-292.
35. **Olin JW, Joung JR, Graor RA, Ruschhaupt WF, Bartholomew JR:** The changing clinical spectrum of thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease). *Circulation* 1990;82 (SIV):IV3-IV8.
36. **Stone JH, Calabrese LH, Hofman GS, Pusey CD, Hunder GG *et al.:*** Vasculitis. A collection of pearls and myths. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:677-728.
37. **Quenneville JG, Gossard D:** Subungeal–splinter hemorrhage, an early sign of tromboangiitis *obliterans*. *Angiology* 1981;32:424-432.
38. **Lie JT, Michet CJ:** Tromboangiitis *obliterans* with eosinophilia (Buerger's disease) of the temporal arteries. *Hum Pathol* 1988;19:598-602.
39. **Puéchal X, Fiessinger JN, Kahan A, Menket CH:** Rheumatic manifestations in patients with thomboangiitis *obliterans* (Buerger's disease). *J Rheumatol* 1999;26:1764-1768.
40. **Rosen N, Sommer I, Knobel B:** Intestinal Buerger's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:962-963.
41. **Ito M, Nihei Z, Ichikawa W:** Intestinal ischemia resulting from Buerger's disease: report of a case. *Surg Today* 1993; 23:988-992.
42. **Broide E, Scapa E, Peer A, Witz E, Abramiowich D *et al.:*** Buerger's disease presenting as acute small bowel ischemia. *Gastroenterology* 1993;104:1192-1195.
43. **Sauvaget F, Debry M, Herve de Sigalony JP, Fichelle JM, Farge D *et al.:*** Colonic ischemia reveals thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease). *Gastroenterology* 1996;110: 900-903.
44. **Kempczinski RF, Clark SM, Blebea J:** Intestinal ischemia secondary to TAO. *Ann Vasc Surg* 1993;7:354-358.
45. **Schellong SM, Bernhards J, Ensslen F, Schäfers HJ, Alexander K:** Intestinal type of thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease). *J Inter Med* 1994;235:69-73.
46. **Takeuchi A, Yoshizawa N, Ohshirma S, Hotta O, Kawamura O *et al.:*** Two cases of nephropathy associated with Buerger's disease (thromboangiitis *obliterans*). *Jap J Nefrol* 1985;27:1209-1215.
47. **Drake ME:** Winiwarter-Buerger disease (thromboangiitis *obliterans*) with cerebral involvement. *JAMA* 1982;248: 1870-1872.
48. **Calgüneri M, Oztürk MA, Ay H, Arsava EM, Altnok D *et al.:*** Buerger's disease with multisystem involvement. A case report and a review of the literature. *Angiology* 2004;55: 325-328.
49. **Alcalá M, Abreu J, Rodríguez A, Barile L, Miranda JM *et al.:*** Subclinical neuropathy in Buerger's disease. *Arthritis Rheum* 1997;40:S168.
50. **Suzuki S, Yamada I, Himero Y:** Angiographics finding in Buerger disease. *Int J Cardiol* 1996;54:S189-S195.
51. **Joyce JW:** Buerger's disease (thromboangiitis *obliterans*). *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:463-470.
52. **Matsushita M, Shionoya S, Matsumoto T:** Urinary cotinine measurement in patients with Buerger's disease. Effects of active and passive smoking on the disease process. *J Vasc Surg* 1991;14:53-58.
53. **Mills JL, Taylor LM, Porter JM:** Buerger's disease in the modern era. *Am J Surg* 1987;154:123-129.
54. **Ernst E:** Pentoxifyline for intermittent claudication. A critical review. *Angiology* 1994;45:339-345.
55. **Fiessinger JN, Schafer M:** Trial of iloprost *versus* Aspirin treatment for arterial limb ischaemia of thromboangiitis *obliterans*, the TAO study. *Lancet* 1990;10 335(8689):557-557.
56. **Gruss JD *et al.:*** Conservative treatment of inoperable arterial occlusion of the lower extremities with intra-arterial prostaglandin E_1. *Br J Surg* 1982;69(Suppl):S11-S13.
57. **Melian EB, Goa KL:** Beraprost: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of peripheral arterial disease and pulmonary arterial hypertension. *Drugs* 2002;62:107-133.
58. **Hussein EA, Dorri AE:** Intra-arterial streptokinase as adjuvant therapy for complicated Buerger's disease: early trials. *Int Surg* 1993;78:54-58.
59. **Hall S, Conn DL:** Immunosuppressive therapy for vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:25-29.
60. **O'Donnell TE, Walker TG, McCluskey RT, Pomerantz RJ, Brewster DC:** Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1989;320:1068-1076.
61. **De Vita S, Neri R, Bombardieri S:** Cyclophosphamide pulses in the treatment of rheumatic disease: an update. *Clin Exp Rheum* 1991:9:179-193.
62. **Alcalá M, Fuentes M, Enríquez E, Jara LJ, Miranda JM:** Combined methylprednisolone (MP) and cyclophosfamide (CY) pulse therapy in Buerger's disease. An open study in 9 patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:S341.
63. **Saha K, Chabra N, Gulati SM:** Treatment of patients with thromboangiitis *obliterans* with cyclophosphamide. *Angiology* 2001;52:399-407.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

64. **Stone JH, Calabrese LH, Hofmann GS, Pusey CD, Hunder GG:** Vasculitis. A collection of pearls and myths. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:677-728.
65. **Bozcurt AK, Tuzun H, Ozer M *et al.:*** Direct arterial reconstruction in Buerger's disease. *Vasc Surg* 1992;451: 456.
66. **Doko S, Katsumura T, Fujiwara:** Significance of distal runoff and concomitant lumbar sympathectomy in bypass surgery for patients with thromboangiitis *obliterans*. *Vasc Surg* 1990;151:159.
67. **Grove WJ, Stansby GP:** Buerger's disease and cigarette smoking in Bangladesh. *Ann Royal C Surg Engl* 1992;74: 115-118.
68. **Nakata Y, Suzuki S, Hirai M, Shinjo K:** Effects of lumbar sympathectomy on thromboangiitis *obliterans*. *J Cardiovasc Surg* 1975;16:415-425.
69. **Isner JM, Baumgartner I, Rauh G, Schainfeld R, Blair R *et al.:*** Treatment of thromboangiitis *obliterans* (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg* 1998;28:964-973.
70. **Fernández Miranda C, Rubio R, Vicario JL, Arnaiz A, Fernández Sáez R *et al.:*** Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger). Estudio de 41 años. *Med Clín* 1993;101: 321-326.
71. **Shionoya S:** Diagnostic criteria of Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1988;66(Suppl 1):S243-S245.

Capítulo 19

Enfermedad de Kawasaki

Vicente Baca Ruiz, Luisa Beirana Palencia

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica aguda de etiología desconocida que afecta predominantemente a la población infantil. El Dr. Tomisaku Kawasaki observó su primer caso en Japón en 1961 en un niño de cuatro años de edad que ingresó al Hospital de la Cruz Roja con un cuadro de seis días de evolución caracterizado por fiebre, adenopatía cervical, erupción cutánea, congestión conjuntival, alteraciones en labios y boca, ictericia, anemia hemolítica y descamación.[1] Sin embargo, hasta 1967 fue cuando reportó su experiencia clínica en 50 casos y estableció los criterios diagnósticos de una entidad, al parecer de curso benigno, que denominó síndrome mucocutáneo ganglionar.[2] No obstante, existen reportes de casos similares en Japón desde principios de la década de 1950 que actualmente se asume que tenían enfermedad de Kawasaki.[1,3]

Uno de los puntos que generaron más controversia fue si el síndrome descrito por Kawasaki estaba relacionado con la afección cardiaca observada en algunos pacientes. En 1968, el Dr. Takajiro Yamamoto y col. reportaron que 11 de 23 (48%) pacientes con enfermedad de Kawasaki presentaban alteraciones electrocardiográficas, cuestionando así el curso "benigno" del síndrome.[4] Poco después, en 1970, se documentó la presencia de aneurismas en las arterias coronarias en la autopsia de 10 niños con curso fatal de enfermedad de Kawasaki.[5] En esta misma década, Tanaka y col. establecieron la semejanza entre las formas fatales de la poliarteritis nodosa infantil y las formas severas de la enfermedad de Kawasaki.[1] Posteriormente, Larson y Landing, en 1976, reportaron que estas dos enfermedades eran indistinguibles desde el punto de vista anatomopatológico.[6]

Al mismo tiempo, la enfermedad de Kawasaki era descrita en forma independiente en Hawai por Melish y Hicks, habiéndola considerado como fiebre de origen desconocido con resolución espontánea.[1] La relación con el síndrome descrito por Kawasaki la establecieron hasta el año 1973, al observar fotografías de pacientes con esta enfermedad.[1] En el año 1976 estos autores publicaron la primera serie de casos estadounidenses con enfermedad de Kawasaki, siendo la mayoría de ellos de origen asiático.[7] La razón del reconocimiento simultáneo de la enfermedad de Kawasaki alrededor del mundo en los decenios de 1960 y 1970 continúa siendo desconocida, aunque se han planteado diferentes posibilidades.[8] Una de ellas es que esta entidad pudo haber sido una nueva enfermedad que emergió en Japón y se diseminó a otras partes del mundo occidental a través de Hawai, en donde la entidad prevalecía en niños asiáticos. Otra alternativa es que la enfermedad de Kawasaki y la poliarteritis nodosa infantil formen parte de un espectro de una misma patología y que las formas clínicas leves de la entidad estuvieran enmascaradas por otras enfermedades, como la escarlatina, antes del advenimiento de los antibióticos.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Kawasaki se presenta primordialmente en niños menores de cinco años de edad, existiendo un pico de incidencia entre los 9 y los 11 meses de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

edad,[9,10] aunque existen reportes poco frecuentes de la enfermedad en niños menores de seis meses y mayores de ocho años.[11-13] Esta entidad afecta con mayor frecuencia al sexo masculino, en una relación de 1.5 a 1.

Existen factores propios del huésped, tales como edad, raza y sexo, que juegan un papel importante en la incidencia de esta enfermedad, la cual varía en diversos estudios epidemiológicos entre 3 y 134 por 100 000 en niños menores de cinco años.[14]

El grupo étnico más afectado es el asiático, pero se ha descrito en todas las razas y grupos étnicos. En Japón, la tasa de afección es 10 veces más alta que en EUA y 30 veces más alta que en Australia y el Reino Unido.[15] La enfermedad de Kawasaki es más frecuente en americanos descendientes de asiáticos (32.5/100 000 niños por debajo de cinco años), en grado intermedio en raza negra (11.1/100 000 niños menores de cinco años) y menos frecuente en caucásicos (9.1/100 000 niños menores de cinco años).

Japón es el país con la mayor afección en el mundo; hasta finales del año 2000 se había reportado un total de 168 394 casos, con una incidencia para ese mismo año de 134.2 por cada 100 000 niños menores de cinco años de edad. Otros reportes asiáticos muestran incidencias menores, pero no por ello menos significativas; en Taiwán la incidencia es de 53.3 casos por cada 100 000 niños de la misma edad, y en China oscila entre 1.85 y 24.4 por cada 100 000 niños. Entre los años 1998 y 2000, en Ontario, Canadá, se reportó una incidencia anual de 20.6 casos por cada 100 000 niños menores de cinco años. Entre los años 1979 y 2000, en un estudio realizado en Los Ángeles, California, cuya población es multiétnica, se encontró una incidencia de 67.2 casos por cada 100 000 niños menores de cinco años.[14]

Los países europeos muestran tasas de la enfermedad de Kawasaki más bajas, las cuales oscilan entre 8 y 10 por 100 000. La incidencia anual en el Reino Unido se ha duplicado en la última década, siendo de 8.1 por 100 000 niños menores de cinco años de edad.[16] En Irlanda, entre los años 1996 y 2000 se hospitalizaron en total 265 niños menores de 18 años con enfermedad de Kawasaki; de éstos, 194 (73%) fueron niños menores de cinco años. La tasa de hospitalización con este diagnóstico en la población de uno y cuatro años de edad fue de 19.7 y 16 por cada 100 000 niños, respectivamente, ocurriendo con mayor frecuencia entre los meses de noviembre y junio.[17]

La presencia de un patrón de incidencia estacional de la enfermedad también fue reportada por primera vez por el Dr. Tomisaku Kawasaki, en 1967.[2] Durante un periodo de cinco años (1961 a 1966) observó un incremento en el número de casos durante la primavera y el verano. Diversos estudios han reportado un incremento de la incidencia de la enfermedad durante los meses de invierno y primavera en diferentes regiones geográficas, incluyendo el Japón, durante las epidemias de los años 1979, 1982 y 1986.[18-21] Sin embargo, en un estudio reciente en el Japón, en 84 829 casos detectados durante un periodo de 14 años (1987 a 2000) se detectó un patrón de presentación bimodal de la enfermedad con picos de mayor incidencia en los meses de enero, junio y julio.[22]

En México no existen estudios que permitan conocer la incidencia real a nivel nacional; sin embargo, existen algunos reportes de casos en varias instituciones que muestran patrones epidemiológicos y clínicos similares a los reportados en la literatura. En el Hospital Infantil de México, en 1991, Vizcaíno y col. reportaron 16 casos de enfermedad de Kawasaki con una edad promedio al diagnóstico de tres años y un predominio del sexo masculino más marcado que lo reportado en la literatura (4.3 a 1).[23] González y col., en el mismo año, reportaron 13 casos de cuatro diferentes instituciones donde el promedio de edad fue de 3.7 años, con predominio del sexo masculino de 3.3:1.[24] En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" se captaron 21 casos con enfermedad de Kawasaki en un periodo de ocho años, comprendido entre 1996 y 2004. 66% de los pacientes tenían entre uno y cinco años de edad; predominó el sexo masculino en una relación de 2.5:1 y la enfermedad se presentó más frecuentemente en el invierno (66% de los casos).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La causa de esta enfermedad aún es desconocida, aunque diversos aspectos clínicos y epidemiológicos sugieren una etiología infecciosa. Al tratarse de una enfermedad autolimitada, que ocasionalmente recurre y cuyas manifestaciones son fiebre, erupción cutánea, congestión conjuntival y adenopatía, se sugiere una etiología infecciosa. Esta aseveración también es apoyada por la edad de presentación, la mayor incidencia durante los meses de invierno y primavera, además de la presencia de brotes y ciclos epidémicos. Sin embargo, a pesar de que se han vinculado algunos agentes virales como el virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, citomegalovirus[25] y bacterianos como *Propionibacterium acnes* y *Mycoplasma pneumoniae,*[26,27] no se ha logrado documentar ningún agente infeccioso en la etiología de esta entidad.

Dada la gran similitud clínica que existe entre el síndrome de choque tóxico estafilocócico y estreptocócico con la enfermedad de Kawasaki, se ha propuesto que esta enfermedad es provocada por un superantígeno bacteriano, el cual actúa en forma similar a las toxinas bacterianas estafilocócicas y estreptocócicas que se observan en este síndrome.[28,29] De hecho, en algunos casos se presenta expansión selectiva de familias de receptores de células T, Vβ2 y Vβ8 que apoya esta teoría del superantígeno bacteriano.[30-32] Asimismo, en un estudio reciente se demostró que las células endoteliales que expresan moléculas clase II del sistema principal de histocompatibilidad pueden funcionar como células presentadoras de superantígenos a los linfocitos CD4 y CD8, lo que sugiere un potencial mecanismo de daño vascular en enfermedades mediadas por superantígenos.[33] Sin embargo, un estudio multicéntrico no mostró diferencias significativas en la presencia de bacterias productoras de superantígenos entre pacientes con enfermedad de Kawasaki y pacientes control con fiebre.[34] Además, los pacientes con enfermedad de Kawasaki no desarrollan una respuesta serológica anormal contra secuencias peptídicas altamente conservadas de superantígenos de estafilococo y estreptococo, y los niveles de anticuerpos contra dichas toxinas bacterianas son muy similares a los observados en el grupo de niños utilizados como controles.[35]

Por otro lado, estudios de autopsia en pacientes con enfermedad de Kawasaki han revelado la infiltración de tejidos con células plasmáticas con una respuesta de anticuerpos IgA de tipo oligoclonal, lo que sugiere una respuesta inmunitaria a un antígeno convencional, más que a un superantígeno, donde la respuesta es típicamente policlonal.[36-38]

Se ha tratado de encontrar algún agente ambiental como factor de riesgo a desarrollar enfermedad de Kawasaki, y se ha observado que la exposición a humidificadores, limpiadores para alfombras y vivir en proximidad de lugares con agua estancada se asocian a esta entidad, aunque estos hallazgos no han sido consistentes.[39-42]

Actualmente se postula que la enfermedad de Kawasaki puede ser desencadenada por diversos agentes etiológicos en individuos genéticamente susceptibles. La contribución de los factores genéticos en la etiología de la enfermedad de Kawasaki se basa en la alta prevalencia de la enfermedad en ciertas poblaciones asiáticas y la ocurrencia de casos familiares en el Japón.[43-46] En esta misma población se ha reportado que los hermanos de los pacientes con enfermedad de Kawasaki tienen un riesgo 10 veces mayor de padecer la enfermedad comparados con la población general.[45] Otro hecho que apoya que los factores genéticos juegan un papel importante es el incremento en el riesgo de padecer esta entidad en los hijos de padres que desarrollaron enfermedad de Kawasaki durante su infancia.[46] Estudios recientes se han enfocado a determinar las bases genéticas de la enfermedad mediante el análisis de polimorfismos en genes implicados en la respuesta inmunitaria e inflamatoria. De tales estudios se ha observado asociación entre la enfermedad de Kawasaki o aneurismas coronarios y ciertos polimorfismos localizados en genes, como el del factor de necrosis tumoral α (TNF-α), CD14, el ligando de CD40, lectina de unión a manosa (MBL), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor.[47-50] Sin embargo, los factores genéticos implicados en la susceptibilidad y patogenia de la enfermedad aún están por definirse.

En la patogénesis de los aneurismas coronarios se han implicado diversas citocinas proinflamatorias, como el TNF-α, interferón γ, IL-1, IL2, IL-6 e IL-8, el factor activador de monocitos (MCAF), el factor quimiotáctico de monocitos (MCP), VEGF y metaloproteasas de la matriz.[51-56] Asimismo, la activación de células endoteliales, la infiltración de la pared vascular por monocitos, macrófagos, linfocitos T citotóxicos y células plasmáticas con respuesta oligoclonal para IgA parecen jugar un papel importante en el proceso de vasculitis.[37,57,58]

PATOLOGÍA

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, que, aunque afecta fundamentalmente las arterias coronarias, puede afectar otras arterias, como las renales, mesentéricas, iliacas, femorales, axilares y braquiales.[59] En etapas tempranas de la vasculitis los cambios patológicos consisten en edema de la capa media con disociación del músculo liso y acumulación subendotelial de células mononucleares, principalmente células T $CD8^+$, monocitos y macrófagos.[60] Conforme progresa el proceso inflamatorio, se observan células plasmáticas productoras de IgA.[36] Finalmente se destruye la lámina elástica interna y se pierde la integridad de la pared vascular, lo que favorece la dilatación y la formación de aneurismas.

Se ha sugerido que las metaloproteasas de la matriz juegan un papel importante en este proceso.[61] En etapas más avanzadas puede desarrollarse estenosis, la cual resulta de la remodelación activa con proliferación de la íntima y angiogénesis.[62]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 19-1. Criterios diagnósticos en la enfermedad de Kawasaki

Fiebre ≥ 5 días de duración y al menos cuatro de los cinco signos principales:

1. Conjuntivitis bilateral no exudativa
2. Alteraciones orofaríngeas: labios rojos, secos y fisurados, hiperemia faríngea, lengua aframbuesada
3. Alteraciones en las extremidades: eritema palmar o plantar, edema en manos y pies, descamación periungueal
4. Exantema polimorfo
5. Adenopatía cervical

Cuadro 19-2. Diagnóstico diferencial en la enfermedad de Kawasaki

Infecciones virales:
Sarampión, rubéola, virus de Epstein Barr, adenovirus, influenza A y B

Enfermedad estreptocócica:
Escarlatina, síndrome de choque tóxico

Enfermedad estafilocócica:
Síndrome de piel escaldada, síndrome de choque tóxico

Leptospirosis

Síndrome de Stevens-Johnson

Reacciones de hipersensibilidad a drogas

Hipersensibilidad al mercurio (acrodinia)

Artritis reumatoide juvenil (sistémica)

Fiebre de las montañas Rocallosas

CUADRO CLÍNICO

En ausencia de una prueba diagnóstica específica, el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki clásica se basa en la presencia de criterios clínicos bien establecidos, que incluyen fiebre de cinco o más días de evolución y cuatro de los cinco criterios clínicos principales, como afección ocular, cambios en labios y boca, exantema, cambios en extremidades y adenopatía cervical (cuadro 19-1).[63] Debido a que ninguno de estos criterios es exclusivo de este trastorno, se debe establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades con características clínicas similares (cuadro 19-2). Los pacientes con fiebre de por lo menos cinco días de evolución y menos de cuatro de los criterios clínicos principales pueden ser catalogados como enfermedad de Kawasaki si presentan anomalías coronarias por ecocardiografía o angiografía. Por otro lado, el diagnóstico de la enfermedad puede establecerse por médicos experimentados en casos con fiebre de menos de cinco días de evolución que presentan por lo menos cuatro criterios clínicos principales.

CRITERIOS CLÍNICOS PRINCIPALES

Fiebre

La fiebre es el primer dato que aparece, y es un hallazgo esencial para el diagnóstico; generalmente es elevada y en agujas, remitente, entre 39 y 40 °C o mayor, de difícil control y persiste por más de cinco días, aunque en promedio dura 11 días, pero puede persistir hasta más de un mes y tiene una pobre respuesta al manejo con antibióticos o antipiréticos. Con el tratamiento con gammaglobulina la fiebre generalmente remite dentro de las siguientes 48 horas. Cuando inicia la fiebre se considera el primer día de la enfermedad.

Conjuntivitis bilateral

Se presenta en 88% de los casos entre el segundo y el cuarto días después del inicio de la fiebre, y algunas veces es necesario buscarla intencionadamente, principalmente en la conjuntival bulbar; característicamente no forma seudomembranas ni úlceras. Algunos pacientes presentan uveítis anterior e iridociclitis leve sin complicaciones.

Exantema

Generalmente aparece dentro de los primeros cinco días de fiebre; es de tipo polimorfo, ya que su apariencia puede ser escarlatiniforme, urticariforme o maculopapular; rara vez es multiforme o eritrodérmico, y nunca se presenta en forma vesicular o bulosa. Usualmente se localiza en tronco y extremidades, aunque frecuentemente es más marcado en el área perineal y se puede confundir con dermatitis del pañal o candidiasis. La descamación cutánea en la fase aguda de la enfermedad se presenta en el área perineal en 10% de los pacientes e involucra el escroto en varones y los labios mayores en niñas.

Alteraciones en orofaringe y cavidad oral

Se caracterizan por la presencia de eritema, sequedad, fisuras y sangrado de labios, lengua en fresa con eritema difuso y prominencia de papilas linguales, enrojeci-

miento difuso de la mucosa oral y faríngea sin presencia de ulceraciones o exudados. Se presentan en 90% de los casos y duran de dos a cuatro semanas.

Edema y enrojecimiento de manos y pies

Las alteraciones en manos y pies son distintivas de la enfermedad; durante la primera semana de evolución se aprecia enrojecimiento de las palmas y plantas, así como edema indurado en ocasiones doloroso. Al final de la segunda a tercera semanas después de iniciar el padecimiento aparece descamación periungueal, que se extiende después a palmas y plantas. Estos signos se presentan en 75% de los casos. En algunos pacientes se presentan líneas oscuras transversales en uñas (líneas de Beau) uno a dos meses después de iniciar la enfermedad.

Linfadenopatía cervical

La linfadenopatía cervical es el signo menos frecuente, encontrándose en 50% de los casos. Habitualmente es unilateral y puede involucrar un solo ganglio, el cual es mayor de 1.5 cm de diámetro, generalmente localizado en la región cervical anterior, firme, no fluctuante y puede acompañarse de eritema de la piel.

OTROS HALLAZGOS CLÍNICOS

Existe una gran variedad de signos y síntomas que no son parte de los criterios clásicos de la enfermedad, pero que pueden presentarse tempranamente (cuadro 19-3).

Un signo de gran valor y que habitualmente está presente en los niños con enfermedad de Kawasaki es la irritabilidad. Se presenta sobre todo en lactantes y habitualmente es intensa, a diferencia de lo observado en otras enfermedades exantemáticas. En algunos pacientes se pueden presentar signos y síntomas sugestivos de meningitis aséptica, y 25% de los casos que son sometidos a punción lumbar muestran pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo con un promedio de 25 a 100 leucocitos/mm^3, con predominio de linfocitos y niveles de glucosa y proteínas dentro de límites normales.

Las artralgias o artritis pueden ocurrir en la primera semana hasta en 30% de los casos, e involucran predominantemente articulaciones que soportan peso, como rodillas y tobillos, aunque también pueden afectar pequeñas articulaciones de las manos.

Las alteraciones gastrointestinales como diarrea, vómito y dolor abdominal se presentan en una tercera parte de los casos, y menos frecuente se ha descrito hepatitis, pancreatitis y dilatación alitiásica de la vesícula biliar.

Otras manifestaciones menos comunes incluyen eritema e induración en el sitio de aplicación reciente de la vacuna de BCG, otitis media, inflamación testicular, uretritis con piuria estéril y gangrena periférica.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Las manifestaciones cardiovasculares son, sin duda, la complicación más seria de la enfermedad de Kawasaki, sobre todo por las secuelas que pueden provocar a nivel de arterias coronarias. Esta enfermedad ha reemplazado

Cuadro 19-3. Otras manifestaciones clínicas en la enfermedad de Kawasaki

Cardiovasculares	**Gastrointestinales**
• Miocarditis	• Diarrea
• Pericarditis	• Vómito
• Insuficiencia mitral	• Dolor abdominal
• Anormalidad de arterias coronarias (dilatación, aneurisma)	• Disfunción hepática
• Aneurismas en otras arterias de mediano calibre	• Dilatación alitiásica de la vesícula biliar
• Fenómeno de Raynaud	**Neurológicas**
• Gangrena periférica	• Irritabilidad
Musculosqueléticas	• Meningitis aséptica
• Artralgias	**Otras**
• Artritis	• Otitis media
Genitourinarias	• Eritema e induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG
• Uretritis/meatitis	• Uveítis anterior

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a la fiebre reumática como la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en países desarrollados.[64,65]

La pericarditis con derrame pericárdico se detecta por ecocardiografía en aproximadamente 30% de los casos en la fase aguda de la enfermedad. La miocarditis es la manifestación cardiaca más frecuente en esta fase, y se puede manifestar como taquicardia, insuficiencia cardiaca y alteraciones electrocardiográficas. Los cambios en el electrocardiograma que pueden evidenciar miocarditis son disminución del voltaje de la onda R, depresión del segmento ST, aplanamiento o inversión de la onda T y prolongación del intervalo PR o QT.

Se ha reportado valvulitis en 1% de los casos, afectando principalmente la válvula mitral y dando como resultado insuficiencia mitral.

Las anomalías de las arterias coronarias se presentan en 15 a 25% de los niños con enfermedad de Kawasaki no tratados y constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad a corto y largo plazos.[66,67] Estas alteraciones incluyen la dilatación difusa (ectasia) y la formación de aneurismas coronarios, que pueden ser de tipo fusiforme o sacular (figuras 19-1 y 19-2). Los aneurismas coronarios se presentan con mayor frecuencia entre los 10 días y las cuatro semanas después del inicio de la fiebre, aunque ocasionalmente pueden ser detectados en los primeros 10 días o después de seis semanas del inicio del padecimiento.

Los factores que se han asociado con un riesgo incrementado a desarrollar aneurismas incluyen fiebre persistente a pesar del tratamiento con gammaglobulina, concentraciones elevadas de proteína C reactiva, concentraciones bajas de hemoglobina y albúmina, valores elevados de leucocitos con predominio de neutrófilos, plaquetopenia, sexo masculino y edad de presentación menor a un año.[68-71]

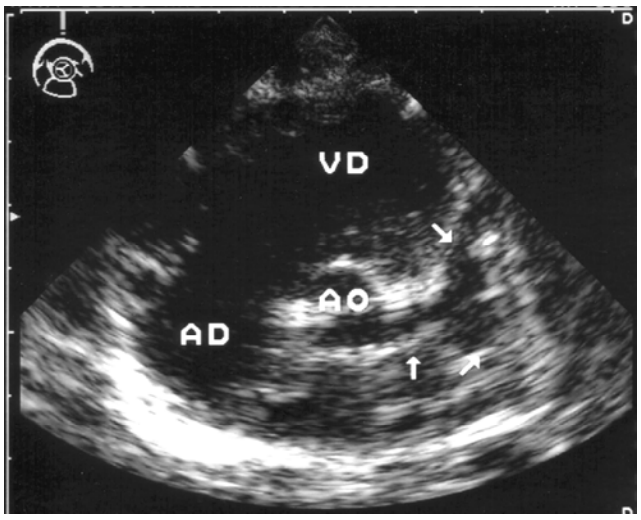


Figura 19-1. Ecocardiograma bidimensional eje corto paraesternal en un paciente con enfermedad de Kawasaki, donde se observa un aneurisma de la arteria coronaria izquierda. Las flechas señalan el aneurisma, VD indica ventrículo derecho, AD aurícula derecha y AO aorta. (Cortesía del Dr. Carlos Alba.)

Figura 19-2. Angiografía selectiva de coronaria derecha (proyección anteroposterior) donde se observa un aneurisma coronario gigante en un paciente con enfermedad de Kawasaki.

Los aneurisma coronarios se clasifican como pequeños si su diámetro interno es menor de 5 mm, medianos si el diámetro interno se encuentra entre 5 y 8 mm y gigantes cuando el diámetro interno es mayor de 8 mm.[72] En el año 1984 el Ministerio Japonés de Salud estableció los criterios para definir anormalidad coronaria. Estos criterios determinan que el tamaño de una coronaria es anormal si su diámetro interno (lumen) es mayor de 3 mm en niños menores de cinco años, mayor de 4 mm en niños de cinco años o mayores o cuando el diámetro interno es 1.5 veces mayor que un segmento adyacente o muestre irregularidades en su lumen.[73] Sin embargo, en niños sanos el tamaño de la arterias coronarias se incrementa proporcionalmente a la superficie corporal, y se ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad de Kawasaki con dimensiones de arterias coronarias "normales", con base en los criterios establecidos por el Ministerio Japonés, muestran dimensiones mayores de acuerdo a valores ajustados a la superficie corporal, durante las fases aguda, de convalecencia y tardía.[74] Por lo tanto, los criterios actualmente utilizados podrían estar subestimando la prevalencia de las anormalidades coronarias.

La historia natural de los aneurismas coronarios depende del tamaño y la forma de los mismos. Aproximadamente 50 a 67% de los aneurismas muestran regresión mediante angiografía, 20% cursan con estenosis y 40% persisten.[66] El pronóstico es mejor en los pacientes que desarrollan la enfermedad antes del año de edad, en quienes los aneurismas son de tipo fusiforme, menores de 8 mm de diámetro y que se localizan en un segmento distal de la arteria.[75-77] Los pacientes con aneurismas gigantes (diámetro > 8 mm) muestran un mal pronóstico; 50% de los casos desarrollan estenosis u obstrucción completa y esto condiciona infarto agudo del miocardio en las dos terceras partes de los pacientes, siendo la principal causa de muerte en la enfermedad de Kawasaki.[78]

En los pacientes con anormalidades de las arterias coronarias pueden presentarse aneurismas en otras arterias musculares de mediano calibre y ser causa de manifestaciones poco habituales, como gangrena de extremidades por isquemia periférica cuando se comprometen las arterias axilares o isquemia intestino-mesentérica por afección de las arterias mesentéricas.[59,79,80]

FASES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

El curso clínico de la enfermedad de Kawasaki puede ser dividido en tres fases: aguda, subaguda y de convalecencia. La fase aguda dura entre una y dos semanas; se caracteriza por fiebre, las manifestaciones clásicas de la enfermedad, meningitis aséptica y alteraciones hepáticas. Es también en esta etapa que se presentan la miocarditis y la pericarditis. En la fase subaguda se resuelven la fiebre, el exantema y la linfadenopatía cervical, pero puede persistir irritabilidad, anorexia y la inyección conjuntival. En esta fase se inicia la descamación de los dedos de las manos y los pies, aparecen las artralgias o artritis y la trombocitosis. La fase de convalecencia comienza hasta que cede toda la sintomatología y termina cuando se normaliza la velocidad de sedimentación globular, habitualmente de seis a ocho semanas de iniciada la enfermedad.

KAWASAKI INCOMPLETO (ATÍPICO)

Algunos pacientes con enfermedad de Kawasaki no reúnen los criterios clásicos de la enfermedad; a estos casos se les denomina Kawasaki "atípico" o "incompleto".[81,82] Este concepto se introdujo para describir a los niños que presentan fiebre, menos de cuatro de los criterios clínicos principales y que desarrollan arteriopatía coronaria.[81] El diagnóstico de estos casos suele ser difícil y se reserva para los pacientes con fiebre $\geq$ 5 días de evolución sin una causa evidente, que tienen al menos dos de los criterios clínicos principales de la enfermedad y datos de laboratorio consistentes con inflamación sistémica. Se considera más apropiado utilizar el término "incompleto", ya que, aunque estos pacientes no presentan los signos completos de la enfermedad, no manifiestan características clínicas atípicas que normalmente no ocurren en la enfermedad de Kawasaki.[83] El Kawasaki "incompleto" es más común en niños pequeños, sobre todo lactantes, en donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor.[11] Por lo tanto, el estudio ecocardiográfico puede ser de gran utilidad en estos casos, ya que la detección de aneurismas coronarios permite confirmar el diagnóstico, aunque su ausencia no descarta la enfermedad. De hecho, estudios ecocardiográficos en niños con Kawasaki "incompleto" han mostrado que un número importante de niños con enfermedad de Kawasaki y anormalidades coronarias nunca cumplen con los criterios clásicos de la enfermedad.[84,85] Existen evidencias de que cada vez se diagnostican con mayor frecuencia casos que no satisfacen los criterios diagnósticos de la enfermedad.[84] Sin embargo, hasta que no se disponga de una prueba de laboratorio confiable se evitará el subdiagnóstico y el sobrediagnóstico de este tipo de pacientes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki no es fácil, ya que las manifestaciones clínicas aparecen escalonadas en el curso de la enfermedad y, cuando se logra integrar el diagnóstico, las complicaciones cardiacas pueden ya estar presentes y en ocasiones es tarde para la administración de gammaglobulina.

Sin duda, los diagnósticos diferenciales más importantes son las enfermedades exantemáticas virales, tales como sarampión, rubéola, roséola, exantema súbito, enfermedad por Epstein-Barr, mononucleosis infecciosa, influenza A y adenovirus, aunque también es importante considerar entidades bacterianas como escarlatina y los síndromes de choque tóxico secundarios a toxinas producidas por estreptococo y estafilococo (cuadro 19-2). Es necesario en algunas ocasiones efectuar diag-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nóstico diferencial con síndrome de Stevens-Johnson y artritis reumatoide juvenil sistémica.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Ecocardiograma

El estudio ecocardiográfico es piedra angular en el diagnóstico de las complicaciones cardiovasculares de la enfermedad de Kawasaki, por lo que debe efectuarse en todos los pacientes en los que se sospeche esta enfermedad. Este estudio es un método no invasivo y con una alta sensibilidad y especificidad para la detección de miocarditis, pericarditis y la presencia de ectasias y aneurismas en las porciones proximales de las arterias coronarias (figura 19-1).

La evaluación cardiovascular de esta enfermedad requiere de una serie de estudios seriados y debe efectuarse con equipos adecuados y personal con experiencia; el ecocardiograma inicial debe efectuarse al sospechar el diagnóstico; éste debe ser el estudio basal para el análisis posterior del comportamiento coronario y debe determinar función ventricular y evidencia de derrame, pericarditis o datos que apoyen miocarditis (dilatación de cavidades, mala contractilidad segmentaria, alteración en fracción de expulsión o acortamiento). Es importante que al final de la segunda semana se realice un nuevo estudio ecocardiográfico en búsqueda de patología coronaria, ya que es en esta etapa donde ocurre la mayor incidencia de afección coronaria; posteriormente, el estudio se debe efectuar cada seis a ocho semanas durante los primeros seis meses en pacientes con anomalías coronarias. La evaluación coronaria debe incluir un análisis cuantitativo en las diferentes proyecciones estandarizadas de ambas coronarias derecha e izquierda y sus ramas, la circunfleja y la descendente anterior; se debe establecer el número y localización de los aneurismas, la presencia de trombos intracoronarios o ectasia de los vasos. Asimismo, el estudio ecocardiográfico debe evaluar la evidencia de insuficiencia valvular mitral y la movilidad segmentaria regional.

Electrocardiograma

La enfermedad de Kawasaki es una de las pocas causas de infarto del miocardio en la edad pediátrica; sin embargo, generalmente éste se presenta con manifestaciones clínicas atípicas, por lo que ante la mínima sospecha y sobre todo con evidencia de afección coronaria, el electrocardiograma resulta ser muy útil. Este estudio, aunque poco sensible, es muy específico, ya que logra documentar procesos inflamatorios del miocardio (bajo voltaje, prolongación del segmento PR y QT, alteraciones del ritmo o conducción), isquemia (desniveles del segmento ST) y necrosis (presencia de ondas q). Las alteraciones generalizadas de la repolarización y el bajo voltaje se presentan también en casos de pericarditis.

Laboratorio

Los hallazgos de laboratorio en la enfermedad de Kawasaki no son específicos, pero presentan características particulares que pueden ser útiles para apoyar el diagnóstico (cuadro 19-4). En la fase aguda de la enfermedad es común la leucocitosis con predominio de neutrófilos, incluyendo formas inmaduras. En aproximadamente 50% de los casos se observa una cuenta de glóbulos blancos > 15 000/mm^3. La leucopenia es excepcional y su presencia debe hacer dudar el diagnóstico.[65] Es común la presencia de anemia normocítica normocrómica, la cual se resuelve espontáneamente. Los casos de anemia hemolítica severa que ameritan hemotransfusión son raros y pueden deberse al uso de gammaglobulina.[86,87] La trombocitosis es característica de la enfermedad, generalmente la cuenta de plaquetas es normal durante la primera semana y se eleva durante la segunda a la tercera semana de evolución, con cifras de plaquetas que van de 500 000 hasta más de 1 000 000/mm^3, con un valor promedio de 700 000/mm^3. La presencia de trombocitopenia al inicio de la enfermedad se asocia con una mayor incidencia de lesiones coronarias e infarto agudo del miocardio. Los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) se elevan durante

Cuadro 19-4. Hallazgos de laboratorio en la enfermedad de Kawasaki

Leucocitosis con neutrofilia y formas inmaduras
Anemia
Trombocitosis
Elevación de la velocidad de sedimentación globular
Proteína C reactiva positiva
Hipoalbuminemia
Elevación de transaminasas
Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo
Piuria estéril

la fase aguda de la enfermedad y pueden persistir elevados hasta por seis a ocho semanas. La persistencia de la VSG elevada una vez que ha remitido la fiebre puede ser de utilidad para diferenciar la enfermedad de Kawasaki de otros padecimientos febriles que cursan con exantema. Las pruebas de función hepática pueden mostrar alteraciones como transaminasemia ($\leq 40\%$) e hiperbilirrubinemia ($\approx 10\%$). En aproximadamente 35% de los casos se detecta piuria estéril intermitente en el examen general de orina.

TRATAMIENTO

Gammaglobulina intravenosa

La eficacia de la gammaglobulina intravenosa (IGIV) en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki fue reportada en 1983 por investigadores japoneses.[88] Posteriormente, diversos estudios confirmaron que la administración de IGIV más ácido acetilsalicílico (AAS) en la fase aguda de la enfermedad provoca una rápida defervescencia de la fiebre, mejoría de los parámetros de inflamación sistémica y disminución de la frecuencia de aneurismas coronarios de 20 a 3-5%.[89-91] Actualmente el tratamiento estándar consiste en la administración de una dosis única de IGIV, 2 g/kg en infusión durante 10 a 12 horas dentro de los primeros diez días de evolución. El tratamiento de la enfermedad de Kawasaki con IGIV antes del quinto día no sólo no parece tener una mayor eficacia en la disminución de la frecuencia de aneurismas coronarios que cuando se aplica entre el quinto y el noveno días del padecimiento, sino que estos pacientes generalmente requieren una segunda dosis por persistencia de la fiebre o recurrencia de la misma.[92,93] En los pacientes en los que el inicio del tratamiento se demoró más allá del décimo día de la enfermedad está indicado el tratamiento con IGIV si persisten con fiebre o hay evidencia de aneurismas con datos de inflamación sistémica, como elevación de la VSG y la PCR.[94]

El mecanismo de acción de la IGIV aún es desconocido, aunque se han propuesto diversos mecanismos, como la neutralización de superantígenos bacterianos, el entrecruzamiento de los receptores de baja afinidad para la fracción Fc de la IgG (FcγII y FcγIII) en los macrófagos, la inducción selectiva del antagonista del receptor de IL-1 e IL-8, el bloqueo de la interacción de las células endoteliales y las células naturales asesinas, así como el bloqueo de la proliferación de células endoteliales y síntesis de moléculas de adhesión, quimiocinas y citocinas.[95-98]

La administración de vacunas del sarampión, varicela, rubéola y paperas debe posponerse 11 meses después de haber recibido IGIV, ya que ésta puede impedir una respuesta inmunitaria adecuada.

Ácido acetilsalicílico

El AAS se ha utilizado por varios años en la enfermedad de Kawasaki con el propósito de disminuir la inflamación e inhibir la agregación plaquetaria. Durante la fase aguda de la enfermedad, además de IGIV se utilizan dosis elevadas de AAS (80 a 100 mg/kg/día dividida en cuatro dosis) buscando un efecto antiinflamatorio. Esta dosis se mantiene por 48 a 72 horas después de que la fiebre ha cedido, aunque algunos autores recomiendan continuarla hasta el día 14. Desafortunadamente, los salicilatos no parecen tener ningún efecto en el desarrollo de los aneurismas coronarios.[99,100] En un estudio retrospectivo reciente en 162 pacientes con enfermedad de Kawasaki tratados sólo con IGIV (2 g/kg) durante la fase aguda, se observó que el tratamiento sin AAS no parece afectar la duración de la fiebre y la incidencia de aneurismas coronarios.[101] Sin embargo, los pacientes con enfermedad de Kawasaki deben recibir AAS a dosis antiinflamatorias durante la fase aguda, hasta no contar con estudios clínicos controlados y aleatorizados.

Posterior al tratamiento con dosis altas de AAS durante la fase aguda, se continúa con una dosis menor buscando un efecto antiplaquetario y antitrombótico (3 a 5 mg/kg/día en una sola toma) y se mantiene por un mínimo de seis a ocho semanas después del inicio del padecimiento. Si el paciente desarrolla anomalías coronarias se mantiene esta dosis por tiempo indefinido.

Si el paciente está recibiendo AAS, los padres deben ser instruidos para que acudan a su médico en caso de que el niño desarrolle síntomas o tenga contacto con pacientes con varicela o influenza, por el riesgo de desarrollar síndrome de Reye.

Aunque existen reportes de síndrome de Reye en pacientes con Kawasaki que tomaron dosis altas de AAS,[102] se desconoce si las dosis bajas con efecto antiplaquetario incrementan el riesgo de este síndrome. Por tal motivo, se recomienda aplicar en forma anual la vacuna para la influenza en los pacientes que reciben tratamiento crónico con AAS, para reducir el riesgo de síndrome de Reye.

Asimismo, en los casos que reciben la vacuna de varicela se recomienda suspender los salicilatos durante seis semanas después de la aplicación de la vacuna y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sustituirlos por otro agente antiplaquetario durante este periodo.

Esteroides

Hasta el momento no se ha establecido la utilidad de los esteroides en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en la fase aguda. Inicialmente se sugirió que los esteroides incrementaban la incidencia de aneurismas coronarios, aunque estudios posteriores no confirmaron este efecto.[103,104] Los resultados de un estudio retrospectivo mostraron que los pacientes tratados con IGIV, AAS y prednisolona tienen una duración menor de la fiebre y una menor prevalencia de aneurismas coronarios que los tratados sólo con IGIV y AAS.[104] Recientemente, en un pequeño estudio clínico controlado con distribución aleatoria se observó que la adición de metilprednisolona intravenosa al tratamiento convencional con IGIV (2 g/kg) y AAS disminuyó el tiempo de la fiebre y el tiempo de hospitalización de los pacientes y aceleró la recuperación de los parámetros de laboratorio de respuesta inflamatoria.[104] Sin embargo, no se observaron diferencias en la incidencia de aneurismas coronarios entre el grupo en el que se agregó metilprednisolona y el que sólo recibió el tratamiento con IGIV y AAS.[105] Resultados similares al estudio previo se observaron cuando se agregó dexametasona intravenosa al tratamiento con IGIV.[106] Por otro lado, los niños que reciben esteroides además de IGIV presentan niveles menores de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10, que los pacientes que reciben sólo IGIV.[107] No obstante, se requieren ensayos clínicos controlados de distribución aleatoria con un mayor número de pacientes antes de recomendarse los esteroides en el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki.

Manejo en caso de falla al tratamiento con IGIV

No todos los pacientes con enfermedad de Kawasaki responden al tratamiento inicial con IGIV y AAS. Se define como falla al tratamiento en aquellos pacientes en los que persisten o reaparecen la fiebre y otros signos inflamatorios 24 a 72 horas o más después del tratamiento con IGIV. Aproximadamente 10 a 15% de los niños no responden al tratamiento convencional con IGIV y AAS.[108] Como se mencionó anteriormente, en estos casos se recomienda una segunda dosis de 2 g/kg de IGIV y en algunos casos puede ser apropiado una tercera dosis de IGIV, aunque se han descrito complicaciones después de recibir grandes dosis de gammaglobulina.[87]

En los pacientes que no responden a la primera o segunda infusión de IGIV se han obtenido resultados favorables con esteroides.[109,110] El tratamiento más comúnmente utilizado consiste en la administración de pulsos intravenosos de metilprednisolona, 30 mg/kg/día por uno a tres días.

En algunas pequeñas series de casos se han utilizado con éxito plasmaféresis, ciclofosfamida más prednisona y recientemente terapia con anticuerpos monoclonales contra el TNFα (infliximab).[105,111,112]

Tratamiento de las complicaciones cardiovasculares

El tratamiento de las complicaciones cardiovasculares depende del grado de afección de las arterias coronarias. El objetivo principal del tratamiento está enfocado a prevenir la trombosis coronaria. Los pacientes con aneurismas coronarios pequeños o medianos son tratados con dosis bajas de AAS (3 a 5 mg/kg/día). Otros agentes antiplaquetarios como el clopidogrel o la ticlopidina se pueden utilizar solos o en combinación con AAS. Los pacientes que desarrollan aneurismas gigantes con o sin estenosis coronaria son los más propensos a desarrollar trombosis. La efectividad de la heparina de bajo peso molecular, la warfarina y los anticuerpos monoclonales contra el receptor plaquetario IIB/IIIA en el tratamiento de los aneurismas gigantes aún está por definirse.[113] El esquema terapéutico más comúnmente utilizado en la prevención de trombosis en pacientes con aneurismas coronarios gigantes consiste en administrar dosis bajas de AAS con warfarina, manteniendo un INR (*International Normalized Ratio*) entre 2.0 y 2.5.

La decisión de tratamiento quirúrgico en los pacientes que presentan isquemia reversible durante la prueba de estrés, que tienen tejido miocárdico viable y no tienen afección coronaria distal al sitio en que se pretende colocar el puente coronario debe ser tomada por un panel de expertos.[114,115] La angioplastia coronaria transluminal percutánea con aterectomía rotacional o con la colocación de un *stent* ha dado resultados satisfactorios en los pacientes con enfermedad de Kawasaki con estenosis coronaria severa, con síntomas isquémicos o isquemia reversible en las pruebas de estrés.[116,117]

El manejo a largo plazo de los pacientes con enfermedad de Kawasaki depende del grado de afección de las arterias coronarias. Con base en la experiencia clínica

Cuadro 19-5. Estratificación del riesgo y seguimiento a largo plazo del paciente con enfermedad de Kawasaki

Nivel de riesgo	Tratamiento farmacológico	Actividad física	Seguimiento y pruebas diagnósticas	Estudios invasivos
Nivel I. Sin alteraciones en arterias coronarias en ninguna etapa de la enfermedad	Ninguno después de las primeras seis a ocho semanas	Sin restricciones después de las primeras seis a ocho semanas	Evaluación y orientación de los factores de riesgo cardiovascular cada cinco años	No recomendados
Nivel II. Ectasia coronaria transitoria que desaparece dentro de las primeras seis a ocho semanas	Ninguno después de las primeras seis a ocho semanas	Sin restricciones después de las primeras seis a ocho semanas	Evaluación y orientación de los factores de riesgo cardiovascular cada tres a cinco años	No recomendados
Nivel III. Aneurisma coronario solitario pequeño a mediano	3 a 5 mg/kg/día de AAS hasta que la anomalía se resuelva	Pacientes < 11 años, sin restricciones después de las primeras seis a ocho semanas. Pacientes entre 11 y 20 años, la actividad física debe ser guiada a través de pruebas de estrés con perfusión miocárdica bianuales. Se deben evitar las actividades deportivas de contacto o alto impacto en los pacientes que toman antiagregantes plaquetarios	Evaluación cardiológica anual con ecocardiograma, ECG. Pruebas de estrés con imágenes de perfusión miocárdica con radioisótopos cada dos años en pacientes > 10 años	Angiografía coronaria si las pruebas no invasivas sugieren isquemia miocárdica
Nivel IV. Uno o más aneurismas coronarios gigantes o múltiples aneurismas sin obstrucción	3 a 5 mg/kg/día de AAS combinado con warfarina (INR 2.0 a 2.5) o heparina de bajo peso molecular (antifactor Xa 0.5 a 1.0 U/mL) en aneurismas gigantes	Evitar actividades deportivas de contacto o alto impacto. Otras actividades deben ser guiadas a través de pruebas de estrés con imágenes de perfusión miocárdica con radioisótopos	Evaluación cardiológica cada seis meses con ecocardiograma, ECG. Pruebas de estrés con imágenes de perfusión miocárdica con radioisótopos cada año.	Angiografía coronaria a los 6 a 12 meses o antes si existe indicación clínica. Repetir la angiografía si las pruebas no invasivas, datos clínicos o de laboratorio sugieren isquemia miocárdica. La cateterización selectiva puede realizarse en algunas circunstancias
Nivel V. Obstrucción de arteria coronaria	3 a 5 mg/kg/día de AAS en forma continua; warfarina o heparina de bajo peso molecular si persisten los aneurismas gigantes. El uso de betabloqueadores debe considerarse para reducir el consumo de oxígeno	Evitar actividades deportivas de contacto o alto impacto. Otras actividades deben ser guiadas a través de pruebas de estrés con imágenes de perfusión miocárdica con radioisótopos	Evaluación cardiológica cada seis meses con ecocardiograma, ECG. Pruebas de estrés con imágenes de perfusión miocárdica con radioisótopos cada año	Se recomienda la angiografía coronaria

Tomado de Newburger JW *et al. Circulation* 2004;110:2747-2771.

que se tiene en esta enfermedad, la *American Heart Association* ha estratificado a los pacientes por grupos según el riesgo relativo de isquemia miocárdica, permitiendo así un manejo individualizado con respecto al tratamiento para disminuir el riesgo de trombosis, la actividad física, la frecuencia de visitas médicas y pruebas diagnósticas no invasivas como ecocardiograma, ECG y pruebas de estrés con estudios de perfusión miocárdica con radioisótopos, así como las indicaciones de cateterismo cardiaco y angiografía coronaria (cuadro 19-5).[118]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

Los pacientes con enfermedad de Kawasaki en los que la ecocardiografía no documentó aneurismas coronarios durante la fase aguda y subaguda de la enfermedad evolucionan sin signos o síntomas cardiacos en por lo menos los primeros 10 años de seguimiento.[116] Sin embargo, en estos casos se ha detectado fibrosis en biopsias endomiocárdicas hasta 11 años después de la enfermedad,[119] alteraciones en la capacidad de vasodilatación de las arterias coronarias y periféricas,[120,121] disminución del flujo de reserva miocárdica, aumento de la resistencia coronaria total,[122] alteraciones electrocardiográficas,[123] así como alteraciones en el metabolismo de los lípidos.[124,125] Por lo tanto, debido a que el riesgo de cardiopatía isquémica en este grupo de pacientes es incierto, se sugiere un seguimiento periódico y un asesoramiento con respecto a los factores de riesgo cardiovascular.

Los pacientes con anormalidades coronarias son los que se encuentran en riesgo de isquemia, infarto de miocardio y muerte súbita. La principal causa de muerte en enfermedad de Kawasaki es el infarto del miocardio provocado por trombosis de los aneurismas o estenosis coronarias.[78] La muerte puede ocurrir durante el padecimiento agudo, aunque el mayor riesgo se observa en el primer año después de la enfermedad. Sin embargo, las secuelas cardiacas se pueden manifestar en la edad adulta y cada vez aumenta el número de reportes de infarto agudo de miocardio en adultos jóvenes en quienes la enfermedad pasó desapercibida.[126]

Los casos fatales de la enfermedad de Kawasaki varían de 0.08% en Japón a 3.7% en el Reino Unido. Estas diferencias en la mortalidad se han atribuido a los avances en el tratamiento y a un mejor reconocimiento de la enfermedad en el Japón.[127]

Aunque existen importantes avances en el tratamiento y en el conocimiento de la evolución natural de la enfermedad de Kawasaki, es necesario continuar investigando acerca de la etiología de esta entidad para desarrollar una prueba diagnóstica definitiva que permita identificar y tratar en forma oportuna a los niños con la forma clásica o incompleta de la enfermedad y así evitar las grandes secuelas cardiovasculares.

REFERENCIAS

1. **Burns JC, Kushner HI, Bastian JF *et al.:*** Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics* 2000;106:e27. http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e27.
2. Kawasaki T: Pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes: my clinical observation of 50 cases. *Jpn J Allergol* 1967;16:178-222 (in Japanese). English translation by Shike H, Shimizu C, Burns JC: *Pediatr Inf Dis J* 2002;21:993-1096.
3. **Shibuya N, Shibuya K, Kato H, Yanagisawa M:** Kawasaki disease before Kawasaki at Tokio University Hospital. *Pediatrics* 2002;110:e17. http://www.pediatrics.org./cgi/content/full/110/2/e17.
4. **Yamamoto T, Oya T, Watanabe A:** Clinical features of Kawasaki disease. *Jpn J Pediatr* 1968;21:291-297.
5. **Kosaki F, Kawasaki T, Okawa S *et al.:*** Clinicopathological conference on 10 fatal cases with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *Jpn J Pediatr* 1971;24:2545-2559.
6. **Landing BH, Larson EJ:** Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics* 1976;59:651-662.
7. **Melish ME, Hicks RM, Larson EJ:** Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States. *Am J Dis Child* 1976; 130:599-607.
8. **Kushner HI, Bastian JF, Turner CL, Burns JC:** Rethinking the boundaries of Kawasaki disease. *Perspect Biol Med* 2003;46:216-233.
9. **Royle JA, Williams K, Elliott E *et al.:*** Kawasaki disease in Australia, 1993-95. *Arch Dis Child* 1998;78:33-39.
10. **Levin M, Tizzard EJ, Dillon MJ:** Kawasaki disease: recent advances. *Arch Dis Child* 1991;66:369-374.
11. **Burns JC, Wiggins JW, Toews WH *et al.:*** The clinical spectrum of Kawasaki syndrome in infants less than six months of age. *J Pediatr* 1986;109:759-763.
12. **Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST:** Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995;126: 524-529.
13. **Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST:** Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137: 250-252.
14. **Newburger JW, Taubert KA, Shulman ST *et al.:*** Summary and abstracts of the Seventh International Kawasaki Disease Symposium. *Pediatr Res* 2003;53:153-187.
15. **Maconochie IK:** Kawasaki disease. *Arch Dis Chile Educ Pract Ed* 2004;89:ep3-ep8.
16. **Harnden A, Alves B, Sheikh A:** Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ* 2002;324:1424-1425.
17. **Maureen L, Holman RC, Mulligan A *et al.:*** Kawasaki syndrome hospitalizations in Ireland 1996 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2003;2:959-962.
18. **Bell DM, Morens DN *et al.:*** Kawasaki syndrome in the United Status. *Am J Dis Child* 1983;137:211-214.
19. **Chang RKR:** Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. *Pediatrics* 2002: 109. htpp://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e87.

20. **Bronstein DE, Dile AN, Austin JP, Williams CM, Palinkas LA *et al.:*** Relationship of climate, ethnicity, and socioeconomic status to Kawasaki disease in San Diego County, 1994-1998. *Ped Infect Dis J* 2000;19:1087-1091.
21. **Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H:** Results of 12 nationwide epidemiological incident surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:779-783.
22. **Burns JC, Cayan CR, Tong G *et al.:*** Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology* 2005; 16:220-225.
23. **Vizcaíno A, Arévalo A, Rodríguez AM, Sadowinski S:** Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:398-408.
24. **González GM, Urbán VH, Santamaría DH, Gorbea RMC:** Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:409-416.
25. **Okano M, Hase N, Sakiyama Y, Matsumoto S:** Long-term observation in patients with Kawasaki syndrome and their relationship to Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis* 1990;9:139-141.
26. **Kato H, Fujimoto Y, Inoue D:** Variant strain of *P. acnes:* a clue to the etiology of Kawasaki syndrome. *Lancet* 1983;2: 1383.
27. **Leen C, Ling S:** *Mycoplasma* infection and Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1996;75:226-227.
28. **Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Murria DL, Kotzin BL *et al.:*** Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993;342: 1385-1388.
29. **Curtis N, Zheng R, Lamb JR *et al.:*** Evidence for superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1995;72:308-311.
30. **Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Melish ME, Glode MP *et al.:*** Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4066-4070.
31. **Yamashiro Y, Nagata S, Oguchi S, Shimizu T:** Selective increase of V beta 2^+ T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1996;39:264-266.
32. **Leung DY, Giorno RC, Kazemi LV, Flynn PA, Busse JB:** Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1995;155:5018-5021.
33. **Brogan PA, Shah V, Klein N, Dillon MJ:** Vbeta-restricted T cell adherence to endotelial cells: a mechanism for superantigen-dependent vascular injury. *Arthritis Rheum* 2004; 50:589-597.
34. **Leung DY, Meissner HC, Shulman ST *et al.:*** Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:742-746.
35. **Gupta-Malhotra M, Viteri-Jackson A, Tomas W, Zabriskie JB:** Antibodies to highly conserved peptide sequence of staphylococcal and streptococcal superantigens in Kawasaki disease. *Exp Mol Pathol* 2004;76:117-121.
36. **Rowley AH, Eckerley CA, Jack HM, Shulman ST, Baker SC:** IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1997;159:5946-5955.
37. **Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA,Baker SC:** Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-1343.
38. **Rowley AH, Shulman ST, Mask CA *et al.:*** IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2000;182:1183-1191.
39. **Patriarca PA, Rogers MF, Morens DM *et al.:*** Kawasaki syndrome association with the application of rug shampoo. *Lancet* 1982;2:578-580.
40. **Davis RI, Waller PL, Mueller BA, Dykewicz CA, Schoenberger LB:** Kawasaki syndrome in Washington State: race-specific incidence rates and residential proximity to water. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:66-69.
41. **Rausch AM, Kaplan SI, Nihill MR, Pappas PG *et al.:*** Kawasaki syndrome clusters in Harris country, Texas, and eastern North Carolina: a high endemic rate and new environmental risk factor. *Am J Dis Child* 1988;142:441-444.
42. **Treadwell T, Maddox R, Holman RC *et al.:*** Investigation of Kawasaki syndrome risk factors in Colorado. *Ped Infect Dis J* 2002;21:976-977.
43. **Yanagawa H, Yashiro M, Oki I, Nakamura Y, Zhang T:** Thirty-year observation of the incidence rate of Kawasaki disease in Japan. *Pediatr Res* 2002;53:4A.
44. **Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H:** Incident rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 2001;90:40-44.
45. **Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K *et al.:*** Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989;84:666-669.
46. **Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H:** Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr* 2003;92: 694-697.
47. **Quasney MW, Bronstein DE, Cantor RM *et al.:*** Increased frequency of alleles associated with elevated tumor necrosis factor-alpha levels in children with Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2001;49:686-690.
48. **Nishimura S, Zaitsu M, Hara M *et al.:*** A polymorphism in the promoter of the CD14 gene (CD14/-159) is associated with the development of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003;143:357-362.
49. **Kariyazono H, Ohno T, Khajoee V *et al.:*** Association of vascular endotelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor gene polymorphism with coronary artery lesions of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2004;56:953-959.
50. **Biezeveld MH, Kuipers IM, Geissler J *et al.:*** Association of mannose-binding lectin genotype with cardiovascular abnormalities in Kawasaki disease. *Lancet* 2003;361:1268-1270.
51. **Yasukawa K, Terai M, Shulman ST *et al.:*** Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-lyke tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2002;105:766-769.
52. **Asano T, Ogawa S:** Expression of monocyte chemo attractant protein-1 in Kawasaki disease: the anti-inflammatory effect of gamma globulin therapy. *Scand J Immunol* 2000;51: 98-103.
53. **Eberhard BA, Andersson U, Laxer RM, Rose V, Silverman ED:** Evaluation of the cytokine response in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:199-203.
54. **Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Okumura K, Yabuta K:** Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 1994;124: 721-725.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

55. **Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang B:** Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121:924-926.
56. **Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K:** Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;56:29-36.
57. **Brown TJ, Crawford SE, Cornwal MI, García F, Shulman ST *et al.:*** CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurisms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001;184:940-943.
58. **Shulman ST, Rowley AH:** Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:285-291.
59. **Naoe S, Takahashi K, Masuda H, Tanaka N:** Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1991;41:785-797.
60. **Jeannette JC, Sciarrota J, Takahashi K, Naoe S:** Predominance of monocytes and macrophages in the inflammatory infiltrates of acute Kawasaki disease arteritis. *Pediatr Res* 2002;53:94A (Abstr).
61. **Gavin PJ, Crawford SE, Shulman ST, García FL, Rowley AH:** Systemic arterial expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in acute Kawasaki disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:576-581.
62. **Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K *et al.:*** Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease: immunohistochemical study. *Circulation* 2000;101:2935-2941.
63. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease: Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1990;144:1218-1219.
64. **Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST:** Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr* 1991;119:279-282.
65. **Rowley AH, Shulman ST:** Kawasaki syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:405-414.
66. **Kato H, Sugimura T, Akagi T *et al.:*** Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10 to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-1385.
67. **Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N *et al.:*** Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1 100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7:3-9.
68. **Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R:** Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurisms. *J Pediatr* 1986; 108:388-392.
69. **Ichida F, Fatica NS, Engle MA *et al.:*** Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: risk factors and role of aspirin. *Pediatrics* 1987;80:828-835.
70. **Daniels SR, Specker B, Capannari TE, Schwartz DC, Burke MJ *et al.:*** Correlates of coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1987;141:205-207.
71. **Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW:** A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-1120.
72. **Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M *et al.:*** Guidelines for long-term management patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:916-922.
73. Research Committee on Kawasaki Disease: *Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease.* Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1984.
74. **De Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP *et al.:*** Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133:254-258.
75. **Nakano H, Ueda K, Saito A, Nojima K:** Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1985;56:846-851.
76. **Takahashi M, Mason W, Lewis AB:** Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987;75:387-394.
77. **Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y:** Size of coronary aneurysms as determinant factor of the prognosis in Kawasaki disease: clinicopathologic study of coronary aneurysms. *Prog Clin Biol Res* 1987;250:519-520.
78. **Kato H, Ichinose E, Kawasaki T:** Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analysis in 195 cases. *J Pediatr* 1986;108:923-927.
79. **Chang JS, Lin JS *et al.:*** Kawasaki disease complicated by peripheral gangrene. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:139-142.
80. **Krohn C, Till H, Harraida S *et al.:*** Multiple intestinal stenoses and peripheral gangrene: a combination of two rare surgical complications in a child with Kawasaki disease. *J Pediatr Surg* 2001;36:651-653.
81. **Rowley AH, González-Crussi F, Gidding SS, Duffy E, Shulman ST:** Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr* 1987;110:409-413.
82. **Fukushige J, Takahashi N, Ueda Y, Ueda K:** Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1994;83:1057-1060.
83. **Rowley AH:** Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:563-565.
84. **Witt MT, Minich LA, Bohnsack JF, Young PC:** Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics* 1999;104: e10. www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/1/e10.5.
85. **Joffe A:** Atypical and complicated Kawasaki disease in infants: do we need criteria? *West J Med* 1995;162:322-327.
86. **Hillyer CD, Schwenn MR, Fulton DR, Meissner HC, Berkman EM:** Autoimmune hemolytic anemia in Kawasaki disease: a case report. *Transfusion* 1990;30:738-740.
87. **Comenzo RI, Malachowski ME, Meissner HC, Fulton DR, Berkman EM:** Immune hemolysis, disseminated intravascular coagulation, and serum sickness after large doses of immune globulin given intravenously for Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;120:926-928.
88. **Furusho K, Kamiya T, Nakano H *et al.:*** High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2: 1055-1058.
89. **Newburger JW, Takahashi M, Burns JC *et al.:*** Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-347.
90. **Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS *et al.:*** Single infusion of intravenous gamma globulin compared to four daily doses in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *New Engl J Med* 1991;324:1633-1639.

91. **Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF:** The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-1061.
92. **Muta H, Ishii M, Egami K:** Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-499.
93. **Fong NC, Hui YW, Li CK, Chiu MC:** Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness. *Pediatr Cardiol* 2004;25:31-34.
94. **Marasini M, Pongiglione G, Gazzolo D, Campelli A, Ribaldone D *et al.:*** Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *Am J Cardiol* 1991;68:796-797.
95. **Samuelsson A, Towers TI, Ravetch JV:** Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory FC receptor. *Science* 2001;291:484-486.
96. **Finberg RW, Newburger JW, Mikati MA, Heller A, Burns JC:** High dose intravenous gamma globulin treatment enhances natural killer cell activity in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;120:376-380.
97. **Ruiz de Souza V, Carreno MP, Kaver SV *et al.:*** Selective induction of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-8 in human monocytes by normal polyspecific IgG. *Eur J Immunol* 1995;25:1267-1273.
98. **Xu C, Pirier B, van Huyen JP *et al.:*** Modulation of endothelial cell function by normal polyspecific human intravenous immunoglobulins. *Am J Pathol* 1998;153:1257- 1266.
99. **Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF:** The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-1061
100. **Terrain M, Shulman ST:** Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-893.
101. **Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL *et al.:*** Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics* 2004;114:e689-e693.
102. **Takahashi M, Mason W, Thomas DSF:** Reye syndrome following Kawasaki syndrome confirmed by liver histopathology. In: Kato H (ed.): *Kawasaki disease.* Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium, Fukuoka, Japan. New York, Elsevier Science, 1995:436-444.
103. **Kato H, Koike S, Yokoyama T:** Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; 63:175-179.
104. **Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A:** Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999;135:465-469.
105. **Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW:** Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142:611-616.
106. **Jibiki T, Terai M, Kurosaki T *et al.:*** Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:229-233.
107. **Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T *et al.:*** Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003;143:363-367.
108. **Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP:** Multicenter KD Study Group. Intravenous gamma globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-1148.
109. **Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP:** Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-149.
110. **Dale RC, Saleem MA, Daw S, Dillon MJ:** Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. *J Pediatr* 2000;137:723-726.
111. **Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD:** Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105:E78.
112. **Lawrence SM, Burns JC, Bastian JB *et al.:*** Infliximab therapy for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2003;53: 1929A.
113. **Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL:** Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics* 2002;109:E4.
114. Guidelines for treatment and management of cardiovascular in Kawasaki disease. Subcommittee of Cardiovascular Sequelae, Subcommittee of Surgical Treatment, Kawasaki Disease Research Committee. *Heart Vessels* 1987;3:50-54.
115. **Kitamura S, Kameda Y, Seki T *et al.:*** Long-term outcome of myocardial revascularization in patients with Kawasaki coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:663-674.
116. **Ishii M, Ueno T, Ikeda H *et al.:*** Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesions alter Kawasaki disease: quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study. *Circulation* 2002;105:3004-3010.
117. **Ishii M, Ueno T, Akagi T *et al.:*** Guidelines for catheter intervention in coronary artery lesion in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2001;43:558-562.
118. **Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA *et al.:*** Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110:2747-2771.
119. **Yutani C, Go S, Kamiya T *et al.:*** Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105:470-473.
120. **Paridon SM, Galioto FM, Vincent JA, Thomasiana TI, Sullivan NM *et al.:*** Exercise capacity and incidence of myocardial perfusion defects after Kawasaki disease in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1420-1424.
121. **Mitani Y, Okuda Y, Shimpo H *et al.:*** Impaired endothelial cell function in epicardial coronary arteries alter Kawasaki disease. *Circulation* 1997;96:454-461.
122. **Muzik O, Parison SM, Singh TP, Morrow WR, Dayanikli F *et al.:*** Quantification of myocardial blood flow and flow reserve in children with a history of Kawasaki disease and normal coronary arteries using positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:757-762.
123. **Hirata S, Nakamura Y, Matsumoto K, Yanagawa H:** Long-term consequences of Kawasaki disease among first-year junior high school students. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:77-80.
124. **Newburger JW, Burns JC *et al.:*** Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation* 1991;84: 625-631.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

125. **Cheung YF, Yung TC, Tam SC, Ho MH, Chau AK:** Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:120-124.
126. **Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M *et al.*:** Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:253-257.
127. **Brogan P, Bose A, Burgner D *et al.*:** Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286-290.

Capítulo 20

Vasculitis primaria del sistema nervioso central

Fedra Irazoque Palazuelos, Lilia Andrade Ortega

INTRODUCCIÓN

Los procesos inflamatorios vasculares que afectan al sistema nervioso central (SNC) pueden clasificarse como primarios o secundarios. La vasculitis que afecta sólo al SNC sin asociarse a otros padecimientos sistémicos se ha denominado de diversas maneras: vasculitis primaria del SNC, angeítis aislada del SNC y angeítis granulomatosa. La mayoría de los autores[1,2] prefieren el primer término, ya que refleja el sitio anatómico de afección clínica principal. El término angeítis aislada no siempre es exacto, en vista de que en algunos reportes de casos publicados se ha corroborado que puede existir afección fuera del SNC;[3] asimismo, la denominación de granulomatosa tampoco es exacta, porque en alrededor de 20% de los casos no se han podido demostrar granulomas en los estudios histológicos; sin embargo, predomina un infiltrado linfocitario.[4,5]

ANTECEDENTES Y PREVALENCIA

La vasculitis del SNC se definió por primera vez como una entidad patológica en 1922; posteriormente, en 1952, Newman y Wolf la denominaron angeítis granulomatosa.[6] Los reportes de este padecimiento se han incrementado en forma progresiva conforme se conoce más del mismo y gracias a las nuevas técnicas diagnósticas no invasivas disponibles en la actualidad. En 1990 sólo existían en la literatura alrededor de 100 casos, duplicándose esta cifra en la actualidad.[5,7,8] Cabe mencionar que existen algunos reportes de casos en nuestro país.[9-11]

En general, podemos afirmar que la vasculitis primaria del SNC es un trastorno poco frecuente, correspondiendo a alrededor de 1.2% de todas las vasculitis,[4] aunque es muy probable que se subdiagnostique por varios motivos. Primero, los signos y síntomas que causa generalmente son inespecíficos; segundo, la aparición de métodos no invasivos útiles para el diagnóstico es relativamente reciente, y éstos no se encuentran en todos los centros hospitalarios; tercero, con frecuencia sus manifestaciones se confunden con las de muchos otros padecimientos neurológicos (ver *Diagnóstico diferencial* en la página 247).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la vasculitis primaria del SNC son tan diversas como inespecíficas, porque este padecimiento puede afectar cualquier región del SNC. El inicio del cuadro clínico casi siempre es insidioso y progresivo, en ocasiones con periodos de remisión, aunque se han descrito algunos casos agudos con alteraciones que van desde leves y transitorias hasta fatales. Es importante destacar que es poco común que ocurran síntomas generales asociados, como fiebre, pérdida de peso, artralgias o mialgias, que son muy característicos de otras vasculitis sistémicas, aunque en una serie se describió fiebre y pérdida de peso en 19 y 12% de los casos, respectivamente.[5]

El padecimiento es más común en personas entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, con un rango de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

edad en los casos publicados muy amplio (3 a 96 años), y la relación hombre:mujer es de alrededor de 4:3.[4,7]

Los síntomas y signos más comunes son cefalea, trastornos de la conciencia y cognitivos, demencia, signos meníngeos, encefalopatía, síndromes psiquiátricos, trastornos del movimiento (p. ej., corea), trastornos del equilibrio (p. ej., ataxia), parálisis de nervios craneales, crisis convulsivas y lesiones focales de tipo cerebrovascular.[12]

El síntoma más común en todas las series es la cefalea, desde leve y crónica hasta severa y aguda, que puede ser constante y progresiva o remitir en forma espontánea por tiempo prolongado. Es menos frecuente la afección de la médula espinal y un cuadro tanto clínico como radiológico compatible con tumor cerebral o hemorragia subaracnoidea o intracerebral como evento inicial.[13]

Neurológicamente no existe un cuadro clínico que pueda considerarse como específico en vasculitis primaria del SNC, y es probable que las manifestaciones dependan tanto del tamaño de los vasos afectados como del territorio y de lo difuso de la afección; sin embargo, la presencia de un trastorno progresivo y crónico con deficiencias focales y no focales obliga a pensar en este diagnóstico.[14]

En un estudio, la mayoría de los pacientes (57%) tuvieron trastornos neurológicos tanto focales como difusos, 32% sólo focales y 11% sólo difusos.[5]

Aunque, por definición, la vasculitis primaria del SNC no cursa con inflamación focal fuera de este sistema, excepto quizás fatiga y elevación en la velocidad de sedimentación globular, Rosenbaum y otros autores han descrito algunos pacientes con vasculitis primaria del SNC y manifestaciones extracraneales, como uveítis, sugiriendo que la vasculitis "aislada" del SNC puede tener algunas manifestaciones clínicas fuera del SNC y de la médula espinal.[3,15]

La gran diversidad presentada en los reportes, tanto de los síntomas como de la evolución, varía según los criterios de diagnóstico e inclusión de las diferentes series. Por ejemplo, Vollmer y col.[16] incluyeron en su serie sólo casos confirmados histológicamente; sus pacientes cursaron con un padecimiento crónico e insidioso en el que predominó la encefalopatía difusa y aparecieron deficiencias focales con el tiempo, prácticamente siempre, con la existencia previa de deterioro cortical.

En ninguno de estos pacientes el evento inicial fue de tipo cerebrovascular. Por el contrario, Calabrese y otros autores[17,18] han reportado casos definidos sólo por angiografía, y sus pacientes parecieran constituir un subgrupo con evolución más benigna, que iniciaron casi siempre con un evento focal, con curso monofásico y un líquido cefalorraquídeo (LCR) relativamente benigno (ver abajo).

Algunos autores sugieren que pueden distinguirse distintas categorías clínicas en los pacientes con vasculitis primaria del SNC:

1. Vasculitis primaria del SNC, caracterizada por un cuadro clínico insidioso y progresivo de seis meses o más de duración, que puede confundirse con una meningitis crónica, con angiografía normal y en donde el diagnóstico se realiza por biopsia.
2. Vasculitis tipo esclerosis múltiple atípica, con evolución de recaídas y remisiones.
3. Hemorragia del SNC intracraneal, subaracnoidea o espinal.
4. Lesiones que semejan masa intracraneal, en donde la biopsia cerebral muestra que la lesión corresponde a vasculitis.
5. Afección de la médula espinal.[1,19]

Existe además un síndrome caracterizado por vasculitis aislada en el sistema nervioso periférico, al parecer primario, en el que no existe afección evidente del SNC.[20]

Angiopatía benigna del sistema nervioso central

En realidad, es posible que la vasculitis primaria del SNC abarque un grupo de padecimientos un tanto diferentes, más que una sola enfermedad, en los que ni la presentación clínica ni la evolución o la histología son uniformes, y esta heterogeneidad puede explicar la diferencia en el pronóstico y respuesta al tratamiento.[19,21]

Durante mucho tiempo se consideró que la vasculitis del SNC era un trastorno con muy mal pronóstico. Sin embargo, recientemente se ha descrito un subgrupo de pacientes con evolución aparentemente benigna,[3,5,18] y Calabrese ha propuesto el término de angiopatía benigna del SNC[17,19] para definir a este subgrupo de pacientes que se diagnostican por angiografía, ya que en la mayoría de los casos no se cuenta con el diagnóstico patológico de certeza. Los pacientes con angiopatía benigna del SNC suelen ser principalmente mujeres jóvenes que inician con cefalea y un evento neurológico focal agudo, sufriendo con mucho menos frecuencia disfunción neurológica difusa o afección de la médula espinal.

Como se ha mencionado, en general el diagnóstico se ha hecho por angiografía y el LCR es normal o casi normal. En algunos casos se ha asociado el uso intenso de nicotina, cafeína o estrógenos.[19]

La evolución es monofásica y algunos autores han sugerido que estos pacientes no requieren tratamiento

agresivo con esteroides y citotóxicos, aunque no se han realizado estudios terapéuticos controlados al respecto.

Sin embargo, no todos estos pacientes tienen evolución benigna. Woolfenden reportó cinco pacientes con vasculitis primaria del SNC definida por angiografía que no tuvieron una evolución benigna ni un curso monofásico, y propone que es más adecuada la denominación de angeítis del SNC definida por angiografía y de angeítis del SNC definida por histopatología para distinguir ambas entidades, para no denominar como "benigno" a un padecimiento que no siempre lo es.[22]

Debido a que se ha encontrado un cuadro clínico y angiográfico muy semejante en pacientes expuestos a fármacos simpaticomiméticos en el periodo posparto[23] y en asociación a feocromocitoma y migraña compleja, es importante excluir estas posibilidades antes de hacer el diagnóstico de angiopatía benigna o definida por angiografía del SNC.

Vasculitis primaria del sistema nervioso central en niños

Aunque es poco común, también en los niños ocurre vasculitis primaria del SNC. Un estudio que revisó los casos de vasculitis primaria del SNC en niños encontró que el cuadro clínico y evolución en este grupo de pacientes es muy diferente dependiendo del tipo de vasos afectados.

En los niños con afección de vasos pequeños las manifestaciones principales fueron cefalea, crisis convulsivas y deterioro neurológico focal. El LCR, la VSG e incluso la angiografía fueron normales en muchos de los casos; sin embargo, la RM demostró lesiones multifocales e hiperintensas en T2 y en la biopsia se encontró vasculitis no granulomatosa. Los niños tuvieron en general buena respuesta al tratamiento con esteroides con o sin ciclofosfamida, con una supervivencia de 80%. Por el contrario, en los niños con afección de arterias grandes y medianas la manifestación inicial fue un evento cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral transitoria o hemorragia subaracnoidea, y el LCR, la VSG y la angiografía fueron anormales. Ninguno de estos pacientes recibió inmunosupresión; todos los niños fallecieron y en la autopsia se demostró vasculitis granulomatosa.[24]

Nosotros reportamos el caso de un niño de cinco años que inició con cefalea, trastornos cognitivos y un evento cerebrovascular, con LCR y VSG normal y datos en la IRM y la angiografía característicos de vasculitis del SNC. El paciente tuvo buena respuesta al tratamiento con esteroides, sin requerir inmunosupresor adicional.[9]

FISIOPATOGENIA

Se sabe poco sobre la fisiopatogenia de la vasculitis primaria del SNC, aunque muchos datos se han extrapolado del estudio de otras vasculitis sistémicas y de los mecanismos celulares de inflamación vascular en general.

Aunque se desconoce el factor desencadenante, las evidencias indican la posibilidad de asociación con enfermedades virales sistémicas o con alteración en las defensas del huésped.[19] Se han descrito partículas que recuerdan micoplasmas o estructuras semejantes a virus en el citoplasma y núcleo de las células de músculo liso de las paredes de los vasos afectados,[25] y se ha observado asociación con herpes zoster, infección por VIH y citomegalovirus, entre otros, así como con estados de inmunodeficiencia, deficiencia selectiva de IgA, enfermedad de Hodgkin, otros trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos y uso de fármacos y drogas, aunque en la mayoría de los casos no ha podido establecerse una verdadera relación causal.[1,19]

En contra del origen viral está el hecho de que en la mayoría de los pacientes no es posible demostrar estos patógenos en el material histológico, incluso con técnicas de inmunohistoquímica. Es posible que deban emplearse en forma sistemática técnicas más sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa, en todos los pacientes con vasculitis primaria del SNC, con el objeto de aclarar este aspecto.[19]

Al parecer, las células endoteliales de los vasos pueden reclutar leucocitos por mecanismos tanto dependientes como no dependientes de antígenos, y una cascada de citocinas y otros factores inicia, perpetúa y controla las interacciones entre los leucocitos y el endotelio, desencadenando un proceso inflamatorio en la pared vascular.[26] Algunos estudios han encontrado predominio de células T, según un estudio con fenotipos $CD8^+$ y $CD68^+$ y mayor expresión de metaloproteinasas, en especial de la MMP-9. Al comparar los hallazgos entre pacientes con vasculitis primaria del SNC y otras vasculitis sistémicas no se encontraron diferencias, excepto, quizás, por mayor expresión de MMP-9 en el primer grupo.[27]

Muchas de las manifestaciones de la enfermedad clínica se explican por el tamaño y región de los vasos afectados, y se han relacionado con las características del infiltrado vascular. Sin embargo, seguramente influyen también las consecuencias locales de la inflamación, como la activación del sistema de coagulación y la alteración en el tono vasomotor, así como la activación de los sistemas noradrenérgicos centrales, el trigé-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mino vascular y el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal, que seguramente contribuyen tanto en la patogenia de la enfermedad como en su recuperación.[28]

PATOLOGÍA

La vasculitis primaria del SNC puede ser de tipo necrosante, granulomatosa o linfocítica, aunque pueden ocurrir tipos mixtos. Es común que se observe trombosis de vasos grandes y pequeños, y con frecuencia coexisten lesiones agudas con lesiones cicatriciales. Sólo rara vez se afectan los vasos extracraneales.[7]

En la vasculitis granulomatosa (80% de los casos), los granulomas están constituidos por linfocitos, células epitelioides, macrófagos, células plasmáticas y células gigantes tipo Langhans. En la vasculitis linfocítica predominan los linfocitos, con algunos leucocitos polimorfonucleares. El tejido cerebral circundante puede mostrar necrosis isquémica, infartos hemorrágicos en evolución y astrocitosis reactiva. En hasta 25% de los casos puede observarse una vasculitis necrosante tipo poliarteritis nodosa.[1,4] La vasculitis es segmentaria y los vasos afectados son principalmente arterias de mediano y pequeño calibre, tanto de las leptomeninges como de la corteza cerebral. Las venas y las vénulas se afectan con menor frecuencia. Las características histopatológicas no son específicas, y pueden ser indistinguibles de otras vasculitis sistémicas, como la arteritis de células gigantes y la vasculitis asociada a sarcoidosis e infecciones.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

En la vasculitis primaria del SNC no existen alteraciones hematológicas o serológicas diagnósticas; lo que destaca es que las pruebas suelen ser normales. La VSG puede o no estar aumentada (lo está en alrededor de 60% de los casos, según algunos reportes), pero no a niveles muy altos (alrededor de 30 a 40 mm/h).[14,29]

Líquido cefalorraquídeo

El LCR es anormal hasta en 90% de los pacientes con vasculitis primaria del SNC, caracterizándose por pleocitosis leve a moderada (aunque existen reportes de pleocitosis importante)[30] con predominio de linfocitos, aumento en las proteínas (100 a 200 mg/dL) y glucosa normal, datos que sugieren una meningitis aséptica. De cualquier modo, es obligado descartar infección por medio de tinciones y cultivos apropiados. Aunque no son datos específicos, en ocasiones existe aumento en la síntesis de IgG y bandas oligoclonales. Un LCR totalmente negativo tiene un fuerte valor predictivo negativo para vasculitis primaria del SNC, y si se combina con una IRM normal este valor predictivo negativo se incrementa mucho (ver abajo).[2] Sin embargo, por su baja especificidad, el valor predictivo positivo de un LCR anormal se ha calculado en sólo 37%.[19]

Tomografía computarizada (TC)

La TC cerebral con medio de contraste es poco sensible (65%) para detectar afección primaria del SNC, y puede ser normal en más de 50% de los pacientes.[1,31] Cuando existen, las lesiones que se observan son de tipo isquémico multifocal, y en raras ocasiones una posible masa intracraneal.[32-34]

Imagen por resonancia magnética

En la vasculitis primaria del SNC, la imagen por resonancia magnética (RM) es un estudio más sensible (50 a 90%) que la TC, pero tampoco específico. Pueden observarse lesiones en la corteza, sustancia blanca, leptomeninges, ganglios basales y tallo cerebral que sugieren infartos múltiples, con frecuencia bilaterales y supratentoriales y que refuerzan con gadolinio.[32,35] La sensibilidad de la RM es mayor entre los casos confirmados por histología comparándolos con los diagnosticados sólo por angiografía (95 a 100% *vs.* 75 a 80%).[19,29] Como ya se comentó, aunque el estudio no es específico, la combinación de una prueba de LCR y RM normales tiene un gran valor predictivo negativo, excluyendo la posibilidad de vasculitis del SNC en muchos casos y obviando la necesidad de pruebas invasivas.[19]

La RM con técnica de cuantificación de difusión permite detectar valores heterogéneos que indican la coexistencia de edema citotóxico y vasogénico, lo que muestra estadios diversos en el proceso inflamatorio y puede ser útil para distinguir la vasculitis primaria del SNC de los infartos isquémicos (figura 20-1).[36]

Se ha reportado que la realización de RM seriadas puede ayudar a evaluar la mejoría del padecimiento. En un estudio, las RM previas al tratamiento mostraron afección extensa de la sustancia blanca y supratentorial,

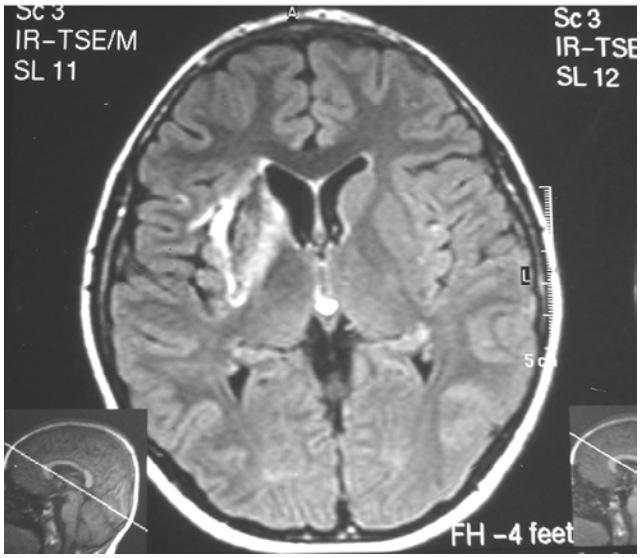


Figura 20-1. Resonancia magnética: infarto cerebral derecho en región de los ganglios basales en un paciente con vasculitis primaria del SNC.

con desarrollo de nuevas lesiones. Posterior al tratamiento inmunosupresor la RM mostró mejoría.[35]

Angiografía

Durante mucho tiempo se ha considerado a la angiografía como el estudio de imagen de elección para el diagnóstico de la vasculitis primaria del SNC. Los datos característicos consisten en estenosis segmentarias, ectasia y dilatación fusiforme de los vasos (con imagen en salchicha o rosario por la presencia de microaneurismas). Estas lesiones se observan principalmente en los vasos medianos de las leptomeninges e intracraneales. También puede observarse formación de vasos colaterales, prolongación del tiempo de circulación y desplazamiento de los vasos por un posible efecto de masa.

La técnica de sustracción digital proporciona imágenes excelentes y disminuye la dosis de medio de contraste requerido, además de permitir un tiempo más rápido de estudio; sin embargo, la resolución espacial de la técnica no digital es superior, por lo que se prefiere para visualizar vasos más pequeños. Con las nuevas tecnologías y la experiencia actual, el porcentaje de eventos adversos secundarios a este estudio ha disminuido a alrededor de 1%.[7,32]

Cuando la vasculitis primaria del SNC se diagnostica con base en la angiografía, la sensibilidad de la prueba es por definición de 100%; sin embargo, en los casos documentados por histología, la sensibilidad es muy variable, según los diferentes reportes (30 a 100%), y casi en 40% de los casos el estudio es normal.[19] Cuando la angiografía es normal y el estudio histopatológico confirma el diagnóstico de vasculitis casi siempre la afección es de vasos pequeños.[37] A pesar de su sensibilidad, la angiografía no es del todo específica, porque pueden encontrarse datos que sugieren vasculitis en otros padecimientos, como vasoespasmo, infección, embolias, tumores y aterosclerosis. Desde el punto de vista angiográfico, el espasmo cerebral reversible es indistinguible de la vasculitis.[31,32,38,39] Los cambios en las angiografías secuenciales confirman la presencia de una angiopatía dinámica y permiten tanto valorar la evolución del padecimiento como distinguir de otras vasculopatía,s como la aterosclerosis (figuras 20-2 y 20-3).[22,37]

Angiorresonancia magnética (ARM)

Aunque la ARM puede emplearse para visualizar vasos en tres dimensiones al suprimir las estructuras anatómicas circundantes, su relativa baja resolución la hace más conveniente para detectar alteraciones en vasos cerebrales grandes, como la carótida interna, la arteria basilar, el círculo de Willis y las arterias cerebrales anterior, media y posterior. Las lesiones en los vasos meníngeos medianos y pequeños pueden no detectarse; por ello, en la evaluación de la vasculitis primaria del SNC, la ARM

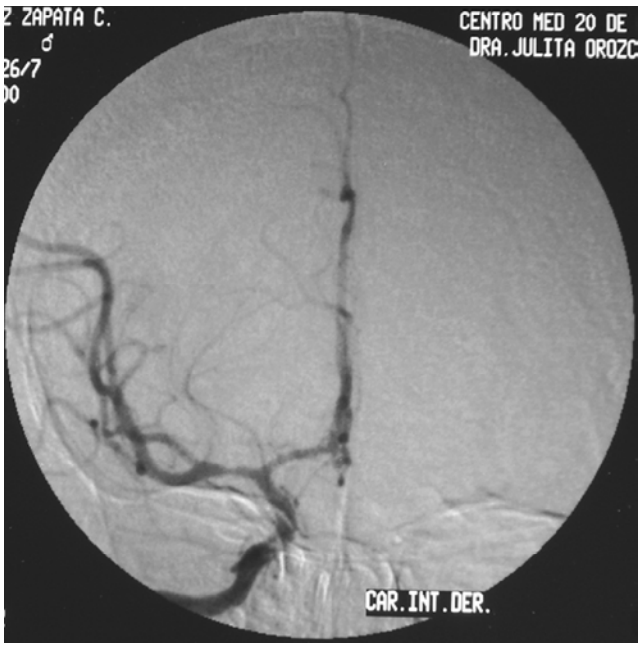


Figura 20-2. Angiografía inicial: arteria cerebral media derecha con disminución de 50% del calibre a 0.5 cm entre el nacimiento y su bifurcación. Paciente con vasculitis primaria del SNC.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

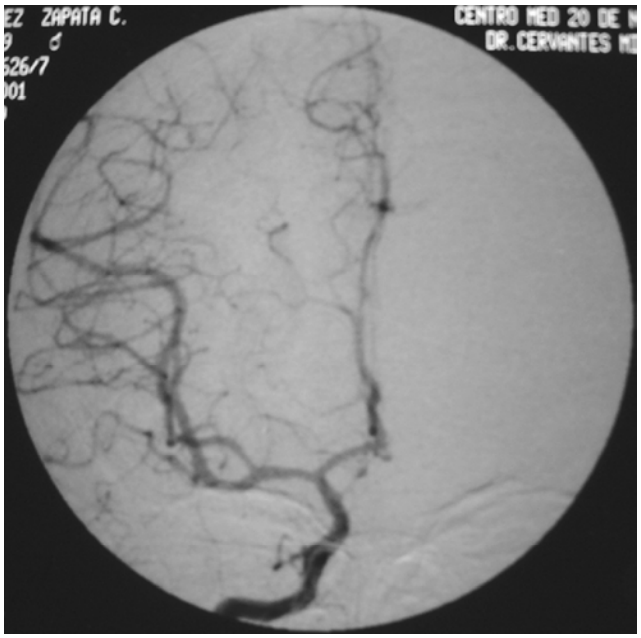


Figura 20-3. Angiografía final: mismo paciente de la figura 20-2 después de seis meses de tratamiento.

y la angiografía deben considerarse como estudios complementarios.[32] Quizás la ARM no pueda considerarse equivalente a la angiografía convencional como herramienta diagnóstica por su menor resolución espacial, pero puede ser útil al vigilar la evolución de los pacientes (ver figura 20-4).[19]

Tomografía de emisión de fotón único (SPECT)

La SPECT emplea una imagen nuclear multiplanar para investigar alteraciones en la perfusión del SNC. Según algunos estudios, hasta 81% de los pacientes con vasculitis primaria del SNC y síntomas neuropsiquiátricos pueden tener alteraciones de perfusión en los estudios de SPECT; sin embargo, estas alteraciones son del todo inespecíficas.[32]

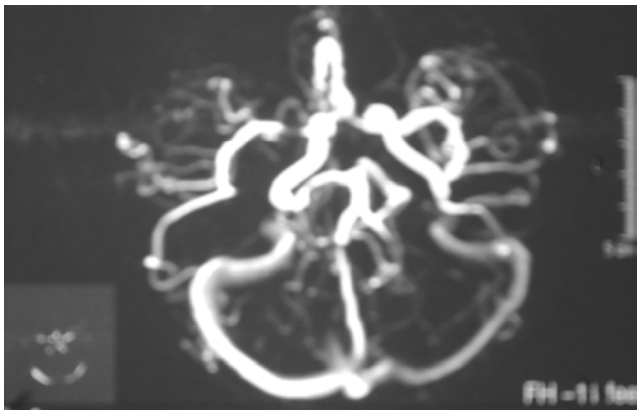


Figura 20-4. Angiorresonancia: disminución del calibre de la arteria cerebral media

Biopsia

La biopsia constituye el estándar de oro para el diagnóstico de la vasculitis primaria del SNC. Muchos autores concuerdan en que no es posible hacer un diagnóstico de certeza de vasculitis primaria del SNC sin la confirmación histológica. Sin embargo, por la distribución focal y segmentaria de la vasculitis y la dificultad técnica para realizar biopsias en el SNC, tener una sola biopsia negativa no necesariamente excluye el diagnóstico. Se ha calculado que ocurren resultados falsos negativos hasta en 25% de los casos.[4,40] Al parecer, la biopsia estereotáxica aumenta la probabilidad de tener un resultado positivo.[37] Cuando existe una lesión focal la biopsia debe dirigirse a ese sitio (por ejemplo, con estereotaxia); en caso contrario, se prefiere el polo temporal del hemisferio no dominante, tomando un área con un vaso superficial con orientación longitudinal. Siempre que sea posible debe tomarse una muestra tanto de las leptomeninges como del tejido cerebral subyacente.[19,40] Cuando se desea descartar infecciones indolentes y ciertos trastornos como sarcoidosis, se toma una muestra subtemporal, porque estos padecimientos afectan más las meninges basilares. Nuevamente, como en el caso del LCR, la muestra debe enviarse además a tinciones y cultivo para descartar infección. Aunque son raros los resultados falsos positivos, pueden encontrarse zonas de inflamación vascular en las enfermedades linfoproliferativas y en algunas infecciones del SNC.

Otros estudios

Algunos autores han explorado el uso de posibles marcadores de daño tisular en el SNC, como subunidades de proteínas de neurofilamentos y proteínas fibrilares de la glía, en pacientes con vasculitis primaria del SNC, encontrando niveles significativamente más altos en comparación con los controles; sin embargo, este método de diagnóstico y evaluación aún debe considerarse como experimental.[42] Otros estudios que se han empleado como auxiliares diagnósticos son la infusión de leucocitos marcados con indio, que demuestra un acúmulo cerebral anormal en los casos de vasculitis del SNC, la videomicroscopia oftálmica y la angiografía de la cámara anterior con fluoresceína.[1]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y manejo de la vasculitis primaria del SNC se ha considerado un reto por:

1. Lo inespecífico de sus signos y síntomas.
2. La dificultad para obtener tejido para estudio patológico que permita un diagnóstico de certeza.
3. La dificultad para vigilar la eficacia del tratamiento.
4. Su evolución, con frecuencia grave o incluso fatal.

En general, el diagnóstico puede considerarse de exclusión. En un estudio de 30 pacientes con probable vasculitis primaria del SNC, el diagnóstico se confirmó en sólo siete de ellos; los otros 23 tuvieron padecimientos de tipo neoplásico, infeccioso, desmielinizante, vasoespástico y otros.[38] El proceso diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha y debe intentar excluir todas las posibles causas de vasculitis secundaria, por lo que debe incluir una historia clínica y un examen físico cuidadosos, estudios de laboratorio de rutina, autoanticuerpos, cultivos, examen del LCR, evaluación microbiológica adecuada (que incluya tinciones y cultivos de líquidos corporales y tejidos, así como serología: investigación de VIH, serología de sífilis y rickettsias), evaluación de lípidos y del sistema de coagulación (incluyendo anticuerpos antifosfolípido) y estudios de imagen neurológicos, con las limitantes ya comentadas. En algunos casos puede estar indicado investigar alteraciones cardiacas (p. ej., mixomas o vegetaciones). El objetivo de esta evaluación radica principalmente en investigar datos que orienten a otros padecimientos que puedan causar este tipo de afección al SNC, incluyendo procesos infecciosos, neoplásicos, otras vasculitis primarias, enfermedades del tejido conectivo, trastornos metabólicos, procesos vasculares, uso o abuso de sustancias, etc.

En la vasculitis primaria del SNC no suelen existir anemia, leucocitosis, reactantes de fase aguda ni anticuerpos (antinucleares o anticitoplasma de neutrófilos), como ocurre en otras vasculitis primarias; los estudios metabólicos suelen ser normales y, como ya se comentó, el LCR sugiere una meningitis de tipo viral. Sin embargo, existe un reporte de un caso de vasculitis aislada del SNC demostrada por angiografía en el que se encontraron anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos específicos contra proteinasa 3 a títulos altos sin evidencia de otra vasculitis sistémica.[42]

A la fecha existen pocos estudios que evalúen la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de las diferentes modalidades diagnósticas, tanto de laboratorio como de gabinete.[31,34] En 1995, Duna y Calabrese realizaron un estudio en 30 pacientes enviados por probable vasculitis primaria del SNC para determinar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de las diferentes pruebas diagnósticas invasoras. Encontraron que la angiografía cerebral tuvo especificidad y VPP de menos de 30%. La biopsia cerebral tuvo sensibilidad de 53% y un VPN de 70%, y el LCR y la IRM, aunque sensibles, no tuvieron adecuada especificidad.[38] Por lo tanto, en los pacientes con probable vasculitis del SNC el diagnóstico no puede basarse en los resultados de un estudio aislado. Es necesario evaluar en forma cuidadosa el cuadro clínico, los resultados de los diferentes estudios de laboratorio e imagen, correlacionar con los datos histológicos y descartar múltiples padecimientos que pueden causar síndromes semejantes (cuadro 20–1).

En 1988, Calabrese y Mallek[43] propusieron un grupo de criterios diagnósticos preliminares para la vasculitis primaria del SNC, que son los siguientes:

1. Historia o datos clínicos de una deficiencia neurológica sin causa aparente después de una evaluación básica.
2. Datos angiográficos o histopatológicos clásicos de angeítis en el SNC.
3. No evidencia de vasculitis sistémica u otro padecimiento que puedan explicar las características angiográficas o patológicas.

Se ha sugerido que el grado de certeza diagnóstica puede clasificarse de la siguiente manera:[22]

- Definitiva: confirmación histológica.
- Probable: angiografía que demuestra irregularidades en los vasos característicos de vasculitis en múltiples vasos intracraneales en ausencia de cambios ateroscleróticos en las arterias cervicales proximales.
- Posible: angiografía con irregularidades leves en los vasos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la vasculitis primaria del SNC es muy amplio, e incluye principalmente a las vasculitis sistémicas con posible afección al SNC y otros padecimientos del SNC como infecciones, neopla-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 20-1 Diagnóstico diferencial de la vasculitis primaria del SNC

Vasculitis sistémicas
Arteritis de Takayasu
Arteritis de la temporal
Poliarteritis nodosa
Granulomatosis de Wegener
Granulomatosis alérgica de Churg-Strauss
Vasculitis por hipersensibilidad
Vasculitis asociadas a enfermedades difusas del tejido conectivo
Enfermedad de Behçet
Granulomatosis linfomatoide
Síndrome de Cogan
Infecciones
Virus: herpes zoster, hepatitis C, citomegalovirus, VIH, varicela
Bacterias: *Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Bartonella, Mycobacterium tuberculosis*
Rickettsias: fiebre de las montañas Rocallosas, tifo
Toxoplasmosis
Hongos: mucormicosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis
Neoplasias
Trastornos angioinmunoproliferativos
Linfoma primario del SNC
Glioma o glioblastoma multiforme
Angioendoteliomatosis
Meningitis carcinomatosa
Síndromes mielodisplásicos
Enfermedad metastásica
Trastornos vasoespásticos
Angiopatía posparto
Eclampsia
Feocromocitoma
Hemorragia subaracnoidea
Cefalea migrañosa y por ejercicio
Otras vasculopatías y trastornos que las simulan
Displasia fibromuscular
Enfermedad de Moyamoya
Leucoencefalopatía posterior o multifocal
Púrpura trombocitopénica trombótica
Anemia de células falciformes
Neurofibromatosis
Aterosclerosis cerebrovascular
Enfermedad desmielinizante
Sarcoidosis
Embolias
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
Fármacos
Alopurinol
Anfetaminas
Efedrina
Propilpropanolamina
Cocaína
Ergotamina

Modificado de las referencias: 2-5,14, 19, 48-50.

sias, trastornos vasoespásticos, y diversos fármacos. En el cuadro 20-1 se enlistan los principales padecimientos que deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial de una vasculitis primaria del SNC.

Aunque en la mayoría de los casos la vasculitis del SNC se considera secundaria al padecimiento de base, existen algunos reportes en los que la asociación con otra enfermedad no tiene una relación causa-efecto evidente, como en algún reporte de vasculitis primaria del SNC asociada a diversos virus e inmunodeficiencias, como la deficiencia selectiva de IgA.[44]

Existen dos entidades que en especial se confunden con vasculitis primaria del sistema nervioso central: el vasoespasmo cerebral reversible, incluyendo su variante posparto, y la hemiparesia postrigeminal por virus herpes zoster. Las manifestaciones de ambos padecimientos se traslapan con la variante ya mencionada de angiopatía benigna del SNC, y es posible que algunos de los reportes de angiopatía benigna del SNC correspondan en realidad a estas entidades.[14,23]

TRATAMIENTO

Por lo poco frecuente de la vasculitis primaria del SNC, no existen estudios controlados sobre su tratamiento. Se ha recomendado el uso de esteroides e inmunosupresores, de los cuales el de elección es la ciclofosfamida, y este tratamiento parece ser útil según las series reportadas. Los esquemas son muy variables, pero lo habitual es iniciar los esteroides en dosis altas (bolos de metilprednisolona, 1 000 mg IV por tres días, o prednisona, 1 a 2 mg/kg o su equivalente) con reducción posterior en función de la evaluación clínica y los efectos tóxicos. La ciclofosfamida puede administrarse por vía oral (1 a 2.5 mg/kg/día), aunque se prefiere la vía IV en bolo mensual porque se ha asociado con menos efectos adversos; la dosis varía de 500 a 1 000 mg/m^2 de superficie corporal, y aún no existe un consenso respecto al tiempo que debe administrarse el inmunosupresor.[2,31,45]

Actualmente se reconoce que existe una gran heterogeneidad clínica dentro de lo que se define como vasculitis del SNC, y que algunos grupos de pacientes tienen una evolución relativamente benigna, con requerimientos de tratamiento menos intensos.[17,18]

Se ha sugerido que el tratamiento debe indicarse según las manifestaciones y evolución de cada paciente: en los casos con demostración histológica de afección inflamatoria crónica progresiva se sugiere el uso de esteroides y ciclofosfamida hasta por 6 a 12 meses des-

pués de lograr la remisión. Sin embargo, en los pacientes con cuadro clínico de vasculitis benigna puede emplearse un curso breve de esteroides en dosis altas (dos a cuatro semanas) asociado a bloqueadores de los canales del calcio.[2,19,45] Es difícil evaluar en forma certera la mejoría, excepto por la evolución clínica y los cambios en el LCR. Se ha reportado que las angiografías seriadas y la IRM pueden ser útiles para evaluar la respuesta terapéutica.[5,37] Es importante evitar los simpaticomiméticos para evitar el vasoespasmo.[2,45] En algunos pacientes ocurren recurrencias al suspender el tratamiento, ameritando un nuevo esquema; sin embargo, es necesario evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio, para no administrar un tratamiento inmunosupresor excesivo y aumentar el riesgo de complicaciones.[46]

PRONÓSTICO

El pronóstico de la vasculitis primaria del SNC parece haber cambiado con el manejo oportuno. Los primeros reportes de la literatura describían este padecimiento como progresivo y casi siempre fatal. La mayoría de los casos descritos antes del decenio de 1980 se identificaban en la autopsia.

Sin embargo, un análisis más reciente de casos con vasculitis primaria del SNC ha reportado un pronóstico más favorable, con mortalidad de 4.4% en los casos diagnosticados por biopsia y de 3.6% en los diagnosticados por angiografía.[47]

REFERENCIAS

1. **Rehman HU:** Primary angiitis of the central nervous system. *J Royal Soc Med* 2000;93:586-588.
2. **Calabrese LH:** Vasculitis of the central nervous system. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:1059-1076.
3. **Lie JT:** Angiitis of the central nervous system. *Curr Opin Rheum* 1991;3:36-45.
4. **Lie JT:** Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin* 1997;15:805-819
5. **Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA *et al.:*** Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992;59:293-306.
6. **Newman W, Wolf A:** Non-infectious granulomatous angiitis involving the central nervous system. *Trans Am Neurol Assoc* 1952;77:114-117.
7. **Lie JT:** Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1992;23:164-171.
8. **Guillevin L, Ramanoelina J, Mahr A:** Central nervous system and systemic vasculitides. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158: 907-913.
9. **Pereira CI, Irazoque-Palazuelos F, Andrade-Ortega L *et al.:*** Vasculitis aislada del sistema nervioso central en un niño. *Rev Mex Reumatol* 2002;17:79-80.
10. **Goldberg-Drijanski J, López-Leon D:** Vasculitis primaria del sistema nervioso central. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1996;41:50-52.
11. **Abud-Mendoza C, Sánchez-González G, Díaz-Jouanen E *et al.:*** Vasculitis primaria del sistema nervioso central. *Rev Mex Reumatol* 1994;9:123-128.
12. **Ferro JM:** Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998;254:766-776.
13. **Kumar R, Widjdicks EF, Brown RD *et al.:*** Isolated angiitis of the CNS presenting as subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:649-651.
14. **Nadeau SE:** Diagnostic approach to central and peripheral nervous system vasculitis. *Neurol Clin* 1997;15:759-777.
15. **Rosenbaum JT, Roman-Goldstein S, Lindquist GR *et al.:*** Uveitis and central nervous system vasculitis. *J Rheumatol* 1998;25:593-597.
16. **Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrison W *et al.:*** Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system: diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993:50:925-930.
17. **Calabrese LH, Gragg LA, Furlan AJ:** Benign angiopathy: a distinct subset of angiographically defined primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1993:20:2046-2050.
18. **Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A *et al.:*** Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long–term follow-up. *Arthritis Care Res* 2002;47:662-669.
19. **Calabrese LH, Duna GF, Lie TJ:** Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997;40:1189-1201.
20. **Kissel JT, Mendell JR:** Vasculitic neuropathy. *Neurol Clin* 1992;10:761-781.
21. **Siva A:** Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 2001;248: 451-468.
22. **Woolfenden AR, Tong DC, Marks MP *et al.:*** Angiographically defined primary angiitis of the CNS. Is it really benign? *Neurology* 1998;51:183-188.
23. **Sugiyama Y, Muroi A, Ishikawa M *et al.:*** A benign form of isolated angiitis of the central nervous system in puerperium: an identical disorder to postpartum cerebral angiopathy? *Intern Med* 1997;36:931-934.
24. **Lanthier S, Lortie A, Michaud J et al.:** Isolated angiitis of the CNS in children. *Neurology* 2001;56:837-842.
25. **Sigal LH:** Cerebral vasculitis. In: Koopman WJ: *Arthritis and allied conditions.* 13ª ed. Philadelphia, Williams and Wilkins, 1997:1547-1559.
26. **Moore PM:** Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann Neurol* 1995;37(suppl 1):S131-S141.
27. **Gurer G, Erdem S, Kocaefe C *et al.:*** Expression of matriz metalloproteinases in vasculitic neuropathy. *Rheumatol Int* 2003.
28. **Moore P:** Vasculitis of the central nervous system. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:376-382.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

29. **Hallak H, Fressinaud C, Emile J:** Isolated angiitis of the central nervous system. Report of two cases and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:1071-1081.
30. **Feraz HB, Rolim JA, Neves AC *et al.:*** Isolated angiitis of central nervous system with pleocytosis in the cerebrospinal fluid. *Postgrad Med J* 1998;74:43-44.
31. **Calabrese LH, Duna G:** Evaluation and treatment of central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:37-44.
32. **Wynne PJ, Younger DS, Khandji A *et al.:*** Radiographic features of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin* 1997;15:779-804.
33. **Wijdcks EF, Manno EM, Fulgham JR *et al.:*** Cerebral angiitis mimicking posterior leukoencephalopathy. *J Neurol* 2003;250:444-448.
34. **Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R *et al.:*** Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994;21:1277-1282.
35. **Ehsan T, Hasan S, Powers JM *et al.:*** Serial magnetic resonance imaging in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1995;45:1462-1465.
36. **Lee SY, Chu K, Park KI *et al.:*** Diffusion-weighted MR findings in isolated angiitis of the central nervous system (IACNS). *Acta Neurol Scand* 2003;108:346-351.
37. **Alhalabi M, Moore PM:** Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1994;44: 1221-1226.
38. **Duna G, Calabrese L:** Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995;22 662-667.
39. **Call GK, Fleming ML, Sealfon S *et al.:*** Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988;19:1159-1170.
40. **Parisi JE, Moore PM:** The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994;14:341-348.
41. **Nylen K, Karlsson JE, Blomstrand C *et al.:*** Cerebrospinal fluid neurofilament and glial fibrillary acidic protein in patients with cerebral vasculitis. *J Neurosci Res* 2002;67: 844-851.
43. **Vella S, Ramelli GP, Schroth G *et al.:*** Circulating antineutrophil autoantibodies in a child with isolated central nervous system vasculitis. *Neuropediatrics* 1999;30:268-269.
44. **Calabrese LH, Mallek JA:** Primary angiitis of the central nervous system: report of eight new cases, review of the literature and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:20-39.
45. **Liu MF, Li JS, Tsao CJ *et al.:*** Selective IgA deficiency with recurrent vasculitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:77-79.
46. **Calabrese LH:** Therapy of systemic vasculitis. *Neurol Clin* 1997;15:973-991.
47. **Riemer G, Lamszus K, Zschaber R *et al.:*** Isolated angiitis of the central nervous system: lack of inflammation after long-term treatment. *Neurology* 1999;51:196-199.
48. **George T, Duna GF, Rybicki L *et al.:*** A reappraisal of primary angiitis of the central nervous system: pathologically *versus* angiographically defined cases (abstract). *Arthritis Rheum* 1995;38(suppl 9):S340.
49. **Dawson TM, Starkebaum G:** Isolated central nervous system vasculitis associated with hepatitis C infection. *J Rheumatol* 1999;26:2273-2276.
50. **Hayman M, Hendson G, Poskitt KJ *et al.:*** Postvaricella angiopathy: report of a case with pathologic correlation. *Pediatr Neurol* 2001;24:387-389.
51. **Incalzi RA, Arena V, Capelli A *et al.:*** Isolated PACNS-like presentation of a systemic vasculitis complicating a myelodysplastic syndrome. *J Intern Med* 2004;255:674-679.

Capítulo 21

Púrpura de Henoch-Schönlein

Carlos Abud Mendoza, Antonio Borjas Jaime, Francisco Aranda Verástegui, Enrique Cuevas Orta, Ricardo Moreno Valdés

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La vasculitis característica y de mayor prevalencia en la población infantil es la púrpura vascular de Henoch-Schönlein, y aunque no es exclusiva de ninguna edad es rara en los adultos.

Esta entidad se define de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología (ACR)[1] si tiene dos o más de las siguientes características: púrpura palpable sin trombocitopenia asociada, edad menor de 20 años, biopsia de la lesión con histología que muestre infiltrado por granulocitos o polimorfonucleares en o alrededor de arteriolas o vénulas y hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, el clínico rara vez requiere de biopsia para alcanzar un diagnóstico y sólo la púrpura tiene sensibilidad y especificidad de 88 y 80%, respectivamente. La distribución de la vasculitis cutánea es característicamente limitada o predominante en miembros inferiores.

Garder-Medwin y col.[2] informaron un estudio conformado por cuestionarios para conocer la incidencia de esta enfermedad y otras vasculitis en niños con diferente origen étnico. De 585 niños referidos con Henoch-Schönlein, 463 llenaron los criterios de clasificación y se estimó una incidencia de 20.4 por 100 000, que fue más alta en aquéllos comprendidos entre los cuatro y los siete años de edad (70.3/100 000), con promedio de inicio de 6.4 años, cifras que son mayores que las previamente informadas de 13.5 a 18/100 000,[3] y los niños de raza negra tuvieron menor incidencia. Aunque estos autores no obtuvieron la tasa de afección renal, es probable que el porcentaje sea similar a lo informado previamente (de 20 a 60%), con daño grave que requiera de terapia sustitutiva en 1%,[4] pero de todas las causas de insuficiencia renal infantil, la púrpura de Henoch-Schönlein alcanza hasta 20% de necesidad de reemplazo renal.[5]

CUADRO CLÍNICO

La púrpura de Henoch-Schönlein es una enfermedad típicamente de la infancia que afecta fundamentalmente a niños y adolescentes (la mitad de los niños afectados son menores de cinco años), y solamente en 5% aparece después de los 15 años de edad. Los hallazgos clínicos distintivos incluyen la presencia de púrpura palpable no trombocitopénica, artralgias, dolor abdominal y enfermedad renal. El inicio de la enfermedad suele ser agudo, precedido por varios días, e incluso semanas, de una infección de vías respiratorias altas en al menos 50% de los niños.[6] Se ha informado en varios estudios que ocurre con mayor frecuencia durante la primavera, otoño e invierno, aunque los resultados son contradictorios. En la mayoría de los pacientes esta vasculitis es un proceso autolimitado de una a dos semanas de duración, aunque en 5 a 10% ocurren recaídas en semanas o meses y un pequeño porcentaje (40%) evolucionan hacia una forma crónica. El pronóstico está determinado por la presencia y la gravedad de la afección renal.[4,5,7]

La púrpura es el primer signo en más de la mitad de los niños; los glúteos y las extremidades inferiores se afectan más a menudo y usualmente el tronco está respetado.[8] Las lesiones a menudo aparecen en racimos, algunas de ellas con hemorragia o ulceración central y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 21-1. ***A, B*** y ***C.*** Púrpura vascular de Henoch-Schönlein. Lesiones papulares palpables en su mayoría, algunas confluentes, no pruriginosas, de predominio en miembros inferiores. ***D.*** Vasculitis y perivasculitis con leucocitoclasia (polvo nuclear o detritus de núcleos de polimorfonucleares) en vasos pequeños (vénulas y arteriolas).

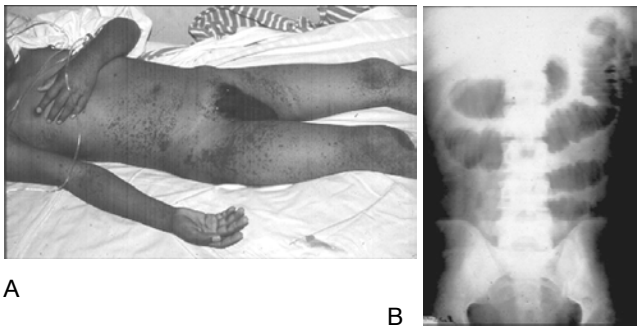


Figura 21-2. ***A*** y ***B.*** Púrpura de Henoch-Schönlein en paciente de 15 años de edad con lesiones cutáneas diseminadas que se acompañó de choque, hemorragia gastrointestinal y que evidencia en su radiografía de abdomen imágenes sugerentes de hemorragia intramural intestinal.

otras semejantes a lesiones urticarianas. Las lesiones purpúricas individuales a menudo confluyen dando lugar a zonas más extensas de piel afectada que alternan con lesiones petequiales. El edema subcutáneo se observa en 25% de los niños y comúnmente involucra el dorso de las manos y pies, y se observa menos frecuentemente en el cuero cabelludo, frente, áreas periorbitarias, periné y escroto.[9] El edema extenso es más común en niños menores de dos años de edad. La artritis y el dolor abdominal pueden preceder a la afección cutánea hasta en 40% de los casos (figura 21-1).[10]

Más de 85% de los niños tienen signos y síntomas gastrointestinales, que incluyen principalmente dolor abdominal de tipo cólico, que está estrechamente relacionado a vasculitis de la pared intestinal, cuya intensidad puede ser de leve a grave y en ocasiones acompañarse por hemorragia gastrointestinal (melena o hematemesis) (figura 21-2); otros síntomas incluyen íleo paralítico, calambres y vómito.[11] El edema extenso de la mucosa y submucosa, la hemorragia grave, la perforación y la intususcepción (ileoileal) ocurren en menos de 5% de los casos, y se presentan más comúnmente en niños mayores de cuatro años de edad.[12,13]

La artritis y las artralgias pueden ser simétricas o asimétricas, afectan predominantemente grandes articulaciones y suelen encontrarse hasta en 75% de los pacientes. Al inicio de la púrpura de Henoch-Schönlein puede haber limitación al movimiento, aunque típicamente no hay deformidad articular residual. Las rodillas y los tobillos se afectan con mayor frecuencia, y menos frecuentemente ocurren dolor e inflamación importantes en muñecas, codos y dedos, con edema periarticular, generalmente sin eritema o aumento de la temperatura local. La artritis es transitoria, usualmente no migratoria y a menudo se resuelve en pocos días sin dejar daño residual.[11-13]

La afección renal es muy frecuente; en la mayoría de las series publicadas se sitúa por encima de 30%, aunque si se efectúan análisis de orina en la fase aguda su prevalencia alcanza 75%. Esta prevalencia aumenta con la edad, el número de brotes y el número de órganos afectados, pero la intensidad de las manifestaciones extrarrenales no guarda relación estrecha con la gravedad de la nefropatía. Los signos de afección renal incluyen proteinuria (70%), hematuria macroscópica o microscópica (60%) y con menor frecuencia síndrome nefrótico (40%) e insuficiencia renal progresiva (25%).[4,5,12-14] El complemento sérico es normal, y en la mitad de los casos se han observado niveles séricos elevados de IgA. La hematuria y la proteinuria ocurren hasta en 30 a 70% de los pacientes; la hematuria macroscópica es a menudo el signo clínico dominante, y en ocasiones el comienzo de la nefropatía sugiere glomerulonefritis aguda posinfecciosa. El daño renal puede aparecer desde unos días hasta varias semanas después del inicio de la enfermedad, y puede ser recurrente. La mayoría de los pacientes tienen expresión clínica y paraclínica moderada de nefritis con moderada proteinuria; el sedimento urinario activo generalmente se acompaña de niveles normales o ligeramente elevados de la creatinina sérica. Hay evidencia clínica de glomerulonefritis hasta en 50% de los casos. Más adelante abundaremos sobre la

Cuadro 21-1. Presentación clínica inicial de la púrpura de Henoch-Schönlein

I.	Sin síntomas renales
II.	Proteinuria, hematuria o ambas, sin biopsia renal o con histología I-II
III.	Síntomas renales por más de 30 días, nefritis o nefrosis*, con biopsia grado III o mayor (ISKDC).

* Nefritis: presencia de hematuria y dos de los tres siguientes síntomas: elevación de creatinina sérica, oliguria o hipertensión. Nefrosis: proteinuria mayor de 40 mg/m^2/h.

afección glomerular que demarca el pronóstico de la enfermedad.

El sistema nervioso central también puede verse afectado, y se han descrito casos de vasculitis aislada. La enfermedad pulmonar con hemorragia también puede ocurrir, en ocasiones asociada a daño renal con presencia de hemoptisis semejando a los síndromes neumorrenales.[9,11]

AFECCIÓN RENAL

Las manifestaciones clínicas renales que acompañan a la púrpura de Henoch-Schönlein (cuadro 21-1) son variables, y van desde ausencia de sintomatología hasta síndrome nefrótico; de igual manera, como se describe en el cuadro 21-2, el pronóstico varía desde totalmente sano hasta insuficiencia renal en fase sustitutiva.

Como anotamos anteriormente, la púrpura de Henoch-Schönlein de inicio en la infancia frecuentemente se presenta con afección predominantemente a la piel sin repercusión clínica de afección renal, aunque esta última puede ser parte del padecimiento en 20 a 54% de casos no seleccionados, y hasta en 63% de los adultos. Habitualmente los adultos que presentan alteraciones urinarias son de mayor edad, con hematuria en la cuarta parte de ellos y proteinuria en 71%. De éstos, la proteinuria ocurre en límites de síndrome nefrótico en 37%. Más de 40% se acompañan de hipertensión.[17-18] 18% de los pacientes con afección renal tienen proliferación extracapilar y todos tienen depósitos de IgA por inmunofluorescencia, aunque 14% los tienen para IgG y 47% para IgM; la mayoría (86%) tienen depósito de complemento (C3, C1q en 11%) y fibrina en 47%. Las formas graves de afección glomerular, con presentación de medias lunas como manifestación de proliferación extracapilar, se observan más frecuentemente en adultos que en niños, y rara vez puede observarse glomerulonefritis proliferativa intracapilar y extracapilar que conlleve clínicamente a insuficiencia renal rápidamente progresiva (figura 21-3). Hay informes de que a mayor manifestación renal al inicio de la enfermedad, mayor la posibilidad de insuficiencia renal a largo plazo.[17-20]

En población no seleccionada de niños con Henoch-Schönlein, la insuficiencia renal es de 0 a 3%, pero en centros de referencia alcanza hasta 12 a 19%, y dentro de factores de mal pronóstico se incluye, además de la presencia de síndrome nefrótico, a la disminución de la actividad del factor VIII, a la presencia de hipertensión y, desde luego, a la presentación desde el inicio de insuficiencia renal. Histológicamente, los factores de mal pronóstico incluyen la formación de medias lunas o la proliferación extracapilar, el infiltrado macrofágico y alteraciones tubulointersticiales, como lo informaron Kawasaki y col. en su población de 114 pacientes.[17]

Cuadro 21-2. Pronóstico clínico

A.	Sano
B.	Anormalidades urinarias menores (hipertensión intermitente, proteinuria, hematuria)
C.	Enfermedad renal activa (hipertensión, proteinuria constante)
D.	Enfermedad renal terminal o en fase sustitutiva (diálisis o trasplante renal)

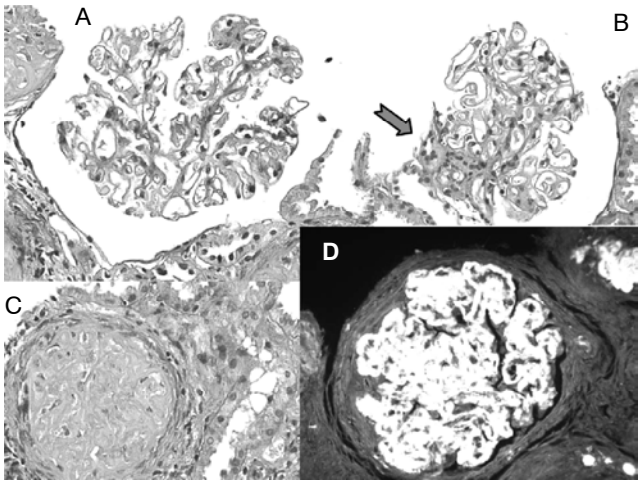


Figura 21-3. ***A.*** Glomérulo con engrosamiento mesangial y mínima anormalidad. ***B.*** Glomérulo que muestra proliferación extracapilar, sinequias e inicia la formación de imagen en media luna (flecha). ***C.*** Glomérulo esclerosado con gran proliferación extracapilar y formación de medias lunas ("crecientes"). ***D.*** Depósitos de IgA muy densos en todo el glomérulo (inmunofluorescencia).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ronkainen y col.[18] informaron que 35% de 20 adultos con púrpura de Henoch-Schönlein grave y glomerulonefritis de presentación desde el inicio tuvieron insuficiencia renal, comparativamente con 7% de 27 que mostraban inicialmente manifestaciones renales mínimas o leves, con riesgo relativo de 4.7. Ninguno de los pacientes con afección limitada a la piel, es decir, sin datos de afección renal, tuvo insuficiencia renal. El riesgo fue mayor para mujeres que para hombres (5 *vs.* 2) y todos los que no tuvieron síntomas renales tuvieron adecuada función renal 24 años después.

La gravedad histológica renal no correlacionó con el pronóstico; 31% de los que tuvieron grados III-IV en la biopsia llegaron a insuficiencia renal, en comparación con 27% de los de grados histológicos I-II, hecho que pudiera tener correlación con la intensidad de tratamiento. Como era de esperarse, de 16 mujeres que tuvieron 23 embarazos, 70% cursaron con hipertensión, proteinuria o ambas, y cinco de nueve mujeres (56%) que tuvieron complicaciones obstétricas tuvieron pobre función renal.

MECANISMOS FISIOPATOGÉNICOS

La fisiopatogénesis de la púrpura de Henoch-Schönlein se asienta en bases autoinmunitarias. Aceptamos que es una entidad mediada por complejos inmunitarios con proclividad a localizarse en la piel, a nivel gastrointestinal y en capilares glomerulares. Estos depósitos incluyen a la inmunoglobulina A y a la proteína C3 del complemento.

Tanto en esta entidad como en la nefropatía por IgA se han determinado hiperreactividad de los linfocitos T y B *in vitro* y los niveles séricos de la IgA monomérica y polimérica están elevados prácticamente en la mitad de los pacientes; además,hay alteración de los receptores para la asialoglicoproteína hepática, a los que se une esta inmunoglobulina que determinan la disminución de su depuración. El depósito de complejos inmunitarios se lleva a efecto aun en pacientes con niveles normales de IgA. También se ha informado la asociación de anticuerpos antineutrófilo, anticuerpos anticélula endotelial y factores reumatoides de tipo IgA.

Dado que no hay depósitos de C1q ni de C4, la vía alterna del complemento es la que se activa. Algunos investigadores han informado la asociación de deleción génica de algunas de las proteínas del complemento (C2, C4 y C4B).[19,20]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

De acuerdo a las manifestaciones y los antecedentes, el diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein es primordialmente clínico. La dermatosis caracterizada por pápulas o púrpura vascular habitualmente palpable de predominio en miembros inferiores, aunque a veces diseminada o generalizada a toda la piel, no es pruriginosa ni evanescente. En caso de considerar la dermatosis de la enfermedad de Still (artropatía crónica juvenil de inicio sistémico), ésta es transitoria, menos aparente, de color asalmonado y se acompaña de fiebre alta, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, leucocitosis importante y alteraciones en las pruebas de función hepática; la púrpura trombocitopénica generalmente cursa con lesiones no palpables, característicamente se asocia a epistaxis, equimosis, gingivorragia, etc., y la cuenta plaquetaria habitualmente es menor a 30 000/mm^3; la afección neurológica no es característica, aunque puede ocurrir hemorragia como complicación en caso de trombocitopenia profunda. La púrpura trombocitopénica trombótica, aunque ocasionalmente se asocia a lesiones vasculares dermatológicas, las manifestaciones neurológicas centrales y las renales son muy aparentes, y en caso de asociarse a lupus eritematoso generalizado contamos con otras múltiples manifestaciones del padecimiento, tanto clínicas como de laboratorio, las que incluyen leucopenia, linfopenia y anticuerpos antinucleares. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos caracterizado por historia de pérdidas fetales, oclusiones vasculares (venosas o arteriales) y/o trombocitopenia, no es raro que se acompañe de *livedo reticularis,* tanto en la forma primaria como en la asociada a lupus eritematoso generalizado. La anemia hemolítica microangiopática, cuando se acompaña de lesiones dermatológicas, habitualmente se asocia a trombocitopenia, y el frotis de sangre periférica muestra la característica fragmentación de eritrocitos. En el cuadro 21-3 se anotan algunos padecimientos a considerar en el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

Es menester mencionar que no contamos con estudios controlados que delimiten las ventajas terapéuticas en esta enfermedad. Las manifestaciones extrarrenales de la púrpura de Henoch-Schönlein se manejan de manera

Cuadro 21-3. Diagnóstico diferencial de la púrpura de Henoch-Schönlein

	Pápulas	Síntomas generales	Oligoartritis	Poliartritis	Renal	Hematológico	SNC
Henoch-Schönlein	+++	---	++	---	+	---	---
Lupus eritematoso g.	++	++	++	++	++	++	++
Enfermedad de Still	++	+++	++	++	---	++	---
P. trombocitopénica	---	+	---	---	---	+++	---
P. trombótica trombocitopénica	+	+	---	---	++	+++	+++
A. H. microangiopática	---	+	---	---	+	+++	++

*SNC: sistema nervioso central.

sintomática, así las lesiones cutáneas requieren de esteroides orales a dosis variables dependientes de la gravedad de la afección dermatológica. El dolor abdominal responde también a los esteroides, aunque en casos de abdomen agudo pudiera requerirse de intervención quirúrgica.

Pudiera ser aceptable que en los niños sin afección renal clínicamente evidente, o sólo con microhematuria o proteinuria leve y con función renal normal, se difiera la terapia con esteroides.

El tratamiento de la glomerulonefritis proliferativa intracapilar y extracapilar (con crecientes o medias lunas) representa un verdadero problema para el clínico; la tendencia es emplear esteroides a dosis altas y hasta megadosis o pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg de peso por día dividido en tres o cuatro dosis, durante tres días, con máximo de 1 g/día), o su equivalente con dexametasona (200 mg/día por tres días), conjuntamente con otro o varios inmunosupresores, como la azatioprina y la ciclofosfamida. Recientemente Chen y col. informaron, además de lo anterior, la potencial eficacia del empleo conjunto con plasmaféresis de doble filtración que suele resultar en total recuperación de la función renal, muy probablemente asociado o como consecuencia de la remoción de los inmunocomplejos de IgA y de sustancias proinflamatorias.[21]

Aunque habitualmente la nefropatía asociada a la púrpura de Henoch-Schönlein es un padecimiento de un solo episodio o monofásica (80%) y que suele resolverse en un lapso de tres a seis meses, tiene curso polifásico en 10 a 20% y rara vez tiene un curso crónico (5%).[22]

Un campo a discusión es si la glomerulonefritis por IgA pudiera extrapolarse a la nefropatía que acompaña a la púrpura de Henoch-Schönlein. Aquella glomerulonefritis es relativamente frecuente y, aunque tiene curso benigno en general, en no pocas ocasiones su comportamiento es como el de la glomerulopatía rápidamente progresiva como consecuencia de la proliferación intracapilar y extracapilar. En nuestro hospital, de 220 biopsias realizadas en 18 meses, 17 tuvieron diagnóstico de nefropatía por IgA; de este grupo, mostraron proliferación intracapilar y extracapilar siete de ellos, o 47%, y glomeruloesclerosis en 29%. Estos dos últimos grupos de pacientes pudieran compararse a las formas graves de la nefropatía por Henoch-Schönlein o a las asociadas a vasculitis sistémicas con glomerulonefritis pauciinmunitarias.[23]

En el caso de trasplante renal, la púrpura de Henoch-Schönlein puede recurrir, particularmente en aquellos recipientes de órgano de donador vivo relacionado (aumenta de 11 hasta 35%), lo que parece ser independiente del tiempo de retraso del trasplante y de recibir tratamiento intenso, aunque la ciclosporina pudiera disminuir la incidencia y gravedad de la recurrencia.[24-26]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REFERENCIAS

1. **Mills JA, Michel BA, Bloch DA *et al.:*** The American College of Rheumathology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-1121.
2. **Garder-Medwin JMM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR:** Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360:1197-1202.
3. **Nielsen HE:** Epidemiology of Schönlein-Henoch purpura. *Acta Pathol Scand* 1988;77:125-131.
4. **Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B:** Long-term renal prognosis of Henoch-Schönlein purpura in unselected childhood population. *Eur J Pediatr* 1988;147:113-115.
5. **Naiudet P, Murcia I, Beaufils H, Broyer M, Habib R:** Primary IgA nephropathies in children: prognosis and treatment. *Adv Nephrol* 1993;2:121-140.
6. **González-Gay MA, García-Porrúa C:** Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:729-749.
7. **González-Gay MA, García-Porrúa C, Calvino MC, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P *et al.:*** Purpura in children from North-West Spain: a 20 year epidemiologic and clinical study. *Arthritis Rheum* 2001;45:1674.

8. **Gardnerd-Medwind JM, Southwood TR, Ryder CA:** The clinical features of Henoch-Schönlein purpura, incidence cohort of children. *Arthritis Rheum* 2001;45:1674.
9. **González E, Conn DL:** Hypersensitivity vasculitis (small-vessel cutaneous vasculitis). *Kelley's textbook of rheumatology.* Vol 2. 6ª ed., 2001:1197-1203.
10. **Stone JH, Calabrese LH, Hoffman GS, Pusey CD, Hunder GG *et al.:*** Vasculitis. A collection of pearls and myths. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:677-727.
11. **Rodríguez-Gómez M, Willisch-Domínguez A:** *Vasculitis.* Tratado Iberoamericano de Reumatología 1998:493-510.
12. **Cassidy JT:** Systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, scleroderma and vasculitis. *Kelley's textbook of rheumatology.* Vol 2. 6ª ed., 2001:1315-1337.
13. **Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V *et al.:*** Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood. Two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;339:859-864.
14. **Rauta V, Törnoth T, Grönhagen-Riska C:** Henoch-Schönlein nephritis in adults–clinical features and outcomes in Finish patients. *Clin Nephrol* 2002;58:1-8.
15. **Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C:** Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992;339:280-282.
16. **White RH, Heaton JM, Meadow SR *et al.:*** Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *BMJ* 1977;2:11-14.
17. **Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Nemoto K, Nosawa R *et al.:*** Clinical and pathological features of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol* 2003;60:153-160.
18. **Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O:** The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002;360:666-670.
19. **Tizard EJ:** Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1999;80:380-383.
20. **Rai A, Nast C, Adler S:** Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2637-2644.
21. **Chen TC, Chung FR, Lee CH, Huang SC, Chen JB *et al.:*** Successful treatment of crescentic glomerulonephritis associated with adult-onset Henoch-Schönlein purpura by double filtration plasmapheresis. *Clin Nephrol* 2004;61:213-216.
22. **Cameron JS:** Henoch-Schönlein purpura nephritis. In: Massry SG, Glassock RS (eds.): *Textbook of nephrology.* Part 5. Baltimore, William & Wilkins, 1998:714-718.
23. **Borjas JA, Aranda F, Cuevas Orta E, Abud Mendoza C:** *Nefropatía grave por IgA, expresión de gravedad de vasculitis sistémica o de vasculitis de Henoch-Schönlein sin púrpura?* En preparación, 2004.
24. **Meulders Q, Pirson Y, Cosyns JP, Squifflet JP, van Ypersele D:** Course of Henoch-Schönlein nephritis alter renal transplantation: report on ten patients and review of the literature. *Transplantation* 1994;58:1179-1186.
25. **Kessler M, Hiesse C, Hestin D, Mayeux D, Boubenider K *et al.:*** Recurrence of immunoglobulin A nephropathy after renal transplantation in the cyclosporine era. *Am J Kidney Dis* 1996;28:99-104.
26. **Ramos EL:** Recurrent diseases in renal allograft. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:109-121.

Capítulo 22

Vasculitis y enfermedades del tejido conjuntivo

Olga Lidia Vera Lastra

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido conjuntivo (ETC) son un conjunto de padecimientos que se caracterizan por procesos inflamatorios multisistémicos que pueden cursar con afección vascular como una manifestación principal de la enfermedad. La afección de los vasos puede ser de diferentes tipos, tamaños, localizaciones y con alteraciones histológicas variables.[1]

Las ETC se pueden presentar como una vasculitis sistémica primaria (VSP), y una VSP puede semejar a una ETC. El evento crucial en el inicio, localización y propagación de la lesión vascular involucra la activación endotelial a través de diferentes estímulos que incluyen citocinas y complemento, así como la interacción de las células T y el endotelio vascular; el depósito de complejos inmunes (CI) circulantes y su formación *in situ* también son importantes.

La lesión vascular puede ser mediada por la activación del complemento, autoanticuerpos o mecanismo dependiente de la célula T.[2]

En las ETC las manifestaciones clínicas de una vasculitis son variables y pueden ser desde lesiones dérmicas con un buen pronóstico hasta las lesiones que involucran órganos internos, como la vasculitis abdominal en pacientes con LES, que ponen en peligro la vida del paciente. A continuación se analizarán los principales aspectos de las vasculitis en las siguientes ETC: lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren (SS), esclerosis sistémica (ES), dermatopolimiositis (DPM) y polimiositis (PM) (cuadro 22-1).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y VASCULITIS

El LES es una enfermedad autoinmune crónica de etiología desconocida que se caracteriza por la afección multisistémica y la producción de diversos autoanticuerpos.[3] En el LES se pueden afectar los vasos sanguíneos de cualquier parte del organismo y dar como resultado diversas manifestaciones clínicas vasculares.[4] En los pacientes con LES también puede existir afección vascular asociada a otras etiologías diferentes a una vasculitis, como son la afección vascular por aterosclerosis,[5] trombosis asociada a síndrome de anticuerpos antifosfolípido[6] y otras causas relacionadas a seudovasculitis,[7] por lo que es importante tener un diagnóstico de certeza de vasculitis y poder administrar el tratamiento más adecuado.

Epidemiología de las vasculitis y LES

La frecuencia de vasculitis en LES es variable, con cifras aproximadas de 13%.[8] Los estudios que se han realizado en población caucásica han informado una incidencia de 3.6/millón de personas, parecida a la que se ha encontrado en pacientes con vasculitis asociada a infecciones,[9] aunque ésta puede ser una cifra subestimada. En un estudio realizado por Drenkard y col.[10] en una cohorte de 540 pacientes con LES en población mexicana se analizaron 194 pacientes con vasculitis; se encontró una densidad de incidencia de 0.053 nuevos casos/personas/año, una incidencia acumulada de 0.051 al año,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 22-1. Características de las vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo

Enfermedad	Epidemiología	Tamaño del vaso	Histopatología	Manifestación clínica
LES	13 a 82%	Vasos pequeños: frecuente	VLC	Piel: púrpura palpable y vasculitis urticariana
				Pulmón: hemorragia pulmonar
		Vasos medianos/grandes: rara	VN	Riñón: glomerulonefritis
				Abdomen: abdomen agudo
				Corazón: vasculitis cardiaca
AR: VR	5 a 15%	Vasos pequeños: frecuente	VLC	Vasculitis reumatoide
		Vasos medianos/grandes: rara	VN	Piel, pulmón, riñón, corazón y nervios periféricos
SS	9 a 70%	Vasos pequeños	VLC	Piel: púrpura palpable, nervios periféricos
ES	0.8%	Vasos pequeños	VLC	Piel, pulmón y riñón
				Más frecuente en síndrome de CREST
DM/PM		Vasos pequeños	VLC	Piel, abdomen
				Frecuente en niños

LES: lupus eritematoso sistémico; AR: artritis reumatoide; VR: vasculitis reumatoide; SS: síndrome de Sjögren; ES: esclerosis sistémica; DM: dermatomiositis; PM: polimiositis; VLC: vasculitis leucocitoclástica; VN: vasculitis necrosante; CREST = calcinosis, fenómeno de Raynaud, trastornos esofágicos, esclerodactilia, telangiectasias.

de 0.232 a los cinco años y de 0.411 a los 10 años. Un episodio de vasculitis ocurrió en 119 pacientes y dos o más en 75 pacientes. La vasculitis cutánea se presentó en 160/194 (82%), la visceral en 24/194 (12%) y ambas en 10/194 (5%), y la mononeuropatía múltiple en 66%. Otras manifestaciones cutáneas de menor frecuencia fueron la necrosis digital, la vasculitis de grandes vasos en las extremidades inferiores, la vasculitis mesentérica y la vasculitis coronaria. Este estudio demostró que la vasculitis en LES era más frecuente en los hombres, con una mayor duración de la enfermedad con relación a los que no tenían vasculitis. Las otras manifestaciones clínicas asociadas con la presencia de vasculitis fueron el fenómeno de Raynaud, el lupus neuropsiquiátrico, la miocarditis, la serositis y la linfopenia.[10]

Patogenia de las vasculitis y LES

La vasculitis en el LES puede ser mediada a través de los siguiente mecanismos:

1. El depósito de complejos inmunes (CI) en la pared de los vasos que conduce a una activación del complemento.[11]
2. La activación del endotelio vascular (EV).[12]
3. Los anticuerpos anticélula endotelial (AECA).[13]
4. La posible asociación con los anticuerpos anticitoplásmicos del neutrófilo (ANCA).[14]

Con relación al depósito de los CI, muchas biopsias de vasculitis en pacientes con LES han demostrado la presencia de inmunoglobulina G (IgG), componentes del complemento y depósitos de fibrina, lo que indica que en estos casos la vasculitis es un proceso mediado por complejos inmunes. No obstante, los CI no siempre se han podido demostrar en todos los casos de vasculitis. Es importante mencionar que en un mismo individuo la vasculitis puede ser mediada por varios mecanismos.[15] Pueden estar involucrados otros mecanismos, como la interacción del ligando CD40 y las células endoteliales, que produce activación de las células B y un incremento de las moléculas de adhesión.[16] Además de la interacción célula-célula, citocinas y la estimulación de los autoanticuerpos y del endotelio vascular en los pacientes con lupus, la activación celular puede tener un papel importante.[17] Finalmente, a través de estos mecanismos la vasculitis en los pacientes con LES aumenta la expresión de moléculas de adhesión mediante la activación del endotelio, con la subsecuente producción del complemento y las manifestaciones de inflamación.

La activación del EV es una característica en los pacientes con LES. Los anticuerpos contra la colágena tipo V y VI se han descrito en un número importante de pacientes con LES activo, lo que indica un daño vascular.[18] La trombomodulina (TM) es un receptor que se une a la trombina, está presente en el EV y tiene un papel importante en la inhibición de la cascada de la coagulación. La TM es escindida de la superficie endotelial en estados inflamatorios y circula en forma de trombomodulina soluble (TMs); de ahí que es considerada un marcador de lesión endotelial. Los pacientes con LES activo, aunque sin vasculitis, también cursan con niveles elevados de TMs.[19,20]

Las moléculas de adhesión celular solubles están aumentadas en varias entidades inflamatorias que produ-

cen daño vascular con y sin vasculitis.[21] Varios autores han intentado correlacionar las señales de adhesión celular en pacientes con LES activo y vasculitis.

Los niveles de moléculas de adhesión vasocelular (VCAM–1) se han encontrado aumentados en pacientes con LES activo, y se normalizan en periodos de inactividad;[22] sin embargo, en los pacientes con lupus y vasculitis los niveles de VCAM-1 no se normalizan.

Con relación a los AECA, además de los CI, las citocinas derivadas de la activación del endotelio, los AECA, se han propuesto como activadores del endotelio; en este sentido se han realizado algunos trabajos que indican que los pacientes con LES y vasculitis tienen niveles elevados de AECA.[9,23] Los AECAs pueden incrementar *in vitro* la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1), VCAM-1 y selectina E sobre las células endoteliales a través de un mecanismo que es mediado parcialmente por la interleucina–1.[24]

Manifestaciones clínicas de las vasculitis y LES

Las manifestaciones clínicas de vasculitis en LES son diversas y dependerán del órgano o sistema afectado; los vasos sanguíneos que se afectan en forma más frecuente son los de calibre pequeño. La vasculitis cutánea es la afección más común, mientras que otras son raras, como la vasculitis abdominal.

Manifestaciones de vasculitis cutáneas en LES

El órgano que se afecta de manera con más frecuencia por vasculitis en los pacientes con LES es la piel.[4] La vasculitis es una manifestación inespecífica de la piel en los pacientes con LES, y se presenta como una amplia gama de manifestaciones clínicas que dependerán de la intensidad y la profundidad de los vasos afectados. Las lesiones en la piel pueden ser desde púrpura palpable hasta lesiones urticarianas, grandes úlceras en las extremidades y necrosis, entre otras.

En el LES, el involucro poscapilar de la dermis superficial se expresa como púrpura palpable y vasculitis urticariana. La púrpura palpable es la expresión clínica más frecuente, y se caracteriza por lesiones purpúricas múltiples, de pequeño tamaño, con un componente infiltrativo evidente a la palpación que se localiza en las extremidades inferiores. La vasculitis urticariana es la vasculitis cutánea (VC) que se presenta en segundo lugar, y se caracteriza por la presencia de ronchas con una duración de 48 a 72 horas con un componente purpúrico que termina como un proceso descamativo. La afección arteriolar de la dermis superficial se caracteriza por pequeños infartos, que son frecuentes en las puntas de los dedos.[8]

El compromiso de vasos grandes subcutáneos aparece como nódulos subcutáneos, úlceras crónicas y recurrentes, *livedo reticularis* y gangrena periférica.[25] Los nódulos subcutáneos se han observado entre 10% y 22%,[26] el *livedo reticularis* en 4 a 17%,[27] las úlceras cutáneas en 8%[28] y la gangrena de las extremidades en 5%.[29] La presencia de VC se ha asociado con enfermedad sistémica activa.

La vasculitis leucocitoclástica (VLC) es el patrón histológico más común que se ha informado en las biopsias de piel en pacientes con LES y vasculitis. Las lesiones de las arteriolas pequeñas o vénulas producen una morfología petequial, y la necrosis puede ocurrir si la vasculitis es intensa.

La figura 22-1 muestra el caso de un paciente de 30 años con diagnóstico de LES con manifestaciones de vasculitis en piel que se caracterizaron por la presencia de lesiones nodulares en abdomen y en la cara interna del muslo derecho, con isquemia y necrosis extensa. Además, el paciente cursó con vasculitis retiniana bilateral y el ojo derecho evolucionó a la ceguera. La biopsia de piel mostró hallazgos de vasculitis leucocitoclástica y necrosante. Los ANCAs fueron positivos a pANCA con una titulación de 1:80. El paciente fue tratado con pulsos de metilprednisolona de manera inicial, seguidos con dosis altas de esteroides por vía oral y pulsos mensuales de ciclofosfamida durante seis meses, y después cada dos meses durante un año más.[30] La púrpura palpable o la urticaria son el resultado de la afección más profunda de la piel. El daño extenso a este nivel puede resultar en lesiones de tipo buloso. Estas lesiones generalmente son debidas a VLC. Los nódulos subcutáneos semejantes a la poliarteritis nodosa son consecuencia de vasculitis en la unión dermoepidérmica. La ulceración de estas lesiones se presenta si la circulación colateral es insuficiente.

Las lesiones urticarianas son de particular interés debido a que pueden ser indicadores de actividad o presencia de una enfermedad subyacente, como el LES;[31] además, se pueden asociar a hipocomplementemia y enfermedad renal.[32] La vasculitis urticariana hipocomplementémica (VUH) puede tener anticuerpos C1q.[33]

El término vasculitis urticariana describe a la presencia de ronchas que muestran VLC en la biopsia. La lesión cutánea típica es la roncha con duración de 48 a 72 horas, generalmente no es pruriginosa, pero puede ser

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A

B

C

Figura 22-1. Paciente con diagnóstico de LES que inició con lesiones nodulares en abdomen y en cara interna del muslo derecho que evolucionaron a isquemia y necrosis; además, el paciente presentó vasculitis del ojo derecho. La biopsia de piel mostró hallazgos de vasculitis leucocitoclástica y necrosante.

dolorosa y se pone blanca a la presión. En contraste, la verdadera urticaria dura menos de 24 horas y es prurigi-nosa.

Los anticuerpos anticélulas endoteliales, los anticuerpos anti-DNA y la hipocomplementemia sin anticuerpos anti-C1q se presentan en forma frecuente en los pacientes lúpicos y lesiones urticarianas.[34]

Diagnóstico de vasculitis y LES

Con relación al diagnóstico de vasculitis en LES, aunque la morfología clínica de las lesiones puede sugerir el diagnóstico, la biopsia de piel es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico; esto es de particular importancia, ya que los pacientes con LES pueden cursar con lesiones dérmicas diversas por lupus sin vasculitis y lesiones de seudovasculitis que ameritan un tratamiento diferente.

Tratamiento de vasculitis y LES

En el tratamiento de la VC en LES se ha recomendado la hidroxicloroquina en aquellos casos que cursan con afección leve; también se ha indicado la dapsona, 100 a 200 mg/día; sin embargo, con este medicamento se necesitan varias semanas para poder observar la mejoría clínica.[35] La talidomida también se debe considerar como otra opción.[36] Los glucocorticoides están indicados en casos de enfermedad de moderada a grave[37] junto con inmunosupresores como la azatioprina y la ciclofosfamida[35,38] y otras nuevas terapias, como el micofenolato de mofetilo, que se ha utilizado con éxito en nefropatía lúpica.[39]

Manifestaciones de vasculitis pulmonar en LES

La afección pulmonar en LES se presenta hasta en 60% durante el curso de la enfermedad, y se expresa como serositis, neumonitis, fibrosis intersticial, bronquiolitis y vasculitis con o sin hemorragia pulmonar, entre otras.[40]

La hemorragia pulmonar difusa (HPD) es una complicación grave en los pacientes con LES; se presenta en 2% de los pacientes[41] y puede ser una manifestación de vasculitis pulmonar. Por otra parte, la HPD es el resultado de trastornos en la coagulación, de toxinas inhaladas o de infecciones. Muchos de los casos de capilaritis pulmonar (CP) se asocian a LES; sin embargo, también se puede asociar a anticuerpos antimembrana basal glomerular y a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA).[42] La vasculitis, la inflamación y la necrosis de los vasos sanguíneos incluyendo los capilares se llama

capilaritis. Aunque la CP es un diagnóstico histológico, no es patognomónico de un trastorno específico, en general es una manifestación de vasculitis sistémica o de una ETC.

La lesión histológica en la HPD debida a vasculitis es la CP. Una lesión asociada es la microangeítis, donde los capilares, así como las arteriolas y las arterias musculares, están involucrados.[48] Los depósitos de complejos inmunes (CI) endovasculares con activación del complemento se cree que pueden ser la causa de esta lesión; sin embargo, los CI no siempre están presentes en las biopsias de pulmón.[43,44] El resultado de una CP es la destrucción de la membrana basal alveolocapilar que permite el paso de los eritrocitos al espacio alveolar, produciendo la aparición de una hemorragia alveolar.[45] De las enfermedades del tejido conjuntivo, el LES es la que se asocia con mayor frecuencia a HPD o hemorragia alveolar difusa como consecuencia de una CP pulmonar.[46] En un estudio de 510 pacientes hospitalizados, la HPD se presentó en 3.7% de los casos. En 80% de los pacientes con HPD la CP fue la lesión subyacente.[47]

Los pacientes con CP se presentan en forma frecuente con infiltrados bilaterales en las radiografías del tórax, y puede ser una manifestación de enfermedad aguda con hemorragia alveolar difusa que puede poner en peligro la vida de los pacientes.[48] La mortalidad por HPD en LES es de 50% o más.[46] El tratamiento agresivo con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida disminuye la mortalidad en estos pacientes.[47,49,50] El tratamiento con plasmaféresis sincronizada con pulsos de ciclofosfamida también se ha empleado con resultados variables.[51,52] Además del tratamiento médico agresivo con pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida o plasmaféresis, es necesario el apoyo mecánico ventilatorio en estos pacientes.[53]

En LES las vías respiratorias altas también se pueden afectar por vasculitis. Se han informado ulceración de la laringe, así como vasculitis necrosante de la laringe, tráquea y bronquios.[54]

Manifestaciones de vasculitis cardiaca en LES

La afección cardiaca en el LES incluye la pericarditis, la miocarditis y la endocarditis.[55] Los depósitos de complejos inmunes y la activación del complemento tienen un papel importante en la patogénesis de las manifestaciones vasculares en el LES, tales como vasculitis, arteritis coronaria y aterosclerosis coronaria.[56] El infarto agudo del miocardio por arteritis coronaria se ha informado; no obstante, tiene una incidencia baja.[57]

La prevalencia de la enfermedad de las arterias coronarias (EAC) o infarto agudo del miocardio en pacientes con LES está aumentando. Se han descrito diferentes mecanismos que están implicados en la patogénesis de la EAC y del IAM en los pacientes con LES. La aterosclerosis acelerada en los pacientes con LES asociada al empleo crónico de esteroides es la causa más frecuente de EAC.

Otros mecanismos incluyen el espasmo de las arterias coronarias y la obstrucción de las arterias coronarias en forma aguda por trombos o émbolos *in situ.* La vasculitis que afecta a las arterias coronarias extramurales que resulta en la oclusión de los vasos es otra causa, aunque es rara.[58] La diferencia entre arteritis coronaria y las lesiones de las coronarias producidas por aterosclerosis puede ser difícil de diferenciar, aunque la dilatación aneurismática y la rápida progresión de las arterias en la coronariografía apoyan el diagnóstico de las vasculitis.

La miocarditis en LES se presenta en 50 a 70% en estudios posmortem.[59] Las manifestaciones clínicas son de insuficiencia cardiaca congestiva, y el diagnóstico se confirma por biopsia endomiocárdica. La biopsia muestra depósitos de CI intravascular con vasculitis y miocarditis adyacente. El tratamiento con esteroides ha sido de utilidad.

En el LES la frecuencia de la afección valvular se ha estimado entre 18 y 74%; no necesita de la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos, y puede ser de origen multifactorial.

La enfermedad valvular se presenta en forma más frecuente como endocarditis de Libman-Sacks, y la válvula más afectada es la mitral. En efecto, la valvulitis con vasculitis y la necrosis fibrinoide se pueden observar en el estudio histológico de los casos graves de enfermedad valvular. Los casos graves de valvulitis se manejan con el reemplazo valvular.[60]

La vasculitis de grandes vasos se ha informado en los pacientes con LES, y es indistinguible de la arteritis de Takayasu. Debido a la falta de hallazgos histopatológicos y serológicos entre vasculitis y LES y la arteritis de Takayasu, estos casos se deben considerar como un síndrome de sobreposición o de la presencia al azar de dos enfermedades del tejido conjuntivo.[61]

Se ha informado en muchos casos de vasculitis de grandes vasos la mejoría con dosis moderadas de esteroides, mientras que en otros casos se ha requerido el empleo de inmunosupresores con ciclofosfamida, azatioprina y recientemente tratamiento con micofenolato de mofetilo.[62,63]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

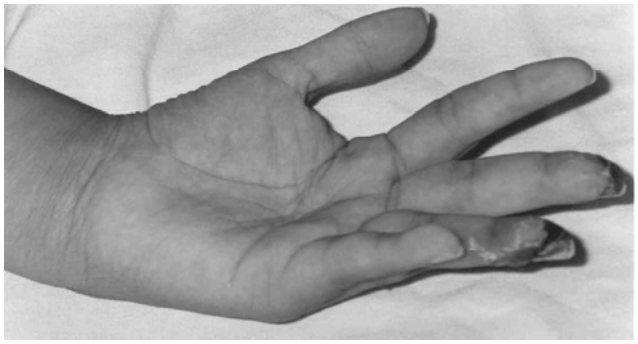


Figura 22-2. Paciente con lupus eritematoso sistémico, afección a sistema nervioso central y periférico, además de vasculitis leucocitoclástica en manos manifestada por isquemia.

Manifestaciones de vasculitis neurológica en LES

La afección del sistema nervioso central (SNC) puede ser secundaria a enfermedad vascular oclusiva no inflamatoria, autoanticuerpos,[64] meningitis aséptica, infección o vasculitis. La vasculitis como causa de lupus neuropsiquiátrico se ha informado en 10%.[10] La afección más frecuente es de las arterias pequeñas, si bien los vasos de gran calibre también se afectan, aunque en forma infrecuente. Las lesiones histológicas por vasculitis se relacionan con una vasculitis necrosante, o vasculitis leucocitoclástica.[65] La figura 22-2 muestra una paciente con LES y afección a SNC y periférico; las manifestaciones de vasculitis se presentaron como isquemia en los dedos, neuropatía sensitiva y motora; la electromiografía corroboró la presencia de neuropatía mixta y la biopsia de piel vasculitis leucocitoclástica.

Las manifestaciones clínicas neurológicas son inespecíficas, como cefalea, fiebre, rigidez de nuca, estupor y coma. Los defectos neurológicos focales se pueden manifestar como una enfermedad tromboembólica, hemorragia, infección o vasculitis. El estudio del líquido cefalorraquídeo es muy importante para excluir la presencia de infección. La celularidad, la proteinorraquia y las bandas oligoclonales no son indicadores específicos de vasculitis del SNC. Los estudios de imagen pueden indicar la presencia de lesión focal. La resonancia nuclear magnética muestra vasculopatía de pequeños vasos con lesiones periventriculares en la materia blanca en los pacientes con LES.[66] La angiorresonancia y la arteriografía son útiles en aquellos casos en los que existe afección de vasos grandes.[54] La tomografía con emisión de positrones ha sido útil para demostrar la disminución del flujo sanguíneo en los pacientes con LES y vasculitis.[67] En los pacientes con lupus neuropsiquiátrico se debe descartar la presencia de causas metabólicas e infecciosas antes de iniciar tratamiento con esteroides y citotóxicos.

Los esteroides constituyen el pilar fundamental para el tratamiento de vasculitis del SNC y LES. Se deben administrar pulsos de metilprednisolona para casos graves,[54] además de pulsos de ciclofosfamida si el paciente continúa con afección grave, como el estado de coma.[68] También se han informado casos que han recibido tratamiento con gammaglobulina intravenosa.[69]

La mielitis transversa se caracteriza por la afección de un segmento de la médula espinal que se presenta en los pacientes con LES debido a trombosis o vasculitis.[70] Se ha encontrado asociación entre mielitis transversa y los anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes con LES.[71] Los pacientes se presentan con hemiparesia y afección del esfínter urinario. El diagnóstico se confirma por resonancia magnética nuclear, que muestra un incremento de la señal T1 y T2 en el segmento de la médula afectada.[72] El tratamiento con pulsos de metilprednisolona en las fases tempranas de la mielitis transversa y los pulsos de ciclofosfamida han mostrado resultados satisfactorios.[73]

La neuropatía periférica se ha descrito en 10% de los pacientes con LES. El tipo de neuropatía es sensitivo-motora, aunque la mononeuropatía múltiple, la polirradiculopatía y la neuropatía autonómica también se han informado.[74]

La degeneración axonal con desmielinización es el hallazgo más común, pero se ha observado la vasculitis de los vasos perineurales. La electromiografía, así como la biopsia del nervio, son de utilidad para el diagnóstico de vasculitis. El tratamiento es con esteroides y citotóxicos.[75]

Manifestaciones oftalmológicas de vasculitis en LES

La retinopatía secundaria a vasculitis es una de las manifestaciones más frecuentes de afección ocular en el LES, y se ha informado en 10%. La mayoría de los pacientes cursan con exudados algodonosos (cuerpos citoides), hemorragias o áreas de vasculitis.[70,76] La escleritis en los pacientes con LES se presenta en asociación con el síndrome de Sjögren.[70] La retinopatía por vasculitis se puede diagnosticar con el estudio de angiografía con fluoresceína. El tratamiento es con esteroides. En casos de vasculopatía retiniana isquémica debida a anticuerpos antifosfolípidos se requiere de tratamiento con anticoagulación.

Manifestaciones renales de vasculitis en LES

La vasculitis que afecta a los vasos renales se caracteriza por capilaritis parecida a la que se observa en la hemorragia alveolar difusa en los pacientes con LES.[4] La capilaritis es la lesión vascular subyacente en la glomerulonefritis tipos III y IV de la Organización Mundial de la Salud. La coexistencia de hemorragia pulmonar difusa y nefritis en un paciente con LES sugiere una patogénesis común para ambas lesiones. Las lesiones que semejan vasculitis necrosante pueden involucrar a arterias de mayor tamaño.[77] En otros casos de glomerulonefritis con inflamación de los vasos pequeños con o sin vasculitis, la microangiopatía es la lesión patológica subyacente. Los glucocorticoides y la ciclofosfamida han sido el tratamiento de elección en estos casos.[54]

Manifestaciones gastrointestinales de vasculitis en LES

El dolor abdominal se presenta entre 8 y 37% de los pacientes con LES.[78] La vasculitis abdominal (VA) es una causa importante de abdomen agudo (AA), y se ha informado hasta en 60% de los pacientes con LES.[79] Las manifestaciones incluyen isquemia intestinal, necrosis intestinal, perforación ileal, perforación colónica, pancreatitis necrosante y colecistitis acalculosa, entre otras.[80,81] La vasculitis mesentérica es otra causa importante de dolor abdominal y de AA en pacientes con LES, y tiene una alta mortalidad, de hasta 80%.[70,79] Dolor posprandial, vómito, fiebre, hematoquecia y la prueba del guayaco positiva sugieren insuficiencia vascular mesentérica;[65,70] se tiene que hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Desde el punto de vista histológico, la VA se caracteriza por afección de vasos pequeños del intestino, más que en las arterias musculares de mediano calibre, como la mesentérica. Existen algunos casos de VA asociada a lesiones histológicas semejantes a poliarteritis nodosa.

Se ha informado la asociación entre VA con vasculitis cutánea, trombocitopenia, afección al SNC, factor reumatoide y osteonecrosis.[79]

La arteriografía es un estudio importante, pero la tomografía computarizada (TC) tiene mayor factibilidad en cuanto a su realización. Los hallazgos de la TC son vasos en empalizada en las áreas adyacentes a la isquemia intestinal, así como el engrosamiento de la pared intestinal afectada.[79]

Debido a las causas variables de AA en los pacientes con LES, la laparotomía exploradora es un procedimiento útil en los casos de AA y LES.[80]

El tratamiento de elección son los pulsos de metilprednisolona y de ciclofosfamida, así como la oportuna intervención quirúrgica de estos pacientes.[79,80,83,84]

VASCULITIS Y ARTRITIS REUMATOIDE: VASCULITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la inflamación articular crónica y afección extraarticular.[85] Las manifestaciones extraarticulares se caracterizan por la presencia de nódulos reumatoides, la afección pleuropulmonar, la cardiovascular, la ocular, la hematológica, la neurológica y la vasculitis reumatoide (VR), entre otras.[86] El término VR se emplea para describir las lesiones vasculares que ocurren en los pacientes con AR, las cuales tienen múltiples manifestaciones y pueden ser asintomáticas o producir la muerte del paciente. La neuropatía, el eritema, las úlceras en la piel, la gangrena y lesiones de órganos viscerales se han asociado a VR. En la VR los vasos de pequeño y mediano calibre se pueden afectar, y las alteraciones histológicas se caracterizan por un infiltrado inflamatorio y destrucción de la pared de los vasos.

Epidemiología de las vasculitis y AR

La prevalencia de la AR es de 1%. Con relación a la VR, la incidencia es incierta, y se ha informado entre 5 y 15% de todos los pacientes con AR.[87] En el norte de España la incidencia de vasculitis reumatoide fue de 6.4 por millón de personas a las que se les había realizado biopsia. La duración de la VR fue mayor a cinco años, con factor reumatoide positivo, y mostraron otras complicaciones de la AR.[88]

Otros estudios han encontrado 12.5 por millón, con una mayor incidencia en los hombres.[89] La mortalidad en los pacientes con VR fue más alta que en los que no presentan esta manifestación.[90]

Patogénesis de la vasculitis y AR

Los pacientes con VR cursan con hipergammaglobulinemia policlonal, con factor reumatoide positivo, com-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

plejos inmunes séricos, que sugieren que el proceso es mediado por CI;[91] sin embargo, debido a que los CI circulantes no siempre se encuentran, se ha postulado que la VR puede ser mediada por un mecanismo celular.[92] También se ha encontrado un incremento de los niveles circulantes de fibronectina en los pacientes con VR, lo que indica la activación del endotelio vascular. Los autoanticuerpos que se han asociado con la VR incluyen los anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA), que se han detectado en 87%.[93]

No está claro si estos autoanticuerpos son moléculas biológicamente activas o sólo son indicadores de un proceso inflamatorio.

Los AECA se han detectado en vasculitis asociados a otras enfermedades del tejido conjuntivo, así como en las vasculitis primarias. El verdadero papel de los AECA aún no está claro en la patogénesis de los procesos vasculíticos.

Los anticuerpos anticitoplásmicos del neutrófilo (ANCA) se han estudiado como marcadores serológicos de vasculitis. Algunos estudios han investigado si los ANCA pueden ser marcadores serológicos de una vasculitis reumatoide.[94,95]

Los resultados con relación a los ANCA y VR son ambiguos. Los ANCAs perinucleares (pANCA) se encuentran elevados hasta en 17% de los pacientes con AR.[96] Los pANCA en los pacientes con AR están dirigidos hacia varios antígenos, en especial lactoferrina.[97] La presencia de pANCA en AR está en relación a la duración de la AR, lo cual es un factor de riesgo *per se* para VR.

La asociación entre factor reumatoide (FR) y el desarrollo de VR puede ser explicada por el papel en la formación de complejos inmunes.

Se ha demostrado que los pacientes con AR y vasculitis cursan con marcadores clínicos de una enfermedad agresiva como el HLA DR-4 y un incremento del síndrome de Felty.[98-100]

Es de interés mencionar que en estos casos la vasculitis se puede presentar durante los periodos de inactividad de la AR.

Los factores de riesgo para el desarrollo de VR son:[96]

1. Género masculino, factor reumatoide aumentado, erosiones articulares, nódulos reumatoides, número de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD's).
2. La presencia de lesiones ungueales y otras manifestaciones extraarticulares un año previo al diagnóstico de vasculitis reumatoide.
3. Tratamiento con corticosteroides al tiempo del diagnóstico de la VR.

Manifestaciones clínicas de la vasculitis reumatoide

El espectro clínico de la vasculitis reumatoide (VR) es variable. Las manifestaciones cutáneas son las más comunes, e incluyen desde los infartos ungueales hasta púrpura palpable y gangrena digital. La polineuropatía que incluye la mononeuropatía múltiple es un hallazgo común.[101] La escleritis y la queratitis se han reportado en 20% de los pacientes con otras manifestaciones de VR, y se ha considerado que pueden ser el heraldo de una vasculitis difusa, por lo que se justifica el empleo con citotóxicos.[102] El involucro de las arterias musculares en el SNC es menos frecuente, pero puede ser causa importante de morbilidad.[103] Los nódulos reumatoides y la meningitis pueden ocurrir en forma independiente o con vasculitis del SNC. La vasculitis necrosante de los vasos renales es infrecuente.[100] El involucro pulmonar en la VR es rara.[104] La vasculitis cardiaca,[105] incluyendo la arteritis coronaria y la valvulitis, es excepcional. La vasculitis mesentérica se debe sospechar en pacientes con AR y abdomen agudo, aunque es una entidad rara.[106]

Con relación a la vasculitis pulmonar, se ha informado la capilaritis pulmonar (CP) en menor frecuencia que en LES.

En un estudio de 58 pacientes con biopsia de pulmón se identificaron tres casos de CP y AR. Los síntomas de CP fueron de corta duración (2 a 14 días); sin embargo, no se encontró evidencia clínica de otros órganos afectados; en todos los casos se demostró la presencia de complejos inmunes circulantes.[107]

Diagnóstico de la VR

El diagnóstico de VR se asocia a una alta mortalidad y se realiza mediante el examen histológico de los órganos afectados o en una biopsia de músculo. Varios marcadores se han considerado como útiles para el diagnóstico de la VR, como los complejos inmunes circulantes, los componentes del complemento, los anticuerpos anticélulas endoteliales, los ANCA, las moléculas de adhesión y la fibronectina celular circulante, así como los niveles elevados de FR. Los anticuerpos antinucleares se han encontrado presentes en un alto porcentaje de los pacientes con VR. El factor von Willebrand se ha propuesto como posible marcador de VR.

En un estudio reciente se demostró que existe una fuerte asociación de neuropatía periférica y/o lesiones dérmicas con VR. El FR IgA, y los niveles bajos de C3 en pacientes con AR son marcadores que se asocian a VR demostrada histológicamente.[108]

Tratamiento de la VR

El tratamiento de la VR está en relación con la gravedad clínica. Los casos de infartos ungueales pueden ser tratados mediante el ajuste de los medicamentos (aumento de la dosis de los fármacos antirreumáticos modificadoras de la enfermedad, DMARD) o bien cambiarlos,[109] y la adición de esteroides. Se debe realizar un diagnóstico diferencial de infartos digitales por aterosclerosis y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, entre otros. Las úlceras en las piernas son comunes en los pacientes con AR, pero se debe realizar diagnóstico diferencial con aterosclerosis y con la insuficiencia venosa.[110]

La vasculitis necrosante que afecta las vísceras y las extremidades y pone en peligro la vida requiere de un tratamiento agresivo con esteroides y citotóxicos.[101] La administración intratecal de metotrexate se ha informado como efectiva en pacientes con AR y vasculitis del SNC,[111] así como el metotrexate por vía oral.

El éxito del tratamiento de la VR en los pacientes con AR depende de que se realice el diagnóstico en forma oportuna.

Por otra parte, los pacientes con VR cursan con aumento de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral (TNF), comparados con los pacientes con AR sin vasculitis.[112] Se ha informado la eficacia del tratamiento con anti-TNF para la AR;[113] sin embargo, es importante determinar si el tratamiento con anti-TNF es útil para la VR.

El tratamiento de la VR depende del tamaño de los vasos y el órgano afectados. Las altas dosis de esteroides pueden ser necesarias en combinación con inmunosupresores, que incluyen a la azatioprina y la ciclofosfamida.

En la década pasada se desarrollaron nuevos agentes para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa se han utilizado para el tratamiento de la AR, y se ha demostrado su efectividad para el tratamientos de las manifestaciones articulares; no obstante, hay poca experiencia en el tratamiento de las manifestaciones extraarticulares, en especial con vasculitis reumatoide. Se ha informado adecuada respuesta terapéutica en pacientes con VR tratados con bloqueadores de TNF como el lenercept.[114]

También se ha informado adecuada respuesta terapéutica con infliximab en casos de VR grave que no habían respondido al tratamiento con esteroides y ciclofosfamida.[115]

SÍNDROME DE SJÖGREN Y VASCULITIS

El síndrome de Sjögren (SS) primario es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por una exocrinopatía de las glándulas lagrimales y salivales y se manifiesta por sequedad de boca y ojos.[116] En ausencia de otra enfermedad del tejido conjuntivo, el SS se considera como primario. La característica histológica es un infiltrado linfocitario en las glándulas exocrinas, y la afección clínica pueden ser desde una exocrinopatía (ojos y boca) hasta un proceso sistémico con manifestaciones extraglandulares a nivel de piel, pulmonar, renal, sistema nervioso y vasculitis sistémica, entre otras.[117] Existe un amplio espectro de manifestaciones en piel en el SS, y la vasculitis cutánea es una de las manifestaciones extraglandulares más frecuentes, aunque su expresión clínica varía en relación al tamaño del vaso afectado.[118]

Epidemiología de la vasculitis y el SS

La frecuencia de vasculitis en los pacientes con SS se ha informado en 9 a 70%.[119]

Patogenia de la vasculitis y el SS

Se ha demostrado una alta incidencia de vasculitis en pacientes con SS y títulos altos de anticuerpos anti-SSA,[120] aunque estos hallazgos no han sido confirmado por otros autores.[121]

La determinación de AECA se ha demostrado hasta en 26% de los pacientes con SS;[122] no obstante, a diferencia de los pacientes con LES, no se ha encontrado relación con los pacientes que tiene SS y vasculitis.[123] Los ANCA están presentes en los pacientes con SS y vasculitis cutánea y neuropatía periférica; sin embargo, su papel patogénico no se conoce bien.[124]

La vasculitis en el SS generalmente afecta a los vasos pequeños y se presenta en dos formas. La vasculitis leucocitoclástica se debe a depósito de CI circulantes con activación del complemento, con manifestaciones típicas de urticaria.[125] La crioglobulinemia y la hipocomplementemia pueden ser vistas en estos casos. Las lesiones histológicas generalmente se caracterizan por infiltrado neutrofílico, aunque también se han descrito las lesiones con un infiltrado mononuclear linfocitario.[126] Por el último hallazgo, se ha llegado a considerar que la vasculitis en el SS, así como en el LES, puede de-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

berse a un mecanismo independiente de los depósitos de CI. La hiperviscosidad induce la ruptura de los capilares, semejante a la observada en otros estados de hipergammaglobulinemia.

Manifestaciones clínicas de la vasculitis y el SS

En un estudio reciente, Ramos Casal y col.[119] encontraron que la vasculitis cutánea se presenta en 52/89 (58%) de los pacientes con SS; 14 pacientes presentaron vasculitis crioglobulinémica, 11 vasculitis urticariana y 26 púrpura cutánea no asociada a crioglobulinemia. La biopsia de piel se obtuvo en 38 pacientes. La afección de los vasos de tamaño pequeño con vasculitis leucocitoclástica se encontró en 36 (95%) de los pacientes y dos (5%) presentaron afección de vasos de mediano tamaño con vasculitis necrosante. Con relación a las lesiones cutáneas, las más frecuentes fueron la púrpura palpable en 38 pacientes (73%), máculas eritematosas en 17 (33%), pápulas eritematosas en dos (4%) y úlcera/isquemia en dos (4%).

Las lesiones cutáneas se localizaron en las extremidades inferiores en 48 (92%), extremidades superiores en 13 (25%), el tronco cinco (19%) y la cara tres (6%). Los pacientes con vasculitis cutánea tuvieron una mayor prevalencia de afección articular en comparación con los pacientes sin vasculitis (50 *vs.* 29%, $p = 0.004$); la neuropatía periférica (31 *vs.* 4%, $p < 0.001$), el fenómeno de Raynaud (40 *vs.* 15% $p = 0.008$), el involucro renal (10 *vs.* 0%, $p = 0.002$), el factor reumatoide (78 *vs.* 48%, $p = 0.004$) y los anti-Ro/SSA (70 *vs.* 43%, $p = 0.011$).

La vasculitis leucocitoclástica cutánea es la principal manifestación que tienen los pacientes con SS.[127] La neuropatía periférica se ha demostrado en 10% de los pacientes con SS.[128] La neuropatía ocurre debido a vasculitis o a una vasculopatía de los vasos epineurales.[129] La prevalencia de la vasculitis del SNC de vasos pequeños no se conoce con certeza.[130-133] Las lesiones conjuntivales pueden tener un componente de vasculitis en adición a la xerostomía. La vasculitis retiniana puede ocurrir, pero es menos frecuente que en el LES.[134]

En algunos casos el SS se ha asociado con el virus de la hepatitis C. La prevalencia del HCV en SS se ha informado entre 14 y 19%.[135]

El síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida también se ha asociado con síntomas de síndrome *sicca* que semejan SS.[136] Las crioglobulinas se han encontrado hasta en 25% de los sueros de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.[137]

Exámenes de laboratorio en la vasculitis y el SS

Los datos anormales de laboratorio que se han encontrado en forma más frecuente son anemia, leucopenia, trombocitopenia, aumento de la velocidad de sedimentación globular e hipergammaglobulinemia. Los estudios de inmunología muestran anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, anticuerpos anti Ro/SSA-A, hipocomplementemia y crioglobulinemia.

Tratamiento de la vasculitis y el SS

El tratamiento con esteroides puede ser útil en los casos de vasculitis leve, y en los casos graves se debe administrar, además de esteroides, medicamentos citotóxicos, como la ciclofosfamida y la azatioprina.[138,139] Existen informes en donde la vasculitis cutánea se ha tratado en forma exitosa con dapsona y cloroquina. En casos graves también se ha usado la plasmaféresis.[140]

En conclusión, la vasculitis cutánea es la afección más frecuente en los pacientes con SS con afección de vasos pequeños y vasculitis leucocitoclástica. Los pacientes con SS tienen una mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares. La vasculitis se puede manifestar como púrpura palpable, urticaria y lesiones máculo-papuloeritematosas. Se encuentra asociada con crioglobulinemia hasta en una tercera parte de los pacientes.

ESCLEROSIS SISTÉMICA Y VASCULITIS

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conjuntivo de etiología desconocida que se caracteriza por la producción excesiva de colágena en la piel y algunos órganos internos, así como la alteración del endotelio vascular y la producción de autoanticuerpos.[141] La vasculitis en la ES es rara, pero cuando se presenta se manifiesta en forma grave. En una revisión de 832 pacientes con ES se encontraron siete (0.8%) casos con manifestaciones clínicas e histológicas de vasculitis; seis de estos siete pacientes tenían la variedad CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, trastornos esofágicos, esclerodactilia y telangiectasias).[142] Las lesiones

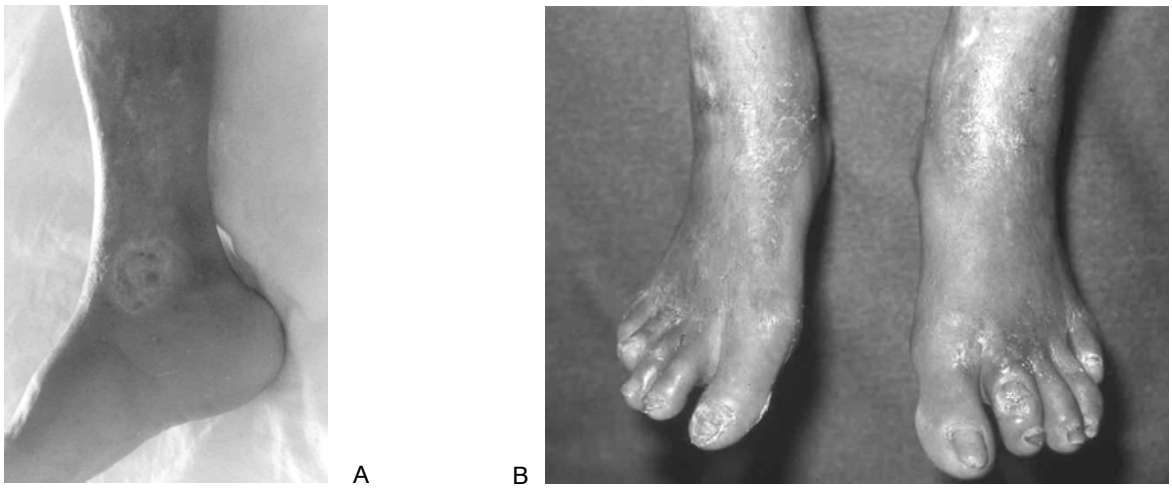


Figura 22-3. ***A.*** Paciente con esclerosis sistémica (ES) y úlceras en maleolo interno. ***B.*** Paciente con ES y úlcera en el segundo dedo del pie izquierdo. En ambos casos se demostró vasculitis leucocitoclástica por biopsia de piel.

vasculares en la forma de ES difusa consiste en un infiltrado mononuclear en la interfase capilar y dermo/subcutánea sin una verdadera vasculitis.[143] Este infiltrado inflamatorio conduce a una paniculitis previo a la fase de depósito de colágena. Se han informado casos de vasculitis con afección a diversos órganos.

La mayoría de los pacientes presentan vasculitis cutánea en forma de púrpura o úlceras; también pueden existir datos de mononeuritis múltiple.[142] Los pacientes con síndrome de CREST pueden desarrollar vasculitis semejante a poliarteritis nodosa con fiebre, afección de la piel y de riñones.[144]

Abu Shakra y col.[145] describieron un paciente con ES difusa complicada con pleuropericarditis debida a vasculitis leucocitoclástica. La hemorragia alveolar difusa debida a capilaritis también se ha reportado en algunos casos.[146]

Se han informado casos de ES y poliangeítis microscópica con pANCA positivos expresados como un síndrome de pulmón-riñón en una paciente de larga evolución de la enfermedad,[147,148] así como la presencia de ANCA positivos en pacientes con ES e insuficiencia renal.[149] Asimismo, hay casos de vasculitis sistémica con manifestación de vasculitis de pequeños y de medianos vasos con afección a ovarios y mononeuritis múltiple.[150]

En los pacientes con ES, la vasculitis se puede presentar asociada a SS o en la ES limitada con anticuerpos anticentrómero.[142]

Los hallazgos histológicos en piel son los de una vasculitis leucocitoclástica. La vasculitis necrosante de vasos grandes puede ocurrir en la forma de ES limitada, y se manifiesta con gangrena digital.[151]

El tratamiento de la vasculitis y ES en las formas leves es con esteroides, y en las graves con esteroides más inmunosupresores.

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", en la Clínica de Esclerodermia, durante un periodo de 10 años se han atendido 250 pacientes; la frecuencia de vasculitis ha sido de nueve casos (3.6%), y todos tenían la variedad difusa. La vasculitis se manifestó como úlceras en las extremidades inferiores de tamaño variable, desde 1 hasta 10 cm, de difícil cicatrización. En todos los casos se realizó biopsia de piel, la que demostró vasculitis leucocitoclástica. Las pacientes fueron tratadas con esteroides por vía oral, y en 4/9, además, se agregó azatioprina; en un caso fue necesaria la administración de pulsos mensuales de metilprednisolona durante seis meses y azatioprina.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS Y VASCULITIS: DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS

Las miopatías inflamatorias (MI) describen a un grupo de trastornos adquiridos que se caracterizan clínicamente por la inflamación crónica del músculo estriado, como polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM), en donde también existe inflamación de la piel, y se asocian a la presencia de autoanticuerpos. Las MI se caracterizan por debilidad muscular con o sin lesiones dérmicas, elevación de las enzimas musculares y la afección de varios órganos, como pulmón, corazón y el tracto gastrointestinal, entre otros.[152]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En los pacientes con PM/DM la vasculitis cutánea se ha informado en aproximadamente 19% en una serie de 75 pacientes de Singapur, en particular en los que tenían una ETC asociada.[153] La vasculitis asociada a DM/PM es más frecuentes en los niños que en los adultos.

La vasculitis de vasos pequeños se ha reportado como una urticaria cutánea tanto en PM como en DM en los niños.[154,155] Las vasculitis que afectan a los vasos de gran calibre también se han informado en las MI y en forma más frecuente en los niños que en los adultos.[156] La vasculitis también se presenta en los adultos hasta en 11%.[157] Las vasculitis abdominal generalmente se ha asociado a las MI de la infancia y raramente en los adultos.[158-160] Por otra parte, se han informado casos aislados de vasculitis pulmonar y MI.[161]

El diagnóstico, como en otras vasculitis, es mediante la biopsia de piel y músculo o del órgano afectado. El tratamiento es con esteroides e inmunosupresores.

REFERENCIAS

1. **Jones R, Moreland L:** Vasculitis in primary connective tissue disease. En: Ball GV, Bridges L Jr. (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:385-405.
2. **Danning CL, Illei GG, Boumpas DT:** Vasculitis associated with primary rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:58-65.
3. **Kalunian KC:** Definition, classification, activity and damage indices. En: Wallace DJ, Hahn BH (eds.): *Dubois' lupus erythematosus.* 5ª ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997: 19-47.
4. **Belmont HM, Abramson SB, Lie JE:** Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:9-22.
5. **Jiménez S, Ramos Casal M, Cervera R, Font J, Ingelmo M:** Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: clinical relevance. En: Shoenfeld Y, Hartas D, Wick G (eds.): *Atherosclerosis and autoimmunity.* Amsterdam, Elsevier: 255-265.
6. **Goldberger E, Elder RC, Schwartz RA, Phillips PE:** Vasculitis in the antiphospholipid syndrome. A cause of ischemia responding to corticosteroids. *Arthritis Rheum* 1992;35: 569-572.
7. **Sack KE:** Imitators of vasculitis. En: Ball G, Bridges L (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2002:565-591.
8. **Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P:** The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus. The Italian experience. *Lupus* 2000;9:417-423.
9. **D'Cruz DP:** Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998;7:270-274.
10. **Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abelo M, Alarcón-Segovia D:** Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:235-242.
11. **Ansari A, Larson PH, Bates HD:** Vascular manifestation of systemic lupus erythematosus. *Angiology* 1986;37:223-232.
12. **Awada PA, Barlowatz Meimon G, Dougados M, Maisonneuve P, Sultan Y *et al.:*** Fibrinolis abnormalities in systemic lupus erythematosus and their relation to vasculitis. *J Lab Clin Med* 1988;111:229-236.
13. **D'Cruz DP, Wisnieski JJ, Asherson RA, Khamashta MA *et al.:*** Autoantibodies systemic lupus erythematosus and urticarial vasculitis. *J Rheumatol* 1995;22:1669-1673.
14. **Pedrollo E, Bleil L, Bautz FA, Kalden JR, Bautz EK:** Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) recognizing a recombinant myeloperoxidase subunit. *Ad Exp Med Biol* 1993;336:87-92.
15. **Feriozzi S, Onetti MA, Amini M, Faraggiana T, Ancarani E:** Systemic lupus erythematosus with membranous glomerulonephritis and uterine vasculitis. *Am J Kidney Dis* 1997;29: 277-279.
16. **Koshy M, Berger D, Crow MK:** Increased expression of CD ligand on systemic lupus erythematosus lymphocytes. *J Clin Inv* 1996;98:826-837.
17. **Alexander EL, Moyer C, Travlos GS *et al.:*** Two hystopathologic types of inflammatory vascular disease in MRL/Mp autoimmune mice. Model for human vasculitis in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1146-1155.
18. **Moreland LG, Gay RE, Gay S:** Collagen autoantibodies in patients with vasculitis and systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;60:412-418.
19. **Boffa MC, Karmochkine M:** Thrombomodulin: an overview and potential implication in vascular disorders. *Lupus* 1998;7:120-125.
20. **Boehme MW, Nawroth PP, Kling E *et al.:*** Serum thrombomodulin. A novel marker of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:572-577.
21. **Carson CW, Beall LD, Hunder GC, Johnson CM, Newman W:** Serum ELAM_1 in vasculitis, scleroderma and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:809-814.
22. **Janssen BA, Luqmani RA, Gordon C, Hemingway IH, Bacon PA *et al.:*** Correlation of blood levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 with disease activity in systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994;33:1112-1116.
23. **D'Cruz PD, Houssiau FA, Ramírez G, Buguley E, McCutcheon J *et al.:*** Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: a potential marker for vasculitis and nephritis. *Clin Exp Immunol* 1995;85:254-261.
24. **Carvalho D, Savage CO, Isenberg D, Pearson JD:** IgG anti-endothelial cell antibodies from patients with systemic lupus erythematosus or systemic vasculitis stimulate the release of two endothelial cell-derived mediators, which enhance adhesion molecule expression and leukocyte adhesion in an autocrine manner. *Arthritis Rheum* 1999;42:631:640.
25. **Asherson RA, Derksen RHWM, Harris EN:** Large vessel occlusion and gangrene in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease. A report of six cases. *J Rheumatol* 1986;13:740-747.
26. **Grigor R, Edmonds J, Lewkonia R:** Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. *Ann Rheum Dis* 1978;37: 121-128.

27. **Vitali C, Doria A, Tincani A:** International survey of the management of patients with SLE. General data on the participating centers and the results of a questionnaire regarding mucocutaneous involvement. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14 (Suppl 16):17-22.
28. **Wysenbeek AJ, Guedj D, Amit M, Weiberger A:** Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestation. *Ann Rheum Dis* 1992;51:717-719.
29. **Kapadia N:** Cutaneous manifestation of systemic lupus erythematosus study from Lahore, Pakistan. *Int J Dermatol* 1996;35:408-409.
30. **Lee LA, Norris DA:** Mechanisms of cutaneous tissue damage in lupus erythematosus. *Immunol Series* 1989;46:359-386.
31. **Asherson RA, D'Cruz DP, Stephens CJM:** Urticarial vasculitis in a connective tissue disease clinic: patterns, presentations and treatment. *Sem Arthritis Rheum* 1991;20:285-296.
32. **O'Laughlin S, Schroeter AL, Jordan RE:** Chronic urticarial lesions in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1987;114:879-883.
33. **Wisnieski JJ, Jones SM:** Comparison of autoantibodies to the collagen like region of C1q in hipocomplementemic urticarial vasculitis syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1992;148:1396-1403.
34. **D'Cruz DP, Wisnieski JJ, Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GRV:** Autoantibodies in systemic lupus erythematosus and urticarial vasculitis. *Lupus* 1995;22:1669-1673.
35. **Nishijima C, Hatta N, Inaoki M, Sakai H, Takehara K:** Urticarial vasculitis in systemic lupus erythematosus; fair response to prednisolone/dapsone and persistent hypocomplementemia. *Eur J Dermatol* 1999:9:54-56.
36. **Godfrey T, Khamastha MA, Hughes GR:** Therapeutic advance in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:435-441.
37. **Klippel JH:** Indications for, and use of, cytotoxic agents in SLE. *B Clin Rheum* 1998;11:511-527.
38. **Toubi E, Kessel A, Bamberger E, Golan TD:** Systemic lupus erythematosus vasculitis: a current therapeutic overview. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:87-89.
39. **Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E *et al.:*** Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-978.
40. **Stoll T, Seifert B, Isenberg DA:** 1996 SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *B J Rheumatol* 1996;35:248-254.
41. **Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR:** Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopatic disorders. *Medicine* 1984;63:343-361.
42. **Upecks U:** Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:12-17.
43. **Marino CT, Pertschuk LP:** Pulmonary hemorrhage in SLE. *Arch Int Med* 1981;141:201-203.
44. **Franks TJ, Koss MN:** Pulmonary capillaritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:430-435.
45. **Mark EJ, Ramírez JR:** Pulmonary capillaritis and hemorrhage in patients with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:413-418.
46. **Zamora MR *et al.:*** Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus: clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine* 1997;76:192-202.
47. **Jennings CA, King TE Jr, Tuder R *et al.:*** Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated pauciimmune pulmonary capillaritis. *Am J Resp Crit Med* 1997;155:1101-1109.
48. **Meyer JL, Katzenstein AL:** Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 1986;85:552-556.
49. **Schwab EP, Schumacher HR, Breundlich B, Callegari PE:** Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1993;23:8-15.
50. **Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodríguez F, García-Figueroa JL, Miranda Limón JM:** Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:445-448.
51. **Erickson RW, Franklin WA, Emlen W:** Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Sem Arthritis Rheum* 1994;24:114-134.
52. **Schroeder JO, Euler HH, Loffler H:** Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Inter Med* 1987;107:344-346.
53. **Fernández Fabrellas E, Blanquer Olivas J, Blanques Olivas R, Sino Mompo M, Chiner Vives E *et al.:*** Acute lung injury as initial manifestation of diffuse hemorrhage. *Ann Med Intern* 1999;16:281-284.
54. **Boumpas DT, Austin HA 3ª, Fessler BJ, Bolow JE *et al.:*** Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1. Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. *Ann Int Med* 1995;122:940-950.
55. **Quismorro PJ Jr:** Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. En: Wallace DJ, Hahn BH (eds.): *Dubois' lupus erythematosus.* 3ª ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997:653-665.
56. **Badui E, García-Rubi D, Robles E:** Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology* 1985;36:431-442.
57. **Przybojewski JZ, Botha D, Koppler JF:** Systemic lupus erythematosus with coronary vasculitis and massive myocardial infarction. *S Afr Med J* 1986;69:756-768.
58. **Moder KG, Miller TD, Tazelar HD:** Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999;74: 275-284.
59. **Doherty NE, Siegel RJ:** Cardiovascular manifestation of systemic lupus erythematosus. *Am Hearth J* 1985;110:1275-1365.
60. **Moder KG, Miller TD, Tazelar HD:** Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999;74: 275-284.
61. **Lorber M, Gershwin ME, Shoenfeld Y:** The coexistence of systemic lupus erythematosus with other autoimmune disease: the kaleidoscope of autoimmunity. *Sem Arthritis Rheum* 1994;105:13.
62. **Saxe PA, Altman RD:** Takayasu's arteritis associated with systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1992; 21:295-305.
63. **Diana E, Schieppati A, Remuzzi G:** Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Inter Med* 1999;130:422-426.
64. **Bluestein WG, Williams GW, Steimberg AD:** Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells; association with neuropsychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981;70:240-246.
65. **Weiner DK, Allen NB:** Large vasculitis of the central nervous system in systemic lupus erythematosus: report and review of the literature. *J Rheumatol* 1991;18:748-751.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

66. **Kent DL, Haynor DR, Longstreth WT, Larson EB:** The clinical efficacy of magnetic resonance imaging in neuroimaging. *Ann Inter Med* 1994;120:856-871.
67. **San Pedro EC, Mountz JM:** CNS vasculitis in systemic lupus erythematosus complicated by antiphospolipid antibody syndrome: temporal evaluation of stroke by repeated Tc-99 HMPAU SPECT. *Clin N Med* 1998;93:709-710.
68. **Boumpas DT, Yamada Y, Patronas NJ, Scott D, Klippel JH *et al.:*** Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med* 1991;81:975-984.
69. **Engel G, Vollenhoven RF:** Treatment of severe CNS lupus with intravenous immunoglobulin. *J Clin Rheum* 1999;5: 228-232.
70. **Wallace DJ, Metzger AL:** Systemic lupus erythematosus: clinical aspect and treatment. En: Koopman W (ed.): *Arthritis and allied conditions.* 13ª ed. Philadelphia, Williams and Wilkins, 1997:1319-1346.
71. **Lavalle C, Pizarro S, Drenkaard C, Sánchez Guerrero J, Alarcón-Segovia D:** Transverse myelitis: manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990;17:34-37.
72. **Provenzale JM, Barboriak DP, Gaenzler EH, Robertson RL, Mercer B:** Lupus-related myelitis: serial MR findings. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1911-1917.
73. **Barile L, Lavalle C:** Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: the effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1992;19:370-372.
74. **McCombo PA, McLeod JG, Pollard JD, Guo YP, Ingall TJ:** Peripheral sensorimotor and autonomic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus. *Brain* 1987; 110:533-549.
75. **Wallace DJ, Metzger AL:** Systemic lupus erythematosus and the nervous system. En: Wallace DJ, Hahn BH (eds.): *Dubois' lupus erythematosus.* Baltimore, Williams & Wilkins, 1997:723-754.
76. **Stafford-Brady FJ, Urowitz MB, Gladman DD, Easterbrook M:** Lupus retinopathy. Patterns, association and prognosis. *Arthritis Rheum* 1988;31:1105-1110.
77. **Parfrey PS, Hutchinson TA, Jothy S *et al.:*** The spectrum of diseases associated with necrotizing glomerulonephritis and its prognosis. *Am J Kidney Dis* 1985;6:387-396.
78. **Wallace D:** Gastrointestinal and hepatic manifestations. En: Wallace DJ, Hahn BH (eds.): *Dubois' lupus erythematosus.* 5ª ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997:835-850.
79. **Zizic TM, Classen JN, Stevens MB:** Acute abdominal complications of vasculitis of systemic lupus erythematosus and poliarteritis nodosa. *Am J Med* 1982;73:525-531.
80. **Medina F, Ayala A, Jara LJ, Becerra M, Miranda JM *et al.:*** Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomie. *Am J Med* 1997;102:100-105.
81. **Swanepoel CR, Floyd A, Allison H, Learmonth GM, Cassidy MJD *et al.:*** Acute acalculous cholecystitis complicating systemic lupus erythematosus: case report and review. *Br J Med* 1983;286:251-252.
82. **Gore RM, Marn CS, Ujiki GT, Craig RM, Marquardt J:** Ischemic colitis associated with systemic lupus erythematosus. *Dis Colon Rectum* 1983;26:449-451.
83. **Laing TJ:** Gastrointestinal vasculitis and pneumatosis intestinalis due to systemic lupus erythematosus: successful treatment with pulse intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1988;85:555-557.
84. **Grimbacher B, Huber M, von Kempis J, Kalden P, Uhl M *et al.:*** Successful treatment of gastrointestinal vasculitis due to systemic lupus erythematosus with intravenous pulse cyclophosphamide: a clinical case report and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1998;37:1023-1028.
85. **Harris EDJ:** Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277-1289.
86. **Vollerten RS, Conn DL:** Vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:445-461.
87. **Danning CL, Illei GG, Boumpas DT:** Vasculitis associated with primary rheumatologic diseases. *Curr Op Rheum* 1998; 10:58-65.
88. **González-Gay MA, García-Porrúa C:** Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain. Clinical and epidemiology aspect. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:292-308.
89. **Watts RA, Carruthers DM, Symmons DPM *et al.:*** The incidence of rheumatoid vasculitis in the Norwich Health Authority. *Br J Rheumatol* 1994;33:832-833.
90. **Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI:** Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence of definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:28-34.
91. **Bacon PA, Kitas GD:** The significance of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53: 621-623.
92. **Goronzy Goronzy JJ, Weyand CM:** Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Op Rheumatol* 1994;6:290-294.
93. **Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML,Vandenbroucke JP, Breedveld FC *et al.:*** Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:190-192.
94. **Van der Zee JM, Huerkens AH, van der Voort EA, Daha MR, Breedveld FC:** Characterization of anti-endothelial antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Clin Exp Rheumat* 1991;9;589-594.
95. **Braum MG, Csernok E, Schmitt WH, Gross WL:** Incidence, target antigens, and clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;4:90-93.
96. **Savige JA, Gallicchio MC, Stockman A, Cunningham TJ, Rowley MJ *et al.:*** Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1991;86:92-98.
97. **Coremans IM, Hagen EC, Daha MR, van der Woude FJ, van der Vort EM *et al.:*** Antilactoferrin antibodies in patients with rheumatoid arthritis are associated with vasculitis. *Arthritis Rheum* 1992;35:1466-1475.
98. **Bacon PA, Kitas GD:** The significance of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53: 621-623.
99. **Schneider HA, Yonker RA, Katz P, Longley S, Panush RS:** Rheumatoid arthritis: experience with 13 patients and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1985;14:280-286.
100. **Goronzy JJ, Weyand CM:** Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Op Rheum* 1994;6:290-294.
101. **Bacon PA, Carruthers DM:** Vasculitis associated with connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;91: 1077-1096.
102. **Jifi-Bahlool H *et al.:*** Peripheral ulcerative keratitis in the setting of rheumatoid arthritis: treatment with immunosuppressive therapy. *Sem Arthritis Rheum* 1995;25:67-73.
103. **Kim RC, Collins GH:** The neuropathology of rheumatoid disease. *Hum Pathol* 1981;12:5-15.

104. **Wade G:** Pulmonary hypertension in rheumatic heart disease. En: Ansell BM, Simkin PA (ed.): *The heart and rheumatic disease.* London, Butterworths, 1984.
105. **Morris PB, Imber MJ, Heinsimer JA, Hlatky MA, Reimer KA:** Rheumatoid arthritis and coronary arteritis. *Am J Cardiol* 1986;57:689-695.
106. **Bacon PA, Mootos RJ:** Extra-articular rheumatoid. En: Koopman WJ (ed.): *Arthritis and allied conditions.* 13ª ed. Philadelphia, Williams &Wilkins, 1997:1071-1096.
107. **Schwartz MI, Zamora MR, Hodges TN, Chan ED, Bowler RP *et al.:*** Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest* 1998;113:1609-1615.
108. **Voskuyl AE, Hazes JMW, Zwinderman AH, Paleolog EM, van der Meer FJM:** Diagnosis strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:407-413.
109. **Vollertsen RS, Coon DL:** Vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:445-451.
110. **McRorie ER, Ruckley CV, Nuki G:** The relevance of large vessel vascular disease and restricted ankle movement to the aetiology of leg ulceration in rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1998;37:1295-1298.
111. **Barthon JM, Moreland LW, DiBartolomeo AG:** Inflammatory central nervous system involvement in rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1989;18:258-266.
112. **Kuryliszyn-Moskal A:** Cytokines and soluble CD4 and CD8 molecules in rheumatoid arthritis: relationship to systemic vasculitis and microvascular capillaroscopic abnormalities. *Clin Rheumatol* 1999;17:489-495.
113. **Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM *et al.:*** Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-147.
114. **Van den Broeder AA, van den Hoogen FHJ, van de Putte:** Isolated digital vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis: good response to tumour necrosis α blocking treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60:538-539.
115. **Unger L, Kayser M, Nüsslein HG:** Successful treatment of severe rheumatoid vasculitis by infliximab. *Ann Rheum Dis* 2003;62:587-588.
116. **Fox RI, Murayama T:** Pathogenesis and treatment of Sjögren's syndrome. *Curr Op Rheumatol* 1997;9:393-399.
117. **García-Carrasco M, Ramos–Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo–Allen J *et al.:*** Primary Sjogrën's syndrome. Clinical and immunological disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:270-280.
118. **Jennete JC, Falk RJ:** Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.
119. **Ramos Casals M, Anaya JM, García Carrasco M, Rosas J, Bové A *et al.:*** Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome. *Medicine* 2004;83:96-106.
120. **Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB:** Sjögren's syndrome: association of anti-Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperreactivity. *Ann Int Med* 1983;98:155.
121. **Krauss A, Caballero Uribe C, Jakes J, Villa AR, Alarcón Segovia D:** Raynaud's phenomenon in primary Sjögren syndrome association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatology* 1992;19:1572-1574.
122. **Navarro M, Cervera R, Font J, Reverter JC, Monteagudo J *et al.:*** Anti-endotelial cell antibodies in systemic autoimmune disease: prevalence and clinical significance. *Lupus* 1997;6:521-526.
123. **Hebbar M, Lasalle P, Delneste Y, Hatran PY, Devulder B:** Assessment of antiendothelial cell antibodies in systemic sclerosis and Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997;56: 230-234.
124. **Font J, Ramos Casals M, Cervera R, Bosch X, Mirapeix E *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Br J Rheumatology* 1998;37:1287-1291.
125. **Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB:** Sjögren's syndrome: association of anti-Ro (SS-A), antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperreactivity. *Ann Int Med* 1983;98:115.
126. **Alexander EL:** Immunopathologic mechanisms of inflammatory vascular disease in primary Sjögren's syndrome–a model. *Scan J Rheumatol* 1986;61(Suppl):260-265.
127. **Markusse HM, Schoonbrond M, Outkerk M, Henzen-Logmans SC:** Leucocytoclastic vasculitis as presenting features of primary Sögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1994; 13:269-272.
128. **Andronopoulus AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulus HM:** Neurologic involvement in primary Sjögren's syndrome: a preliminary report. *J Autoimmunity* 1989;2:485-488.
129. **Peyronnard JM, Charron L, Beudet F, Couture F:** Vasculitic neuropathy in rheumatoid disease and Sjögren syndrome. *Neurology* 1982;32;839-845.
130. **De la Monte SM, Hutchings GM, Gupta PK:** Polymorphous meningitis with atypical mononuclear cells in Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 1983;14:455-461.
131. **Alexander EL, Provost TT, Sander MF, Frank MM *et al.:*** Serum complement activation in central nervous system disease in Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1988;85: 513-518.
132. **Provost TT, Vasily D, Alexander E:** Sjögren's syndrome. Cutaneous, immunologic, and nervous system manifestations. *Gynaec Clin* 1987;5:405-426.
133. **Ioannidis JPA, Moutsopoulos HM:** Sjögren's syndrome: too many associations, too limited evidence. The enigmatic example of CNS involvement. *Sem Arthritis Rheum* 1999; 29:1-3.
134. **Kraus A, Cervantes G, Barojas E, Alarcón Segovia D:** Retinal vasculitis in mixed connective tissue disease. A fluoroangiographic study. *J Rheumatol* 1985;19:1572-1574.
135. **Ramos Casals M, García Carrasco M, Cervera R, Font J:** Sjögren's syndrome and hepatitis C virus. *Clin Rheumatol* 1999;18:93-100.
136. **Espinoza LR, Aguilar JL, Berman A, Gutiérrez F, Vasey FB *et al.:*** Rheumatic manifestation associated with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1615-1622.
137. **Dimitrakopoulus AN, Kordossis T, Hatzakis A, Moutsopoulos HM:** Mixed cryoglobulinemia in HIV-1 infection: the role of HIV-1. *Ann Int Med* 1999;130:226-230.
138. **Durez P, Tourne L, Feremans W, Mascart Lemone F *et al.:*** Dramatic response to intravenous high dose gamma-globulin in refractory vasculitis of the skin associated with Sjögren's syndrome [letter]. *J Rheumatol* 1998; 25:1032-1033.
139. **Fauci AS:** Corticosteroids in autoimmune disease. *Hosp Prac* 1983;18:99-103.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

140. **Holtman JH, Neustaddt DH, Klein P:** Dapsone as an effective therapy for the skin lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus and urticarial vasculitis with C2 deficiency. *J Rheumatol* 1990;17:1222-1225.
141. **Wigley FM:** Systemic sclerosis. En: Klippel JH, Dieppe PA (eds.): *Rheumatology.* 2ª ed. Barcelona, Mosby, 1997:7.9.1-7.9.14.
142. **Oddis CV, Einsbeis CH Jr, Reidbord HE, Steen VD, Medsger TA:** Vasculitis in systemic sclerosis: association with Sjögren's syndrome and the CREST syndrome variant. *J Rheumatol* 1987;14:942-948.
143. **Kreing T, Meurer M:** Systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:457-481.
144. **Ishikawa O, Tamura T, Ohnishi K:** Systemic sclerosis terminating as systemic necrotizing vasculitis. *Br J Dermatol* 1993;129:736-738.
145. **Abu-Shakra M, Koh ET, Treger T, Lee P:** Pericardial effusion and vasculitis in a patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1386-1388.
146. **Griffin MT, Robb JD, Martín JR:** Diffuse alveolar hemorrhage associated with progressive systemic sclerosis. *Thorax* 1990;45:903-904.
147. **Wutzl AL, Foley RN, O'Driscoll BR, Revé RS, Chisholm R *et al.*:** Microscopic polyangiitis presenting as pulmonary-renal syndrome in a patient with long-standing diffuse cutaneous systemic sclerosis and antibodies to myeloperoxidase. *Arthritis Care Res* 2001;45:533-536.
148. **Jara LJ, Vera Lastra O, Callejas C:** Pulmonary-renal vasculitis disorders: differential diagnosis and management. *Current Rheumatol Reports* 2003;5:107-115.
149. **Endo H, Hosono T, Kondo H:** Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994;21:864-871.
150. **Miller A, Ryan PFJ, Dowling JP:** Vasculitis and thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with limited scleroderma. *J Rheumatol* 1997;24:598-600.
151. **Herrick AL, Oogarah PK, Freemont AJ, Marcusson R, Haeney M *et al.*:** Vasculitis in patients with systemic sclerosis and severe digital ischaemia requiring amputation. *Ann Rheum Dis* 1994;53:323-326.
152. **Miller FW:** Classification and prognosis of inflammatory muscle disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:811-826.
153. **Koc ET, Seow A, Ong B:** Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis* 1993;52:857-861.
154. **Feldman D, Hochberg MC, Zizic TM, Stevens MB:** Cutaneous vasculitis in adult polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1983;10:85-89.
155. **Kao NL, Zeitz HJ:** Urticarial lesions and polymiositis due to lymphocytic vasculitis. *Western J Med* 1995;162:156-158.
156. **Pachman LM:** Inflammatory myopathy in children. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20(919):412.
157. **Kalovidouris AE *et al.*:** Relationships between clinical features and distribution of mononuclear cell in muscle of patients whit polymyositis. *J Rheumatol* 1988;15:1401-1406.
158. **Eshraghi N, Farahmand M, Maerz LL, Campbell SM, Deveney CW *et al.*:** Adults-onset dermatomyositis with severe gastrointestinal manifestations: case report and review of literature. *Surgery* 1998;123:356-358.
159. **Pasquier E, Wattiaux MJ, Peigney N:** First case of pneumatosis cystoids intestinalis in adults dermatomyositis. *J Rheumatol* 1993;20:499-503.
160. **Schullinger JN, Jacobs JC, Berdon WE:** Diagnosis and management of gastrointestinal perforations in childhood dermatomyositis with particular reference to perforations of the duodenum. *J Pediatric Surgery* 1985;20:521-524.
161. **Schwartz MI, Sutarik JM, Nick JA, Leff JA, Emlen JW *et al.*:** Pulmonary capillarity and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymiositis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:2037-2040.

Capítulo 23

Vasculitis por medicamentos

Felipe Iniestra Flores

INTRODUCCIÓN

Las reacciones a medicamentos son un importante problema de salud pública. De 3 a 6% de todos los ingresos hospitalarios se relacionan con reacciones adversas a medicamentos, y de 6 a 20% de los pacientes hospitalizados desarrollan una reacción adversa grave a fármacos.[1-6]

Datos epidemiológicos establecen la existencia de factores generales para el incremento de reacciones adversas a medicamentos, como son el sexo femenino,[7] infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana[8] y herpesvirus.[9] Factores relacionados con incremento en el riesgo de reacciones por hipersensibilidad incluyen edad adulta, asma, lupus eritematoso sistémico, betabloqueadores, reacciones previas de hipersensibilidad a fármacos y polimorfismo genético específico.[7-12] Las reacciones a fármacos pueden ser clasificadas en etiología inmunitaria y no inmunitaria. La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos (75 a 80%) son causadas por efectos que no están mediados por reacciones inmunitarias, y son frecuentemente predecibles y relacionadas con las acciones farmacológicas de los medicamentos (reacciones tipo A). Típicamente, estas reacciones son dosis-dependientes y desaparecen rápidamente al suspender el medicamento. El restante 20 a 25% de los eventos adversos a fármacos son causados por efectos no predecibles y no relacionados con las acciones farmacológicas de los medicamentos, y pueden o no estar mediados por reacciones inmunitarias (reacción tipo B). Aunque estas reacciones corresponden a una minoría de las reacciones adversas a medicamentos, son especialmente importantes debido a que potencialmente pueden resultar en muerte del paciente.[13-16] Las reacciones en esta categoría incluyen intolerancia al medicamento, reacciones idiosincráticas y reacciones por hipersensibilidad. Estas últimas dependen de interacciones entre el fármaco y el sistema inmunitario.

Las reacciones a fármacos mediadas por mecanismos inmunitarios pueden ser discutidas generalmente en el contexto del sistema de clasificación de Gell y Coombs mediadas por reacciones de hipersensibilidad inmediata (mediada por anticuerpos IgE fármaco-específico), reacciones citotóxicas y por complejos inmunitarios (mediada por anticuerpos IgM o IgG fármaco-específico) y por reacciones de hipersensibilidad retardada (mediadas por linfocitos T fármaco-específico).[17] Aunque estas categorías son relativamente simples, clasificar las reacciones a medicamentos dentro de una o más de ellas puede ser todo un reto para el clínico.

Una de las reacciones a fármacos de especial importancia es la vasculitis por medicamentos (DIV), que define aquellos casos de vasculitis inflamatoria en los que un fármaco específico es establecido como agente causal y donde se han excluido otras formas de vasculitis. La DIV afecta pequeños vasos y es un subtipo de vasculitis por hipersensibilidad.[18,19] La prevalencia de las vasculitis sistémicas es de 40:1 000 000 personas, en tanto que para la vasculitis por medicamentos es de 1: 1 000 000. Para algunos fármacos, la causalidad para inducir vasculitis ha sido bien establecida (p. ej., propiltiouracilo e hidralazina); sin embargo, para la mayor parte de los casos la causalidad se ha establecido por reportes de casos.[18]

Medicamentos de diferentes clases farmacológicas han sido implicados en el desarrollo de DIV (cuadro

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 23-1. Medicamentos relacionados con vasculitis

Acebutalol	Cocaína	Insulina	Rofecoxib
Aceclofenaco	Cromolín sódico	Interferón α	Sales de oro
Acenocumarina	Dextrano	Interferón β	Salmeterol
Acetaminofén	Diazepam	Interferón γ	Sílice
Aciclovir	Diclofenaco	Isoniacida	Sirolimus
Ácido acetilsalicílico	Didanosina	Leflunamida	Sotalol
Ácido aminosalicílico	Difenhidramina	Levamisol	Sulfasalazina
Ácido mefenámico	Diltiazen	Losartán	Sulfonamidas
Ácido transretinoico	D-penicilamina	Macrólidos	Supresores del apetito
Ácido valproico	Efaviranz	Maprotelina	Tacrolimus
Aditivos	Efedrina	Medio de contraste yodado	Tamoxifeno
Alfametildopa	Enalapril	Mefloquina	Talidomida
Alopurinol	Estreptocinasa	Melfalán	Teicoplanina
Amiodarona	Etarnecept	Metformin	Teofilina
Amitriptilina	Éxtasis	Metilfenidato	Terbutalina
Amlodipina	Famotidina	Metimazol	Tetraciclinas
Anfetamina	Fenacetina	Metotrexate	Tiamazol
Anticonceptivos	Fenilbutazona	Minociclina	Tiazidas
Arabinósido de citocina	Fenilpropanolamina	Mitomicina	Ticlopidina
Atenolol	Fenitoína	Montelukast	Tioridazona
Azatioprina	Fluoxetina	Naproxeno	Trazadona
Bisulfitos	Fluticasona	Natisedina	Trimetadiona
Bromide	Furosemide	Nedrocromil sódico	Vacuna BCG
Busulfán	Gabapentina	Nifedipina	Vacuna contra el ántrax
Captopril	G-CSF	Nizatidina	Vacuna contra influenza
Carbamazepina	Gemcitabina	Omeprazol	Vacuna meningocócica
Carbimazol	Gentamicina	Orlistat	Vacuna neumocócica
Celecoxib	Gliburida	Penicilinas	Vacuna contra rubéola
CG-CSF	Griseofulvina	Piroxicam	Vacuna contra VHA
Ciclofosfamida	Guanetidina	Pranlukast	Vacuna contra VHB
Ciclosporina A	Haloperidol	Procainamida	Vacuna contra la viruela
Cimetidina	Heparina	Propiltiouracilo	Vancomicina
Clindamicina	Heroína	Propranolol	Vitaminas
Clorambucil	Hidralazina	Pseudoefedrina	Warfarina
Cloranfenicol	Ibuprofeno	Quinina	Yoduro de potasio
Clorpropamida	Imipenem	Quinolonas	Zafirlukast
Clorsozaxona	Indinavir	Rifampicina	Zidovudina
Clortalidona	Indometacina	Ritrodina	Zileuton
Clozapina	Infliximab	Rituximab	

G-CSF: factor estimulante de colonias-granulocitos.

23-1). El presente capítulo revisa los mecanismos involucrados en el desarrollo de la DIV, presentación clínica, evaluación diagnóstica y tratamiento.

PATOGÉNESIS

Muchos fármacos no son inmunógenos en su estado natural. La inmunogenicidad está relacionada con el tamaño y la complejidad molecular. Los medicamentos que tienen un peso molecular bajo (< 1000 Da) pueden ser capaces de inducir respuestas inmunitarias cuando se fijan a macromoléculas más grandes (derivadas del huésped), como una proteína. Éste es el mecanismo mediante el cual el individuo presenta una reacción de hipersensibilidad por fármacos.[20] Por qué ciertos individuos desarrollan hipersensibilidad a un medicamento no está bien definido. Los complejos fármaco-proteína pueden inducir respuestas inmunitarias y producir reacciones efectoras después de la sensibilización. Existen dos factores relacionados con el huésped en el desarrollo de las reacciones de hipersensibilidad:

1. Metabolismo del fármaco y su capacidad para formar metabolitos intermedios reactivos; estos últimos

actúan como haptenos favoreciendo la activación de células T antígeno-específicas y promoviendo una señal coestimulatoria o de daño a través de la activación de la vías de señalización que están ligadas a estrés oxidativo o proteínas de daño.

2. La capacidad de iniciar una respuesta inmunitaria y su expresión clínica ulterior.[21-23]

Las células dendríticas tienen un papel importante en el reconocimiento y procesamiento de antígenos; al ser células presentadoras de antígenos profesionales (ACPs), representan la clase de APCs que inicia la mayor parte de las respuestas inmunitarias. Las células dendríticas están presentes en casi todos los tejidos del organismo, incluyendo epitelios superficiales y zonas ricas en células T de los órganos linfoides, lo cual les permite rastrear la piel, tracto gastrointestinal y respiratorio, sangre y linfa de manera continua. Las células dendríticas capturan oportunamente inmunógenos por medio de fagocitosis y tienen la capacidad para capturar inmunógenos más pequeños mediante pinocitosis o endocitosis mediada por receptor. Son esenciales para iniciar las respuestas mediadas por células T, incluyendo las respuestas citotóxicas a virus y células neoplásicas, así como en la producción e inducción de la respuesta de la célula T al complejo hapteno-fármaco.[24,25]

El tipo de respuesta generada a los haptenos depende de la vía de procesamiento de los antígenos: la expresión de CD4 y CD8 divide a las células T maduras en dos subgrupos mutuamente excluyentes: las que reconocen antígeno en el contexto de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II (células CD4), denominada vía endocítica, y las que reconocen antígenos unidos a moléculas clase I (células CD8), llamada vía citosólica. El MHC clase II se expresa en ACPs profesionales, en tanto que el MHC se expresa en la mayor parte de las células nucleadas para interactuar posteriormente con el receptor de la célula T (TCR) durante la activación de ésta.[26,27] Sólo en los casos en que el TCR reconoce su combinación antígeno-MHC particular se produce la activación. El reconocimiento del antígeno presentado de manera apropiada activa a las células T a proliferar, diferenciarse y realizar sus funciones efectoras. La activación de las células T cooperadoras conduce a la producción de linfocinas promotoras de respuestas inmunitarias celulares y humorales, mientras que la activación de las células T citotóxicas produce la muerte de las células que presentan el antígeno. Se conoce en la actualidad que los complejos fármaco-hapteno pueden ser procesados por ambas vías.[28,29]

Un mecanismo fundamental para producir vasculitis es el depósito de complejos inmunitarios (ICs) circulantes. Después de su formación, los ICs son depositados en el subendotelio, un evento que facilita la liberación de aminas vasoactivas de plaquetas y basófilos. Una vez fijados al espacio subendotelial, los ICs fijan complemento y generan factores quimiotácticos para el reclutamiento y activación de neutrófilos. La degranulación de los neutrófilos produce liberación de radicales de oxígeno y enzimas lisosomales, que producen lesión de la pared vascular. Es de particular interés el hecho de que la formación de ICs es común en individuos sanos, pero el desarrollo de vasculitis es relativamente raro. Varios factores determinan la patogenicidad de los ICs: el peso molecular, la solubilidad y la relación antígeno:anticuerpo.

Cuando la relación antígeno:anticuerpo es muy alta, los complejos antígeno-anticuerpo no se forman. Inversamente, cuando el anticuerpo está presente en grandes cantidades en relación al antígeno, el sistema reticuloendotelial depura rápidamente el antígeno. Los ICs formados con un exceso leve de antígenos son los más patogénicos, debido a que por su solubilidad y tamaño su depósito en la pared de los vasos sanguíneos se facilita. Finalmente, fuerzas físicas como la presión dentro del vaso (que puede lesionar la pared vascular), temperatura (ciertos ICs, como las crioglobulinas, se forman con bajas temperaturas) o localización de los puntos de ramificación vascular (donde la turbulencia favorece el depósito de complejos inmunitarios) participan en la patogenicidad de los complejos inmunitarios.

Las citocinas son importantes orquestadores de las respuestas inmunitarias a través de acciones en diversos tipos celulares, incluyendo APCs y células T antígeno-específicas, y juegan un papel importante en determinar el tipo de respuesta a antígenos de fármacos. En el caso de sensibilización química, IL-1β, TNF-α y GM-CSF regulan la activación, maduración y migración de las células de Langerhans epidérmicas. Sin embargo, las citocinas de células T CD4+ y APCs son esenciales en la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos T fármaco-hapteno específicos.[30]

Se ha postulado que los metabolitos reactivos de los medicamentos, que son generados localmente (en la piel) o por vía sistémica (probablemente en el hígado), pueden:

1. Ser directamente citotóxicos.
2. Estimular una señal de estrés que favorezca la activación de moléculas de superficie celular y favorecer la producción de citocinas.
3. Incrementar la expresión de moléculas de adhesión celular que promuevan la activación e infiltración de linfocitos para lesionar células blanco.[22,23,31]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VASCULITIS CUTÁNEA DE PEQUEÑOS VASOS

En l950, Pearl Zeek introdujo el término de vasculitis por hipersensibilidad para describir una forma de vasculitis necrosante de pequeños vasos secundaria a fármacos, confinada principalmente a piel y no relacionada con otras vasculitis primarias (púrpura de Henoch-Schönlein, granulomatosis de Wegener o crioglobulinemia).[32] La identificación de un antígeno iniciador para este tipo de vasculitis no es requisito diagnóstico, debido a que este antecedente no se establece en muchos pacientes. El *American College of Rheumatology* (ACR) estableció los criterios para la clasificación de vasculitis por hipersensibilidad:

1. Edad de inicio mayor de 16 años.
2. Medicamentos que inician la enfermedad.
3. Púrpura palpable.
4. Erupción maculopapular.
5. Biopsia de vénula o arteriola que muestra infiltración de granulocitos en localización extravascular o perivascular.

La presencia de tres de cinco criterios resulta en una sensibilidad de 71% y una especificidad de 84%. El término de vasculitis por hipersensibilidad (HV) representa para unos una vasculitis leucocitoclástica y para otros una vasculitis primaria o secundaria limitada a piel.[33]

La nomenclatura de angeítis cutánea leucocitoclástica fue establecida por la *Chapel Hill Consensus Conference* (CHCC), en 1994, como término alternativo para la vasculitis por hipersensibilidad, debido a que frecuentemente no se identifica un factor desencadenante. Esta designación es problemática porque muchas lesiones cutáneas demuestran infiltración predominantemente de neutrófilos, en tanto que otras muestran infiltración de linfocitos o eosinófilos. Sin embargo, estos tres patrones histopatológicos no representan diferencias en la evolución clínica.

En la actualidad, el término de vasculitis cutánea de pequeños vasos (VCSS) es utilizado para describir la vasculitis confinada exclusivamente a la piel. Generalmente existe una historia de exposición a medicamentos o agentes infecciosos. El diagnóstico de este tipo de vasculitis es de exclusión. Debido al pleomorfismo de las lesiones y a su gran mimetismo con otras, es esencial la confirmación mediante biopsia cutánea. La biopsia de una lesión activa (< 48 horas) usualmente demuestra vasculitis leucocitoclástica de vénulas poscapilares, lesión característica de la VCSS, si bien se han documentado infiltrados linfocitarios (vasculitis linfocítica) y de eosinófilos (vasculitis eosinofílica).[34-39] Las lesiones crónicas de la VCSS se caracterizan por infiltrados linfocitarios alrededor de los vasos, sin hallazgos característicos de vasculitis leucocitoclástica.

La vasculitis leucocitoclástica es una vasculitis cutánea de pequeños vasos que afecta las vénulas poscapilares; es un subtipo de vasculitis por hipersensibilidad en el que la formación de complejos inmunitarios en presencia de un exceso de antígenos circulantes conduce a depósitos de dichos complejos dentro de la pared de los vasos.[40] Se caracteriza por inflamación segmentaria angiocéntrica, edema de las células endoteliales, necrosis fibrinoide de la pared de los vasos (vénulas poscapilares) e infiltrados de células inflamatorias alrededor y dentro de la pared de los vasos dérmicos, compuestos principalmente por neutrófilos que muestran fragmentación del núcleo (cariorrexis o leucocitoclasia). La extravasación de eritrocitos es otra característica. La trombosis de las vénulas poscapilares y la hialinización de la pared de los vasos sanguíneos pueden ser observadas en las fases tardías.[34,36,37] Los infiltrados de linfocitos y monocitos predominan en las fases tardías.

La inmunofluorescencia indirecta documenta depósitos de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), componentes del complemento (C1q, C3) y de fibrina dentro de la pared de las vénulas poscapilares.[40-46] Típicamente, la vasculitis leucocitoclástica inducida por medicamentos se presenta entre los 7 y los 21 días posteriores a la introducción del fármaco; sin embargo, el intervalo puede ser mayor (meses). Los cambios histopatológicos son resultado del depósito de complejos inmunitarios circulantes, que inician la génesis de este tipo de vasculitis. La activación de la cascada del complemento por complejos inmunitarios (vía clásica) resulta en la producción de anafilatoxinas (C5a, C3a y en escasa proporción C4a) que favorecen la quimiotaxis y activación de células inflamatorias.[47]

Los complejos inmunitarios pueden interactuar por medio del receptor de Fc con linfocitos, provocando liberación de diversas citocinas. Durante este proceso los neutrófilos circulantes se adhieren rápidamente al epitelio activado de las vénulas poscapilares locales, proceso denominado marginación.[48-51] La marginación se lleva a cabo en tres fases, la primera mediada por selectinas, que permite la unión de moléculas de selectina P y E del endotelio activado a mucinas de la superficie leucocitaria. Una vez que se adhiere a la pared de la vénula, el neutrófilo establece contacto con una gran variedad de mediadores inflamatorios que son expresados durante la activación del endotelio. Entre estos mediadores se

encuentra un subgrupo diverso de intermediarios, conocido como factores quimiotácticos leucocitarios, que se unen a receptores localizados en la superficie leucocitaria desencadenando la segunda fase de marginación, la fase de activación. Los factores quimiotácticos de leucocitos más relevantes son las quimiocinas, que son secretadas por las células endoteliales activas y por muchos otros tipos de células en respuesta a la lesión tisular. Muchos otros mediadores inflamatorios también son quimioatrayentes de leucocitos, e incluyen histamina, prostaglandinas (PGD_2 y PGE_2), leucotrienos (especialmente LTC_4, LTD_4 y LTE_4), factor activador de plaquetas (PAF), óxido nítrico, IL-6, TNF-α y otros productos intermedios del daño tisular: productos intermedios del complemento (C5a), factores de coagulación (fibrina, trombina), fragmentos de colágena y bradicinina. Al mismo tiempo, la activación inducida por los factores quimiotácticos modifica la conformación de las integrinas localizadas en la superficie leucocitaria, permitiendo la unión con glucoproteínas específicas del endotelio, lo cual favorece la unión de ICAM-1 y de ICAM-2 con sus ligandos respectivos Mac-1 y antígeno funcional leucocitario (LFA-1); estos últimos cambios se observan en la fase mediada por integrinas.

Una vez adheridos, los neutrófilos se acomodan activamente entre las células endoteliales, salen de las vénulas y se introducen en el tejido adyacente mediante un proceso denominado migración, para posteriormente viajar contra el gradiente de concentración de factores quimiotácticos hasta que finalmente llegan al foco de lesión para fagocitar y degradar complejos inmunitarios. Los neutrófilos, al activarse, liberan enzimas lisosomales (proteasas, elastasas, colagenasas, lisozimas, gelatinasas, catepsina G, proteinasa 3 e hidrolasas) que lesionan el endotelio vascular. Otro mecanismo de daño endotelial inducido por neutrófilos es la producción de radicales libres de oxígeno, que en presencia de radicales libres de hierro producen productos altamente tóxicos.[52-56] Los inmunorreactantes son detectables únicamente en lesiones tempranas de la vasculitis cutánea de pequeños vasos (3 a 12 horas). Los fenómenos antes descritos tienen una duración aproximada de 18 a 24 horas.

Las células limitantes de las vénulas poscapilares poseen una capacidad única para expresar altas concentraciones de moléculas de adhesión de superficie en caso de lesión tisular. Entre las moléculas que se expresan en el endotelio activado se encuentran las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y las moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1), cada una de las cuales tiene la capacidad para unirse a integrinas específicas localizadas en otras células; sus inductores principales son IL-1, TNF-α, IFN-γ y LPS, así como dos miembros de la familia de selectinas de las proteínas de unión a carbohidratos, llamadas selectina E y selectina P; sus principales inductores son trombina, histamina, derivados del complemento (C5a), peróxido (para selectina P) e IL-1, TNF-α y LPS (para selectina E).[57-61]

Diversos factores favorecen el depósito de complejos inmunitarios circulantes, amplificando y manteniendo el daño tisular, que incluyen:

- **a.** Capacidad de los eritrocitos para transportar complejos inmunitarios relacionados con complemento (los eritrocitos expresan rectores para C3b).[62]
- **b.** Flujo turbulento y presión hidrostática.
- **c.** Estado funcional del sistema macrófago tisular.[62,63]
- **d.** Liberación de serotonina e histamina por las plaquetas, lo que facilita el depósito inicial de complejos inmunitarios dentro de la pared de las vénulas poscapilares.
- **e.** La integridad del sistema fibrinolítico (la activación local se vincula con permeabilidad vascular y depósito de complejos inmunitarios).[64,65]

El endotelio vascular participa en la regulación de la hemostasis, permeabilidad vascular y el tono vascular, y tiene un papel clave en la inflamación aguda y crónica. Un desequilibrio entre la actividad anticoagulante y la procoagulante de las células endoteliales puede derivar en trombosis. La activación del endotelio vascular es inducida por complejos inmunitarios, hipoxia, trombina, histamina, IL-1, IL-2, TNF-α e IFNγ. En condiciones fisiológicas la superficie del endotelio es anticoagulante. Los depósitos de linfocitos $CD3^+$, $CD4^+$, células de Langerhans ($CD1a^+$) y $CD36^+$ son escasos en las fases tempranas de la vasculitis leucocitoclástica, pero son abundantes en las fases tardías.

La vasculitis leucocitoclástica puede ser producida por exposición a diferentes fármacos, entre los que se incluyen propiltiouracilo,[66-70] penicilina, fenitoína, estreptomicina, ácido aminosalicílico, sulfonamidas, tiazidas, fenotiazinas, vitaminas, fenilbutazona, quinina, tamoxifén, vacuna anti-influenza, anticonceptivos,[18,71-73] interferón,[74-77] zidovudina,[78] didanosina,[79] indinavir,[80] efaviranz,[81] metotrexate,[82,83] etarnecept,[84-86] infliximab,[86,87] claritromicina,[88,89] imipenem,[90] azitromicina,[91] paracetamol,[92] aceclofenaco,[93] naproxeno,[94-96] ibuprofeno,[97,98] celecoxib,[99] rofecoxib,[100,101] factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (CG-CSF),[102,103] estreptocinasa,[104,105] acenocumarina,[106,107] heparina de bajo peso molecular,[108] ticlopidina,[109] trazodona,[110] famotidina,[111] amlodipina,[112]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

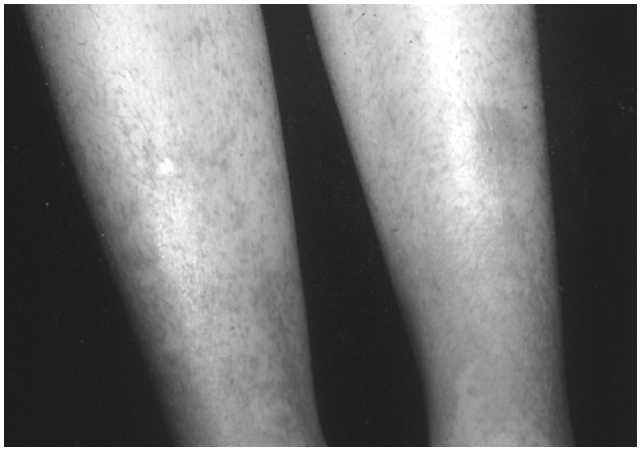


Figura 23-1. Paciente con vasculitis por hipersensibilidad secundaria a la ingesta de medicamentos (piroxicam).

Figura 23-2. Púrpura palpable en fase inicial con máculas de aspecto purpúrico con pústula central.

IL-2,[113] nizatidina,[114] sotalol,[115] arabinósido de citosina,[116] haloperidol,[117] ciclosporina A,[118] propranolol,[119] amiodarona,[120] gemcitabina,[121] omeprazol,[122] insulina,[123] zafirlukast,[124] orlistat,[125] sirolimus,[126] gabapentina,[127] gliburida,[126] carbimazol,[129] clorsozaxona,[130] ritrodina[131] y aditivos.[132,133]

La VCSS se caracteriza por lesiones que remiten espontáneamente en semanas o meses. Aproximadamente 20% de los pacientes tienen una enfermedad recurrente con intervalos de meses o años. En las formas crónicas es frecuente observar artralgias, crioglobulinemia y ausencia de fiebre.

Las lesiones típicas de VCSS son púrpura palpable (figura 23-1) y pápulas (figura 23-2) localizadas clásicamente en extremidades inferiores, aunque cualquier sitio puede estar afectado.

Otras lesiones documentadas incluyen ampollas hemorrágicas, urticaria, úlceras, nódulos, enfermedad de Raynaud y necrosis digital. La superficie de las mucosas puede estar involucrada. Estas lesiones usualmente son asintomáticas, aunque en algunas ocasiones pueden ser pruriginosas. Fiebre, malestar general, urticaria, artralgias, náusea, vómito y linfadenopatía aparecen 7 a 10 días después de la primera exposición, o de dos a cuatro días después de la exposición secundaria, teniendo generalmente una resolución total y sin secuelas. Las manifestaciones cutáneas pueden presentarse sin evidencia de manifestaciones sistémicas; sin embargo, es mejor considerar a la vasculitis leucocitoclástica como una enfermedad sistémica.

Los sitios afectados involucran riñones (nefritis con hematuria microscópica y proteinuria, insuficiencia renal aguda y crónica), tracto gastrointestinal (dolor cólico, náusea, vómito, diarrea, melena y hematemesis), pulmones (tos, hemoptisis), corazón (pericarditis, angeítis miocárdica), sistema nervioso (cefalea, diplopía, hipoestesia, parestesia), articulaciones (artralgias, artritis), oculares (vasculitis de retina, conjuntivitis, queratitis), oído, nariz y lengua (particularmente en vasculitis granulomatosa) y misceláneas (fiebre, síntomas constitucionales, pancreatitis).[133-136]

Se deben solicitar estudios de hemograma completo, creatinina, aminotransferasas, electrólitos séricos y urinarios, examen general de orina, anticuerpos antinucleares, complemento sérico (CH50, C3, C4), factor reumatoide, anticuerpos anticitoplasmáticos del neutrófilo, crioglobulinas, anticuerpos para virus de hepatitis C, VSG y telerradiografía de tórax, así como biopsia cutánea con inmunofluorescencia. El tiempo en que se toma la biopsia es muy importante, después de 48 horas puede mostrar cambios relacionados con reparación más que de daño inicial.[137,138]

El tratamiento de la VCSS inducida por fármacos debe incluir invariablemente la suspensión del medicamento inductor, así como la utilización de antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico y bloqueadores H1/H2 (primera línea); antimaláricos, colchicina, dapsona, esteroides (segunda línea), azatioprina, gammaglobulina intravenosa, ciclosporina, metotrexate, ciclofosfamida, pentoxifilina (tercera línea). Con excepción de la terapia con esteroides y colchicina (donde los estudios clínicos son en series de más de 20 pacientes o más de 20 casos reportados), el resto de las modalidades de tratamiento son en series menores de 5 pacientes o reportes de casos.

VASCULITIS URTICARIANA

La vasculitis urticariana (UV) es una forma de vasculitis leucocitoclástica que lesiona los capilares y las vénulas poscapilares. Es clasificada como una reacción de hipersensibilidad tipo III o mediada por complejos inmunitarios. Aproximadamente 5 a 10% de los pacientes con urticaria crónica tienen vasculitis urticariana.[139-142] En una minoría de pacientes, la UV es un proceso localizado; sin embargo, en la mayoría de los casos es una manifestación de una enfermedad sistémica. Los pacientes pueden clasificarse en dos tipos:

1. Con niveles de complemento normal.
2. Con hipocomplementemia.

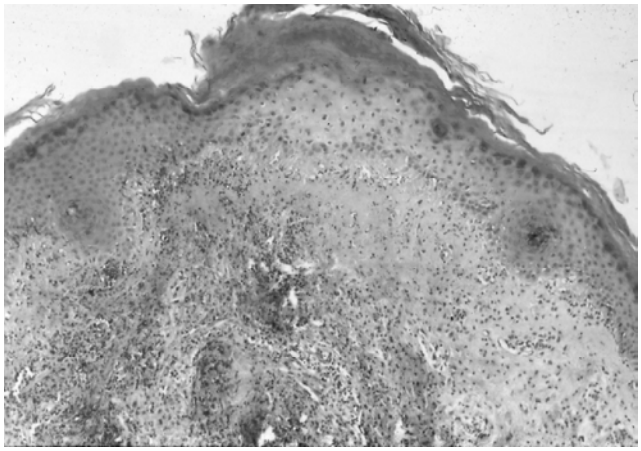


Figura 23-3. Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina en la que se aprecia vasculitis leucocitoclástica.

Varios grupos de investigadores han demostrado que los pacientes con UV y activación del complemento son más propensos a desarrollar enfermedad multisistémica que los pacientes con valores de complemento normales.[143-146]

Se relaciona con enfermedades del tejido conectivo (LES, síndrome de Sjögren), paraproteinemia IgG o IgM (síndrome de Schnitzler), infección (mononucleosis infecciosa, hepatitis por virus B y C), enfermedad del suero, exposición a luz ultravioleta, frío, ejercicio y con fármacos (< 2% de los casos). La UV por fármacos no es una entidad mediada por complemento, es muy rara en su presentación clínica y no se asocia con angioedema. La vasculitis urticariana ha sido reportada en asociación con cimetidina,[147] procainamida,[148] vacuna de BCG,[149] disulfitos,[150] fluoxetina,[151] supresores del apetito de acción central,[152] natisedina[153] y cocaína.[154]

La UV se caracteriza por pápulas o ronchas prurigi-nosas, que se acompañan de dolor de tipo urente. Las lesiones tienen una mejoría lenta, algunas veces requieren más de 96 horas, y dejan áreas de hiperpigmentación residual. Las manifestaciones extracutáneas incluyen fiebre, angioedema, artralgias, artritis y muy rara vez artropatía de Jaccoud, dolor abdominal y torácico, pleuritis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pericarditis, enfermedad valvular cardiaca, nefritis intersticial, convulsiones, seudotumor *cerebri*, neuropatía periférica, iritis, epiescleritis y uveitis, infartos digitales y fenómeno de Raynaud. No todos los sistemas orgánicos se encuentran involucrados en un paciente con UV.[140-142]

El examen histopatológico muestra vasculitis necrosante o leucocitoclástica (figura 23-3) y hemorragia perivascular. En algunos pacientes con hipocomplementemia se ha documentado infiltración de neutrófilos en el intersticio que rodea a los vasos de la dermis papilar y reticular. De manera ocasional se han reportado infiltrados por eosinófilos. En los pacientes con lesión pulmonar se han documentado datos de enfisema centrolobulillar y panlobulillar sin inflamación, y en otros casos capilaritis pulmonar que no responde al tratamiento con ciclofosfamida y prednisona.[140-142] Por inmunofluorescencia indirecta se han documentado depósitos de IgM y C3 en los vasos lesionados; en 10 a 20% de los casos se han observado depósitos de IgA e IgE. En un tercio de los casos se han establecido depósitos de IgG e IgM en la membrana basal glomerular.

En un paciente con sospecha de UV es necesaria la realización de biopsia cutánea con inmunofluorescencia. Los resultados de una vasculitis leucocitoclástica obligan al clínico a realizar una historia clínica minuciosa (en búsqueda de asociaciones con fármacos, infecciones, enfermedades de la colágena, gammapatías, ejercicio), examen físico y solicitar estudios de laboratorio apropiados, como hemograma completo, anticuerpos antinucleares, autoanticuerpos para antígenos extraídos del núcleo (ENA), autoanticuerpos IgG para C1q, complemento, inmunoglobulinas, prueba de Schrimer y medición de la funcionalidad renal y pulmonar. La velocidad de sedimentación globular es un estudio que provee escasa o nula información.[140]

No hay en la actualidad estudios aleatorizados para el tratamiento de la vasculitis urticariana, y por consiguiente no hay una terapia universalmente efectiva. Como primera medida se debe suspender el medicamento asociado con la UV. Para las formas leves, los antihistamínicos pueden ser de utilidad. La indometacina ha sido efectiva en aproximadamente 50% de los casos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Muchos pacientes responden a prednisona, aunque el uso de agentes citotóxicos debe considerarse para disminuir los efectos a largo plazo de los esteroides. La dapsona (100 a 200 mg/d), la colchicina (0.6 mg dos o tres veces por día) y la hidroxicloroquina (200 mg una o dos veces por día) han sido de utilidad. La dapsona más pentoxifilina (400 mg tres veces por día) y el micofenolato de mofetilo han sido empleados en reportes aislados de casos.[155-162]

PÚRPURA DE HENOCH–SCHÖNLEIN

La púrpura de Henoch-Schönlein (HSP) es una forma distintiva de vasculitis de pequeños vasos caracterizada por púrpura palpable, artritis, dolor abdominal y nefritis.[163-165] En los criterios de clasificación de la ACR existen similitudes con la vasculitis por hipersensibilidad, siendo los factores de discriminación la edad y el involucro intestinal.[166] El papel central de la IgA en la patogénesis de la HSP es enfatizado por la demostración de niveles incrementados de IgA, complejos inmunitarios IgA (IgA 1 e IgA2) y depósitos de IgA en la pared de los vasos lesionados. El origen de estos complejos es desconocido, pero se ha especulado que son producidos por linfocitos periféricos. Anticuerpos ANCA-IgA han sido descritos en algunos pacientes adultos, aunque los anticuerpos ANCA-IgG son consistentemente negativos. Los niveles de complemento son normales.[165]

Aunque los depósitos de complejos inmunitarios IgA hacen considerar el diagnóstico de HSP, no son específicos de esta entidad. Depósitos similares se han establecido en pacientes con lupus eritematoso sistémico, endocarditis infecciosa, dermatitis herpética, alcoholismo, nefropatía por IgA, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, carcinomas y en reacciones de hipersensibilidad a fármacos.[167-170]

La vasculitis leucocitoclástica es el hallazgo histopatológico dominante en los tejidos afectados (incluyendo piel e intestino). La enfermedad renal se caracteriza por hallazgos de enfermedad de cambios mínimos, hasta glomerulonefritis focal o proliferativa difusa con formación de medias lunas. La inmunofluorescencia revela depósitos de IgA en el mesangio, pero pueden observarse también en la membrana basal glomerular. Hasta 50% de los pacientes tienen depósitos subendoteliales, y 33% tienen depósitos subepiteliales.

La HSP puede presentarse en cualquier edad, pero es más frecuente en niños (incidencia pico entre los cuatro y los ocho años de edad), y es la vasculitis sistémica más frecuente en esta etapa de la vida. La prevalencia en niños es de aproximadamente 14 casos por 100 000 personas por año. La enfermedad tiene una variación estacional, con mayor incidencia durante el invierno. El inicio es agudo, la enfermedad usualmente sigue a una infección del tracto respiratorio superior, con una latencia de una a dos semanas.[165,166] Diversos medicamentos han sido relacionados como condicionantes de HSP, entre los que se incluyen ampicilina, penicilina, eritromicina, quinina, cloropromazina.[171,172] vancomicina,[173] enalapril,[174] claritromicina,[175] losartán[176] y vacuna meningocócica.[177]

Típicamente, los pacientes presentan un cuadro súbito, caracterizado por fiebre, púrpura palpable en extremidades inferiores y región glútea, dolor abdominal, artritis y hematuria. La púrpura puede ser progresiva, produciendo numerosas lesiones en piernas, glúteos, brazos y menos frecuentemente en el tronco; estas lesiones tienden a remitir entre el décimo y el decimocuarto día. En algunos pacientes las lesiones cutáneas pueden ser maculopapulares, ampollas y úlceras. Otras manifestaciones frecuentes son artralgias, artritis de grandes articulaciones, especialmente rodilla y tobillo, y en menor grado muñeca y codo; dolor abdominal tipo cólico, que aumenta con los alimentos (angina intestinal). Algunos pacientes cursan con náusea, vómito y hemorragia de tracto digestivo alto o bajo. Aunque el involucro renal es común, la insuficiencia renal crónica se presenta únicamente en 5% de los casos.[178] La característica clínica distintiva de la nefritis en HSP es la hematuria, usualmente microscópica. La proteinuria casi nunca se presenta en ausencia de hematuria. Los factores de riesgo para involucro renal incluyen progresión de las lesiones purpúricas (por arriba de la cintura), fiebre y VSG elevada.[178] Se han reportado casos de HSP con hemoptisis y hemorragia cerebral o subaracnoidea. Con excepción de la enfermedad renal, la HSP es una entidad autolimitada, con un promedio de cuatro semanas (rangos de tres días a dos años).[165] Las manifestaciones de HSP varían con la edad. Como grupo, los niños difieren de los adultos con HSP, con predominio de manifestaciones gastrointestinales. En adultos la enfermedad renal es más frecuente (50 a 85%), y puede conducir al desarrollo de insuficiencia renal (5%).

Los estudios de laboratorio son inespecíficos, y muestran leucocitosis leve y elevación de la velocidad de sedimentación globular (un tercio de los pacientes). El examen general de orina muestra hematuria, proteinuria y cilindros eritrocitarios; la creatinina usualmente

es normal. Aproximadamente 60% de los pacientes tienen elevación de IgA. Aunque hay dos subclases de IgA, la HSP se asocia con incrementos de la IgA1. Los valores de complemento habitualmente son normales. Los ANCA-IgA son positivos en algunos pacientes. En la biopsia, los hallazgos de una vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA en el mesangio por inmunofluorescencia son característicos de la HSP.

En adultos el diagnóstico diferencial es con VCSS, poliangeítis microscópica (MPA) o vasculitis ANCA-positiva. En niños los diagnósticos diferenciales son con LES y PAN. La vasculitis por hipersensibilidad es menos probable que cause hematuria o alteraciones gastrointestinales en relación a la HSP.

El beneficio de los esteroides en la prevención y tratamiento de la nefritis continúa siendo controversial. Algunos estudios han sugerido que la administración de prednisona en niños al tiempo de la presentación de la enfermedad puede prevenir el desarrollo de nefritis, en tanto que varias series de casos sugieren que la administración de esteroides con azatioprina o ciclosporina A puede mejorar la nefritis activa.[179,180]

Si bien los corticosteroides son efectivos en el tratamiento de la artritis y del dolor abdominal, no hay datos que sugieran que tengan efecto en las lesiones purpúricas o en la duración y recurrencia de la enfermedad.[165,181,182] En general, los esteroides se emplean en el tratamiento de los casos de vasculitis gastrointestinal, hemorragia o síntomas de enfermedad grave (prednisona, 1 a 2 mg/kg/d o pulsos de metilprednisolona). La dapsona (100 mg/d) es capaz de acortar la duración de la enfermedad y favorecer una mejoría de las lesiones cutáneas.[165] La administración de factor XIII (tratamiento del dolor abdominal y de la hemorragia gastrointestinal),[183] ranitidina (disminuye la duración y severidad de la enfermedad, así como el riesgo de hemorragia)[184] e inmunoglobulina intravenosa (mejoría de la enfermedad dermatológica y de las manifestaciones gastrointestinales y de glomerulonefritis rápidamente progresiva en niños y adultos)[185,186] son otras terapias que se han utilizado. El beneficio de los AINEs es escaso.

VASCULITIS ANCA-POSITIVA

Los anticuerpos anticitoplasmáticos del neutrófilo (ANCA) tienen un impacto importante en la clasificación, diagnóstico y monitoreo terapéutico de las vasculitis. Descubiertos en 1982, estos anticuerpos están dirigidos contra un número de antígenos específicos y no específicos de neutrófilos. Se han descrito tres tipos de patrones:

1. Citoplasmático (cANCA).
2. Perinuclear (pANCA).
3. ANCA atípico.

El patrón cANCA se relaciona con autoanticuerpos contra proteinasa 3 (PR3), aunque puede ser el resultado de anticuerpos contra otros antígenos.[187-189] Los anticuerpos dirigidos contra mieloperoxidasa (MPO) producen el patrón pANCA; otros antígenos pueden producir este tipo de anticuerpo (lactoferrina, catepsina G, elastasa, azurocidina).[190] Cualquiera otro patrón es descrito como atípico, y no representa reactividad contra mieloperoxidasa o PR3. Aunque la presencia de anticuerpos anticitoplasmático del neutrófilo fue descrita originalmente para ciertos tipos de vasculitis, los anticuerpos pANCA (menos frecuentemente cANCA) han sido descritos en diversos procesos inflamatorios, infecciones y por medicamentos.[191-197]

El mecanismo que induce la vasculitis ANCA-positiva (APV) es desconocido. A pesar de ello, hay un número bien documentado de casos de APV asociados con medicamentos. Los dos fármacos que han sido relacionados perfectamente con la inducción de vasculitis ANCA-positiva son propiltiouracilo[198-204] e hidralazina.[205-210] Otros fármacos asociados con APV son clozapina,[211] metimazol,[201,212] tiamazol,[213] penicilamina,[214-216] minociclina,[217-223] sulfasalazina,[224,225] fenitoína,[226] ciprofloxacina,[227] tioridazona,[228] alopurinol[229] e inhibidores de leucotrienos.[18] La mayoría de los casos han sido asociados con ANCA anti-MPO, si bien también se han reportado casos ANCA anti-PR3.[198,203,224,230] Las manifestaciones clínicas de estos casos son similares a las condiciones asociadas con ANCA, incluyendo glomerulonefritis rápidamente progresiva y glomerulonefritis necrosante pauciinmunitaria, enfermedad del tracto respiratorio y hemorragia pulmonar.[198-204,205-210]

El mecanismo por medio del cual los fármacos inducen autoanticuerpos no está bien definido. Se ha especulado que el potencial de ciertos fármacos para inducir respuestas autoinmunitarias lupus-*like* está relacionado con la capacidad para servir como sustrato para mieloperoxidasa;[231] dicha actividad de los fármacos o de sus metabolitos con mieloperoxidasa favorece que ciertas proteínas de neutrófilos, incluyendo mieloperoxidasa, elastasa, lactoferrina y antígenos nucleares sean potencialmente inmunógenos. Por consiguiente, la generación de diferentes autoanticuerpos puede producir diferentes características clínicas de autoinmunidad, incluyendo vasculitis sistémica o lupus.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los efectos de los ANCA sobre neutrófilos jóvenes, pueden ser divididos en las siguientes categorías:

Activación de neutrófilos; los ANCA, al unirse a la superficie de los neutrófilos, inducen su activación y su degranulación (con liberación de proteasas: elastasa, proteinasa 3, mieloperoxidasa). La liberación de constituyentes tóxicos de neutrófilos produce lesión del endotelio vascular. La interacción de cANCA y pANCA con los neutrófilos resulta en mejoramiento del estallido respiratorio, asociado con la producción de radicales de oxígeno (ROS).[232-237] La mayor actividad del estallido respiratorio, mediado por anticuerpos anticitoplasmático del neutrófilo, depende directamente de los niveles de subclases de IgG3[234] y requiere de la activación de la proteína cinasa C y de la tirosina cinasa.[238] El leucotrieno B_4 (LTB_4) y el ácido 5-hidroxieicosatetranoico actúan sinérgicamente con el ácido araquidónico para mediar y amplificar la producción de radicales de oxígeno altamente tóxicos.[239] La generación de radicales de oxígeno produce daño tisular local y se asocia con reducción en la depuración de neutrófilos por macrófagos en los sitios de inflamación.[240] Ello resulta en necrosis secundaria de neutrófilos y en liberación local de citocinas proinflamatorias por macrófagos.

La activación de neutrófilos por anticuerpos anticitoplasmático del neutrófilo depende de la unión de los ANCA con los receptores FCγIIa o FcγIIIb del neutrófilo; otra manera por la cual los neutrófilos pueden ser activados es a través de la unión de fragmentos Fab2 de ANCA con antígenos blanco de ANCA en la superficie de los neutrófilos.[235,236,238,241,242] Dichos eventos producen liberación de citocinas, como IL-8, IL-1β, MCP-1, LTB_4 y otros factores quimioatrayentes de células inflamatorias, incluyendo neutrófilos, y prolonga la exposición de células endoteliales a los neutrófilos activados. El incremento de la adherencia de los neutrófilos activados por ANCA es dependiente de integrina β2, Mac-1 (CD11b/CD18) y receptores Fcγ.[243]

El endotelio vascular es el blanco primario de lesión en la vasculitis de pequeños vasos. La capilaritis pulmonar condicionante de hemorragia pulmonar difusa, observada en granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y fármacos es primariamente neutrofílica. La degranulación de los neutrófilos mediada por ANCA expone al endotelio al daño directo de enzimas granulares, incluyendo proteinasa 3, mieloperoxidasa, elastasa, catepsina G, lisozima y otras. Los anticuerpos anticitoplasmáticos del neutrófilo pueden activar directamente al endotelio vascular, incrementando la permeabilidad y la producción de citocinas y proporcionando una mayor superficie de adhesión para células inflamatorias y plaquetas.[244] Los cANCA inducen activación de las células endoteliales, produciendo una pérdida de la función de la barrera endotelial. Este tipo de autoanticuerpos induce una sobrerregulación de ICAM-1, selectina E, de la molécula de adhesión leucocito-endotelio-1 y de VCAM-1, que contribuye al incremento en la adhesión de los neutrófilos estimulada por los ANCA.[245-248] De manera adicional, los ANCA pueden inducir la producción de factor tisular de las células endoteliales.[249]

Los ANCA pueden causar lesión directa a las células endoteliales. La citotoxicidad dependiente de anticuerpos es un mecanismo que se ha evocado para explicar esta situación. La lisis de células endoteliales es dependiente de la expresión de antígenos PR3 de ANCA en la superficie de neutrófilos y de células endoteliales.[250] La lesión endotelial dependiente de complemento es producida por la formación de complejos ANCA-antígenos específicos.[251]

Finalmente, los ANCA estimulan la síntesis de IL-8 y proteína quimioatrayente de monocitos-1 por monolitos, contribuyendo al reclutamiento de neutrófilos y monocitos a los sitios de inflamación.[252] Los anticuerpos anticitoplasmáticos del neutrófilo favorecen la síntesis y liberación de TNF-α, de neutrófilos, monocitos y células endoteliales. Por otro lado, pueden interferir con la inactivación de PR3 por α1-antitripsina, lo que resulta en persistencia de PR3 activada.

La APV se asocia con incremento de la morbimortalidad, por lo que la identificación del fármaco causal de la APV es muy importante. La coexistencia de pANCA con anticuerpos antielastasa y antilactoferrina es una característica de la APV asociada con hidralazina y propiltiouracilo.[198,199,203,205,209] Los ANCA están presentes en aproximadamente 20% de los pacientes que ingieren propiltiouracilo, correlacionando mejor con el desarrollo de glomerulonefritis.

El propiltiouracilo puede causar una vasculitis sistémica de pequeños vasos con hemorragia alveolar difusa, secundaria a capilaritis pulmonar, vasculitis leucocitoclástica y una glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria. Esta enfermedad es reminiscencia de la vasculitis de pequeños vasos idiopática conocida como "poliangeítis microscópica", una variante de poliarteritis nodosa. La hemorragia pulmonar ha sido reportada en diversos casos; sin embargo, la enfermedad cutánea o renal pueden ser las únicas manifestaciones de reacción de hipersensibilidad a propiltiouracilo. El tratamiento es suspender el fármaco; el tratamiento con esteroides es efectivo en pacientes con daño renal o hemorragia pulmonar difusa.[198,210,253-256] La hemorragia pulmonar y la glomerulonefritis se han descrito después del tratamiento con penicilamina, hidralazina y carbimazol.[210,214,215]

La D-penicilamina (D-pen) tiene una asociación bien establecida con una variedad de fenómenos autoinmunitarios que incluye la generación de autoanticuerpos involucrados en la presentación clínica de LES, tiroiditis autoinmunitario, miastenia gravis, pénfigo vulgar, síndrome de Guillain-Barré y polimiositis.[257-259] La enfermedad renal relacionada con D-pen se caracteriza por proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico.[260,261] El síndrome nefrótico inducido por D-pen es usualmente autolimitado, y remite al suspender el fármaco. Diversos tipos de lesión renal han sido descritos en pacientes con D-pen:

1. Glomerulonefritis membranosa, rara vez enfermedad de cambios mínimos o glomerulonefritis mesangioproliferativa. La expresión clínica es de proteinuria aislada o síndrome nefrótico; se presenta aproximadamente en 20% de los pacientes, el deterioro de la función renal es mínimo y se resuelve al suspender el fármaco.
2. Vasculitis y glomerulonefritis proliferativa difusa en el síndrome lupus eritematoso sistémico-*like*. Con resolución de la entidad al suspender el fármaco, en casos graves es necesaria la terapéutica con esteroides.
3. Vasculitis necrosante con enfermedad de cambios mínimos o glomerulonefritis rápidamente progresiva. La característica clínica es el desarrollo de vasculitis; la presentación es rara, y en casos severos se requiere terapia con esteroides.
4. Síndrome Goodpasture-*like*, con síndrome pulmón-riñón de progresión rápida.

La lesión renal se caracteriza por glomerulonefritis rápidamente progresiva; los anticuerpos anti-membrana basal glomerular raramente son observados. Se requiere terapia con plasmaféresis e inmunosupresores.[214,215] Estas entidades usualmente remiten con la suspensión del medicamento y raramente se requiere la administración de corticosteroides. La glomerulonefritis rápidamente progresiva ha sido reportada durante la terapia con D-penicilamina. En estos casos, la insuficiencia renal aguda severa y los cambios histológicos de una glomerulonefritis con formación de medias lunas son las características documentadas. Además, han sido reportados varios casos de síndrome de Goodpasture-*like* y hemorragia pulmonar.[262-272]

La posibilidad de glomerulonefritis ANCA-positiva con involucro pulmonar no relacionado con D-penicilamina ha sido reportada en pacientes con esclerosis sistémica.[215,273] La presentación típica de involucro renal en estos pacientes es la de una crisis renal con insuficiencia renal, oliguria fulminante, hipertensión arterial severa y cambios microangiopáticos hemolíticos e insuficiencia renal rápidamente progresiva. El estudio histopatológico en estos casos, sin embargo, no muestra evidencia alguna de glomerulonefritis. Otra manifestación de lesión renal en esclerosis sistémica es la proteinuria aislada, que puede ser muy difícil de diferenciar de la proteinuria o del síndrome nefrótico secundario a D-pen. Las anormalidades histopatológicas en estos pacientes son cambios mesangiales o membranosos.[214,215]

Los pacientes con tratamiento con hidralazina pueden generar el desarrollo de anticuerpos anticitoplasmáticos del neutrófilo, situación que puede conducir a un diagnóstico erróneo de lupus inducido por hidralazina. Este fenómeno es distinguible del lupus inducido por drogas, en donde existe involucro renal con positividad de anticuerpos anti-DNA nativo y no asociado con un estado acetilador y típicamente con ausencia de serositis.[205-210]

Existen reportes múltiples de vasculitis ANCA-positivo inducida por minociclina. Estos pacientes presentan *livedo reticularis*, nódulos subcutáneos en las extremidades, fiebre y artralgias. Muchos de estos pacientes tienen autoanticuerpos pANCA, con ausencia de anticuerpos antihistona, en contraste con pacientes con lupus inducido por fármacos. Este fenómeno es raro; en un estudio prospectivo de 64 pacientes que recibieron minociclina por 48 semanas, ninguno mostró seroconversión de ANCA.[217-223]

Los hallazgos dermatológicos establecidos en este grupo de pacientes incluyen nódulos y placas purpúricas acrales que aparecen en cara, mama y oído. Pueden desarrollar algunos síntomas y signos indistinguibles de vasculitis de pequeños vasos asociada con ANCA, incluyendo glomerulonefritis necrosante y pauciinmunitario, hemorragia pulmonar y gangrena digital. Histopatológicamente se documenta LCV con inmunofluorescencia negativa. El tratamiento incluye suspensión del medicamento inductor de la vasculitis, además de esteroides e inmunosupresores (ciclofosfamida, metotrexate); otras alternativas incluyen plasmaféresis, micofenolato de mofetilo e inmunoglobulina intravenosa.

VASCULITIS PULMONAR

La prevalencia de hemorragia alveolar difusa (DAH) relacionada con fármacos es desconocida, particularmente debido a que es necesaria la biopsia pulmonar para la confirmación histológica. La hemorragia pul-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

monar difusa es un síndrome clínico patológico que se caracteriza por acumulación de eritrocitos en los espacios alveolares, con punto de partida a nivel de capilares alveolares y menos frecuentemente de arteriolas precapilares o vénulas poscapilares.[274] Los hallazgos histopatológicos asociados a medicamentos que inducen hemorragia pulmonar difusa son diversos. El primero es una vasculitis pulmonar de pequeños vasos, conocida como capilaritis pulmonar. Si bien la capilaritis pulmonar es observada más comúnmente en vasculitis sistémicas y enfermedades del tejido conectivo, puede presentarse después del tratamiento con difenilhidantoína, propiltiouracilo, penicilina, agentes quimioterapéuticos, sulfasalazina, carbimazol, antagonistas de leucotrienos, mitomicina y todos los ácidos transretinoicos.[275-277]

Los cambios histopatológicos observados incluyen intersticio pulmonar edematoso, muchos de los neutrófilos están fragmentados (cariorrexis o leucocitoclasia). La pared capilar es destruida, presumiblemente como resultado de liberación de elastasas y radicales tóxicos de oxígeno liberados por activación de neutrófilos. Esto resulta en edema y necrosis fibrinoide de la pared alveolar (intersticio pulmonar). Como consecuencia de la destrucción de la membrana basal capilar alveolar, los neutrófilos y los eritrocitos pueden ingresar libremente a los espacios alveolares y producir los cambios particulares de la DAH. Similitudes histológicas han sido descritas en granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia y síndrome antifosfolípido primario.[278-281] Los cambios clinicopatológicos son indistinguibles de los documentados en lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y polimiositis.[278-284] La DAH se presenta en 4% de los pacientes hospitalizados que tienen lupus eritematoso sistémico, pero es menos frecuente en relación a los casos de lupus inducido por fármacos.[282] Los casos de capilaritis pulmonar inducida por medicamentos representan una reacción de hipersensibilidad.

La enfermedad pulmonar venooclusiva (PVOD) es una condición caracterizada por una obstrucción de las vénulas y de las venas pequeñas pulmonares, que condicionan hipertensión pulmonar, signos de hipertensión auricular izquierda y en algunos casos DAH. Aunque la PVOD es a menudo idiopática, ha sido descrita como complicación de quimioterapia para enfermedades malignas y de terapia previa al trasplante de médula ósea. Bleomicina y carmustina,[285-287] son los fármacos mayormente relacionados con esta patología; sin embargo, gemcitabina, mitomicina y los vinca alcaloides también han sido relacionados. Debido a que la PVOD ha sido reportada en enfermedades vasculares de la colágena y en SIDA, es considerada una reacción de hipersensibilidad.[288,289]

La lesión pulmonar producida por medicamentos citotóxicos (carmustina, ciclofosfamida, nitrosoureas, metotrexate, bleomicina, busulfán) es grave, con una mortalidad entre 50 y 100% de los casos.[290-296] La efectividad de la terapia con dosis altas de esteroides es cuestionable.

La sulfasalazina se ha relacionado como inductor de toxicidad pulmonar, produciendo las lesiones típicas e histológicas (vasculitis granulomatosa necrosante) de la granulomatosis de Wegener en casos de enfermedad inflamatoria intestinal.[297,298] Los cANCA fueron positivos y las lesiones pulmonares desaparecieron después de la suspensión del medicamento.

El síndrome de ácido retinoico se presenta entre el segundo y el vigésimo primer día de iniciada la terapia con ácido transretinoico (ATRA) en casos de leucemia promielocítica aguda. Es una entidad caracterizada por fiebre, fenómenos trombóticos, infiltrados pulmonares, derrame pleural y pericárdico, edema periférico, hipotensión intermitente y cuadro clínico de DAH.[299] En este caso en particular de primera instancia, la supresión del fármaco no es recomendable; dosis altas de esteroides pueden ser de utilidad en estos casos.

Una reacción de hipersensibilidad pulmonar, el síndrome de Churg-Strauss, ha sido reportada después de la introducción de antagonistas de leucotrienos (montelukast, zafirlukast, zileuton), posiblemente por desenmascarar una vasculitis pulmonar suprimida por esteroides, cuando el tratamiento con antileucotrienos conduce a una reducción o supresión de los esteroides en el tratamiento de pacientes asmáticos. Desde que Wechsler y col. reportaron una serie de casos en 1998, diversos reportes han aparecido en la literatura de síndrome de Churg-Strauss posterior a la administración de antagonistas de receptores de leucotrienos.

Varios investigadores han establecido que los pacientes con síndrome de Churg-Strauss fueron identificados después de la suspensión de esteroides. Sin embargo, existen casos de síndrome de Churg-Strauss asociado con zafirlukast y con montelukast sin que recibieran terapia previa con esteroides, y recientemente se ha reportado un caso de este síndrome posterior al inicio de terapia con pranlukast (primer antagonista de receptor de leucotrienos en el mercado para el tratamiento del asma) en un paciente que nunca recibió esteroides orales o inhalados. Cabe señalar que no todos los pacientes desarrollan manifestaciones pulmonares propias del síndrome de Churg-Strauss; otras manifestaciones incluyen eosinofilia periférica, mononeuritis múltiple y cardiomiopatía.[300-314]

Casos aislados de este síndrome se han asociado con el empleo de salmeterol, nedocromil sódico,[315] cromoglicato de sodio,[316] teofilina y fluticasona.[317] La ocurrencia de síndrome de Churg-Strauss en poblaciones asmáticas es de aproximadamente 36 a 38:1 000 000 de asmáticos por año, no teniendo modificación significativa en aquellas poblaciones de asmáticos que recibieron modificadores de leucotrienos.[318]

Aunque las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son comunes, el involucro pulmonar causante de DAH es inusual. La reacción de hipersensibilidad a medicamentos generalmente se expresa como una vasculitis leucocitoclástica (púrpura palpable) en relación a la administración de diversos antibióticos, anticonvulsivantes y otros fármacos. La vasculitis leucocitoclástica tiene similares hallazgos histológicos que la capilaritis pulmonar.

Otra reacción de hipersensibilidad pulmonar a medicamentos es el síndrome hemolítico urémico, que se presenta cuatro a ocho meses después del curso de terapia con mitomicina (2 a 10%). Se caracteriza por anemia hemolítica con fragmentación de eritrocitos, trombocitopenia, alteraciones neurológicas, insuficiencia renal aguda y un síndrome pulmonar agudo que semeja al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS). La presencia de enfermedad pulmonar incrementa el riesgo de muerte en esta entidad. Los estudios histopatológicos muestran depósitos de fibrina en la luz de los vasos pequeños, hemorragia alveolar difusa y edema alveolar.[319,320]

Se deben evitar las hemotransfusiones de paquetes globulares, debido al riesgo de exacerbar las manifestaciones clínicas. La terapia recomendada es con esteroides y plasmaféresis.

La toxicidad epitelial pulmonar directa como resultado de medicamentos produce daño alveolar difuso (DAD) con cambios histopatológicos similares a los del ARDS, a la neumonitis aguda que complica a las enfermedades del tejido conectivo y al de la neumonía intersticial idiopática.

En fases tempranas, la pared alveolar se encuentra edematosa, con infiltrados escasos de células inflamatorias.

La formación de membrana hialina intraalveolar y la presencia de edema alveolar son los hallazgos característicos. La DAH puede presentarse en esta fase del daño alveolar difuso. La fase exudativa es seguida por proliferación fibroblástica (fase fibroblástica) del espacio aéreo e intersticial.

Diversos agentes quimoterapéuticos, amiodarona, nitrofurantoína y cocaína, pueden inducir este daño pulmonar. En la fase final de la DAH inducida por fármacos el intersticio no se encuentra lesionado, la única anormalidad es la acumulación de eritrocitos dentro del espacio alveolar. Los anticoagulantes pueden inducir esta forma histológica de DAH.

La presentación clínica es usualmente súbita y resulta a menudo en una insuficiencia respiratoria que requiere soporte ventilatorio mecánico-asistido. En otros casos, la sintomatología puede ser subaguda o lentamente progresiva.

La hemoptisis es la manifestación cardinal, pero puede estar ausente en 33% de los casos de DAH. La presencia de nuevos e inexplicables infiltrados pulmonares, disminución de la hemoglobina y un lavado bronquioalveolar hemorrágico confirman el diagnóstico. Es muy importante tener una historia de ingesta de medicamentos en cualquier paciente con hemorragia alveolar difusa.

Los efectos pulmonares de fármacos citotóxicos, como bleomicina o mitomicina, pueden presentarse meses después de la terminación de la terapia. La radiografía de tórax y la TAC de alta resolución no documentan datos específicos; las lesiones son las propias de lesión alveolar: lesiones con aspecto algodonoso, tendencia a la coalescencia, distribución lobar o segmentaria, distribución en "alas de mariposa", broncograma aéreo, nódulos peribronquiales, aparición y desaparición rápidas, que son indistinguibles de las producidas por exudado inflamatorio (neumonía, neumonitis), trasudado (edema, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda), proteínas (tapón mucoso, proteinosis alveolar), infiltración celular (carcinoma de células alveolares, linfoma).

El hemograma documenta disminución de los valores de hemoglobina y del hematócrito. Debe evaluarse la coagulación en todos los pacientes. La eosinofilia periférica puede sugerir CSS en pacientes asmáticos que reciben antagonistas de leucotrienos.

La positividad de pANCA y cANCA ha sido reportada en pacientes con hipersensibilidad a propiltiouracilo. El empleo de lavado bronquioalveolar en pacientes sin hemoptisis no debe realizarse de manera sistemática.

La biopsia pulmonar raramente es necesaria en DAH inducida por medicamentos. Se recomienda esta última en aquellos casos en que la suspensión del medicamento y la terapia con esteroides no han producido una mejoría clínica.

En pacientes con síndrome pulmón-riñón pauciinmunitario y DAH la eficacia de la plasmaféresis es incierta. Esto es particularmente relevante por cuanto el riesgo de muerte se incrementa nueve veces en pacientes con hemorragia pulmonar y poliangeítis microscópica relacionada con ANCA.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La vasculitis del sistema nervioso central puede relacionarse con el empleo de diversas drogas, particularmente anfetaminas,[321-325] cocaína,[326-335] fenilpropanolamina,[336-338] seudoefedrina,[339] efedrina,[340,341] tacrolimus,[342] metilfenidato[343] y heroína.[344] Las manifestaciones clínicas incluyen cefalea (en la mayor parte de las ocasiones severa, asociada con náusea y vómito), encefalopatía (alteraciones del estado de alerta, pérdida de la memoria), eventos vasculares cerebrales y diversas alteraciones neurológicas. La ticlopidina y la gencitabina se han relacionado con casos de vasculitis necrosante de retina.[345,346]

El abuso de cocaína se asocia con lesiones destructivas de faringe y nariz, debido a isquemia secundaria a vasoconstricción. Puede causar hemoptisis e infiltrados pulmonares relacionados con DAH, que usualmente se presentan dentro de las primeras horas de la inhalación y pueden ser reversibles al descontinuar la exposición. El daño es secundario a DAD. La capilaritis pulmonar y la enfermedad renal han sido reportadas con el empleo de cocaína. La vasculitis granulomatosa necrosante asociada a destrucción nasal y fístula oronasal se observa en abuso crónico de cocaína. La cocaína puede desencadenar vasculitis cerebral o sistémica (incluyendo vasculitis granulomatosa del tracto respiratorio), similar a una poliarteritis nodosa. La vasculitis del sistema nervioso central es una causa rara de evento vascular cerebral, con documentación histopatológica de vasculitis necrosante de vasos pequeños y cambios angiográficos que muestran irregularidades de los vasos pequeños y medianos, caracterizadas por estenosis (debida a vasoconstricción local), dilataciones o áreas francamente arrosariadas.[326-335]

Los estudios de laboratorio de rutina usualmente son normales. La punción lumbar puede documentar monocitosis e hiperproteinorraquia. La imagen por resonancia magnética (IRM) documenta múltiples lesiones hiperintensas en la señal T2, que corresponden a áreas de isquemia o infarto. Las arterias penetrantes pequeñas de la sustancia blanca son frecuentemente afectadas debido a que la región subcortical es particularmente vulnerable a la isquemia. Los hallazgos angiográficos definen áreas de estenosis arterial que alternan con dilataciones, produciendo las típicas imágenes arrosariadas.[347] Las oclusiones vasculares, así como la demostración de circulación colateral, pueden ser documentadas. Sin embargo, no hay lesiones patognomónicas en la IRM y en la angiografía cerebral de vasculitis de SNC inducida por fármacos. Hallazgos similares pueden observarse en infecciones sistémicas, vasoespasmo cerebral y linfoma. Las angiografías cerebrales pueden ser falsas negativas en aproximadamente 35% de los casos.

Histológicamente, los hallazgos son de una vasculitis de pequeños o medianos vaso, a nivel de arterias corticales y leptomeninges. El proceso inflamatorio usualmente lesiona la íntima y la media de los vasos, produciendo grados variables de necrosis. Sin embargo, la biopsia cerebral es un procedimiento que rara vez se lleva a efecto en el abordaje diagnóstico de la vasculitis de SNC relacionada con fármacos o abuso de drogas, debido a las limitaciones que dicho procedimiento implica.

El diagnóstico de vasculitis de SNC relacionada con fármacos o abuso de drogas debe considerarse en un paciente que presenta datos de cefalea, encefalopatía y eventos vasculares cerebrales con hallazgos por IRM de cráneo y angiografía cerebral de vasculitis y que no tiene evidencia de infecciones sistémicas o neoplasias, así como una biopsia estereotáxica de leptomeninges o de corteza cerebral demostrando vasculitis en ausencia de otras causas. El tratamiento incluye suspensión del fármaco o droga involucrada, así como esteroides y citotóxicos.

OTROS

La diversidad de medicamentos asociados con vasculitis es tan amplia que es especialmente importante tener precaución en el uso de estos fármacos en pacientes con vasculitis previamente establecidas. Nuevos agentes de especial interés para diversos especialistas han tenido un incremento en la asociación con vasculitis. Hay evidencia de que el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos (G-CSF y GM-CSF) causan síndrome de Sweet y pioderma gangrenoso. De manera adicional, existe evidencia que relaciona a los interferones con una variedad de fenómenos autoinmunitarios, incluyendo, claro está, a la vasculitis. Los mecanismos involucrados en el desarrollo de inflamación vascular por este tipo de agentes biológicos no están bien definidos.

Diversas vacunas han sido relacionadas con vasculitis por medicamentos, a saber: la vacuna contra la hepatitis A y B (vasculitis cutánea, pulmonar y poliarteritis nodosa);[18,348-350] vacuna contra la influenza (vasculitis de pequeños vasos, poliangeítis microscópica, arteritis de células gigantes);[351-355] vacuna contra el ántrax (vasculitis linfocítica);[356] vacuna tuberculosis (vasculitis urti-

cariana);[149] vacuna meningocócica (púrpura de Henoch-Schönlein).[177] Sin embargo, no existe evidencia de incremento en el riesgo de vasculitis con la aplicación de estas vacunas.

El abuso de 3,4-metilenedioximetanfetamina, mejor conocido como "éxtasis", se ha relacionado con el desarrollo de vasculitis renal necrosante.[357,358] Se ha relacionado la exposición ocupacional con polvo de sílice como condicionante de vasculitis y glomerulonefritis ANCA-positiva. Se considera que el sílice es un potente estimulador de linfocitos, monocitos y macrófagos, además de inducir apoptosis de macrófagos y monocitos y probablemente de neutrófilos. La silicosis pulmonar se caracteriza por el desarrollo de poliangeítis microscópica con hemorragia pulmonar y nefritis ANCA positiva.[359] Otros fármacos relacionados con DIV incluyen diazepam,[360] levamisol,[361] paroxetina,[362] leflunomida,[363] rituximab,[364] metotrexate,[365] carbamazepina, etosuximida, fenitoína, procainamida, trimetadiona y valproato (relacionados con vasculitis por hipersensibilidad).[366] Algunos fármacos son capaces de inducir vasculitis por diversos mecanismos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de vasculitis por fármacos es de exclusión. La evaluación deberá descartar condiciones que produzcan vasculitis, especialmente infecciones y neoplasias. El diagnóstico de vasculitis por medicamentos está basado generalmente en la evaluación clínica, debido a que la prueba confirmatoria de una relación fármaco-vasculitis es difícil. Se deberán considerar los siguientes criterios:

1. Sintomatología consistente con una reacción inmunitaria.
2. Antecedente de fármaco conocido como causante de dicha sintomatología.
3. Documentación de administración de un fármaco (en los pasados seis meses, y que deberá incluir ingesta o abuso de drogas, suplementos nutricionales, medicamentos alternativos, etc.) y su relación con la aparición de síntomas.
4. Otras causas de la sintomatología deberán ser descartadas.
5. Los estudios de laboratorio deben sustentar un mecanismo inmunitario que explique la sintomatología (no presente en todos los casos).

No hay estudios específicos para el diagnóstico de vasculitis por medicamentos.

El hemograma puede mostrar eosinofilia periférica, que se establece en 79% de los casos de vasculitis sistémica por medicamentos, en tanto que en vasculitis cutánea únicamente en 22%. Los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) no son de utilidad para establecer el diagnóstico de DIV. Los estudios de autoanticuerpos específicos se utilizan para excluir otras enfermedades, y pueden ser indicadores de la extensión o definición de otros tipos de vasculitis.

Los ANCA se deben solicitar en todos los casos de vasculitis de pequeños y de medianos vasos, incluyendo DIV. La biopsia es requerida para establecer el diagnóstico de vasculitis, situación que incluye los casos de DIV. Otros estudios estarán directamente relacionados con el órgano o sistema involucrados.

TRATAMIENTO

Cada caso deberá ser evaluado individualmente. En prácticamente todos los casos se deberá suspender de manera definitiva el medicamento que produce la vasculitis y buscar otras alternativas farmacológicas. En casos particulares puede indicarse una desensibilización al fármaco (efectuada por un alergólogo). La suspensión del fármaco en general mejora la sintomatología. La terapia tópica es de ayuda en algunos pacientes (esteroides en cremas). La terapia sistémica con esteroides e inmunosupresores es recomendada en enfermedad órgano-específica o multiorgánica, así como en los casos de vasculitis ANCA-positiva. En el curso de vasculitis inducidas por complejos inmunitarios y que presentan involucro arterial se recomienda el empleo de ácido acetilsalicílico, ticlopidina y plasmaféresis. Los antiinflamatorios no esteroideos son de utilidad en vasculitis con lesiones necróticas persistentes.

PRONÓSTICO

El pronóstico en general es bueno; sin embargo, la mortalidad en los casos de vasculitis inducida por fármacos es de aproximadamente 10%, especialmente en pacientes con afección sistémica.[367]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CONCLUSIONES

La vasculitis inducida por fármacos es una causa frecuente de vasculitis inflamatoria. Medicamentos de diversas clases farmacológicas han sido implicados en el desarrollo de este tipo de vasculitis. En la mayor parte de los casos, la causalidad se ha establecido en reportes de casos.

Las manifestaciones clínicas de la DIV son muy diversas e incluyen manifestaciones localizadas a un órgano específico (generalmente piel), hasta enfermedad multiorgánica. El diagnóstico de esta entidad es de exclusión. El tratamiento dependerá de la expresión y severidad de la vasculitis.

Es recomendable tener precaución en la utilización de estos fármacos en pacientes con vasculitis previamente establecidas.

REFERENCIAS

1. **Einarson T:** Drugs-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993;27:832-840.
2. **Clasen D, Pestotnik S, Evans R, Lloyd J, Burke J:** Adverse drugs events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 1997;277:301-306.
3. **Pichler WJ:** Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-693.
4. **Jick H:** Adverse drug reactions: the magnitude of the problem. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:555-557.
5. **Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN:** Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-1205.
6. **Einarson TR:** Drugs-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993;27:832-840.
7. **Barranco P, López Serrano MC:** General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):61-62.
8. **Bayard PJ, Berger TG, Jacobson MA:** Drug hypersensitivity reactions and human immunodeficiency virus disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1237-1257.
9. **Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M *et al.*:** Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137;301-304.
10. **Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST:** Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma. *Ann Intern Med* 1991;115:270-276.
11. **Petri M, Allbritton J:** Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Rheumatol* 1992;19: 265-269.
12. **Adkinson NF Jr:** Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:567-572.
13. **Gruchalla RS:** Drugs metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:475-488.
14. **Rawlins M, Thompson W:** Mechanisms of adverse drugs reactions. In: Davies D (ed.): *Textbook of adverse drug reactions*. New York, Oxford University Press, 1991:18-45.
15. **Borda I, Slone D, Jick H:** Assessment of adverse reactions within a drugs surveillance program. *JAMA* 1968;205:645-647.
16. **Gruchalla RS:** Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S548-S559.
17. **Coombs R, Gell PG:** Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell P, Coombs RR, Lachman PJ (eds.): *Clinical aspects of immunology.* Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1975:761.
18. **Merkel PA:** Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;4:849-862.
19. **Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA *et al.*:** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1108.
20. **Kalish R, Askenase P:** Molecular mechanisms of CD8+ T cell-mediated delayed hypersensitivity: implications for allergies, asthma, and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:192-199.
21. **Park B, Pirmohamed M, Kitteringham N:** Idiosyncratic drugs reactions: a mechanistic evaluation of risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:377-395.
22. **Park B, Kitteringham N, Powell H, Pirmohamed M:** Advances in molecular toxicology-towards understanding idiosyncratic drug toxicity. *Toxicology* 2000;153:39-60.
23. **Park B, Naisbitt D, Gordon S, Kitteringham N, Pirmohamed M:** Metabolic activation in drugs allergies. *Toxicology* 2001;158:11-23.
24. **Banchereau J, Steinman R:** Dendritic cell and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-252.
25. **Dhopapkar M, Steinman R, Sapp M, Desai H, Fosella C *et al.*:** Rapid generation of broad T-cell immunity in humans after a single injection of mature dendritic cell. *J Clin Invest* 1999;104:173-180.
26. **Sinigaglia F, Scheidegger D, Garotta G, Scheper R, Plerscher M *et al.*:** Isolation and characterization of Ni-specific T-cell clones from patients with Ni-contact dermatitis. *J Immunol* 1985;135:3929-3932.
27. **Lofstrom A, Wigzell H:** Antigen specific human T-cell lines specific for cobalt chloride. *Acta Derm Venereol* 1986; 60:200-206.
28. **Kalish R, Wood J, LaPorte A:** Processing of Urushiol (poison ivy) hapten by both endogenous and exogenous pathways for presentation to T cells in vitro. *J Clin Invest* 1994; 93:2039-2047.
29. **Moulon C, Wild D, Dormoy A, Weltzien H:** MHC-dependent and –independent activation of human nickel-specific CD8+ cytotoxic T cells from allergic donors. *J Invest Dermatol* 1998:360-366.
30. **Curtsinger J, Schmidt C, Mondino A *et al.*:** Inflammatory

cytokines provide a third signal for activation of naïve CD4+ and CD8+ T cell. *J Immunol* 1999;162:3256-3262.
31. **Uetrecht J:** New concepts in immunology relevant to idiosyncratic drug reactions: the "Danger Hypothesis" and innate immune system. *Chem Res Toxicol* 1999;12:387-395.
32. **Zeek P:** Periarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol* 1952;22:777-790.
33. **Calabrese LH:** Sorting out cutaneous vasculitis –a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:661-613.
34. **Calabrese L, Michel B, Bloch D *et al.:*** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1108.
35. **Soter NA, Mihm MC Jr, Gigli I, Dvorak HF, Austen KF:** Two distinct cellular patterns in cutaneous necrotizing angiitis. *J Invest Dermatol* 1976;66:344-350.
36. **Callen JP, Kallenberg CGM:** The vasculitides: relationship of cutaneous vasculitis to systemic disease. In: Kater L, Baart de la Faille H (eds.): *Multi-systemic auto-immune diseases: an integral approach.* Amsterdam, Elsevier, 1995: 267-297.
37. **Lever WF, Schaumburg-Lever G:** *Histopathology of the skin.* Philadelphia, J. B. Lippincott, 1990:188-192.
38. **Zax RH, Hodge SJ, Callen JP:** Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. *Arch Dermatol* 1990;126: 69-72.
39. **Comacchi C, Chersetich I, Benci M, Palumbo A, Lotti T:** *Granuloma faciale: una vaculite ad eziología infettiva?* Abstract Book "71º Congresso Nazionale SIDEV," Rimini, June 11-15, 1996.
40. **Cheng KR, Su WPD, Pittelkow MR, Conn DL, Terry GBS *et al.:*** Eosinophilic vasculitis in connective disease. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:173-182.
41. **Mackel SE, Jordon RE:** Leukocytoclastic vasculitis: a cutaneous expression of immune complex disease. *Arch Dermatol* 1982;118:296-301.
42. **Lotti T, Comacchi C, Ghersetich I:** Cutaneous necrotizing vasculitis. *Int J Dermatol* 1996;35:457-474.
43. **Comacchi C, Ghersetich I, Lotti T:** Vasculite necrotizzante cutanea. *G Ital Dermatol Venérelo* 1998;133:23-49.
44. **Ryan TJ:** Cutaneous vasculitis. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (eds.): *Textbook of dermatology.* Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992:1861-1893.
45. **Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK:** *Dermatology.* Berlin, Springer-Verlag, 1991:620-623.
46. **Cream JJ, Bryceson ADM, Ryder G:** Disappearance of immunoglobulin and complement from the Arthus reaction and its relevance to studies of vasculitis in man. *Br J Dermatol* 1971;84:106-109.
47. **Braverman IM, Yen A:** Demonstration of immune complexes in spontaneous and histamina-induced lesions and in normal skin of patients with leukocytoclastic vasculitis. *J Invest Dermatol* 1975;64:105-112.
48. **Walport MJ:** Complement. *N Engl J Med* 344(14):1058-1066.
49. **Aderem A, Urderhill DM:** Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Ann Rev Immmunol* 1999;17:593.
50. **Allen LA, Aderem A:** Molecular definition of distinct cytoskeletal structures involved in complement- and Fc receptor-mediated phagocytosis in macrophages. *J Exp Med* 1996; 184:627.
51. **Kornfeld S:** The biogenesis of lysosomes. *Ann Rev Cell Biol* 1989;5:483.
52. **Platt N:** Recognizing death: the phagocytosis of apoptotic cell. *Trends Cell Biol* 1998;8:365.
53. **Babior BM:** NADPH oxidase: an update. *Blood* 1999;93:1464.
54. **Ganz T:** Oxygen-independent microbicidal mechanisms of phagocytes. *Proc Assoc Am Phys* 1999;111:390.
55. **Hampton MB:** Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood* 1998;92:3007.
56. **MacMicking J:** Nitric oxide and macrophage function. *Ann Rev Immunol* 1997;15:323.
57. **Weiss SJ:** Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365.
58. **Baggiolini M:** Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 1998;392:565.
59. **Braverman IM, Yen A:** Demonstration of immune complexes in spontaneous and histamine-induced lesions and in normal skin of patients with leukocytoclastic vasculitis. *J Invest Dermatol* 1975;64:105-112.
60. **Tosca N, Stratigos JD:** Possible pathogenetic mechanisms in allergic cutaneous vasculitis. *Int J Dermatol* 1988;27:291-296.
61. **Zimmerman GA, Hill HR:** Inflammatory mediators stimulate granulocyte adherence to cultured endothelial cells. *Thromb Res* 1984;35:203-217.
62. **Bevilacqua MP, Prober JS, Wheeler ME, Cochran RS, Gimbrone MA:** Interleukin-1 acts on cultured human vascular endothelium to increase adhesion of polymorphonuclear leukocites, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 1985;76:2003-2011.
63. **Schifferli JA, Saurat JH, Woodley DT:** Cutaneous vasculitis. In: Ruiz-Maldonado R, Parish LC, Beare JM (eds.): *Textbook of pediatric dermatology.* Philadelphia, Grauie & Stratton, 1989:654-661.
64. **Ryan TJ:** The epidermis and its blood supply in varicose disorders of the leg. *Tans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1969;55: 51-59.
65. **Hensen PM:** Interaction of cells with immune complexes: adherence, release of constituents and tissue injury. *J Exp Med* 1971;134:114-135.
66. **Gilliland BC:** Vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1993;13:335-357.
67. **Ligier S, Pham CD, Watters AK *et al.:*** Purpura fulminans and anticardiolipin antibodies in a patient with Graves disease. *Scand J Rheumatol* 2002;31:371-373.
68. **Sorribes MM, Welnder NR, Stangerup SE:** Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated mucocutaneous allergy vasculitis with oral manifestations caused by propylthiouracil. *J Laryngol Otol* 1999;113:477-479.
69. **Mathieu E, Fain O:** Systemic adverse effect of antithyroid drugs. *Clin Rheumatol* 1999;18:66-68.
70. **D'Cruz D, Chesser AM, Lightowler C *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic antibody positive crescentic glomerulonephritis associated with anti-thyroid drugs treatment. *Br J Rheumatol* 1995;34:1090.
71. **Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL:** Cutaneous small vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:667-689.
72. **Calabrese LH, Duna GF:** Drug-induce vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:34-40.
73. **Ruckl H:** Leukocytoclastic vasculitis due to drug allergy presenting as generalized pustular exanthema. *Haurtarzt* 1981;32:467-470.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

74. **Sangter G, Kaye SB, Calman KC, Toy JL:** Cutaneous vasculitis associated with interferon. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:1647-1649.
75. **Reid TJ III, Lobardo FA, Redmond J III, Hammond SL, Coffey JA *et al.:*** Digital vasculitis associated with interferon therapy. *Am J Med* 1992;92:702-703.
76. **Gupta G, Holmes SC, Spence E, Mills PR:** Capillaritis associated with interferon-alfa treatment of chronic hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* 2000:43(S pt 2):937-938.
77. **Pinto JM, Marques MS, Correia TE:** Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon alpha-2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:193-195.
78. **Torres RA, Lin RY *et al.:*** Zidovudine-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med* 1992;152:850-851.
79. **Herranz P, Fernández-Díaz ML, de Lucas R *et al.:*** Cutaneous vasculitis associated with didanosina. *Lancet* 1994; 344:680.
80. **Rachline A, Lariven S, Descamps V, Grossin M:** Leukocytoclastic vasculitis and indinavir. *Br J Dermatol* 2000;143: 1112-1113.
81. **Domingo P, Baralo M:** Efavirenz-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med* 2002;162:355-356.
82. **Halevy S, Giryes H, Avinoach I *et al.:*** Leukocytoclastic vasculitis induced by low-dose methotrexate: *in vitro* evidence for an immunologic mechanism. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998:10:81-85.
83. **Duzuva A, Soysal A, Ozen S, Akyuz C *et al.:*** Leukocytoclastic vasculitis associated with methotrexate therapy. *Turk J Pediatr* 2000;42:267-268.
84. **Galaria NA, Werth VP:** Leukocytoclastic vasculitis due to etarnecept. *J Rheumatol* 2000;27:2041-2044.
85. **Cunnane G, Warnock M, Fye KH:** Accelerated nodulosis and vasculitis following etarnecept therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:445-449.
86. **McCain ME, Quinet RJ, Davis WE:** Etarnecept and infliximab associated with cutaneous vasculitis. *Rheumatology* 2002;41:116-117.
87. **McIlwain L, Carter JD, Bin-Sagheers *et al.:*** Hypersensitivity vasculitis with leukocytoclastic vasculitis secondary to infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:411-413.
88. **De Vega T, Blanco S, López C, Pascual E *et al.:*** Clarithromycin-induced leukocytoclastic vasculitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:563.
89. **Gavura SR, Nusirrowitz S:** Leukocytoclastic vasculitis associated with clarithromycin. *Ann Pharmacother* 1998;32: 543-545.
90. **Reiner MR, Brunetti VA:** Imipenem-cilastatin-induced leukocytoclastic vasculitis. *J Am Pediatr Med Assoc* 1997; 87:245-247.
91. **Odemis E, Kalyoncu M, Okten A, Yildiz C:** Azithromycin-induced leukocytoclastic vasculitis. *J Rheumatol* 2003; 30:2292.
92. **Buuhanick B, Reynal N, Laine P *et al.:*** Paracetamol on leukocytoclastic vasculitis: à propos of a case. *Therapy* 1995;50: 489-491.
93. **Epelde F:** Leukocytoclastic vasculitis and hemoptysis treatment with aceclofenac. *Ann Pharmacother* 1995;29:1168.
94. **Lossos IS, Yossepuwitch O, Amir G, Orren R:** Leukocytoclastic vasculitis associated with naproxen. *Harefuah* 1996; 130:600-601.
95. **Peters F, Macssen-Vigch B:** Leukocytoclastic vasculitis induced by a nonsteroidal antiinflammatory drug. *J Rheumatol* 1996;23:2008-2009.
96. **Schapira D, Balbir-Gurman A:** Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. *Clin Rheumatol* 2000;19: 242-244.
97. **Clenin GE, van Rooijen MM, Braathn LR:** Ibuprofen-induced, transient ANA-and anti-histone positive leukocytoclastic vasculitis. *Hautarzt* 2000;51:678-681.
98. **Davidson KA, Rogpfeil F, Lee JB:** Ibuprofen-induced bullous leukocytoclastic vasculitis. *Cutis* 2001;67:303-307.
99. **Skowron F, Berard F, Bernard N *et al.:*** Cutaneous vasculitis related celecoxib. *Dermatology* 2002;204:305.
100. **Lillicamp MJ, Merry P:** Cutaneous vasculitis associated with rofecoxib. *Rheumatology* 2003;432:1167-1168.
101. **Palop-Lorrea V, Melchor-Penella MA:** Leukocytoclastic vasculitis related to rofecoxib. 2003;37:1731-1732.
102. **Andreo JA, Vivancos F, López VM:** Leukocytoclastic vasculitis as a complication of granulocyte colony-stimulating factor CG-CSF: a case study. *Ann Hematol* 1999;78:79-81.
103. **Yang YM, Manjad UN, Manci E:** Coloy-stimulating factor associated leukocytoclastic vasculitis. *Pediatr Hematol Oncol* 1993:10:193-195.
104. **Pefel A, Prussick R, Buchanan WW:** Serum sickness-like illness and leukocytoclastic vasculitis after intravenous streptokinase. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(3 pt 2):508.
105. **Bildess AJ, See TL, Peters WG:** Leukocytoclastic vasculitis in relation to streptokinase. *Netherlands J Med* 1992;40: 76-79.
106. **Tamir A, Wolf R, Brenners:** Leukocytoclastic vasculitis: another coumarin-induced hemorrhagic reaction. *Acta Derm Venereol* 1994;74:138-139.
107. **Jiménez Gonzalo FJ, Medina Pérez M, Marín Martín J:** Acenocoumarol-induced leukocytoclastic vasculitis. *Haematologia* 1999:84:462-463.
108. **De Bust B, Rivard L, Bellemin B, Duflo F *et al.:*** Leukocytoclastic vasculitis after injection of low-molecular-weight heparine. *Presse Medicale* 2000;29:1604.
109. **Pintor E, Sanmartín M, Alcona L, Hernández R:** Leukocytoclastic vasculitis associated with ticlopidine. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:114-116.
110. **Maon SC, Walker MM, Messenger GG:** Leukocytoclastic vasculitis secondary to trazadone treatment. *J Am Acad Dermatol* 1984:10:669-670.
111. **Andreo JA, Vivancos F, López VM:** Leukocytoclastic vasculitis and famotidine. *Medica Clinica* 1990;95:234-235.
112. **Del Río Fernández MC, Plagaro Cordero ME, de Frutos Arrilas JF *et al.:*** Leukocytoclastic vasculitis in relation to amlodipine administration. *Rev Clín Esp* 1995;195:738-739.
113. **Elgenhart M, Rump JA, Hellerich V *et al.:*** Leukocytoclastic vasculitis and long-term remission in a patient with secondary AML and post-remission treatment with low-dose interleukin-2. *Ann Hematol* 1995;70:227-230.
114. **Suh JG, Oleksowicz L, Dutcher JP:** Leukocytoclastic vasculitis associated with nizatidine therapy. *Am J Med* 1995;70: 227-230.
115. **Rustmann WC, Carpenter MT, Harmon C, Botti CF:** Leukocytoclastic vasculitis associated with sotalol therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:111-112.
116. **Ahmed I, Chen KR, Nakayama H, Gibson LE:** Cytosine arabinoside-induced vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1998;73: 239-242.

117. **Lee DM:** A case of leukocytoclastic vasculitis associated with haloperidol. *Clin Exp Dermatol* 1999;70:227-230.
118. **Gupta MN, Sturrock RD, Gupt G:** Cutaneous leukocytoclastic vasculitis caused by cyclosporin A. *Ann Rheum Dis* 2000;59:319.
119. **Iliopoulou A, Glannakolpoulos G *et al.*:** Leukocytoclastic vasculitis is a propranolol implicated? *Pharmacotherapy* 2000;20:858-850.
120. **Scharf C, Oechslin EN, Salomón F *et al.*:** Clinical picture: amiodarone-induced pulmonary mass and cutaneous vasculitis. *Lancet* 2001;358:2045.
121. **Vuorburg AM, van Beck FT, Slee PH *et al.*:** Vasculitis due to gencitabina. *Lung Cancer* 2002;36:203-205.
122. **Odeh M, Lune M, Oliven A:** Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with omeprazol. *Postgrad Med J* 2002; 78:114-115.
123. **Mandrup-Poulsen T, Molvig J *et al.*:** Leukocytoclastic vasculitis induced by subcutaneous injection of human insulin in a patient with type 1 diabetes and essential trombocytopenia. *Diabetes Care* 2002;25:242-243.
124. **Soy M, Ozer H, Canataroglu A *et al.*:** Vasculitis induced by zafirlukast therapy. *Clin Rheumatol* 2002;21:328-329.
125. **González Gay MA, García Porrúa C *et al.*:** Orlistat-induced cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:567.
126. **Hardinger KL, Cornelius LA, Trulak EP, Brennon DC:** Sirolimus-induced leukocytoclastic vasculitis. *Transplantation* 2002;74:739-743.
127. **Puon DY, Law NM:** A case of cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with gabapentin. *Singapore Med J* 2003;44:42-44.
128. **Bukhalo M, Zeitouni NC *et al.*:** Leukocytoclastic vasculitis by use of glyburide: a case of possible cross-reaction of sulfonamide and a sulfonylurea. *Cutis* 2003;71:235-238.
129. **Day C, Bridger J, Rylance P *et al.*:** Leukocytoclastic vasculitis and interstitial nephritis with carbimazol treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:429-431.
130. **Chiu CS, Chang YC, Chung WH, Yang LS *et al.*:** Annular leukocytoclastic vasculitis induced by chlorzoxazone. *Br J Dermatol* 2004;121:220-224.
131. **Cobeta García JC, García Enguita P, Pina Latorre MA:** Ritodrine-induced leukocytoclastic vasculitis in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2004;38:66-69.
132. **Lowry MD, Hudson CF, Callen JP:** Leukocytoclastic vasculitis caused by drug additives. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(5 Pt 2):545-555.
133. **Vogt T:** Sodium benzoato-induced acute leucocytoclastic vasculitis with unusual clinical appearance. *Arch Dermatol* 1999;135:726-727.
134. **Fauci AS, Haynes B, Katz P:** The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:600-676.
135. **Sánchez NP, van Hale HM, Su WP:** Clinical and histophatologic spectrum of necrotizing vasculitis: report of findings in 101 cases. *Arch Dermatol* 1985;121:220-224.
136. **Ekenstam EAF, Callen JP:** Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 1984;120:484-489.
137. **Roujeau JC, Stern RS:** Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-1285.
138. **Stone JH, Nousari HC:** "Essential" cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:23-34.
139. **Ryan TJ:** Common mistakes in the clinical approach to vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:555-557.
140. **Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE:** Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:441-448.
141. **Black AK:** Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17: 565-569.
142. **Wisnieski JJ:** Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:24-31.
143. **Wisnieski J, Baer AN, Christensen J, Cupos TR *et al.*:** Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine* 1995;74:24-41.
144. **DeAmicis T, Mofid MZ, Come B, Nousari HC:** Hypocomplementemic urticarial vasculitis. Report of a 12-year-old girl with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S273-S274.
145. **Beltrani VS:** Urticaria and angioedema. *Dermatol Clin* 1996;14:171-198.
146. **Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS III:** Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:899-905.
147. **Mitchell GG, Magnusson AR, Weiler JM:** Cimetidine-induced cutaneous vasculitis. *Am J Med* 1983;75:875-876.
148. **Knox JP, Welykyj SE, Gradini K, Massa MC:** Procainamida-induced urticarial vasculitis. *Cutis* 1988;42:469-472.
149. **Misey L, Bombemale P:** BCG-vaccine-induced lupus vulgaris and urticarial vasculitis. *Dermatology* 1993;186:274.
150. **Wuthrich B, Kagi MK, Hafner J:** Disulfito-induced acute intermittent urticaria with vasculitis. *Dermatology* 1993; 187:290-292.
151. **Roger D, Rulle F, Mousset A, Lavignac C, Bometblanc JM:** Urticarial vasculitis induced by fluoxetine. *Dermatology* 1995;191:164.
152. **Papadavid E, Yu RC, Tay A, Chu AC:** Urticarial vasculitis induced by centrally acting appetite suppressants. *Br J Dermatol* 1996;134:990-991.
153. **Loche F, Laplanche G, Bazex J:** Hypersensitive urticarial vasculitis after natisedina intake. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124:417-419.
154. **Hutbauer GF, Hafner J, Trueb RM:** Urticarial vasculitis following cocaine use. *Br J Dermatol* 1999;141:600.
155. **Worm M, Muche M, Schulze P, Sterri W, Kolde G:** Hypocomplementaemic urticarial vasculitis: successful treatment with cyclophosphamide-dexamethasone pulse therapy. *Br J Dermatol* 1998;139:704-707.
156. **Fortson JC, Zone JJ, Hammond ME, Groggel GC:** Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome responsive to dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1137-1142.
157. **Eiser AR, Sight P, Chaines HM:** Sustained dapsone-induced remission of hypocomplementemic urticarial vasculitis-a case report. *Angiology* 1997;48:1019-1022.
158. **López LR, Davis KC, Kholer PF, Schock *et al.*:** The hypocomplementemic urticarial-vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:600-603.
159. **Wiles JC, Hansen RC, Lynch PJ:** Urticarial vasculitis treated with colchicine. *Arch Dermatol* 1985;121:802-805.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

160. **Werni R, Schwarz T, Gschnait F:** Colchicine treatment of urticarial vasculitis. *Dermatologica* 1986;172:36-40.
161. **Nurnberg W, Grabbe J, Czarnetzki BM:** Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsone and pentoxifylline. *Acta Derm Venereol* 1995;75:54-56.
162. **Worm M, Sterry W, Kolde G:** Mycophenolate mofetil is effective for maintenance therapy of hypocomplementaemic urticarial vasculitis. *Br J Dermatol* 2000;143:1324.
163. **Henoch E:** Uber ein eigenthumlioche form von purpura. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1874;11:641-643.
164. **Schönlein H:** *Allgemeine und specielle pathologie und therapie.* Vol 2, 3ª ed. Wurzburg, Herisau, 1837.
165. **Saulsbury F:** Henoch-Schönlein purpura in children. *Medicine* 1999;78:395.
166. **Mills JA, Michel BA, Blonch DA, Calabrese LH, Hunder GG *et al.*:** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-1121.
167. **Thompson AJ, Chan YL, Woodroffe AJ, Clarkson AR, Seymour AE:** Vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease. *Pathology* 1980;12:407-413.
168. **Swerdlow MA, Chowdhury LN, Mishra V, Kavin H:** IgA deposits in skin in alcoholic liver disease. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:232-239.
169. **Saklayen MG, Schoroeter AL, Nafz MA, Jalil K:** IgA deposition in the skin of patients with alcoholic liver disease. *J Cutan Pathol* 1996;23:12-18.
170. **Magro CM, Crowson AN:** The cutaneous neutrophilic vascular injury syndromes: a review. *Semin Diagn Pathol* 2001; 18:47-58.
171. **Aram H:** Henoch Schönlein purpura induced by chlorpromazine. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:139-140.
172. **Heng MCY:** Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol* 1985;112:235-240.
173. **Michail S, Valopoulos G, Nakopoulou L *et al.*:** Henoch-Schönlein purpure and acute interstitial nephritis after intravenous vancomycin administration in a patient with a staphylococcal infection. *Scand J Rheumatol* 1998;27:233-235.
174. **Goncalves R, Cortez-Pinto H, Serejo F, Ramalho F:** Adult Schönlein-Henoch purpura after enalapril. *J Intern Med* 1998;244:356-357.
175. **Gildberg EI, Shoji T, Sapadin AJ:** Henoch-Schönlein purpure induced by clarithromycin. *Int J Dermatol* 1999;38: 706-708.
176. **Brovard M, Piguet V, Chávez P, Borradoni L:** Schönlein-Henoch purpura associated with losartan treatment and presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies of specificity. *Br J Dermatol* 2001;145:362-363.
177. **Lambert EM, Liebling A, Glusac E, Antaya RJ:** Henoch-Schönlein purpura following a meningococcal vaccine. *Pediatrics* 2003;112:e491.
178. **Tancrede Bohin E, Ochonisky S, Vignon Pennanen MD, Flageul B, Morel P *et al.*:** Schönlein-Henoch purpura in adult patients. Predictive factor for IgA glomerulonephritis in a retrospective study of 57 cases. *Arch Dermatol* 1997; 133:438-442.
179. **Mollica F, Li Volti S, Garazzo R, Russo G:** Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 1992;151:140-144.
180. **Wyatt RJ, Hogg RJ:** Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies. *Pediatr Nephrol* 2001;16:156-167.
181. **Allen D, Diamond L, Howell D:** Anaphylactoid purpura in children (Henoch-Schönlein syndrome). *Am J Dis Child* 1960;99:833-854.
182. **Rosenblum ND, Winter HSD:** Steroid effects on the course of abdominal pain in children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics* 1987;79:1018-1021.
183. **Fukui H, Kamitsuji H, Nagao T *et al.*:** Clinical evaluation of a pasteurized factor XIII concentrate administration in Henoch-Schönlein purpura. Japanese Pediatric Group. *Thromb Res* 1989;56:667-675.
184. **Narin N, Akcoral A, Aslin MI, Elmastat H:** Ranitidine administration in Henoch-Schönlein vasculitis. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:37-39.
185. **Lamireau T, Rebouissoux L, Hehunstre JP:** Intravenous immunoglobulin therapy for severe digestive manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2001;90: 1081-1082.
186. **Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y *et al.*:** High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med* 1994;120: 476-484.
187. **Goldschmeding R, van der Schoot CE, den Bokkel Huinink D, Hack CE *et al.*:** Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropy-ifluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophil. *J Clin Invest* 1989;84:1577-1587.
188. **Jennette JC, Hoidal JR, Falk RJ:** Specificity of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies for proteinase 3. *Blood* 1990;75:2263-2264.
189. **Zhao M, Jones S, Lockwood C:** Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) is an important antigen for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1995;99:49-56.
190. **Falk RJ, Jennette JV:** Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318:1651-1657.
191. **Hoffman GS, Specks U:** Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:1521-1537.
192. **Davenport A:** False positive perinuclear and cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody results leading to misdiagnosis of Wegener's granulomatosis and/or microscopic polyarteritis. *Clin Nephrol* 1992;37:124-130.
193. **Bajema IM, Hagen EC:** Evolving concepts about the role of antineutrophil cytoplasm autoantibodies in systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:34-40.
194. **Franssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG, Gans RO *et al.*:** Antiproteinase 3-and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int* 2000;567:2195-2206.
195. **Franssen C, Gans R, Kallenberg C, Hageluken C:** Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificity: distinct differences between patients with anti-proteinase 3 and anti- myeloperoxidase autoantibodies. *J Intern Med* 1998;244:209-216.
196. **Mege J, Escallier J, Capo C *et al.*:** Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and infection. En: Gross W (ed.): *ANCA-associated vasculitides: immunological and clinical aspects.* New York, Plenum Press, 1993:353-356.

197. **Soto A, Jorgensen C, Oksman F, Noel LH, Sany J:** Endocarditis associated with ANCA. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12:203-204.
198. **Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G *et al.:*** Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993;342: 651-652.
199. **Vogt BA, Kim Y, Jennette JC *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive crescentic glomerulonephritis as a complication of treatment with propylthiouracil in children. *J Pediatr* 1994;124:986-988.
200. **Tanemoto M, Miyakawa H, Hanai J, Yago M *et al.:*** Myeloperoxidase–antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis complicating the course of Graves' disease: report of three adult cases. *Am J Kidney Dis* 1995;26:774-780.
201. **Honda H, Shibata T *et al.:*** MPO-ANCA in patients with Graves' disease, strong association with propylthiouracil therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996;13:280.
202. **Yuasa S, Hashimoto M, Yura T, Sumikura T *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated crescentic glomerulonephritis and propylthiouracil therapy. *Nephron* 1996;73:701-703.
203. **Kitahara T, Hiromura K, Maezawa A *et al.:*** Case of propylthiouracil-induced vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA): review of literature. *Clin Nephrol* 1997;47:336-340.
204. **Watts RA, Scott DG:** Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis as a complication of propylthiouracil therapy. *Clin Endocrinol* 2002;57:699-700.
205. **Nassbenger L, Sjoholm AG, Jonsson H *et al.:*** Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralazine-induced lupus. *Clin Exp Immunol* 1990;80:380-383.
206. **Nassberger L, Johansson AC, Bjorck S, Sjoholm AG:** Antibodies to neutrophil granulocyte myeloperoxidase and elastase: autoimmune responses in glomerulonephritis due to hydralazine treatment. *J Intern Med* 1991;229:261-265.
207. **Almroth G, Enestrom S, Hed J, Samuelsson I, Sjostrom P:** Autoantibodies to leucocyte antigens in hydralazine-associated nephritis. *J Inter Med* 1992;229:261-265.
208. **Almroth G, Enestrom S, Hed J *et al.:*** Autoantibodies to leucocyte antigens in hydralazine-associated nephritis. *J Inter Med* 1992;231:37.
209. **Short AK, Lockwood CM:** Antigen specificity in hydralazine associated ANCA positive systemic vasculitis. *QJM* 1995;88:775-783.
210. **Cambridge G, Vallace H, Bernstein RM, Leaker B:** Autoantibodies to myeloperoxidase in idiopathic and drug-induced systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994;33:109-114.
211. **Jaunkalns R, Sherar NH, Sokoluk B, Gardner D, Claas F *et al.:*** Antimyeloperoxidase antibodies and adverse reactions to clozapine. *Lancet* 1992;339:1611-1612.
212. **Kawachi Y, Nukaga H, Hoshimo M, Iwata M, Otsuka F:** ANCA-associated vasculitis and lupus-like syndrome caused by methimazole. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:345-347.
213. **Hori Y, Arizono K, Hara S:** Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with thiamazole therapy. *Nephron* 1996;74:734.
214. **Gaskin G, Thompson EM, Pusey CD:** Goodpasture-like syndrome associated with anti-myeloperoxidase antibodies following penicillamine treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1925-198.
215. **Derk CT, Jiménez SA:** Goopdasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of the literature. *J Rheumatol* 2003;30: 1616-1620.
216. **Mathieson PW, Peat DS, Short A, Watts RA:** Coexistent membranous nephropathy and ANCA-positive crescentic glomerulonephritis in association with penicillamine. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:863-866.
217. **Faffney K, Merry P:** Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive poliarthritis associated with minocycline therapy. *Br J Rheumatol* 1996;35:1327.
218. **Falk RJ, Jennette JC:** ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:314.
219. **Schrodt BJ, Callen JP:** Polyarteritis nodosa attributable to minocycline treatment for acne vulgaris. *Pediatrics* 1999; 103:503-504.
220. **Schrodt BJ, Kulp Shorten CL *et al.:*** Necrotizing vasculitis of the skin and uterine cervix associated with minocycline therapy for acne vulgaris. *South Med J* 1999;92:502-504.
221. **Choi HK, Slot MC, Pan G, Wissbach CA, Niles JL *et al.:*** Evaluation of antineutrophil cytoplasmic antibody seroconversion induced by minocycline, sulfasalazine, or penicillamine. *Arthritis Rheum* 2000;43:2488-2492.
222. **Sethi S, Sahani M, Oei LS:** ANCA-positive crescentic glomerulonephritis associated with minocycline therapy. *Am J Kidney Dis* 2003;42:E27-E31.
223. **Elkayam O, Yaron M, Caspi D:** Minocycline induced arthritis associated with fever, livedo reticularis, and p-ANCA. *Ann Rheum Dis* 1996;55:769-771.
224. **Caulier M, Dromer C, Andrie V *et al.:*** Sulfasalazine induced lupus in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:750.
225. **Salerno SM, Ormseth EJ *et al.:*** Sulfasalazine pulmonary toxicity in ulcerative colitis mimicking clinical features of Wegener's granulomatosis. *Chest* 1996;110:556-559.
226. **Parry RG, Gordon P, Mason JC, Marley NJ:** Phenytoin-associated vasculitis and ANCA positive: a case report. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:357-359.
227. **Shih DJ, Jorbet SM, Rydell JJ *et al.:*** Renal vasculitis associated with ciprofloxacina. *Am J Kidney Dis* 1995;26:516.
228. **Greenfield JR, McGrath M, Kossard S *et al.:*** ANCA-positive vasculitis induced by thioridazine: confirmed by rechallenge. *Br J Dermatol* 2002;147:1265-1267.
229. **Pillinger M, Staud R:** Wegener's granulomatosis in a patient receiving propylthiouracil for Graves' disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:124-129.
230. **Choi HJ, Merkel PA, Niles JL:** ANCA-positive vasculitis associated with allopurinol therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:743-744.
231. **Jiang X, Khursigara G, Rubin RL:** Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science* 1994;266:810-813.
232. **Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ:** Antimyeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cell. *Kidney Int* 1992;41:375-383.
233. **Keogan MT, Esnault VLM, Green AJ *et al.:*** Activation of normal neutrophils by antineutrophil cytoplasm antibodies. *Clin Exp Immunol* 1992;90:228-234.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

234. **Mulder AHL, Heeringa P, Brouwer E *et al.:*** Activation of granulocytes by antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a FcδRII-dependent process. *Clin Exp Immunol* 1994;98:270-278.
235. **Mulder AHL, Stegeman CA, Kallenberg CGM:** Activation of granulocytes by antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Wegener's granulomatosis: a predominant role for the IgG3 subclass of ANCA. *Clin Exp Immunol* 1995;101:227-232.
236. **Poerges AJ, Redecha PB, Kimberly WT *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via FcδRIIa. *J Immunol* 1994;153:1271-1280.
237. **Reumaux D, Vossebeld PJM, Roos D *et al.:*** Effect of tumor necrosis factor-induced integrin activation on Fcgamma receptor II-mediated signal transduction: relevance for activation of neutrophils by anti-proteinase 3 or antimyeloperoxidase antibodies. *Blood* 1995;86:3189-3195.
238. **Radford DJ, Lord JM, Savage CO:** The activation of the neutrophil respiratory burst by antineutrophil cytoplasm autoantibody (ANCA) from patients with systemic vasculitis requires atyrosine kinases and protein kinase C activation. *Clin Exp Immunol* 1999;118:171-179.
239. **Griminger F, Hattar K, Papavassilis C *et al.:*** Neutrophil activation by antiproteinase 3 antibodies in Wegener's granulomatosis: role of exogenous arachidonic acid and leukotriene B4 generation. *J Exp Med* 1996;184:1567-1572.
240. **Harper L, Ren Y, Savill J *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce reactive oxygen-dependent dysregulation of primed neutrophil apoptosis and clearance by macrophages. *Am J Pathol* 2000;157:211-220.
241. **Kettritz R, Jennette JC, Falk RJ:** Crosslinking of ANCA-antigens stimulates superoxide release by human neutrophils. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:386-394.
242. **Kocher M, Edberg JC, Fleit HB *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic antibodies preferentially engage FC gammaRIIIb on human neutrophils. *J Immunol* 1998;161:6909-6914.
243. **Radford DJ, Savage CO, Nash GB:** Treatment of rolling neutrophils with antineutrophil cytoplasmic causes conversion to firm integrin-mediated adhesion. *Arthritis Rheum* 2000;43:1337-1345.
244. **Sommarin Y, Rasmussen N, Wieslander J:** Characterization of monoclonal antibodies to proteinase 3 and application in the study of epitopes for classical antineutrophil cytoplasm antibodies. *Exp Nephrol* 1995;3:249-256.
245. **Vangunam M, Adu D, Taylor CM *et al.:*** Endothelium myeloperoxidase-antimyeloperoxidase interaction in vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:1077-1081.
246. **Johnson PA, Alexander HD, McMillan SA *et al.:*** Up-regulation of the endothelial cell adhesion molecule intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) by autoantibodies in autoimmune vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1997;108:234-242.
247. **Mayet WJ, Schwarting A, Meyer zum Buschenfelde KH:** Cytotoxic effects of antibodies to proteinase 3 (C-ANCA) on human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1994;97:458-465.
248. **Muller Kobold AC, van Wijk RT, Franssen CF *et al.:*** *In vitro* up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:433-440.
249. **De Bandt M, Ollivier V, Meyer O *et al.:*** Induction of interleukin-1 and subsequent tissue factor expression by antiproteinase 3 antibodies in human umbilical vein endotelial cells. *Arthritis Rheum* 1997;40:2030-2038.
250. **Mayet WJ, Meyer zum Buschenfelde KH:** Antibodies to proteinase 3 increase adhesion of neutrophils to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993;94:440-446.
251. **Savage CO, Gaskin G, Pusey CD *et al.:*** Antineutrophil cytoplasm antibodies can recognize vascular endothelial cell-bound antineutrophil cytoplasm antibody-associated autoantigens. *Exp Nephrol* 1993;1:190-195.
252. **Ralston DR, Marsh CB, Lowe MP *et al.:*** Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, alpha 1-antitrypsin, and Fcgamma receptors. *J Clin Invest* 1997;100:1416-1424.
253. **Romas E, Henderson DR, Kirkham BW:** Propylthiouracil therapy: an unusual cause of antineutrophil cytoplasmic antibody associated alveolar hemorrhage. *J Rheumatol* 1995;22: 803.
254. **Dhillon SS, Sing D, Doe N *et al.:*** Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary-capillaritis due to propylthiouracil. *Chest* 1999;116:1485-1488.
255. **Choi HK, Merkel PA, Tervaert JW *et al.:*** Alternating antineutrophil cytoplasmic antibody specificity: drug-induced vasculitis in a patient with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:384.
256. **Choi HK, Merkel PA, Salker AM *et al.:*** Drug-associated ANCA-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of anti-myeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43:405.
257. **Hill HFH:** Penicillamine in rheumatoid arthritis: adverse effects. *Scand J Rheumatol* 1979;Suppl 28:94-99.
258. **Jaffe IA:** Induction of auto-immune syndromes by penicillamine therapy in rheumatoid arthritis and other diseases. *Semin Immunopathol* 1981:4:193-207.
259. **Calmers A, Thompson D, Stein HE *et al.:*** Systemic lupus erythematosus during penicillamine therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Inter Med* 1982;97:659-663.
260. **Sternlieb I:** Penicillamine and the nephrotic syndrome. *JAMA* 1966;198:1311-1312.
261. **Sternlieb I, Bennett B, Scheinberg IH:** D-penicillamine induced Goodpasture's syndrome in Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1975;82:673-676.
262. **Gibson T, Burri HC, Ogg C:** Goodpasture syndrome and D-penicillamine. *Ann Intern Med* 1976;84:100.
263. **McCormick JN, Wood P, Bell D:** *Penicillamine research in rheumatoid disease.* Oslo, Fabritius, 1977:268-278.
264. **Ross JH, McGinty F, Brewere DG:** Penicillamine nephropathy. *Nephron* 1980;26:184-186.
265. **Matloff DS, Kaplan MM:** D-penicillamine-induced Goodpasture's like syndrome in primary biliary cirrhosis—successful treatment with plasmapheresis and immunosuppressives. *Gastroenterology* 1980;78:1046-1049.
266. **Gavaghan TE, McNaught PJ, Ralston M, Hayes JM:** Penicillamine-induced Goodpasture's syndrome: successful therapy of a fulminant case. *Aust NZ J Med* 1981;11:261-265.
267. **Swainson CP, Thomson D, Schort AIK *et al.:*** Plasma exchange in the successful treatment of drug-induced renal disease. *Nephron* 1982;30:244-249.
268. **Sadjadi SA, Seeling MS, Berger AR, Milstoc M:** Rapidly progressive glomerulonephritis in a patients with rheuma-

toide arthritis during treatment with high-dosage D-penicillamine. *Am J Nephrol* 1985;5:212-216.
269. **Devogelaer J, Pirson Y, Vanderbroucke J *et al.:*** D-penicillamine induced crescentic glomerulonephritis: report and review of the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1036-1041.
270. **Peces R, Riera JR, Arboleya *et al.:*** Goodpasture's syndrome in a patient receiving penicillamine and carbimazole. *Nephron* 1987;45:316-320.
271. **Macarron P, García Díaz JE, Azofra JA *et al.:*** D-penicillamine therapy associated with rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:161-164.
272. **Gaskin G, Thompson EM, Pusey CD:** Goodpasture-like syndrome associated with anti-myeloperoxidase antibodies following penicillamine treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1925-1928.
273. **Endo H, Hosono T, Kondo H:** Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994;21:864-870.
274. **Fontenot AP, Schwarz MI:** Diffuse alveolar hemorrhage. *Interstitial Lung Disease* 2003;3:632-656.
275. **Yermakow VM, Hitti IF, Sutton AL:** Necrotizing vasculitis associated with diphenylhydantoin: two fatal cases. *Hum Pathol* 1983;14:182-184.
276. **Nicolls MR, Terada LS, Tuder RM, Prindiville SA, Schwarz MI:** Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary capillaritis in the retinoic acid syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1302-1305.
277. **Paydos S, Yavuz S, Disel V *et al.:*** Vasculitis associated with all transretinoic acid (ATRA) in a case with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:547-548.
278. **Gertner E, Lie JT:** Pulmonary capillaritis alveolar hemorrhage and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1224-1228.
279. **Kathuria S, Cheifec G:** Fatal pulmonary Henoch-Schönlein syndrome. *Chest* 1982;82:654-656.
280. **Mark EJ, Ramírez JF:** Pulmonary capillaritis and hemorrhage in patients with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:413-418.
281. **Travis WD, Colby TV *et al.:*** A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1990:14:1112-1125.
282. **Zamora MR, Warner ML, Tuder R:** Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine* 1997;76: 192-202.
283. **Torralbo A, Herrero JA, Protoles J:** Alveolar hemorrhage associated with antineutrophil citoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *Chest* 1994;105:1590-1592.
284. **Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA:** Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymiositis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:2037-2040.
285. **Lombard CM, Churg A, Winokur:** Pulmonary veno-occlusive disease following therapy for malignant neoplasms. *Chest* 1987;92:871-876.
286. **Hackman RC, Madtes DK, Petersen FB *et al.:*** Pulmonary venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1989;47:989-992.
287. **Williams LM, Fussell S, Veith RW *et al.:*** Pulmonary veno-occlusive disease in an adult following bone marrow transplantation. Case report and review of the literature. *Chest* 1996;109:1388-1391.
288. **Kishida Y, Kanai Y, Kuromochi S:** Pulmonary venoocclusive disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:2161-2162.
289. **Escamilla R, Hermant C, Berjaud J:** Pulmonary veno-occlusive disease in a HIV-infected intravenous drug abuser. *Eur Respir J* 1995;8:1982-1984.
290. **Lisbona A, Schwartz J, Lachance C *et al.:*** Methotrexate-induced pulmonary disease. *J Can Assoc Radiol* 1973;24: 215-220.
291. **Kahn FW, Jones JM, England DM:** Diagnosis of pulmonary hemorrhage in the immunocompromised host. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:155-160.
292. **Robbins RA, Lindedr J, Stahl MG *et al.:*** Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1989;87:511-518.
293. **Chao NJ, Duncan SR, Long GD:** Corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Ann Inter Med* 1991;114:145-146.
294. **Mulder PO, Meinesz AF, de Vries EG *et al.:*** Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1991;90:278-281.
295. **Jules-Elysee K, Stover DE *et al.:*** Pulmonary complications in lymphoma patients treated with high-dose therapy autologous bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:485-491.
296. **Agusti C, Ramírez J, Picado C *et al.:*** Diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow transplantation. A postmortem study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1006-1010.
297. **Sargent D, Sessions JT, Fairman RP:** Pulmonary vasculitis complicating ulcerative colitis. *South Med J* 1985;8:1982-1984.
298. **Salermo SM, Ormseth EJ *et al.:*** Sulfasalazine pulmonary toxicity in ulcerative colitis mimicking clinical features of Wegener's granulomatosis. *Chest* 1996;1109:556-559.
299. **Paydas S, Yavuz S, Disel U *et al.:*** Vasculitis associated with all trans-retinoic acid (ATRA) in a case with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:547-548.
300. **Noth I, Strek ME, Left AR:** Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003;361:587-594.
301. **Wechsler ME, Pauwels R *et al.:*** Leucotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effects on response or corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999;21:241- 251.
302. **Lipworth BJ, Salter DN, Corrin B *et al.:*** Allergic granulomatosis without asthma: a rare "forme fruste" of the Churg-Strauss syndrome. *Respir Med* 1989;83:249-250.
303. **Josefsen D:** Asthma drugs linked with Churg-Strauss syndrome. *BMJ* 1995;315:330.
304. **Green RL, Vayonis AG:** Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999;353:725-726.
305. **Kobayashi S, Ishizuka S, Tamura N, Takaya M *et al.:*** Churg-Strauss syndrome in a patient receiving pranlukast. *Clin Rheumatol* 2003;22:491-492.
306. **Michel AM, Murphy D:** Montelukast-associated Churg-Strauss syndrome. *Age Ageing* 2003;32:551-552.
307. **Choi IS, Koh YI, Joo JT *et al.:*** Churg-Strauss syndrome may be induced by leukotriene modifiers in severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:98.
308. **Turvey SE, Vargas SO, Phipatanakol W:** Churg-Strauss syndrome in a 7-years-old receiving montelukast and in-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

haled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90: 274.
309. **Takashi K, Fumihide Y, Yasutaka T:** The Churg-Strauss syndrome after pranlukast treatment in a patient not receiving corticosteroids. *Ann Intern Med* 2003;139:387.
310. **Jamaleddine G, Diab K, Tabbarah Z *et al.:*** Leucotriene antagonists and the Churg-Strauss syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:218-227.
311. **Sabio JM, Jiménez Alonso J, González Crespo F:** More about Churg-Strauss syndrome and montelukast treatment. *Chest* 2001;120:2116.
312. **Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D *et al.:*** Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117:708-713.
313. **Green RL, Vayonis AG:** Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999;353:725-726.
314. **Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR *et al.:*** Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998;279:455-457.
315. **Wong CS, Cooper S, Britton JR *et al.:*** Steroid sparing effect of nedocromil sodium in asthmatic patients on high doses of inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 1993;23:370-376.
316. **Lobel H, Machtey I, Eldor MY:** Pulmonary infiltrates with eosinophilia in an asthmatic patient treated with disodium cromoglycate. *Lancet* 1972;1:1032.
317. **Teermer C, Simon JL, Schopk E:** Churg-Strauss syndrome associated with fluticasone therapy. *Arch Dermatol* 2001; 137:1527-1528.
318. **Reid AJ, Martin RM *et al.:*** Prevalence of Churg-Strauss, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8:79-189.
319. **Van der Heijden HM, Ackland SP, Deveridge S:** Haemolytic uraemic syndrome associated with bleomicina epirubicin and cisplatin chemotherapy-a case report and review of the literature. *Acta Oncol* 1998;37:107-109.
320. **Schwarz MI, Brown KK:** Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000;55:502-510.
321. **Rumbaugh CL, Bergeron RT, Scanlan RC *et al.:*** Cerebral vascular changes secondary to amphetamine abuse in the experimental animal. *Radiology* 1971;101:345.
322. **Stafford CR, Bogdanoff BM, Green L *et al.:*** Mononeuropathy multiplex as a complication of amphetamine angiitis. *Neurology* 1975;25:570.
323. **Rumbaugh CL, Fang HC, Higgins RE *et al.:*** Cerebral microvascular injury in experimental drug abuse. *Invest Radiol* 1976;11:282.
324. **Boxton N, McConachie NS:** Anphetamine abuse and intracraneal hemorrhage. *J R Soc Med* 2000;94:472-477.
325. **Wang AM, Suojanen JN, Colucci VM *et al.:*** Cocaine- and methamphetamine-induced acute cerebral vasospasm: an angiographic study in rabbits. *AJNR* 1990;11:1141.
326. **Kaye BR, Faintat M:** Cerebral vasculitis associated with cocaine use. *JAMA* 1987;258:2104.
327. **Klonoff DC, Andrews BT, Obana WG:** Stroke associated with cocaine use. *Arch Neurol* 1989;46:989.
328. **Krendel DH, Ditter M, Frankel MR *et al.:*** Biopsy-proven cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *Neurology* 1990;40:1092.
329. **Levine SR, Brast JCM, Futrell N *et al.:*** A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: alkaloidal *versus* hydrochloride-a review. *Neurology* 1991;41:1173.
330. **Frederick RK, Lefwowitz DS *et al.:*** Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *Stroke* 1991;22:1437.
331. **Enríquez R, Palacios FO, González CM *et al.:*** Skin vasculitis, hypokalemia and acute renal failure in rhabdomyolysis associated with cocaine. *Nephron* 1991;59:336.
332. **Merkel PA, Koroshetz WJ *et al.:*** Cocaine-associated cerebral vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:172.
333. **Chevalier X, Rostoker G, Larget-Piet B *et al.:*** Schönlein-Henoch purpura with necrotizing vasculitis after cocaine snorting. *Clin Nephrol* 1995;43:348.
334. **Gradon JD, Wityk R:** Diagnosis of probable cocaine-induced cerebral vasculitis by magnetic resonance angiography. *S Med J* 1995;88:969.
335. **Gertner E, Hamlar D.** Necrotizing granulomatous vasculitis with cocaine use. *J Rheumatol* 2002;29:1795-1797.
336. **Fallis RJ, Fisher M:** Cerebral vasculitis and hemorrhage associated with phenylpropanolamine. *Neurology* 1985;35: 405.
337. **Kaswe CS, Faster TE, Reed JE *et al.:*** Intracerebral hemorrhage and phenylpropanolamine use. *Neurology* 1987;37: 399.
338. **Forman HP, Levin S, Stewart B *et al.:*** Cerebral vasculitis and hemorrhage in an adolescent taking diet pills containing phenylpropanolamine: case report and review of literature. *Pediatrics* 1989;83:737.
339. **Loizou LA, Hamilton JG, Tsementzis SA:** Intracranial hemorrhage in association with pseudoephedrine overdosage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:471.
340. **Wooten MR, Khangure MJ, Murphy MJ:** Intracerebral hemorrhage and vasculitis related to ephedrine abuse. *Ann Neurol* 1983;13:337.
341. **Stocssl AJ, Young GB, Feasby TE:** Intracerebral hemorrhage and angiographic beading following ingestion of catecholaminergics. *Stroke* 1985;16:734.
342. **Pizzolato GP, Sztajzel R, Burkhardt K *et al.:*** Cerebral vasculitis during FK 506 treatment in a liver transplant patient. *Neurology* 1998;50:1154.
343. **Schfeinschnaider A, Plaghos LL, Garbugino S *et al.:*** Cerebral arteritis following methylphenidate use. *J Child Neurol* 2000;15:265-267.
344. **Jhonson MH, Wayne SK:** Stroke. En: Lee SH, Rao KCVG, Zimmerman RA (eds.): *Cranial MRI and CT.* USA, 1999: 557-598.
345. **Bara KA, Murse LS, Schwab IR:** Atypical retinal vasculitis associated with ticlopidina hydrochloridine use. *Am J Ophthalmol* 2000;129:684-685.
346. **Banach MJ, Williams GA:** Purtscher retinopathy and necrotizing vasculitis with gencitabine therapy. *Arch Ophthalmol* 2000;118:726-727.
347. **Greenan TJ, Grossman RI, Golberg HI:** Cerebral vasculitis MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 1992;182:65-72.
348. **Allen MB, Cockwell P, Page RL:** Pulmonary and cutaneous vasculitis following hepatitis B vaccination. *Thorax* 1993; 48:580.
349. **Guillevin L, Lhote F, Cohen P *et al.:*** Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine* 1995;74:238.

350. **Le Hello C, Cohen P, Frankel MR *et al.:*** Suspected hepatitis B vaccination related vasculitis. *J Rheumatol* 1997;24:86.
351. **Blumberg S, Bienfang D, Kantrowitz FG:** A possible association between influenza vaccination and small-vessel vasculitis. *Arch Inter Med* 1980;140:847.
352. **Mader R, Narendran A, Lewtas J *et al.:*** Systemic vasculitis following influenza vaccination—report of 3 cases and literature review. *J Rheumatol* 1993;20:1429.
353. **Kelsall JT, Chalmers A *et al.:*** Microscopic polyangiitis after influenza vaccination. *J Rheumatol* 1997;24:1198.
354. **Pérez C, Loza E, Tinture T:** Giant cell arteritis after influenzae vaccination. *Arch Intern Med* 2000;160:2677.
355. **Gellin BG, Schaffner W:** The risk of vaccination- the importance of "negative" studies. *N Engl J Med* 2001;344:372.
356. **Muñiz AE:** Lymphocytic vasculitis associated with the anthrax vaccine: case report and review of anthrax vaccination. *J Emerg Med* 2003;25:275-276.
357. **Bingham C, Beaman M, Nicholls AJ *et al.:*** Necrotizing renal vasculopathy resulting in chronic renal failure after ingestion of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2654.
358. **Woodrow G, Turney JH:** Ecstasy-induced renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:798.
359. **Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG:** Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:12-17.
360. **Olcina GM, Simunart T:** Severe vasculitis after therapy with diazepam. *Am J Psychiatry* 1999;156:972-973.
361. **Bagga A, Hari P:** Levamisol-induced vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1057-1058.
362. **Margolese HC, Chouinard G, Beauclair L, Rubino M:** Cutaneous vasculitis induced by paroxetine. *Am J Psychiatry* 2001;158:497.
363. **Holm EA, Balslev E, Jemec GB:** Vasculitis occurring during leflunomide therapy. *Dermatology* 2001;203:258-259.
364. **Dereune O, Navarro R, Rossi JF *et al.:*** Ritoximab-induced vasculitis. *Dermatology* 2001;203:83-84.
365. **Yoruk A, Cizmeceaglo F, Yukselgungor H *et al.:*** Methrotexate-induced systemic vasculitis. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:139-140.
366. **Drory VE, Korczyn AD:** Hypersensitivity vasculitis and systemic lupus erythematosus induced by anticonvulsants. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:19-29.
367. **Holdr SM, Joy MS, Falk RJ:** Cutaneous and systemic manifestations of drugs-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002;36:130-147.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 24

Vasculitis e infecciones

Rogelio Navarrete Castro, Gabriela Medina García, Manuel Pacheco Ruelas, Olga Lidia Vera Lastra

INTRODUCCIÓN

La vasculitis es una inflamación de los vasos sanguíneos y necrosis de la pared de los vasos y puede afectar a los vasos de pequeño, mediano y gran calibre. Se presenta en ciertos órganos o de manera difusa. Puede ser secundaria a un proceso infeccioso de manera directa, por un proceso inmunológico o de etiología aún no conocida.[1,2] El papel de las infecciones en los pacientes con vasculitis se puede observar desde dos perspectivas:

- **a.** El papel de los agentes infecciosos como parte de su patogenia.
- **b.** La susceptibilidad del paciente con vasculitis a desarrollar síndromes infecciosos por el mismo proceso inmunológico o por modificaciones de la respuesta inmune debidas a terapia inmunosupresora.

En este capítulo se hará mayor énfasis en el papel que tienen las bacterias como causantes de vasculitis, y en otros capítulos se analizará el papel de los virus como causantes de vasculitis.

ETIOLOGÍA INFECCIOSA EN LAS VASCULITIS

En la literatura mundial se han publicado artículos relacionados con el desarrollo de vasculitis en presencia de un agente infeccioso. Se ha encontrado relación con las infecciones por bacterias, virus, hongos y parásitos (cuadro 24-1).[3-14]

Con respecto a las bacterias y su asociación con las vasculitis se ha encontrado lo siguiente: en las vasculitis sistémicas se han observado con mayor frecuencia algunas bacterias como *Streptococcus, Escherichia coli, Mycoplasma pneumoniae* y *Rickettsia,* entre otras. En la enfermedad de Kawasaki, *Streptococcus, Staphylococcus, Leptospira, Pseudomonas* y *Rickettsia;*[15,16] en el síndrome de Churg-Strauss, bacterias gramnegativas; en el síndrome de Cogan, *Chlamydia*; en la granulomatosis de Wegener, *Mycobacterium*, *Staphylococcus aureus*, gérmenes gramnegativos y virus. En la púrpura de Henoch-Schönlein, *Streptococcus, Mycobacterium* y *Kingella kingae;*[17] en pacientes que reciben esteroides en forma crónica, infecciones virales como CMV, herpes simple, virus de Epstein-Barr y microorganismos intracelulares como *Chlamydia* y *Lysteria.*

El comportamiento inmunológico en los pacientes con vasculitis es fundamental como predisposición del síndrome infeccioso. Bajo este escenario, la interacción huésped-microbio-huésped susceptible, el tropismo bacteriano y la gran variedad de la respuesta del huésped son condiciones presentes en los pacientes con un proceso infeccioso.[18]

La susceptibilidad del huésped está determinada por factores genéticos relacionados con receptores a microbios específicos.

Esta susceptibilidad puede ser modificada por el tropismo bacteriano, que depende de la especie y el tejido infectado y la respuesta del huésped, donde se encuentran involucrados la liberación de interferón, actividad de complemento, inflamación local y liberación de toxinas.[19]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 24-1. Infecciones asociadas a vasculitis

Bacterias	Virus	Hongos	Parásitos
Mycoplasma	Hepatitis B	*Aspergillus*	*Cysticercus*
Streptococcus	Hepatitis C	*Mucor*	*Toxocara canis*
Staphylococcus	HIV	*Coccidioides immitis*	*Loa loa*
Salmonella	Herpesvirus: CMV, VZ, HS	*Nocardia*	*Angiostrongylus*
Rickettsia	HTLV-1		
Pseudomonas	Virus de Epstein-Barr		
Legionella	*Parvovirus* B19		
M. tuberculosis	Rubéola		
Neisseria	Adenovirus		
Klebsiella	Echovirus		
Escherichia coli	Coxsackie		
Aeromonas	Parainfluenza		
T. pallidum			
B. burgdorferi			
Xantomonas			
Morganella			
Brucella			
Leptospirosis			

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; CMV: citomegalovirus; VZ: varicela zoster; HS: herpes simple; HTLV-1: virus linfotrófico humano.

En la vasculitis se encuentra involucrado un proceso autoinmuitario relacionado con los leucocitos, en particular las células endoteliales, linfocitos y en algunos casos eosinófilos.[20] Esta participación de las diferentes líneas celulares de defensa predispone a agentes específicos dependiendo de la célula involucrada.

INMUNOPATOGENIA

En los procesos infecciosos existe una interacción del huésped y el patógeno. El huésped es responsable de una respuesta independiente de linfocitos T, que está determinada por la inmunidad innata y la inmunidad adquirida. La respuesta innata está determinada por varios leucocitos, como los macrófagos, las células dendríticas, los granulocitos y las células asesinas naturales (NK). El segundo proceso es la liberación de moléculas moduladoras, predominantemente por citocinas.[21-24]

Las células de la respuesta inmunitaria innata expresan una diversidad de receptores de glicoproteínas de superficie que reconocen patrones moleculares específicos asociados a patógenos (PAMPS). Los receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRR) incluyen a:

a. La familia de receptores tipo *toll-like* (TLR), que actúan como sensores de patógenos orquestando la respuesta inflamatoria y tienen un papel central en el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (bacterias, virus, hongos).[24]

b. Receptores basurero (*scavenger receptors*, SR); los miembros de esta familia son clasificados como SR clase A, subdivididos en tipos SR-AI, SR-AII, SR-III y MARCO; SR clase B, subdivididos en tipos SR-BI y CD-36, y las clases SR-C, SR-D, SR-E y SR-F. Este grupo de receptores participa en los mecanismos de defensa del huésped, adhesión celular y en las respuestas de macrófagos, así como en la depuración de células apoptóticas.

c. Receptores de manosa y de β-glucanos.

Estos receptores se encuentran en la superficie de polimorfonucleares, monocitos, células dendríticas, células asesinas naturales (NK), células epiteliales y células endoteliales. Los macrófagos también poseen receptores para componentes del complemento, inmunoglobulinas y otras opsoninas.[25]

Los factores de los patógenos dependen de los receptores de superficie de la célula inmune que es capaz de reconocerlos. Los receptores *scavenger* (AI, AII, B y CD-36) tienen iteración específica con bacterias gramnegativas y grampositivas.[25]

Los TLR se requieren para la identificación de bacterias, hongos y virus. Los TLR-2 interactúan con bacterias grampositivas y hongos, y los TLR-4 con los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas.[26]

La inmunoglobulina G interactúa sólo con patógenos que tienen receptores específicos previamente identifi-

cados,[27] y las proteínas de complemento reconocen patógenos e inducen inflamación, lo cual requiere de receptores específicos como CR1, CR2 y CR3, que son expresados por monocitos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos B de diferentes grados.[28,29]

Los macrófagos constituyen la primera línea de defensa en la diseminación bacteriana, produciendo una gran cantidad de citocinas (interleucinas [IL] IL-1, IL-2, factor de necrosis tumoral, entre otras) como respuesta al patógeno, y expresan las moléculas de histocompatibilidad e interactúan con linfocitos CD4 y CD8. Asimismo, un macrófago activado expresa numerosas moléculas en el citosol, que controlan el crecimiento intracelular de las bacterias después de ser fagocitadas, como oxígeno reactivo, metabolitos de nitrógeno, especies oxidantes que matan a una gran variedad de bacterias intracelulares como *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

El otro nivel de los macrófagos son la digestión y la presentación de antígeno para desarrollar una respuesta inmunitaria específica. De esta manera, los padecimientos con vasculitis donde se encuentran involucrados los macrófagos son altamente sensibles a infecciones por organismos piógenos[30] y micobacterias.[31,32]

Los neutrófilos controlan el crecimiento bacteriano extracelular y algunos patógenos intracelulares. Utilizan mecanismos oxidativos y no oxidativos para matar a las bacterias.

Los oxidativos convierten el oxígeno a peróxido de hidrógeno, que al reaccionar con el Cl^- genera HOCl (ácido hipocloroso).

Los no oxidativos involucran péptidos catiónicos que se encuentran en los gránulos primarios.[33,34] La disminución de neutrófilos y modificación de los mecanismos funcionales predisponen a infecciones por bacterias extracelulares.

Las células NK son una línea temprana para virus y patógenos intracelulares. Se ponen en contacto con la célula blanco y, a través de la granzima y la perforina, destruyen las bacterias. Asimismo, liberan citocinas como IL-12 y TNF, estimulando los macrófagos.[35]

La IL-12 y el TNF se unen a receptores específicos de las células NK, induciendo la producción de IFN-γ, que opera en infecciones por bacterias intracelulares (*Lysteria monocytogenes, Chlamydia* y *Mycobacterium*), parásitos y algunos virus.[36] Los pacientes con vasculitis se encuentran predispuestos a patógenos que son responsables de síndromes infecciosos en pacientes sin vasculitis, y modificaciones en el número y modulación funcional exponen a bacterias intracelulares y extracelulares.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MECANISMO MEDIANTE EL CUAL LAS INFECCIONES DESENCADENAN VASCULITIS

Los microorganismos pueden desencadenar una vasculitis sistémica a través de los siguientes tres mecanismos:

1. Invasión directa de los microorganismo a la célula endotelial.
2. Participación de complejos inmunitarios que producen daño vascular.
3. Estimulación de linfocitos B y T.

Invasión directa de los microorganismos

Las rickettsias infectan directamente al endotelio de la microvasculatura y posteriormente a las células endoteliales de las arterias y las venas pequeñas. El *S. aureus* también es otra de las bacterias que más fácilmente infectan el endotelio vascular. Después de que las bacterias se han unido al endotelio son internalizadas y pueden persistir como vacuolas de fagosomas. La interacción del *S. aureus* y el endotelio vascular puede resultar en activación de las células endoteliales y aumento de la expresión de las moléculas de expresión, como la P-selectina y el ICAM-1, y en la producción de citocinas y sustancias quimioatrayentes como IL-8 y MCP-1. Además, las células endoteliales pueden ser dañadas mediante la internalización de cepas productores de alfa–toxinas.

El virus del herpes también se ha encontrado en los vasos y en el tejido endotelial, y puede resultar en inflamación. De interés es el hecho de que en modelos animales el virus del herpes se observa en la media de los grandes vasos. De allí que los vasos de gran calibre pueden estar infectado por este virus, de tal manera que se pueden desarrollar lesiones de aterosclerosis y de arteritis de Takayasu.[37,38]

Complejos inmunitarios (CI) y daño de la pared vascular

Los CI y componentes del complemento se han encontrado en las biopsias de pacientes con vasculitis. La naturaleza de los antígenos en muchos de los casos es desconocida; sin embargo, la naturaleza infecciosa es un posible origen. En casos de biopsia de pacientes con

vasculitis y crioglobulinemia se ha identificado la presencia del virus de la hepatitis C.[39,40] Las cargas eléctricas son un factor importante para el depósito de antígenos. Se considera que los antígenos catiónicos de estafilococo están involucrados en la formación de CI en la granulomatosis de Wegener (GW). La fosfatasa ácida del *Staphylococcus* (FAS) *in vitro* tiene alta afinidad por las células endoteliales, y la perfusión renal de la FAS en ratas inmunizadas con FAS resulta en una glomerulonefritis. Además, los anticuerpos contra FAS se han detectado en pacientes con GW,[41] por lo que se considera que en la GW los CI juegan un papel importante en el inicio de la enfermedad y que los antígenos del *Staphylococcus* son posibles candidatos.

Estimulación de linfocitos T o B autorreactivos

Las infecciones pueden estimular la respuesta autoinmunitaria mediante varios mecanismos,[42] que incluyen el epítope compartido entre el patógeno y el huésped; la sobrerregulación de las proteínas de choque térmico; la estimulación de linfocitos por factores como los peptidoglicanos, proteína A y los superantígenos (SA). Los SA son potentes activadores de los linfocitos T. La estimulación de las células T es dependiente de las moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) sobre las células presentadoras de antígeno. Los SA se unen a las moléculas clase II del MHC sobre las células presentadoras de antígeno y regiones conservadas del receptor del célula T de la cadena beta-V. En forma virtual, todas las células T expresan un SA unido a la cadena beta-V. Los SA pueden inducir autoinmunidad mediante la estimulación de células T citotóxicas autorreactivas o mediante la activación de linfocitos T dependiente o activación de linfocitos T dependiente de la activación de linfocitos B antígeno especifico.

VASCULITIS PRIMARIA E INFECCIONES

Vasculitis de grandes vasos

En la arteritis de células gigantes (ACG) y la arteritis de Takayasu no se ha establecido claramente una etiología infecciosa. Estudios previos han informado que las micobaterias, los estreptococos, las espiroquetas e infecciones por virus de la parainfluenza pueden tener un papel etiológico en estas vasculitis.[3] En la ACG se ha demostrado DNA del parvovirus B19 y la *Chlamydia pneumoniae* en especímenes de la arteria temporal.[44,45] Sin embargo, no lo han demostrado otros autores.[46,47]

Vasculitis de medianos y pequeños vasos

En la enfermedad de Kawasaki, también conocida como síndrome linfoadeno-mucocutáneo, se han mencionado algunos microorganismos como responsables del síndrome, entre ellos *Streptococcus, Staphylococcus,* virus de Epstein–Barr, retrovirus y parvovirus B19.[48]

En la poliarteritis nodosa (PAN) los depósitos de CI y componentes del complemento se encuentran frecuentemente en los tejidos involucrados. En los adultos, el virus de la hepatitis B (VHB) se ha asociado fuertemente con la PAN, aunque en los últimos años su frecuencia ha disminuido[49] y ha aumentado su asociación con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En los casos del VIH, el mecanismo de daño vascular es directo o por mecanismos inmunitarios inducidos por el VIH o secundario a medicamentos, o asociado a otros virus, como el citomegalovirus y el virus de la hepatitis C.[48] En los niños, el *Streptococcus* B hemolítico se ha asociado a PAN.

Vasculitis de pequeños vasos

Con relación a la GW, en los niños se ha asociado a parvovirus B19.[50] Sin embargo, en los adultos no se ha encontrado este virus. En los adultos se ha asociado la GW a portadores en vías aéreas superiores de *Staphylococcus aureus*.[51] Además, los portadores de *S. aureus* tienen un mayor número de recaídas que los no portadores.[52] Otra observación es que los pacientes portadores de *S. aureus* tratados con trimetoprim con sulfametoxazol se curaron de la infección y tuvieron un menor número de recaídas.[53] Se considera que el trimetoprim con sulfametoxazol puede ejercer su efecto al erradicar el *Staphylococcus* de las vías nasales y también por un mecanismo antiinflamatorio.

En otras formas de vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), como las vasculitis de Churg-Strauss y la poliangeítis microscópica, el papel del *S. aureus* es menos claro. Casos de Churg-Strauss se han asociado a *Ascaris*, *Aspergillus fumigatus* y VIH.[48]

En la vasculitis de Henoch-Schönlein y la vasculitis leucocitoclástica se ha encontrado un factor infeccioso

desencadenante. Las bacterias, los virus y algunos parásitos se han asociado a este tipo de vasculitis.[48]

Los microorganismos que se han involucrado con mayor frecuencia son *Streptococcus, Staphylococcus, Neisseria,* citomegalovirus, parvovirus B19, VIH, VHB y VHC. Las lesiones de vasculitis se asocian a los depósito de complejos inmunitarios circulantes iniciados por antígenos microbianos. En otros casos, las rickettsias producen vasculitis mediante la infección directa de las células endoteliales.[48]

VASCULITIS SECUNDARIAS A INFECCIONES

Vasculitis secundaria a bacterias

Las vasculitis secundarias a bacterias u hongos son generalmente el resultado de invasión directa de los vasos sanguíneos. Algunos microorganismos tienen la propiedad de invadir las paredes de los vasos, produciendo destrucción y trombosis. En los pulmones, algunas bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y *Legionella pneumophilia* pueden causar vasculitis necrosantes. El *Fusobacterium necrophorum* puede causar tromboflebitis de la vena yugular interna con dispersión a otros lechos venosos vasculares seguida de faringitis.[54] La vasculitis granulomatosa necrosante se pueden observar durante las infecciones por micobacterias e infecciones por *Aspergillus* o *Mucor.*

Las vasculitis infecciosas también pueden ser el resultado de diseminación hematógena de microorganismos. Esto puede ser causado por embolización séptica o por invasión microbiana de vasos dañados previamente durante una bacteremia o fungemia. La lesión resultante es un aneurisma micótico; las bifurcaciones arteriales, las fístulas arteriovenosas, la coartación de la aorta y los vasos con aterosclerosis son sitios que predisponen a estas lesiones. Los sitios más frecuentes de los aneurismas micóticos son aorta, arterias intracraneales, mesentérica superior y femorales.[55,56] Los aneurismas micóticos están asociados a endocarditis bacteriana. En estos casos, muchas veces los microorganismos involucrados son *Staphylococcus aureus* y *Salmonella sp.*

Los pacientes con arteritis infecciosa generalmente tienen leucocitosis, VSG acelerada y proteína C reactiva. Los cultivos pueden ser positivos en 50% de los casos. La mortalidad de los pacientes con aneurismas micóticos es alta.

La vasculitis sifilítica fue común antes de la era de las penicilinas. Actualmente la aortitis y la enfermedad cerebrovascular por *Treponema pallidum* es rara, pero en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana se han incrementado los casos de sífilis.[43]

Otros microorganismos que pueden causar vasculitis son las rickettsias, un grupo de bacterias intracelulares obligadas con tropismo por las células endoteliales. La fiebre manchada de las Montañas Rocallosas con síntomas como malestar general, mialgias, náuseas y vómitos es seguida de eritema maculopapular y fiebre. Los pacientes no tratados desarrollan vasculitis diseminada con insuficiencia renal y afección pulmonar. Las vasculitis granulomatosas localizadas pueden ser debidas a parásitos como *Dirofilaria immitis* y *Wuchereria* sp., y los casos de vasculitis diseminadas se asocian con infecciones con parásitos como *Toxocara, Schistosoma* sp., filarias, etc.[57]

También se han asociado manifestaciones de vasculitis a parásitos, como neurocisticercosis cerebral y hongos. Hay informes de casos de parásitos y vasculitis del SNC; Barrinagarrementería informó 15/28 pacientes con neurocisticercosis subaracnoidea y encontró evidencia angiográfica de vasculitis del SNC. 12 de los 15 pacientes presentaron manifestaciones de enfermedad cerebrovascular.[58]

Los dos ejemplos clásicos de infecciones bacterianas asociadas a vasculitis son la sepsis con coagulación intravascular diseminada (CID) y la meningococcemia crónica. En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" se presentó el caso de un paciente de 60 años, diabético, con cirugía urológica (conducto ileal), infección de tejidos blandos (pierna derecha) por *S. aureus*; posteriormente cursó con infección de vías urinarias (*E. coli*), lesiones dérmicas por vasculitis, sepsis, choque séptico y muerte. Las lesiones dérmicas se caracterizaron por púrpura palpable generalizada de aparición previa a la administración de antibióticos. La biopsia de piel mostró una vasculitis leucocitoclástica (VLC) de tipo neutrofílico (figura 24-1). Otro ejemplo es el de un paciente de 58 años con antecedentes de cirrosis hepática por alcohol que presentó infección de vías urinaria y choque séptico. El paciente presentó lesiones dérmicas generalizadas por biopsia de piel VLC (figura 24-2).

Otros ejemplos incluyen los émbolos sépticos de endocarditis bacteriana, el involucro tuberculoso de vasos sanguíneos por expansión contigua de los ganglios infectados y absceso pulmonar, así como casos de aortitis como manifestación terciaria de la sífilis.[59]

Otras infecciones bacterianas menos comunes se han asociado con vasculitis, como la infección faríngea por

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 24-1. Paciente con lesiones dérmicas generalizadas caracterizadas por púrpura, asociadas a sepsis, y vasculitis leucocitoclástica.

*Streptococcu*s beta hemolítico, que se ha reportado en algunos casos de púrpura de Henoch Schönlein.[60] Hay otras infecciones producida por *Brucella* y *Salmonella*[61,62] que pueden inducir vasculitis leucocitoclástica. La leptospirosis también se ha informado que puede semejar a una enfermedad de Kawasaki,[63] así como otros microorganismos.[63] En el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza" se presentó un caso de leptospirosis asociada a granulomatosis de Wegener. Se trató de un paciente masculino de 41 años que ingresó con el diagnóstico de fiebre de origen oscuro con manifestaciones de fiebre, pérdida de peso, hematuria microscópica, tos con expectoración hialina y púrpura en el pie derecho. Posteriormente cursó con hemoptisis, disartria y hemiparesia del miembro torácico izquierdo. El examen general de orina con eritrocituria, el examen de orina en campo obscuro y el cultivo de lavado broncoalveolar demostraron la presencia de leptospirosis.

Figura 24-2. Lesiones dérmicas generalizadas caracterizadas por isquemia y necrosis en un paciente con sepsis. La biopsia de piel mostró vasculitis leucocitoclástica.

Los cANCA fueron positivos 1:80. La radiografía de tórax mostró nódulos pulmonares e infiltrado reticulonodular fino bibasal, la biopsia de piel vasculitis leucocitoclástica y la biopsia de pulmón vasculitis necrosante granulomatosa. La resonancia magnética nuclear mostró la presencia de infartos cerebrales. Se administró tratamiento con antibióticos, penicilina y cefalosporina de tercera generación, así como esteroides más ciclofosfamida.

Existen estudios que han informado que la infección por *Staphylococcus aureus* puede desencadenar la granulomatosis de Wegener.[51]

Se han reportado casos de vasculitis sistémica después de una endocarditis bacteriana.[64]

La endocarditis bacteriana es una infección de las válvulas cardiacas o del endocardio. La endocarditis se asocia a varias complicaciones de tipo reumático; sin embargo, existe controversia en relación a su incidencia, la cual se ha informado alrededor de 41%,; el diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica corroborado por biopsia ha sido de 4%.[65]

Los signos y síntomas de una endocarditis bacteriana son pleomórficos y resultan del daño endotelial, embolización, diseminación hematógena y depósitos de complejos inmunitarios, por lo que realizar el diagnóstico de endocarditis bacteriana ante las manifestaciones de vasculitis sistémica puede ser difícil.[66]

Hay informes de endocarditis bacteriana y púrpura de Henoch Schönlein, la cual se caracteriza por púrpura palpable, artralgias, dolor abdominal y glomerulonefritis tanto en niños como en adultos. La remisión de las manifestaciones de vasculitis se ha observado después del tratamiento con antibióticos de la endocarditis bacteriana.[67,68]

Se han informado casos de diversas vasculitis e infecciones como poliarteritis nodosa.[69] Existen casos de vasculitis necrosante sistémica con involucro de vasos de pequeño y mediano calibre del sistema nervioso central, anemia, esplenomegalia y glomerulonefritis en donde el posible mecanismo es por complejos inmunitarios circulantes.[70] También se han publicado casos de poliangeítis microscópica cANCA positivo posterior a una infección de endocarditis bacteriana. El *Staphylococcus aureus* se ha implicado en la patogénesis de la granulomatosis de Wegener; sin embargo, el papel de esta bacteria en otras vasculitis de pequeño calibre es menos claro.[71] También se han reportado pacientes con endocarditis bacteriana y vasculitis cANCA positivos.[72] La vasculitis secundaria a endocarditis bacteriana se ha asociado a diferentes bacterias, como *Staphylococcus aureus,*[73] *Streptococcus*, *Brucella*[74] y *Rickettsia.*[75]

La infección por *Rickettsia,* como la fiebre manchada de las montañas Rocallosas, se ha asociado a varios tipos de vasculitis.

La fiebre manchada del Mediterráneo puede semejar una enfermedad de Kawasaki.[76] Los capilares y las vénulas son órganos blanco de infecciones por *Rickettsia*. El microorganismo se ha demostrado en la pared de los órganos afectados.[76]

Vasculitis secundaria a virus

La primera infección viral asociada a vasculitis sistémica fue la infección por virus de la hepatitis B; desde entonces se ha observado un número creciente de virus asociados a vasculitis. Los virus producen vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre. Algunos síndromes, como la vasculitis retiniana y del sistema nervioso central (SNC), se han asociado a virus como el citomegalovirus y el virus de la varicela zoster, respectivamente.

Virus de la hepatitis B asociado a vasculitis

El virus de la hepatitis B se asocia a dos tipos de síndromes vasculíticos. En primer lugar, una vasculitis de pequeños vasos mediada por complejos inmunitarios que afecta en forma principal la piel, y en segundo lugar manifestaciones de poliarteritis nodosa.[78]

La primera forma de vasculitis se presenta en 10% de los pacientes previo al inicio de la ictericia y otros síntomas de hepatitis. Las características clínicas son fiebre, artralgias y eritema debido a vasculitis. La biopsia muestra una vasculitis leucocitoclástica o venulitis linfocítica.

La segunda forma de vasculitis y la infección por VHB es la poliarteritis nodosa. Esta forma de vasculitis generalmente se desarrolla dentro del primer año después de la infección.[79] Los pacientes se presentan con pérdida de peso, fiebre, artralgias, mialgias, mononeuritis múltiple, hipertensión e isquemia abdominal. En cerca de 25% de los casos hay manifestaciones de vasculitis de pequeños vasos (púrpura y glomerulonefritis).[79]

En los estudios de laboratorio los pacientes tienen positivos el HbsAg y el HbeAg positivo. La biopsia del músculo y del nervio muestra vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre. La biopsia hepática puede mostrar hepatitis crónica. El tratamiento consiste de un curso corto de esteroides, plasmaféresis y antivirales.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Virus de la hepatitis C asociado a vasculitis

El VHC se asocia más frecuentemente a una crioglobulinemia mixta esencial (CME). En los pacientes VHC las crioglobulinas circulantes se han encontrado en 35 a 55% de los casos.[80] La incidencia de VHC asociado a crioglobulinas es de 2 a 3% de los pacientes con infección por VHC. La manifestación clínica más común de infección por VHC y vasculitis crioglobulinémica es la vasculitis de la piel, y se presenta como púrpura, úlceras en las piernas, *livedo reticularis*, urticaria, lesión nodular o fenómeno de Raynaud. La biopsia de la piel muestra VLC.[81]

Virus de la inmunodeficiencia humana asociado a vasculitis

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 es ocasionalmente asociado con vasculitis.[82] Sin embargo, los individuos afectados con el VIH coexisten con otras infecciones. Las formas de vasculitis que más comúnmente se asocian al VIH son la poliarteritis nodosa y la vasculitis al SNC. Otras vasculitis que se han informado son el síndrome de Churg Strauss, crioglobulinemia y púrpura de Henoch-Schönlein. El tratamiento es a base de antirretrovirales, y se deben evitar los esteroides.

Virus de la varicela zoster (VVZ) y vasculitis

El VVZ se ha asociado a vasculitis, y la enfermedad inflamatoria vascular es heterogénea. Las formas que son detectadas más comúnmente son la vasculitis de grandes vasos ipsilateral, seguida de un herpes zoster oftálmico y una vasculitis de pequeños vasos diseminada al SNC.

La vasculitis seguida a un herpes zoster oftálmico de grandes vasos se desarrolla infrecuentemente después de las primeras seis semanas de una infección cutánea por VVZ en la cabeza o cuello. La afección vascular es ipsilateral al lado de la piel afectada, y produce déficit neurológicos focal.[83] Clínicamente hay hemiparesia contralateral, hemianestesia y afasia. En menos de 50% de los casos hay alteraciones mentales, y de 40 a 59% parálisis de nervios craneales. La angiografía cerebral y la resonancia nuclear magnética muestran datos de vasculitis.

Otros virus asociados a vasculitis

Otros virus asociados con vasculitis son los parvovirus B19, Epstein-Barr, virus del herpes simple y otros. El virus de la varicela es otro virus que se puede asociar a vasculitis. Se ha informado el caso de una paciente de 35 años con varicela y afección a SNC, pulmonar, renal, coagulación vascular diseminada y vasculitis leucocitoclástica (figura 24-3).[84]

VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD (VH) E INFECCIONES

A continuación se mencionará a la vasculitis por hipersensibilidad (VH) o vasculitis leucocitoclástica (VLC) como una de las vasculitis que se presentan con mayor frecuencia asociadas a un proceso infeccioso, por lo que se hará mayor énfasis en relación a otros tipos de vasculitis.

Epidemiología de las VH

La etiología de la vasculitis leucocitoclástica se asocia a medicamentos, neoplasias, enfermedades del tejido conjuntivo e infecciones. La vasculitis leucocitoclástica secundaria a infecciones se ha informado entre 10 y 36% de los casos,[85-87] y se ha asociado a diversos microorganismos. La infección del tracto respiratorio superior se ha vinculado a VLC hasta en 20%,[2] y la hepatitis en 5%.[86]

Algunos antígenos bacterianos se asocian a vasculitis, como la proteína M del *Streptococcus* y la de *Mycobacterium tuberculosis*, así como el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B;[88] se han encontrado en los vasos afectados y formando parte de depósitos de anticuerpos.

Patogénesis de la VH

El depósito de complejos inmunitarios en la pared de los vasos de la piel y de otros órganos se inicia con la inflamación de los vasos sanguíneos.[89] Este proceso requiere de la presencia de complejos antígeno-anticuerpo circulantes. El predominio de afección de las extremidades inferiores sugiere que la estasis venosa y las presiones hidrostáticas pueden ser factores contribuyentes.[90] La activación de los CI de las células endoteliales puede

A

B

C

Figura 24-3. ***A.*** Lesiones dérmicas caracterizadas por pápulas, vesículas y costras en una paciente con varicela y vasculitis leucocitoclástica. ***B.*** Lesiones de isquemia en los miembros inferiores en paciente con varicela y vasculitis leucocitoclástica. ***C.*** Lesiones dérmicas caracterizadas por ampollas e isquemia en paciente con varicela y vasculitis leucocitoclástica.

iniciar la liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA), inicio de la fibrinólisis, aumento de la permeabilidad vascular y los depósitos de los CI.[91] Una fase temprana de hiperfibrinólisis se caracteriza por urticaria, seguida por una fase con reducción de t-PA, manifestado por púrpura palpable. La reducción de la fibrinólisis lleva a depósitos intravasculares de fibrina con trombosis subsecuente y necrosis tisular.

La unión del complemento a los complejos depositados activa la cascada del complemento tanto de la vía clásica como la alterna;[92] las anafilotoxinas C3a y C5a son liberadas con la subsecuente quimiotaxis de los neutrófilos y la degranulación de las células mastoides. Las citocinas y otros mediadores de la inflamación, tales como el leucotrieno B4, histamina, IL-1, IL-6, trombina, factor de necrosis tumoral e interferón aceleran el flujo de neutrófilos. Las moléculas de adhesión celular en las células endoteliales median la adhesión de los neutrófilos.[92,93] La extravasación de los neutrófilos y la liberación de las enzimas proteolíticas (elastasas, proteasas y colagenasas) y los radicales libres llevan al daño vascular y a la extravasación de eritrocitos.[94]

Los depósitos de CI, la activación del complemento y la destrucción de los neutrófilos pueden llevar a la expresión de antígenos exógenos sobre el endotelio vascular, y de allí al daño vascular.[95,96] La presentación de los antígenos por las células endoteliales lleva a la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y II sobre el endotelio vascular.[95] Las células inflamatorias fagocitan a los CI dentro de las primeras 12 a 24 horas.

Una subpoblación de linfocitos T que expresan cadenas γ y δ están presentes en los pacientes con vasculitis asociada a procesos infecciosos.[95,97] La proteína de choque térmico HSP-72 kD se ha observado en pacientes con vasculitis e infección. La infección induce vasculitis y puede incrementar la HSP-72 kD en forma selectiva, llevando a reconocimiento y activación de los linfocitos Tγ/δ.[97]

Manifestaciones clínicas de la VH

Las lesiones comienzan como petequias y progresan a púrpura palpable de color rojo violáceo de 3 a 10 mm. Las máculas son redondeadas, las lesiones adyacentes pueden coalescer hasta formar placas de varios centímetros de diámetro, la púrpura inicialmente es de color rojo brillante o apariencia purpúrica. Las lesiones cambian de color en forma gradual de color rojo oscuro o púrpura hasta un color café. Con menor frecuencia se observan pápulas, nódulos, placas, pústulas, úlceras, necrosis y lesiones urticarianas.[98]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los pacientes con VLC pueden cursar con afección sistémica. Las alteraciones articulares se observan en 23 a 63% de los pacientes, renales en 12 a 44%, síntomas gastrointestinales en 10 a 42%, neurológicos en 2 a 8%, hepáticos en 4%, cardiopulmonares en 2 a 9% y fiebre en 20% de los pacientes.[99-102]

Histopatología de la VH

Las lesiones muestran inflamación vascular, edema de las células endoteliales, necrosis fibrinoide de vénulas poscapilares e infiltrado neutrofílico. La fragmentación nuclear (leucocitoclasia o cariorrexis) de los neutrófilos se observa en la VLC.

La destrucción de la pared de los vasos lleva a la extravasación de los eritrocitos, llevando a la presencia de púrpura.[98]

Tratamiento

El tratamiento de la VLC dependerá del grado de afección. En el tratamiento de las lesiones cutáneas leves puede estar indicada la colchicina, 0.6 mg dos o tres veces al día, dapsona, 10 a 25 mg/día, dos veces al día. En los casos moderados se ha recomendado el uso de dosis bajas de esteroides, azatioprina 100 a 250 mg/día,[103] o metotrexate, 10 a 25 mg/semanales, y en casos graves se utilizan dosis altas de esteroides, 60 mg/día con dosis de reducción posterior, o ciclofosfamida, 100 mg/día.[58]

ESPECTRO CLÍNICO DE LOS SÍNDROMES INFECCIOSOS EN VASCULITIS

El cuadro clínico de los síndromes infecciosos en los pacientes con vasculitis, como en otros pacientes, depende del órgano afectado, de las cifras de neutrófilos y de linfocitos, además del empleo de esteroides e inmunosupresores.[104-105] Las manifestaciones clínicas pueden estar modificadas por el empleo de los esteroides y de inmunosupresores, por lo que se tiene que tener un alto nivel de sospecha en el diagnóstico de un síndrome infeccioso en pacientes con vasculitis y tratamiento con esteroides e inmunosupresores.

En el caso de la infección del sistema nervioso, la expresión clínica inicial es inespecífica, con cefalea, confusión mental, trastornos leves de la personalidad y posteriormente se observan datos de meningitis, encefalitis, meningoencefalitis, síndrome medular y neuropatía craneal múltiple.

En el aparato respiratorio se presentan manifestaciones inespecíficas de las vías aéreas superiores, como ardor faríngeo, odinofagia, disfagia y fiebre. Posteriormente, del tracto respiratorio inferior, con tos, expectoración de color amarillo o verde y, si progresa, el daño pulmonar es más severo, mostrando datos de dificultad respiratoria. La evidencia clínica muestra un síndrome de condensación y un síndrome de derrame pleural como derrame paraneumónico. No obstante, el proceso infeccioso por *Chlamydia* muestra una afectación difusa y, si los niveles de linfocitos son bajos, los agentes oportunistas como *Pneumocystis* e infecciones virales mostrarán una afectación difusa intersticial, con insuficiencia respiratoria y cianosis.

En el tracto gastrointestinal, los procesos infecciosos se manifiestan con dolor abdominal, síndrome diarreico, crecimiento visceral y puede presentarse abdomen agudo.

Las infecciones en el tracto urinario se presentan con manifestaciones renales, como dolor en fosa renal, puntos ureterales dolorosos y signos clínicos presentes (Giordano). La presencia de cistitis se expresa con dolor suprapúbico, tenesmo vesical, disuria y polaquiuria. Si se encuentran involucrados los ureteros, los puntos ureterales superiores, medios e inferiores pueden estar positivos.

La infección de órganos específicos, como hígado, riñón o tejido blando, se observa inicialmente con manifestaciones específicas, como malestar general, hiporexia, debilidad y fiebre. Posteriormente, manifestaciones específicas de los órganos. En el caso del área hepática, náuseas, vómito de contenido gastrobiliar, hepatodinia, ictericia y posteriormente coluria, que explican un compromiso de la vía biliar extrahepática, intrahepática (colangitis) y el parénquima hepático (hepatitis bacteriana y absceso hepático).

El tejido blando, dependiendo del área anatómica involucrada, mostrará dolor, eritema y flogosis, así como aumento de volumen y del tono, como es el caso de piomiositis. Este síndrome infeccioso puede complicarse hacia las estructuras profundas, condicionando osteomielitis.

En los pacientes con vasculitis existe el riesgo de infecciones debido a varios factores, como son la predisposición inmunológica explicada por la fisiopatogenia de la vasculitis y la terapia de inmunosupresión; por tanto, los pacientes son infectados por bacterias y otros microorganismos que se presentan en pacientes sin vas-

culitis que se adquiere en la comunidad y además patógenos que se observan con mayor frecuencia en pacientes con diferentes cuadros de vasculitis (cuadro 24-2).

ESTUDIOS DE GABINETE DE LOS SÍNDROMES INFECCIOSOS EN VASCULITIS

Los estudios de gabinete, como el estudio radiológico, el ultrasonido, la tomografía computarizada (TC) y en ciertos casos la resonancia magnética nuclear (RMN), son de utilidad para establecer el diagnóstico sindromático. Pero el diagnóstico de certeza se establece con los estudios bacteriológicos.

La sensibilidad mejora cuando cada uno de estos estudios se combina con biopsias por aspiración y biopsias con tru-cut con magnum automática.

DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DE LOS SÍNDROMES INFECCIOSOS EN VASCULITIS

El diagnóstico de los síndromes infecciosos en pacientes con vasculitis dependerá del órgano involucrado.[106]

Cuando se sospecha de una infección del aparato respiratorio, los estudios de gabinete como radiografía de tórax y estudio tomográfico presentan un valor predictivo positivo de 95 a 100% para establecer el diagnóstico sindromático. La dificultad para determinar el agente causal estriba en el método para lograr el aislamiento bacteriano.

El cultivo de expectoración deberá tomarse en la mañana, pidiendo al paciente que inspire profundamente y expulse de los bronquios el esputo en la mayor cantidad que pueda o a través de inducción con solución salina a 10%. Por otro lado, tras el lavado bronquial en pacientes que se encuentran hospitalizados y presentan cánula orotraqueal o por broncoscopia en pacientes ambulatorios deberá solicitarse el cultivo para bacterias en unidades formadoras de colonias. El resultado que excluye de una colonización es una cuenta de 10^4 UFC/mL.

Otros métodos son la biopsia pulmonar percutánea o a cielo abierto. En estos casos, el fragmento de tejido deberá colocarse en solución salina y deberá procesarse en las primeras cuatro horas.

En el caso de infección del sistema nervioso, es fundamental la punción lumbar para evaluar el líquido cefalorraquídeo. El estudio básico del LCR es fundamental para diferenciar de manera presuntiva una infección bacteriana de una micobacteriana, micótica o viral. Asimismo, de vasculitis de origen autoinmunitario.

La infección bacteriana se caracteriza por hipercelularidad; las células que predominan son los polimorfonucleares; el metabolismo bacteriano y de los polimorfonucleares produce hipoglucorraquia, y el proceso inflamatorio conduce a un incremento del nivel de proteínas. La aglutinación establece de manera rápida infección para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophylus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, lo mismo que la tinción de Gram y la inmunofluorescencia directa. El cultivo en medios enriquecidos establecen con certeza el diagnóstico.

La tinción con tinta china positiva sugiere el diagnóstico de hongos (*C. immitis*); la tinción de Ziehl-Neelsen, la tinción de auramina-rodamina, PCR o cultivo de Lowenstein-Jhensen confirman el diagnóstico de micobacterias. Los anticuerpos, métodos moleculares como PCR para virus específicos y el cultivo viral son de gran utilidad para el diagnóstico de infecciones virales.

En la infección gastrointestinal, el coprocultivo en medios enriquecidos establece con certeza el diagnóstico. Sin embargo, cuando el paciente cursa con neutropenia y linfopenia los patógenos involucrados son los oportunistas, y deberá investigarse. Las tinciones de Kinyoun identifican *Cryptosporidium* y, en caso de *Isospora belli*, las tinciones para su identificación son variadas: la tinción ácido-resistente, polivinil alcohol, auramina rodamina y safranina con azul de metileno.[107,108]

Para identificar los virus se requiere de biopsia intestinal con tinción de Tzank, antígeno viral e inmunofluorescencia y cultivo viral.

En caso de sospecha de hongos son útiles las tinciones de hematoxilina y eosina, y más específicamente la tinción Grocot y el cultivo de la biopsia en medio de Saburaud.

En la infección del tracto urinario es fundamental considerar dos aspectos importantes:

1. El método para tomar la orina para cultivo.
2. El criterio para considerar el germen responsable de la infección.

En el primer aspecto, si es un paciente ambulatorio, deberá tomarse después de un aseo de los genitales, iniciar la micción y tomar el espécimen a medio chorro. En el segundo aspecto se considera > 100 000 UFC/mL para las bacterias y > 50 000 si se trata de un hongo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 24–2. Gérmenes frecuentes de acuerdo al tipo de vasculitis y síndrome infeccioso

Tipo de vasculitis	Infección de vías respiratorias	Infección del tracto urinario	Neuroinfección	Infección gastrointestinal	Infección de tejido blando	Bacteremia
Vasculitis sistémica	Gramnegativos	*Klebsiella pneumoniae*	*Borrelia burgdorferi*	Gramnegativos	*Streptococcus pyogenes*	
	S. pneumoniae					
	Mycobacterium sp.					
	Mycoplasma pneumoniae					
	S. aureus					
	S. pneumoniae					
	Mycobacterium sp.					
	Mycoplasma pneumoniae					
	S. aureus					
	CMV	Gramnegativos	*Cryptococcus*	CMV	Gramnegativos	
	HZ	*Mycobacterium*	*Streptococcus pneumoniae*	*Cryptococcus*		
	Aspergillus	*Candida*	*Mycobacterium*			
	Leishmania		*Toxoplasma*			
			CMV			
			HS			
Arteritis de células gigantes	Gramnegativos	Gramnegativos	*S. pneumoniae*	Gramnegativos	*S. aureus*	
			Mycobacterium		*S. pyogenes*	
					Gramnegativos	
Arteritis de Takayasu	*S. pneumoniae*	Gramnegativos	*S. pneumoniae*	Gramnegativos	*Staphylococcus*	
	Chlamydia pneumoniae		*Mycobacterium*		*S. pyogenes*	
Poliarteritis nodosa clásica	*Chlamydia pneumoniae*	Gramnegativos	*Mycobacterium*	Gramnegativos	*S. aureus*	
	Mycobacterium		*S. pneumoniae*		*S. pyogenes*	
	Mycoplasma					
	S. pneumoniae					
Enfermedad de Kawasaki	*S. pneumoniae*	Gramnegativos	*S. pneumoniae*	Gramnegativos	*S. aureus*	
	Chlamydia pneumoniae		*Mycobacterium*		*S. pyogenes*	
	Mycobacterium					
Granulomatosis de Wegener	Gramnegativos	Gramnegativos	*Lysteria monocytogenes*	Gramnegativos	*S aureus*	
	Pasteurella multocida	*Candida*	*Borrelia burgdorferi*	CMV	*S. pyogenes*	
	Chlamydia		*S. pneumoniae*		Gramnegativos	
	Mycoplasma		*Mycobacterium*		*Candida*	
	Mycobacterium					
	Staphylococcus					
	CMV					
Síndrome de Churg–Strauss	Gramnegativos	Gramnegativos	*Borrelia burgdorferi*	Gramnegativos	*S. aureus*	
	S. aureus	*Candida* sp.	*Lysteria monocytogenes*	CMV	Gramnegativos	
	Chlamydia pneumoniae		*S. pneumonaie*		*Candida*	
	Mycobacterium		*Mycobacterium* sp.		*Candida*	

Cuadro 24-2. Gérmenes frecuentes de acuerdo al tipo de vasculitis y síndrome infeccioso (continuación)

Tipo de vasculitis	Infección de vías respiratorias	Infección del tracto urinario	Neuroinfección	Infección gastrointestinal	Infección de tejido blando	Bacteremia
Poliangeítis microscópica	Gramnegativos	*Klebsiella pneumoniae*	*Streptococcus pneumoniae*	Gramnegativos	*S. aureus*	
	Chlamydia pneumoniae	*Escherichia coli*	*Mycobacterium* sp.		Gramnegativos	
	Mycobacterium	*Candida* sp.			*Candida*	
Purpura de Henoch-Schönlein	Gramnegativos	*Klebsiella pneumoniae*	*S. pneumoniae*	Gramnegativos	*S. aureus*	*Kingella kingae*
	Chlamydia pneumoniae	*Escherichia coli*	*Mycobacterium* sp.		Gramnegativos	
	Mycobacterium	*Candida* sp.			*Candida*	
Vasculitis crioglobulinémica esencial	Gramnegativos	*Escherichia coli*	*S. pneumoniae*	Gramnegativos	*S. aureus*	
	Chlamydia pneumoniae	*Candida* sp.	*Mycobacterium* sp.		Gramnegativos	
	Mycobacterium				*Candida*	
Vasculitis leucocitoclástica cutánea	Gramnegativos	*Escherichia coli*	*S. pneumoniae*	Gramnegativos	*S. aureus*	
	Chlamydia pneumoniae	*Candida* sp.	*Mycobacterium* sp.		Gramnegativos	
	Mycobacterium				*Candida*	

En la infección en tejido blando es fundamental obtener el espécimen correcto para determinar con precisión la bacteria responsable. Esto se puede lograr por diferentes mecanismos:

1. Aspirado del sitio anatómico con una jeringa que contenga solución estéril o salina.
2. Biopsia dirigida con ultrasonido, tomografía axial computarizada.
3. Biopsia directa del tejido involucrado.

Es importante hacer notar que la biopsia deberá mantenerse en solución salina y deberá procesarse antes de las cuatro horas posteriores a la toma de la muestra. En el laboratorio, la biopsia es procesada y cultivada en medios enriquecidos.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES INFECCIOSOS EN VASCULITIS

En los pacientes con infecciones que dan origen a síndromes vasculíticos, el tratamiento indicado son los antibióticos, y se debe evitar el uso inadecuado de esteroides e inmunosupresores. En estos pacientes es necesario el tratamiento antimicrobiano por vía intravenosa. En infecciones por micobacterias el tratamiento con antifímicos debe indicarse por 9 a 12 meses. Sin embargo, a pesar del reconocimiento de las infecciones como causantes de vasculitis, el tratamiento con antimicrobianos o esteroides e inmunosupresores se debe valorar en aquellos casos en que el síndrome vasculítico ponga en peligro la vida del paciente.[109]

En relación a la vasculitis asociada a una endocarditis bacteriana, se deben administrar los antibióticos de acuerdo a los esquemas establecidos y por seis semanas. En caso de exacerbación de la GW por *Staphylococcus aureus* o una GW limitada al tracto respiratorio superior sin afección renal, el tratamiento con sulfametoxazol con trimetoprim ha sido suficiente.[110]

El uso racionalizado de antibióticos en los procesos infecciosos, sobre todo en el manejo inicial, es fundamental; por ello debe tenerse en cada hospital un espectro de cepas aisladas responsables de síndromes infecciosos en pacientes con vasculitis, que permite de manera juiciosa seleccionar en forma apropiada la terapia empírica inicial.[111] La terapia inicial propuesta se muestra en el cuadro 24-3, considerando los gérmenes aislados en la literatura mundial. Esta terapia inicial deberá ser modificada una vez que se cuente con el sustento bacteriológico y la drogosensibilidad con la concentración mínima inhibitoria (CMI)

En relación al tratamiento de algunas vasculitis infecciosas específicas, como las originadas por virus de la hepatitis, se puede considerar lo siguiente:

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 24-3. Terapia antimicrobiana inicial de acuerdo al síndrome infeccioso

Síndrome infeccioso	Germen	Antibiótico inicial recomendado
Infección pulmonar	Gramnegativos	Cefalosporinas de 2ª y 3ª generación
	Streptococcus pneumoniae	PSC-cefalosporinas-macrólidos
	Mycobacterium tuberculosis	Rifater + etambutol
	Mycoplasma pneumoniae	Quinolonas-macrólidos
	Staphylococcus aureus	Cefalosporinas
	Chlamydia pneumoniae	Quinolonas-macrólidos
	Pasteurella multocida	Ceftriaxona-quinolonas
	Leishmania	Antimonato de meglumina
Infección del tracto urinario	*Klebsiella pneumoniae*	Cefalosporinas-quinolonas
	Gramnegativos	Cefalosporinas de 2ª y 3ª generación
	Mycobacterium	Rifater + etambutol
	Candida	Fluconasol
	Escherichia coli	Cefalosporinas de 2ª y 3ª generación
Infección del SNC	*Borrelia burgdorferi*	Tetraciclinas-cefalosporinas
	Streptococcus pneumoniae	PSC-cefalosporinas-macrólidos
	Mycobacterium	Rifater + etambutol
	Toxoplasma	Clindamicina + pirimetamina
	Lysteria monocytogenes	Ampicilina-ciprofloxacina-levofloxacina
Endocarditis	*Staphylococcus aureus*	Cefalosporinas de 3ª generación
	Streptococcus	
	Gramnegativos	
Infección gastrointestinal	Gramnegativos	Cefalosporinas-quinolonas
Infección de tejido blando	*Streptococcus pyogenes*	PSC-cefalosporinas
	Gramnegativos	Cefalosporinas de 2ª y 3ª generación
	Staphylococcus aureus	
Celulitis	*Staphylococcus aureus*	Ceftriaxona + clindamicina
	Streptococcus pyogenes	PSC + aminoglucósido
	Gramnegativos	
Fascitis	*Staphylococcus aureus*	Ceftriaxona + clindamicina
	Streptococcus pyogenes	PSC + aminoglucósido
	Gramnegativos	
Piomiositis	*Staphylococcus aureus*	Cefalosporina + clindamicina
	Streptococcus pyogenes	PSC + aminoglucósido
	Gramnegativos	
Osteomielitis	*Staphylococcus aureus*	Rifampicina + ciprofloxacina (6 a 8 semanas)
	Streptococcus pyogenes	

Tratamiento de vasculitis e infección por virus de la hepatitis B (VHB): se ha demostrado que los pacientes con PAN asociado a VHB *versus* PAN no viral tratados con esteroides e inmunosupresores han empeorado; además, se ha empleado con éxito la plasmaféresis en combinación con antivirales como la vidarabina. En la década pasada el tratamiento con interferón alfa (IFN-α) se consideró como el tratamiento de elección en pacientes con PAN asociado a VHB.[112] La lamivudina ha sido efectiva como monoterapia en casos de vasculitis leve asociada a VHB.[113] La combinación de IFN-α, lamivudina, plasmaféresis y esteroides puede ser necesaria en pacientes con PAN y VHB que pone en peligro la vida.[114]

La mayoría de los síndromes vasculíticos relacionados al VHC son el resultados de vasculitis asociada a crioglobulinemia por VHC. El tratamiento con antivirales en pacientes infectados conduce al tratamiento de la infección viral y la mejoría de las manifestaciones de vasculitis.

El tratamiento de elección de pacientes con vasculitis leve a moderada es con IFN-α combinado con ribavirina y no con inmunosupresores. El tratamiento con inmunosupresores está indicado en caso de que los pa-

cientes cursen con afección orgánica grave que ponga en peligro la vida o con manifestaciones de glomerulonefritis membranoproliferativa, polineuropatía, afección cutánea grave y vasculitis que involucra a órganos vitales. En casos graves está indicada la plasmaféresis más inmunosupresores.[115]

REFERENCIAS

1. **Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J *et al.:*** Nomenclature of systemic vasculitis: proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-192.
2. **Gross WL:** New concepts in treatment protocol for severe systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:41-46.
3. **Weyand CM, Gorazy J:** Medium and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-169.
4. **Langford CA:** Vasculitis from pathophysiology to clinical applications. *Curr Opin Rheumatology* 2004;16:1-3.
5. **Hogarth T, Qureshi JL, Ress RG:** Vasculitis leucocitoclastica and infection CMV. *Lancet* 1999;353:978-981.
6. **Goldera MP, Hammer SM, Wark CA, Albrech MA:** Citomegalovirus vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:246-255.
7. **Generean T, Tri-N Guya Q, Lertholary O, Cohen P, Guillevin L:** Vasculitis of viral origin. Pathogenesis and therapeutic implications. *J Mal Vasc* 1995;20:1-7.
8. **Maggione G, Martin A, Grifeo S, De Giocono G, Scotta MS:** Hepatitis B virus infection and Schönlein- Henoch purpura. *Am J Dis Child* 1984;138:681-682.
9. **Martínez ANE, Guido BR, Vargas CME, Corpan GD, Miranda FAJ:** Vasculitis e infección viral. *Rev Alergia Mex* 1997;44:23-30.
10. **Daoud RA, Azhary EL, Gibson LE, Litz ME, Doud S:** Chronic hepatitis C, cryoglobulinemia and cutaneous necrotizing vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:219-223.
11. **Sheyyab M, Shunti H, Ajlouni S, Batiecha A, Daoud AS:** Henoch-Schönlein purpura. Clinical experience and contemplation on a Streptococcal association. *J Trop Pediatr* 1996;42:200-203.
12. **Jaer F, Gradrado JM, Ivans J, Marino J:** Vasculitis urticariforme e infección por *Mycoplasma penumoniae. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:215-219.
13. **Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Suzuki N, Inaba G:** Behçet's Diseases. *N Engl J Med* 1999;341:1284-1291.
14. **Shimizu J, Inatsu A, Oshima J, Kubota T:** Unique angiopathy after herpes virus infection. *J Rheumatol* 2004;31: 925-930.
15. **Krensky AM, Teele R, Watkins J *et al.:*** Streptococcal antigenicity in mucocutaneous lymph node syndrome and hydropic gallbladders. *Pediatrics* 1979;64:979-980.
16. **Morens DM:** Thoughts on Kawasaki disease etiology. *JAMA* 1979;241:399.
17. **Gauthier M, Chevalier I, Tapiero B:** Henoch-Schönlein purpura associated with *Kingella kingae* bacteremia. *Acta Paediatrica* 2004;93:717-718.
18. **Phillips PE, Christian CL:** Infectious agents in chronic rheumatic diseases. In: *Arthritis and allied conditions.* 10ª ed. Philadelphia, 1985:4349.
19. **Southern P, Oldstorne MBD:** Medical consequences of persistent viral infection. *N Engl J Med* 1986;314:359- 367.
20. **Noth I, Strek ME, Leff AR:** Churg-Strauss-syndrome. *Lancet* 2003;361:587-594.
21. **Bancroft GJ, Schreiber RD, Unanue ER:** Natural immunity: a T-cell independent pathway of macrophage activation, defined in the SCID mouse. *Immunol Rev* 1991;124: 5-24.
22. **Fearon DT, Loksley RM:** The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996;272: 50-54.
23. **Medzhitov R, Janeway CA:** An ancient system of host defense. *Curr Opin Immunol* 1998;10:12-15.
24. **Mukhopadhyag S, Herre J, Brown GD, Gordon S:** The potential for toll-like receptors to collaborate with other immune receptors. *Immunology* 2004;521:530.
25. **Freeman M, Ashkenas J, Ress DJ, Kingsley DM, Copeland NG *et al.:*** An ancient highly conserved family of cysteine-rich protein domains revealed by cloning type I and II murine macrophage scavenger receptors. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:4931-4935.
26. **Franc NC, White K, Ezekowitz RAB:** Phagocytosis and development: back to the future. *Curr Opin Immunol* 1999; 11:47-52.
27. **Ravetch JV, Clynes RA:** Divergent roles for Fc receptors and complement *in vivo*. *Ann Rev Immunol* 1998;16:421-432.
28. **Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS:** *The complement system in cellular and molecular immunology.* 4ª ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 2000:316.
29. **Fearon DT, Locksley RM:** The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996;272: 50-54.
30. **Rosen FS:** *The primary specific immunodeficiencies.* 3ª ed. Boston, Blackwell Publishing Co., 1993:1271-1291.
31. **Bach EA, Aguet M, Schreiber RD:** The IFN-gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signalling. *Ann Rev Immunol* 1997;15:563-591.
32. **Mackaness GB:** The immunological bases of acquired cellular resistance. *J Exp Med* 1964;120:105-113.
33. **Ganz T, Lehrer RI:** Antimicrobial peptides of leukocytes. *Curr Opin Hematol* 1997;4:53-58.
34. **Boman HG:** Gene-encoded peptide antibiotics and the concept of innate immunity: an update review. *Scand J Immunol* 1998;48:15-25.
35. **Unanue ER:** Studies in listeriosis show the strong symbiosis between the innate cellular system and the T cell response. *Immunol Rev* 1997;158:11-25.
36. **Lanier LL:** Natural killer cells from no receptor to too many. *Immunity* 1997;6:371-378.
37. **Weck KE, Del Canto AJ, Gould JD, O'Guin AK, Roth KA *et al.:*** Murine gamma-herpesvirus 68 causes severe large-vessel arteritis in mice lacking interferon-gamma responsiveness: a new model for virus-induced vascular disease. *Nat Med* 1997;3:1346-1353.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

38. **Del Canto AJ, Swanson PE, Olguin AK, Speck SH, Virgin HW:** IFN-gamma action in the media of the great elastic arteries, arteries, a novel immunoprivileged site. *J Clin Invest* 2001;107:R15-R22.
39. **Agnello V, Abel G:** Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitis lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1997;40:2007-2015.
40. **Trepo GC, Zucherman AJ, Bird RC, Prince AM:** The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in pathogenesis of vascular and hepatic manifestation in polyarteritis nodosa. *J Clin Pathol* 1974;27:863-868.
41. **Brons RH, Kallenberg CG, Cohen Tervaert JW:** Are antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides pauci-immune? *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:833-848.
42. **Benoist C, Mathis D:** Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol* 2001;2:797-801.
43. **Cohen Tervaert JW, Stegeman CA:** Infections and vasculitis. In: Shoenfeld Y, Rose NR (ed.): *Infection and antoimmunity.* Netherlands, Elsevier, 2004:549-557.
44. **Gabriel SE, Espy M, Ertdman DD, Bjornsson J, Smith TF *et al.:*** The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1255-1258.
45. **Wagner AD, Gerard HC, Fresemann T *et al.:*** Detection of *Chlamydia pneumoniae* in cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arthritis Rheum* 2000;43:1543-1551.
46. **Regan MJ, Wood BJ, Hsieh HY, Theodore ML, Quinn TC *et al.:*** Temporal arteritis and *Chlamydia pneumoniae:* failure to detect the organism by polymerase chain reaction in ninety cases and ninety controls. *Arthritis Rheum* 2002;46:1056-1060
47. **Helweg-Larsen J, Tarp B, Obel N, Baslund B:** No evidence of parvovirus B19, *Chlamydia pneumoniae* or human herpes virus infection in temporal artery biopsies in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxf)* 2002;41:445- 449.
48. **Somer T, Finegold SM:** Vasculitides associated with infection, immunization, and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis* 1995;20:1010-1036.
49. **Guillevin L, Lhote F, Cohen P:** Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:238-253.
50. **Mandell BF, Calabrese LH:** Infection and systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:51-57.
51. **Cohen Tervaert JW, Popa ER, Brons RH:** *Staphylococcus aureus,* superantigens and vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2000;120(Suppl 1):6-7.
52. **Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE *et al.:*** Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapses rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2003;42:771-780.
53. **Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kalenberg CG:** Trimethoprim-sulfamethoxazol (co-trimoxazol) for prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazol Wegener's Group. *N Engl J Med* 1996:335:16-20.
54. **Hagelskjaer KL, Prag J:** Human necrobacillosis, with emphasis on Lemierre's syndrome. *Clin Infect Dis* 2000;31: 524-532.
55. **Feigl D, Feigl A, Edwards JE:** Mycotic aneurysms of the aortic root. A pathologic study of 20 cases. *Chest* 1986;90: 553-557.
56. **Hsu RB, Tsay YG, Wang SS, Chu SH:** Surgical treatment for primary infected aneurysm of the descending thoracic aorta, abdominal aorta, an iliac arteries. *J Vasc Surg* 2002;36: 746-750.
57. **Peng SL:** Rheumatic manifestation of parasitic diseases. *Sem Arthritis Rheum* 2002;31:228-247.
58. **Barinagarrementería F, Cantú C:** Frequency of cerebral arteritis in subarachnoid cisticercosis: an angiographic study. *Stroke* 1998;29:123-125.
59. **Goldmuntz EA, White PH:** An approach to the child with suspected vasculitis. In: Ball GN, Bridges SL: *Vasculitis.* Great Britain, Oxford: 234-245.
60. **Goodyear PR, Chadarevian JP, Kaplan BS:** Acute poststreptococcal glomerulonephritis mimicking Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatrics* 1978;93:412-415.
61. **Fincher RE, Threadgill ST, Cranford MS, Webster JS, Hanly MC:** Case report: salmonellosis complicated by leukocytoclastic vasculitis. *Am J Med Sci* 1991;302:296-297.
62. **Vázquez Doval FJ, Ruiz de Erenchun Lasa F, Sola Casas MA, Soto de Delas J, Quintanilla Gutiérrez E:** Acute *Brucella* presenting as leukocytoclastic vasculitis. *J Invest Allergol Clin Im* 1991;1:411-439.
63. **Humphry T, Sanders S, Stadius M:** Leptospirosis mimicking MLNS. *J Pediatric* 1977;91:853-854.
64. **Kodo K, Hida M, Mori S, Mori T, Tokumura M et al.:** Vasculitis associated with septicemia: case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1089-1092.
65. **González Juanatey C, González-Gay MA, Llorca J, Crespo F, García Porrúa C *et al.:*** Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12 years study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:19.
66. **Conti T, Barnet B:** The endocarditis challenge of infective endocarditis: cutaneous vasculitis leading to the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Board Prac* 2001;14:451-456.
67. **Galaria NA, Lopresti NP, Magro CM:** Henoch-Schönlein purpura secondary to subacute bacterial endocarditis. *Cutis* 2002;69:269-273.
68. **Motoliu J, Miro JM, Campistol JM, Trilla A, Mensa J *et al.:*** Henoch-Schönlein purpura complicating staphylococcal endocarditis in a heroin addict. *Am J Nephrol* 1987;7: 137-139.
69. **Dello Strologo L, Malena S, De Simone G, Barsotti P, Rizzoni G:** Tricuspid valve vegetation in a child with periarteritis nodosa. *Clin Nephrol* 1993;39:137-139.
70. **Mizutani T, Yoshimura K, Matsushita H, Shiozawa R, Hara M:** Cerebral infarction due to systemic necrotizing vasculitis in a patient with rheumatic heart disease, subacute bacterial endocarditis and status epilepticus. *Histopatology* 1987;11:1093-1099.
71. **Hellmich B, Ehren M, Lindstaedt M, Meyer M, Pfohl M *et al.:*** Anti-MPO-ANCA-positive microscopic polyangiitis following subacute bacterial endocarditis. *Clin Rheumatol* 2001;20:441-443.
72. **Choi HK, Lamprecht, Niles JL, Gross WL, Merkel PA:** Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43:226-231.
73. **Hellmich B, Ehren M *et al.:*** Anti-MPO-ANCA-positive

microscopic polyangiitis following subacute bacterial endocarditis. *Clin Rheumatol* 2001;20:441-443.
74. **Elzouki AY, Akthar M, Mirza K:** *Brucella* endocarditis associated with glomerulonephritis and renal vasculitis. *Pediatr Nephrol* 1996;10:748-751.
75. **Athreya BH:** Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1239-1261.
76. **Jenkins DR, Rees JC, Cant A, Craft AW:** Mediterranean spotted fever mimicking Kawasaki disease. *Br Med J* 1997; 314:655-656.
77. **Walker DH:** Diagnosis of rickettsial diseases. *Pathologic Ann* 1988;23:69-96.
78. **Duffy J, Lidsky MD, Sharp JT, Davis JS, Person DA *et al.*:** Polyarthritis, polyarteritis and hepatitis B. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:19-37.
79. **Guillevin L, Lhote F, Cohen P:** Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:238-253.
80. **Agnello V:** The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 1997;19:111-129.
81. **Agnello V, Abel G:** Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitis lesions in patients with type II crioglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1997;40:2007-2015.
82. **Chetty R:** Vasculitides associated with HIV infection. *J Clin Pathol* 2001;54:275-278.
83. **Gilden DH, Kleinschmidt-DeMaster BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ:** Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000; 342:635-645.
84. **Rodríguez Romero C, Vera Lastra O, Ysita Morales A, Santillán Verde MA, Pacheco Ruelas M:** Vasculitis leucocitoclástica secundaria a varicela en una paciente adulta con afección del sistema nervioso central y pulmonar. *Rev Med Int Mex* 2004;20:S1-126.
85. **Ekenstam E, Callen JP:** Cutaneous leukocytoclastic vasculitis; clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 1984;120:484-489.
86. **Martínez-Taboada VM, Blanco R, García-Fuentes M:** Clinical features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. *Am J Med* 1997;102:186-191.
87. **Sánchez NP, van Hale HM, Su WPD:** Clinical and histophatologic spectrum of necrotizing vasculitis: report of findings in 101 cases. *Arch Dermatol* 1985;121:220-224.
88. **Gower RG:** Small vessel vasculitis caused by hepatitis B, virus immune complexes: small vessel vasculitis and HbsAg. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:222.
89. **Zax RH, Hodge SJ, Callen JP:** Cutaneous leucocytoclastic vasculitis: serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. *Arch Dermatol* 1990;126: 69-72.
90. **Lotti T, Ghersetich I, Commacchi C, Jorizzo JL:** Cutaneous small-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39: 667-687.
91. **Teoffoli P, Lotti T:** Cytokines, fibrinolysis and vasculitis. *International Angiology* 1995;14:125-129.
92. **Gamble JR, Harlan JM, Klebanoff SJ:** Stimulation of the adhesion of neutrophil to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proc Nat Academy Sci* 1985;82:8667-8671.
93. **Gimbrone MA, Brock AF, Schafer AI:** Leukotriene B4 stimulates polymorphonuclear leukocyte adhesion to cultured vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1984;74:1552- 1555.
94. **Tosca N, Stratigos JD:** Possible pathogenetic mechanisms in allergic cutaneous vasculitis. *Int J Dermatol* 1988;27:291-296.
95. **Ghersetich I, Lotti T:** Cellular steps in pathogenesis of cutaneous necrotizing vasculitis. *International Angiology* 1995; 14:107-112.
96. **Jennette JC, Falk RJ:** Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis. *N Engl J Med* 1988;318:1651-1657.
97. **Ghersetich I, Campanile G, Commacchi C, Lotti T:** Gamma/delta TCR lymphocytes in cutaneous necrotizing vasculitis (CNV): a clue to the infective etiology. *J Invest Dermatol* 1993;100:465.
98. **Sams HH, Sams WM Jr:** Cutaneous leucocytoclastic vasculitis. En: Ball GV, Bridges L Jr (eds.): *Vasculitis*. Great Britain, Oxford University Press, 2002:467-475.
99. **Arias AJ, Santana CJ, Vizcaíno A:** Vasculitis por hipersensibilidad: análisis de 60 pacientes. *Rev Clin Española* 1989; 185:187-90.
100. **Ekenstam E, Callen JP:** Cutaneous leukocytoclastic vasculitis; clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 1984;120:484-489.
101. **San José A, Bosch JA, Knobel H:** Vasculitis por hipersensibilidad. Estudio de 106 casos. *Rev Clin Española* 1986;178: 368-372.
102. **Cupps TR, Springer RM, Fauci AS:** Chronic recurrent small-vessel cutaneous vasculitis: clinical experience in 13 patients. *J Am Med Assoc* 1982;247:1994-1998.
103. **Heurkens AHM, Westedt ML, Breddveld FC:** Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Int Med* 1991;151: 2249-2254.
104. **Hellmann DB, Petri M, Whiting-O'Keefe Q:** Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:341-348.
105. **Cancedda C, Filaci G, Puppo F, Ghio M, Contini P *et al.*:** Immune homeostasis requires several biologic factors including glucocorticoid hormones. *Ann NY Sci* 2002;966: 49-63.
106. **Isenberg HD:** Diagnosis of infectious diseases. Clinical microbiology. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds.): *Infectious diseases.* 2ª ed. EUA, W. B. Saunders, 1992:123-162.
107. **García LSB:** *Diagnostic medical parasitology.* Washington, American Society for Mycrobiology, 1993.
108. **Wittner M, Tanowitz HB, Weiss LM:** Parasitic infections in AIDS patients. Cryptosporidiosis, isosporosis, microsporidiosis, cyclosporiasis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7: 569-586.
109. **Mohan N, Kerr G:** Infectious etiology of vasculitis: diagnosis and management. *Curr Rheumatol Reports* 2003;5:136-141.
110. **DeReme RA, McDonald TJ, Weiland LH:** Wegener's granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1985;60:27-32.
111. **Barza M:** Treatment of infectious disease. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds.): *Infectious diseases.* 2ª ed. EUA, W. B. Saunders, 1992:165-172.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

112. **Trepo C, Guillevin L:** Poliarteritis nodosa and extrahepatic manifestation oh HBV infection: the case against autoimmune intervention in patogénesis. *J Autoimmun* 2001;16: 269-274.
113. **Filer A, Hughes A, Kane K:** Successful treatment of hepatitis B-associated vasculitis using lamivudine as sole therapeutic agent. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1064-1065.
114. **Deleval P, Stadler P, Descombes E:** Life-threatening complication of hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa developing despite interferon-alpha2-b therapy: successful treatment with a combination of interferon, lamivudine, plasma exchange and steroids. *Clin Rheumatol* 2001;20:290-292.
115. **Vassilopoulos D, Calabrese HL:** Hepatitis C, virus infection and vasculitis: implications of antiviral and immunosuppresive therapy. *Arthritis Rheum* 2002;46:585-597.

Capítulo 25

Vasculitis y virus

Francisco Medina Rodríguez

Muchas infecciones virales se han implicado en la patogénesis de las vasculitis sistémicas, incluyendo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).[1,2] Uno de los primeros virus identificados con una probable relación causal con vasculitis fue el virus de hepatitis B (VHB), que se asoció con poliarteritis nodosa (PAN).[3] La asociación entre el VIH y vasculitis, aunque bien descrita, es rara. Ciertos virus afectan preferentemente un tamaño particular de vaso; por ejemplo, el VHB ocasiona una vasculitis de vasos de calibre medio, mientras que el virus de hepatitis C (VHC) puede afectar vasos de cualquier tamaño,[4] aunque preferentemente afecta vasos de pequeño calibre.[5]

Hay tres situaciones que pueden ocurrir con respecto a virus y vasculitis:

- **a.** En huéspedes immunocompetentes, en donde los mecanismos endógenos de defensa del anfitrión eliminan las partículas virales sin producir inflamación vascular clínicamente evidente.
- **b.** Cuando el sistema inmunitario se debilita, aun los virus considerados ubicuos, como citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus varicela zoster (VZV) y herpes virus simple (HSV), pueden causar vasculitis.
- **c.** Los patógenos víricos caracterizados por estado de latencia persistente tienen una fuerte asociación con síndromes sistémicos de vasculitis necrosante.[6]

Es el propósito de esta revisión destacar el espectro de vasculitis observado en infección por VIH y VHC.

Cualquier tipo de vasculitis de vasos pequeños, medianos y grandes se ha encontrado asociado con VIH. Para una mejor comprensión de la relación entre vasculitis y VIH, es necesario tener las consideraciones patofisiológicas, epidemiológicas y clínicas. Desde un punto de vista epidemiológico no está claro si la infección por VIH y la vasculitis están causal o casualmente relacionados.

Clínicamente, otras condiciones que presentan relación con sistemas y órganos diferentes pueden enmascarar el cuadro de vasculitis.[7] En términos de patofisiología, la concurrencia de otros patógenos, en particular virus como EBV, VHB y CMV,[8] asociados *per se* con vasculitis, complica el asunto. Así, se puede concluir que el VIH se asocia a vasculitis en conjunción con un patógeno conocido que desencadene el cuadro, o que ocurra en ausencia de un agente identificable fácilmente, lo cual supone que casi todos los tipos de vasculitis pueden encontrarse en pacientes VIH+. Por lo anterior, no sorprende que en la literatura abunden los reportes de caso y series pequeñas de las diferentes clases de vasculitis.[9,10]

A pesar de que esta lista es amplia, se debe tener presente que la incidencia verdadera de vasculitis en pacientes VIH+ es baja, de alrededor de 1%, aunque hay series que reportan la presencia de vasculitis en 23% (34/148) de pacientes VIH+.[11] A pesar del gran espectro de vasculitis, la patología está restringida casi invariablemente a uno o un número pequeño de vasos viscerales. Los órganos implicados generalmente incluyen piel, nervio periférico, músculo estriado y sistema nervioso central; además, con menos frecuencia se pueden afectar pulmón, tracto gastrointestinal, orofaringe y riñón.[12] No se ha reportado correlación de vasculitis entre VIH y sarcoma de Kaposi.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VASCULITIS INFECCIOSA

Como en cualquier estado de inmunocompromiso, las infecciones oportunistas están presentes en pacientes con infección del VIH, y la vasculitis puede ser una manifestación de esta coinfección. Los dos mecanismos principales por los que la infección puede inducir vasculitis son la invasión microbiana directa, con el daño resultante de la pared vascular, y de la respuesta inmunitaria mediada (ambas humoral y celular).

Los diversos agentes infecciosos pueden causar vasculitis arterial y venosa de cualquier calibre y en prácticamente todos los órganos. CMV, HZV, toxoplasmosis, *Pneumocystis carinii,*[13] *Salmonella* sp. y *Mycobacterium tuberculosis* se han asociado con vasculitis en pacientes VIH+. El diagnóstico depende de serología, cultivo, microscopia de luz, inmunohistoquímica e hibridación *in situ*.

Hay casos de vasculitis en pacientes VIH+ en los que no se encuentra un agente causal a pesar de las técnicas mencionadas. Es en estos casos de vasculitis en donde esto puede ser considerado como resultado directo de la infección por VIH.

Se han descrito falsos aneurismas en pacientes drogadictos VIH+, especialmente en arterias grandes, como la arteria femoral.[14]

Varios casos de vasculitis semejantes a poliarteritis nodosa (PAN-*like*) se han descrito en la literatura. Los órganos blanco generalmente implicados son músculo y nervio, aunque también se han reportado piel y tracto gastrointestinal.

En general, hay dos modos de presentación: neuropatía periférica o isquemia digital. El espectro clínico varía de neuropatía difusa tipo mononeuritis múltiple a neuropatía sensorial y mielorradiculopatía. El déficit neurológico se puede presentar insidiosa o rápidamente en un periodo de semanas.[15]

Los síntomas constitucionales generales, como fiebre y pérdida de peso, están relacionados con el proceso vasculítico. Hay varias diferencias importantes entre el cuadro de PAN-*like* visto en VIH y la PAN clásica, ya que, aunque la PAN clásica se puede asociar con infecciones víricas, especialmente VHB, en los casos asociados a VIH únicamente la serología para VHB debe ser negativa.

La afección multiorgánica observada en la forma clásica, especialmente riñón, no se ve en los casos asociados a VIH. Se ha observado que las arterias afectadas en PAN asociada a VIH tienden a ser más pequeñas que las observadas en PAN clásica.

VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Dentro de este grupo se encuentran varios tipos que se manifiestan en piel, con presencia de venulitis y leucocitoclasia.[16] Clínicamente se aprecia púrpura palpable y ocasionalmente déficit neurológico. La púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis inducida por drogas, foliculitis[17] y crioglobulinemia se han reportado en pacientes VIH. La vasculitis por hipersensibilidad también se presenta con otros virus coinfectando al VIH, tales como CMV, EBV y VHB. Debido a que estos virus pueden causar vasculitis sin infección coexistente del VIH, debe considerarse que la coinfección con otros virus facilita la aparición de vasculitis y no sólo por infección por VIH, aunque existen casos sin otros virus identificables, en donde la hipersensibilidad inducida por el VIH puede ser causal.

Hay reportes de granulomatosis linfomatoide y lesiones angiocéntricas inmunoproliferativas (tanto de espectro benigno como maligno), con varios informes de estas lesiones en pacientes VIH+ y linfoma con angeítis benigna linfocítica de células T. El mecanismo ha sugerido que se basa en la desregulación inmunitaria inducida por VIH que lleva a proliferación de células T con propensión a linfoma angiocéntrico.

ANGEÍTIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Es una condición rara asociada con mortalidad elevada. Se caracteriza por un estímulo que desencadena infiltrado granulomatoso, a menudo con células gigantes multinucleadas. Se presenta en todas las razas, incluso en africanos VIH+.[18] Es obligatorio excluir tuberculosis en esta entidad. Cualquier parte del sistema nervioso central (SNC) puede afectarse, pero las pequeñas arterias y venas superficiales del cerebro, asociadas con leptomeninges, generalmente están implicadas.[19] La angeítis primaria del SNC no es específica del VIH y se puede presentar con cualquier tipo de inmunodepresión.

Se ha sugerido que el trauma condiciona riesgo aumentado de infarto cerebral en jóvenes,[20] y está relacionado con infección por VIH, susceptibilidad a desarrollar meningitis y deficiencia de proteína S.[21] Sin embargo, de acuerdo a otro estudio, la tasa de trauma en pacientes VIH+ no fue más alta que la observada en pacientes VIH-.

Uno de los efectos de la vasculitis cerebral como resultado de infección por VIH es una supuesta ruptura de la barrera hematoencefálica, lo que puede facilitar el paso de células infectadas con VIH al SNC y provocar encefalitis por VIH.[22] En casos de vasculopatía de grandes vasos por VIH, se ha documentado participación de la elástica arterial. La formación de aneurisma o enfermedad oclusiva de arterias elásticas grandes (aorta, femoral, poplítea, carótida y subclavia) se ha reportado ocasionalmente, y la mayoría de los casos tienen algún proceso infeccioso agregado.[23,24] La participación directa de la pared del vaso tiene como resultado estos aneurismas micóticos.[25] Sin embargo, la afección de vasos de gran tamaño se ha reportado también en pacientes VIH+ en ausencia de infección por bacterias u hongos. Los pacientes afectados tienden a ser jóvenes y presentan múltiples aneurismas u oclusiones de la carótida, femoral y poplítea. Los estudios histopatológicos no han demostrado aterosclerosis, y los cultivos de sangre, paredes de aneurisma y trombo fueron negativos. En algunos casos se identificó vasculitis leucocitoclástica de *vasa vasorum* y vasos de periadventicia. Esta lesión previa condiciona daño subsecuente de pared vascular y culmina en aneurisma o enfermedad oclusiva.[26] Otro aspecto histopatológico aún por dilucidar es la proliferación de canales vasculares observada en estos pacientes, parecidos a una hendidura y con fragmentación de la colágena en la adventicia. Presentan también inflamación y calcificación crónica mínima de lámina elástica interna. Adicionalmente, un leve cuadro de vasculitis leucocitoclástica previa puede ser suficiente para provocar isquemia y debilidad consecuente de la pared arterial.[27]

VASCULITIS VARIAS

Hay varios informes en la literatura de formas excepcionales de vasculitis que coexisten generalmente con infecciones. Éstos incluyen cuadros inespecíficos o con predominio histológico mononuclear. En otras palabras, el cuadro histológico no ajusta con cualquiera de las entidades típicas de vasculitis y es inespecífico. Los mecanismos exactos por los que se presenta la vasculitis asociada a VIH son motivo de controversia. Los más obvios son los cuadros de vasculitis infecciosa. Este proceso patológico básico es probablemente multifactorial. Estos pacientes inmunocomprometidos tienen con frecuencia otras infecciones que quizás sean responsables de vasculitis.[12] Claramente, hay casos donde no es posible identificar un agente etiológico obvio. En éstos, un efecto indirecto es la infección del VIH vía inmunocomplejos u otro mecanismo derivado de infección vascular o perivascular. Se han identificado las partículas del VIH por microscopia electrónica e hibridación *in situ* en tejidos perivasculares de pacientes con PAN-*like*.[11] Aunque no concluyente, esta evidencia circunstancial hacia el VIH es causal. Las células T median el daño vascular en vasculitis como PAN, arteritis de Takayasu y Wegener y vasculitis leucocitoclástica. En pacientes VIH+ hay una expansión oligoclonal de linfocitos T CD8+. Una interacción de estos linfocitos con superantígenos, moléculas de adhesión, complejos inmunitarios, citocinas y factores del crecimiento son probables. Se puede concluir que la presencia de vasculitis en pacientes VIH+ es una enfermedad rara pero importante, lo que quizás manifieste como un órgano el proceso basado de la enfermedad.[28] Muchos tipos de vasculitis se han informado, principalmente de vasos de mediano y pequeño calibre. Los vasos grandes se pueden afectar también, generalmente como parte de una vasculitis leucocitoclástica de *vasa vasorum* o vasos de periadventicia. Desde el punto de vista de nomenclatura, es mejor un nombre descriptivo para la vasculitis. Debe buscarse siempre una etiología infecciosa para que se pueda instituir el tratamiento apropiado. Una vez que se ha excluido un agente obvio, la vasculitis se puede describir según la pauta histopatológica más cercana.

INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C (VHC) es el que más se ha relacionado con fenómenos autoinmunitarios. En 1987 fue aislado de un chimpancé infectado, y en 1989 se identificó su genoma,[29] con lo que apareció la primera prueba de inmunoensayo enzimático (EIA) con sólo una proteína recombinante para detectar anticuerpos, lo que produjo falsos positivos y falsos negativos. Una prueba de anticuerpos para aumentar la seguridad del aprovisionamiento de sangre, órganos y tejidos estuvo disponible a partir de 1990.

El VHC es un virus RNA que está clasificado dentro de los *Flavivirus*, patógenos pertenecientes a los *Arbovirus*. No se conoce ningún vector.[30] Tiene 60 nm de diámetro con envoltura lipoproteica y la nucleocápside es eicosaédrica con 9 400 bases de RNA. La variabilidad genómica se debe a fallos en la copia de las RNA polimerasas. Esta diversidad le ha condicionado el término

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de *cuasiespecie* viral.[31] La aparición de mutantes que escapan al sistema inmunitario es posible que explique en muchos casos la persistencia de la infección.

La hepatitis C se presenta en 1.4% de la población general; se transmite por vía parenteral, en personas en contacto con sangre y sus derivados[32] y en usuarios de drogas intravenosas. Se han descrito seis genotipos diferentes del virus de la hepatitis C.[33] Los virus del tipo 1 presentan una menor respuesta terapéutica, y están distribuidos en América y Europa, México incluido, mientras que los de mejor índice de respuesta al interferón se encuentran en África.[34]

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Las manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHC fueron descritas en 1990 en dos pacientes con VHC+ y crioglobulinemia.[35] Desde entonces, son numerosos los estudios que asocian la infección por el VHC con manifestaciones autoinmunitarias. Se han reportado manifestaciones clínicas o con afección inmunitaria extrahepática en 70% de 1 614 pacientes.[36] Entre las infecciones virales, el VHC es la que se asocia más con la detección de autoanticuerpos, con porcentajes entre 1 y 20%.[37-55]

La infección crónica por el VHC se asocia con enfermedades autoinmunitarias sistémicas, especialmente síndrome de Sjögren,[56] artritis reumatoide,[57] PAN[58] y LES.

Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes virus de la hepatitis C positivo

El estudio de los AAF en los pacientes virus de la hepatitis C positivo (VHC) es un tema controvertido. En 1 073 pacientes analizados,[59-64] 183 (17%) presentaban anticuerpos anticardiolipina positivos (aCL), aunque los porcentajes varían entre 8 y 37%. Se han detectado IgG-aCL en 22% de los pacientes.[64] Dichos aCL se encuentran con mayor frecuencia en pacientes VHC+ y crioglobulinemia (16 *vs.* 4%). Excepto por el isotipo IgG, estos aCL tienen las características de aquéllos detectados en otras infecciones: título bajo, ausencia de eventos trombóticos y ausencia de anticuerpos anti-β_2GPI. La elevada proporción de aCL en pacientes con crioglobulinemia en comparación con aquéllos que no la presentan y la ausencia de anticuerpos antinucleosoma sugieren que estos aCL podrían ser secundarios a daño endotelial inducido por la crioglobulinemia o por el VHC en sí, más que por una activación policlonal inespecífica linfocitaria.[6]

Trombosis en pacientes con infección por virus de la hepatitis C

A pesar de que la existencia de aCL en pacientes VHC es relativamente frecuente, la presencia de manifestaciones trombóticas en pacientes VHC-AAF+ no es habitual. En 853 pacientes VHC+ con aCL,[59-63] sólo cinco (0.7%) las presentaron. Aunque un estudio[64] describe episodios trombóticos en nueve pacientes VHC con aCL+ (infarto miocárdico en cinco, trombosis venosa profunda en dos, isquemia cerebral en uno y trombosis de la arteria central de la retina en uno), sólo dos de los pacientes VHC presentaron episodios trombóticos repetidos. Existen otros casos descritos de pacientes con trombosis, VHC y AAF.[65-69]

Síndrome antifosfolípido, virus de la hepatitis C y tratamiento con α-interferón

Aunque la administración de α-interferón (αIFN) se ha asociado a la detección posterior de diversos autoanticuerpos, incluidos anticuerpos antifosfolípidos de forma excepcional,[59] no se ha descrito ningún caso de SAF desencadenado tras la administración de αIFN.

Implicaciones clínicas de la coexistencia de síndrome antifosfolípido y virus de la hepatitis C

La mayoría de los estudios sugiere que la presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF) en pacientes con infección por VHC no parece tener un significado clínico definido, debido a que habitualmente los AAF detectados son independientes del cofactor[70] y a que su presencia no suele asociarse a manifestaciones clínicas trombóticas. Por tanto, en los pacientes con infección por VHC los AAF probablemente constituyan un epifenómeno secundario a la reacción cruzada entre antígenos virales y fosfolípidos durante la respuesta inmunitaria frente al virus, por lo que en la práctica clínica no se recomienda su determinación sistemática en pacientes VHC.[71]

CRIOGLOBULINAS

Las crioglobulinas son proteínas que se precipitan reversiblemente en presencia del frío y se redisuelven con

calor. Para evitar falsas determinaciones, la muestra de sangre debe ser tomada a temperatura corporal en una jeringa tibia y mantenerla a 37° por dos horas, extraer el suero e incubar a 0 a 4 °C durante cinco a siete días, centrifugando al cabo de este periodo. El tipo de crioproteína se determina disolviendo de nuevo la proteína a 37 °C, ya que sueros no patológicos forman precipitados indisolubles. Se analizan la clase de inmunoglobulina, tipo de cadena ligera y otros constituyentes, como componentes del complemento. La clasificación se basa en las inmunoglobulinas constituyentes, es decir, en su composición inmunoquímica:

- Tipo I*:* proteína monoclonal IgM o IgG, ocasionalmente IgA o proteína de Bence-Jones. Abarcan entre 25 y 40% de las crioglobulinas con concentraciones superiores a 5 mg/mL. Más de 50% de los casos de crioglobulinemia tipo I son asintomáticos.
- Tipo II*:* son crioglobulinas mixtas consistentes en dos o más inmunoglobulinas. Un componente es una proteína monoclonal (habitualmente IgM) con actividad de factor reumatoide (FR), y el otro componente es una inmunoglobulina policlonal.
- Tipo III*:* son también crioglobulinas mixtas, cada una policlonal. El componente IgM posee actividad de FR. Éste abarca a 50% de las crioglobulinas.

Los tipos I y III parecen ser una respuesta frente a enfermedades subyacentes, tales como infecciones, enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades inflamatorias y desórdenes linfoproliferativos. El factor monoclonal (IgM) es la causa de la mayoría de los hallazgos inmunopatológicos que muestran los pacientes. Cuando desaparece la IgM la enfermedad entra en remisión. Este tipo incluye 15 a 25% de las crioglobulinas.

PATOGENIA

El mecanismo exacto no es conocido. Con el tipo I, la crioprecipitación es una propiedad única de la proteína monoclonal donde los vasos pueden obstruirse por grandes depósitos de agregados por crioglobulinas o por aumento de la viscosidad sanguínea. Es rara la aparición de vasculitis asociada a depósito de inmunocomplejos.

La existencia de crioglobulinas mixtas puede ser patológica o no. Se asume que intervienen en inducir lesiones sistémicas si están presentes en grandes cantidades y durante un tiempo prolongado. Los pacientes suelen tener una función macrofágica y leucocitaria defectuosa. En este caso sí forman complejos inmunitarios y desarrollan vasculitis leucocitoclástica mediada por inmunocomplejos circulantes con activación del complemento. La patogenia parece tener dos mecanismos:

1. Cambios propios por complejos inmunitarios debidos a depósitos subendoteliales lentos.
2. Agregación y precipitación en el lumen provocadas por factores inespecíficos, como aumento de concentración de proteína, interacción con fibronectina y alteración del pH del medio. Las células endoteliales pueden participar activamente en el proceso vasculítico y expresar propiedades anticoagulantes.

La cantidad de crioglobulina encontrada en los sueros varía: en el caso de las monoclonales la cantidad puede ser de varios gramos por decilitro, ya que precipitan rápidamente, y en las mixtas de miligramos por decilitro, ya que precipitan muy lentamente. La crioprecipitación depende de la presencia de una molécula IgM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es un síndrome constituido por púrpura, artralgias, fiebre y en casos más severos linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, glomerulonefritis, vasculitis y manifestaciones neurológicas. La mayoría presentan una forma crónica leve de la enfermedad. Predomina en el sexo femenino con relación de 3:1, y la edad de inicio es a los 50 años. El intervalo desde el inicio de la crioglobulinemia y su diagnóstico suele oscilar entre 0 y 10 años. En un tercio de los casos el desencadenante es la exposición al frío, aunque puede ser por infecciones respiratorias, bipedestación o medicamentos. Los brotes duran de una a dos semanas. Estas manifestaciones suelen ser más frecuentes en la crioglobulinemia tipo I.

En 50% de los casos se presenta hiperpigmentación residual posinflamatoria en piernas, pero la localización de la cabeza y de las superficies mucosas parece estar limitada a la forma tipo I. Suele comenzar en los miembros inferiores y tiende a progresar de manera centrípeta hacia brazos, nariz, pabellones auriculares y mucosas oral o traqueobronquial. Otras lesiones menos frecuentes y más benignas son *livedo reticularis*, acrocianosis y urticaria. En 50% de los casos se observa fenómeno de Raynaud.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La histología muestra vasculitis leucocitoclástica en 50%, púrpura simple en 15%, trombosis hialina no inflamatoria en 10% y secuelas posinflamatorias en 10%.

Las lesiones cutáneas pueden preceder años la afección sistémica, reflejo del proceso para afectar otros lechos vasculares, como el gastrointestinal, renal y cerebral. 70% de los pacientes refieren artralgias de grandes y pequeñas articulaciones. Con menor frecuencia pueden aparecer artritis transitorias no inflamatorias.

La incidencia de manifestaciones neurológicas varía de 7 a 31%, pero puede ser subclínica, por lo que se recomienda realizar estudio clínico y electrofisiológico completo. Si se realiza electromiografía, 40% de los pacientes presentan neuropatía periférica. La biopsia de nervio sural demuestra vasculitis de *vasa nervorum* y degeneración axonal. La polineuropatía suele ser de predominio sensitivo, y se observa más en las formas tipo III. Las alteraciones del SNC son mucho más raras, y se centran en convulsiones y encefalopatías difusas.

Estos avances han resultado en que en la "crioglobulinemia mixta", antes esencial, se identifique en más de 80% positividad para VHC y sea una manifestación extrahepática de esta infección crónica. La biopsia hepática puede mostrar hepatitis crónica persistente, activa o cirrosis, sobre todo en los casos VHC+. En contraste con la hepatitis B, la vasculitis que acompaña a VHC presenta una tríada: infección crónica por hepatitis C, vasculitis necrosante y crioglobulinemia mixta tipo II. La crioglobulinemia mixta II está compuesta por una IgM monoclonal kappa y una IgG policlonal, asociándose además a un factor reumatoide elevado.

Presentan hipocomplementemia de C4, resultado del daño hepático, depósito inmunitario o consumo de complemento alrededor de las paredes vasculares. Los anticuerpos VHC y VHC RNA están concentrados en las crioglobulinas, lo cual sugiere que el VHC podría jugar un papel en la patogénesis de la crioglobulinemia. La eficacia terapéutica del αIFN en las crioglobulinemias VHC+, especialmente en casos de vasculitis cutánea, parece ser en función con su actividad antiviral, cambios en la adhesividad de las crioglobulinas y su interacción con las células endoteliales. En estos pacientes mejoran la púrpura y los niveles de alanino transferasa, regulando además el criocrito. El αIFN debe considerarse un tratamiento alternativo para casos de vasculitis leucocitoclástica resistente.

En 25% de los pacientes se ha podido encontrar una esplenomegalia asociada. La afección gastrointestinal varía entre 2 y 20%, que se manifiesta por dolor abdominal posiblemente ocasionado por una vasculitis de dicha zona. La afección pulmonar ocurre en casi la mitad de los pacientes, reflejándose como disnea, tos y pleuresía.

Las vías aéreas menores se encuentran dañadas, alterándose el intercambio gaseoso. Parece ser que se depositan complejos inmunitarios en las paredes de los vasos e intersticio, de manera inflamatoria. El daño renal es de 20%, y probablemente sea la complicación más seria de la crioglobulinemia. Puede presentarse como proteinuria aislada, hematuria, síndrome nefrótico, síndrome nefrítico o daño renal agudo. Puede haber glomerulonefritis resultante del depósito de complejos inmunitarios. Los estudios de inmunofluorescencia muestran la presencia de depósitos granulares en las paredes capilares y de trombos intravasculares con positividad variable a IgG, IgM, IgA, C3, C4 y C1q, siendo su composición similar a la del crioprecipitado. Un criocrito alto correlaciona con mala evolución, y el descenso indica mejoría clínica, aunque la relación entre severidad clínica y criocrito en ocasiones no existe. El curso habitual es hacia la cronicidad y con mayor tasa de mortalidad.

En crioglobulinemia mixta el laboratorio indica habitualmente hipergammaglobulinemia moderada, factor reumatoide positivo, velocidad de sedimentación elevada y niveles de complemento séricos disminuidos. Hay aumento de la viscosidad sanguínea leve a moderada. Puede observarse una seudoleucocitosis, ya que los contadores electrónicos consideran los crioprecipitados como leucocitos.

EVOLUCIÓN

El curso de los pacientes suele estar relacionado con la existencia de alguna enfermedad asociada. En general la evolución es crónica, indolente durante un largo periodo de tiempo y con pocas variaciones clínicas, pudiendo aparecer exacerbaciones, especialmente en las crioglobulinemias monoclonales.

En las que se asocia una macroglobulinemia, un mieloma múltiple o un desorden linfoproliferativo, la evolución está condicionada por la enfermedad primaria.

En los casos de la crioglobulinemia mixta sintomática, es la afectación renal o neurológica la que condicionará su pronóstico evolutivo. Generalmente las causas de muerte del paciente suelen ser infecciones y enfermedades cardiovasculares.

TRATAMIENTO

Cuando la crioglobulinemia es secundaria (tipos I y III, habitualmente), el manejo debe dirigirse a la enferme-

dad de base. En los casos esenciales o asociados a una infección viral el manejo depende de la severidad del cuadro. Un paciente con artralgias, púrpura leve y fatiga debe tratarse con medidas protectoras frente al frío, reposo y AINEs. Entre las medidas sintomáticas podemos destacar el cuidado de las lesiones isquémicas, necróticas y gangrena, con desbridamiento si es necesario e incluso amputación de la parte afectada.

Con afección renal se puede llegar incluso a diálisis, ya que el fracaso renal agudo suele ser reversible. Para pacientes con proteinuria e hipertensión se ha intentado usar el captopril, pero no ha mejorado el criocrito.

El tratamiento utiliza esteroides e inmunosupresores, solos o en combinación. Los esteroides se administran a 0.5 a 1 mg/kg/día de prednisona. El tratamiento debe ser lo más corto posible y eliminarse cuando la situación clínica mejore. Los inmunosupresores más utilizados son el clorambucil, la ciclofosfamida y la azatioprina. La plasmaféresis se realiza en casos graves como terapia de urgencia, asociada siempre a otras medidas.

REFERENCIAS

1. **Guillevin L:** Virus-associated vasculitides. *Rheumatology* 1999;38:588-590.
2. **Calabrese LH:** Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17: 131-417.
3. **Gocke DJ, Hsu K, Morgan C *et al.:*** Association between polyarteritis and Australian antigen. *Lancet* 1970;2:1149-1152.
4. **Libman BS, Quismorio FP, Stimmler MM:** Polyarteritis nodosa-like vasculitis in human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1995;22:351-355.
5. **Potashner W, Buskila D, Patterson B *et al.:*** Leukocytoclastic vasculitis with HIV infection. *J Rheumatol* 1990;17: 1104-1107.
6. **Lie JT:** Vasculitis associated with infectious agents. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:26-29.
7. **Kaye B:** Rheumatologic manifestations of HIV infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996;14:385-416.
8. **Meiselman MS, Cello JP, Margaretten W:** Cytomegalovirus colitis: report of the clinical, endoscopic and pathologic findings in two patients with the acquired immunodeficiency syndrome: an autopsy review. *Gastroenterology* 1985;88: 171-175.
9. **Gisselbrecht M, Cohen P, Lortholary O *et al.:*** HIV related vasculitis: clinical presentation and clinical approach of six patients. *AIDS* 1997;11:121-122.
10. **Gisselbrecht M, Cohen P, Lortholary O *et al.:*** Human immunodeficiency virus-related vasculitis. Clinical presentation of and therapeutic approach to eight cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1998;149:398-405.
11. **Gherardi R, Belec L, Mhiri C *et al.:*** The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arthritis Rheum* 1993;36:1164-1174.
12. **Mandell BF, Calabrese LH:** Infections and systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:51-57.
13. **Liu YC, Tomashefski JF, Tomford W *et al.:*** Necrotizing *Pneumocystis carinii* vasculitis associated with lung necrosis and cavitation in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:494-497.
14. **DuPont JR, Bonavita JA, Di Giovanni RJ *et al.:*** Acquired immunodeficiency syndrome and mycotic abdominal aortic aneurysms: a new challenge? Report of a case. *J Vasc Surg* 1989;10:254-257.
15. **Valeriano Marcet J, Ravichandran L, Kerr LD:** HIV associated systemic necrotizing vasculitis. *J Rheumatol* 1990;17: 1091-1093.
16. **Velji AM:** Leukocytoclastic vasculitis associated with positive HTLV-III serological findings. *JAMA* 1986;256:2196-2197.
17. **Barlow RJ, Schultz EJ:** Necrotizing folliculitis in AIDS-related complex. *Br J Dermatol* 1987;116:581-584.
18. **Hoffmann M, Berger JR, Nath A *et al.:*** Cerebrovascular disease in young, HIV-infected black Africans in the Kwa-Zulu Natal province of South Africa. *J Neurovirol* 2000;6: 229-236.
19. **Vinters HV, Guerra WF, Eppolito L *et al.:*** Necrotizing vasculitis of the nervous system in a patient with AIDS-related complex. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988;14:417-424.
20. **Qureshi AI, Janssen RS, Karon JM *et al.:*** Human immunodeficiency virus infection and stroke in young patients. *Arch Neurol* 1997;54:1150-1153.
21. **Gray F, Lescs MC, Keohane C *et al.:*** Early brain lesions in HIV infection: neuropathological study of 11 HIV seropositive, non-AIDS cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992;51: 177-185.
22. **Woodman SE, Weiss JM *et al.:*** Mechanisms of leukocyte trafficking into the CNS. *J Neurovirol* 2000;6(suppl):S82-S85.
23. **Sinzobahamvya N, Kalangu K, Hamel Kalinowski W:** Arterial aneurysms associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Acta Chir Belg* 1989;89:185-188.
24. **Marks C, Kuskov S:** Patterns of arterial aneurysms in acquired immunodeficiency disease. *World J Surg* 1995;19: 127-132.
25. **Gouny P, Valverde A, Vincent D *et al.:*** Human immunodeficiency virus and infected aneurysm of the abdominal aorta: report of three cases. *Ann Vasc Surg* 1992;6:239-243.
26. **Nair R, Abdool Carrim ATO, Chetty R *et al.:*** Arterial aneurysms in patients infected with human immunodeficiency virus: a distinct clinicopathology entity? *J Vasc Surg* 1999; 20:600-607.
27. **Chetty R, Batitang S, Nair R:** Large artery vasculopathy in HIV positive patients: another vasculitic enigma. *Hum Pathol* 2000;31:374-379.
28. **Cid MC:** New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:1-11.
29. **Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW *et al.:*** Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244: 359-362.
30. **Cambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM:** *Flavivirus* genome organization, expression and replication. *Annu Rev Microbiol* 1990;44:649-688.
31. **Afonso AM, Jiang J, Penin F, Tareau C, Samuel D *et al.*** Nonrandom distribution of hepatitis C virus quasispecies in plasma and peripheral blood mononuclear cell subsets. *J Virol* 1999;73:9213-9221.
32. **Matsuura Y:** The molecular biology of hepatitis C. *Virology* 1993;4:297-304.
33. **Stuyver L, Rossau R, Wyseur A *et al.*:** Typing of HCV isolates and characterization of new (sub)types using a line probe assay. *J Gen Virol* 1993;74:1093-1102.
34. **Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T *et al.*:** Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon-α therapy: relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 1992;16:293-299.
35. **Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA:** Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990;162:569-570.
36. **Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M *et al.*:** Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204.
37. **Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L *et al.*:** Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;19:841-848.
38. **Abuaf N, Lunel F, Giral P, Borotto E, Laperche E *et al.*:** Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J Hepatol* 1993;18:359-364.
39. **Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Lorben MZ, Zilberman O *et al.*:** Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:107-113.
40. **Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I *et al.*:** Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC Groupe d'Étude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56.
41. **Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F *et al.*:** Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997;26:561-566.
42. **Pawlotsky JM, Roudot Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia M *et al.*:** Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-173.
43. **Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB:** Immunological features and HLA associations in chronic viral hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:157-164.
44. **Saracco G, Touscoz A, Durazzo M *et al.*:** Autoantibodies and response to interferon in patients with chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1990;11:339-343.
45. **Czaja AJ, Carpenter HA *et al.*:** Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe auto-immune hepatitis in the United States. *J Hepatol* 1993;18: 342-352.
46. **Fried MW, Draguesku JO, Shindo M *et al.*:** Clinical and serological differentiation of autoimmune and hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *Dig Dis Sci* 1993;38:631-636.
47. **Reddy KR, Krawitt EL, Radick B:** Absence of LKM 1 antibody in hepatitis C viral infection in the United States. *Hepatology* 1993;18:A173.
48. **Krawitt EL, Rakela J:** *Antinuclear antibodies and anti-smooth antibodies in hepatitis C virus infection.* The 8th Triennal Congress International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Tokio, 10-14 de mayo de 1993:189.
49. **Borotto E, Lunel F, Valla D *et al.*:** Prévalence et signification des anticorps antiorganites non spécifiques du foie au cours des hepatitis chroniques virales C. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:813-818.
50. **Rolachon A, Pasquier D, Girard M *et al.*:** Existe-t-il un lien entre la presence d'auto-anticorps ou d'une cryoglobulinemie mixte et les caracteres cliniques et histologiques de l'hepatite virale chronique C? *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18:251-256.
51. **McFarlane BM, Bridger C, Tibbs CJ *et al.*:** Virus-induced autoimmunity in hepatitis C virus infections: a rare event. *J Med Virol* 1994;42:66-72.
52. **Richardet JP, Lons T, Johanet C *et al.*:** Prevalence et caracteristiques des anticorps anti-tissus au cours des hepatites chroniques dues au virus de l'hepatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:819-823.
53. **Clifford BD, Donahue D, Smith L *et al.*:** High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:13-619.
54. **Romero M, De Diego A, Rivera A:** Rheumatologic and autoimmune manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rev Esp Enferm Dig* 1997;89:591-598.
55. **Rivera J, García Monforte A, Millan J:** Extrahepatic symptoms as presenting manifestations of hepatitis C virus infection. *J Clin Rheumatol* 1999;5:268-272.
56. **Ramos Casals M, García Carrasco M, Cervera R *et al.*:** Hepatitis C virus infection mimicking Sjögren's syndrome. Clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:1-8.
57. **Baffoni L, Frisoni M, Miniero R:** True positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;32:349-350.
58. **Deny P, Bonacorsi S, Guillevin L:** Association between hepatitis C virus and polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:319.
59. **Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M *et al.*:** High prevalence of APL antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with INF alfa. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1138-1141.
60. **Leroy V, Arvieux J, Jacob MC, Maynard-Muet M, Baud M *et al.*:** Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *Br J Haematol* 1998;101:468-474.
61. **Giordano P, Galli M, Del Vecchio GC *et al.*:** Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and hepatitis C virus infection in thalassaemia. *Br J Haematol* 1998;102:903-906.
62. **Mangia A, Margaglione M, Cascavilla I, Gentile R, Cappuci G *et al.*:** Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2983-2987.
63. **Ordi Ros J, Villarreal J, Monegal F *et al.*:** Anticardiolipin antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: characterization in relation to antiphospholipid syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:241-244.
64. **Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, Civeira MP, Riezu JI *et al.*:**

Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 1996;23:199-204.

65. **Puri V, Bookman A, Yeo E, Cameron R, Heathcote EJ:** Antiphospholipid antibody syndrome associated with hepatitis C infection. *J Rheumatol* 1999;26:509-510.
66. **Violi F, Ferro D, Basili S:** Hepatitis C virus, antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Hepatology* 1997;25:782.
67. **Malnick SD, Avenid Y, Evron E, Sthoeger ZM:** HCV associated with anticardiolipin antibody and a cerebrovascular accident: response to interferon therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:40-42.
68. **Biron C, Andreani H, Blanc P *et al.:*** Antiphospholipid antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection or alcoholic liver disease: preliminary results. *Ann Med Interne* 1996;147(Supl 1):48-49.
69. **Hernández JL, Zarrabeitia R, Fernández Llaca H, Hortal L, González Macías J:** Multifactorial thrombotic-type microangiopathy with skin ulcers and hepatitis C infection. *Eur J Intern Med* 2000;11:165-167.
70. **Guglielmone H, Vitozzi S, Elbarcha O, Fernández E:** Cofactor dependence and isotype distribution of anticardiolipin antibodies in viral infections. *Ann Rheum Dis* 2001;60:500-504.
71. **Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C:** The antiphospholipid syndrome and infection. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:277-285.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 26

Crioglobulinemia

Manuel Ramos Casals, Josep Font Franco

INTRODUCCIÓN

Historia

El fenómeno de la precipitación de proteínas séricas con el frío fue descrito por primera vez por Wintrobe y Buell, en 1933, en una mujer afectada de mieloma múltiple. En 1947 Lerner y Watson utilizaron por primera vez el término de crioglobulinas, procedente del griego *krios*, que significa frío, caracterizándolas además como gammaglobulinas. Lospalluto y col. introdujeron en 1962 el término de crioglobulinemia mixta (CM) al observar una crioglobulina sérica IgM-IgG que formaba complejos solubles, mientras que en 1966 Franklin y Meltzer describieron la tríada clínica típica de la crioglobulinemia (púrpura, artralgias y astenia), y demostraron la presencia de vasculitis y de glomerulonefritis (GN) difusa en las lesiones cutáneas y renales de los pacientes. Además, plantearon la posibilidad de que las crioproteínas estuviesen implicadas en la patogénesis de dichas lesiones mediante la formación de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo y el depósito de los mismos en el glomérulo y en la piel.

En 1974, Brouet y col.[1] establecieron una clasificación de las crioglobulinemias que aún sigue vigente, en función del tipo de inmunoglobulina que constituye el crioprecipitado: tipo I (IgG o IgM monoclonal sin actividad factor reumatoide [FR]), tipo II (IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad FR) y tipo III (IgG policlonal e IgM policlonal con actividad FR).[1] Estos autores también demostraron mediante inmunofluorescencia la presencia en la pared vascular y en los glomérulos, de las mismas inmunoglobulinas detectadas en el crioprecipitado, y detectaron, en estudios de ultracentrifugación, la existencia de complejos solubles a 37 °C.

Crioglobulinemia mixta esencial

Hasta finales de la década de 1970 se utilizaba el término crioglobulinemia mixta *esencial* (CME) para describir a los pacientes en los que no se conseguía identificar una causa evidente de crioglobulinemia (principalmente enfermedades neoplásicas o reumatológicas), y que podían representar más de 50% de pacientes con crioglobulinemia mixta (CM).

La existencia de la CME como una entidad propia comenzó a cuestionarse en 1977, cuando Levo y col. demostraron la presencia de HBsAg y/o anticuerpos frente al virus de la hepatitis B (VHB) en el crioprecipitado de pacientes afectos de CM esencial.

Tras el descubrimiento del virus de la hepatitis C (VHC), en 1989, se puso de manifiesto que la mayoría de las anteriormente denominadas "crioglobulinemias mixtas esenciales" estaban asociadas a la infección por dicho virus. En 1990 se demostró por primera vez la presencia de anticuerpos contra el VHC en pacientes afectados de CM, y actualmente se estima que la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en pacientes con CM oscila entre 70% y 100%.

Con los datos de los que se dispone hoy en día se puede afirmar que el VHC es el responsable de 60 a 90% de los casos de CM, y que su descubrimiento ha reducido el "cajón de sastre" que era la CM esencial de 50% a tan sólo 5 a 10% en la actualidad.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ETIOLOGÍA

Infecciones

A lo largo de los últimos 20 años se ha descrito la asociación de la crioglobulinemia con diversas infecciones, tanto agudas como crónicas. Los agentes infecciosos asociados con mayor frecuencia a la producción de crioglobulinas han sido los virus, especialmente los hepatotropos y los retrovirus.

Virus de la hepatitis C

Existe una fuerte asociación entre la CM y la infección por el VHC. Así, se sabe que la CM está presente en aproximadamente la mitad de los casos de hepatopatía por VHC, y se ha demostrado la presencia de anticuerpos antiVHC en más de 80% de los casos de CM.[2] Además, se ha detectado la presencia de anticuerpos contra el virus formando parte de los complejos inmunitarios presentes en el crioprecipitado y, en pacientes con crioglobulinemia de tipo II e infección por VHC, se ha observado reactividad cruzada del factor reumatoide monoclonal con idiotipo WA (XId) con una determinada lipoproteína del complejo proteico antigénico del VHC.[3] También se ha detectado el RNA-VHC en el crioprecipitado y en las lesiones vasculíticas cutáneas. La posibilidad de que un determinado genotipo del VHC sea el agente causal del FR monoclonal es improbable. Así, la mayoría de los estudios no muestran un aumento de la prevalencia de un genotipo específico.[4] Se ha estudiado también la posible implicación de genes relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y la región constante de las inmunoglobulinas.

Se han propuesto diferentes rutas de acceso al interior de las células por parte del VHC. Se ha demostrado que la proteína E2 de la envoltura del VHC fija el receptor CD81, que expresan varios tipos celulares como los hepatocitos y los linfocitos B.[5] El empleo de anticuerpos contra el CD81 disminuye el umbral de activación y proliferación del linfocito B. De forma similar, la unión de partículas del VHC con el CD81 podría facilitar la activación del linfocito B. Otra ruta de acceso del VHC al interior de la célula propuesta sería mediante un mecanismo de endocitosis celular mediado por el receptor de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).

El VHC, solo o en combinación con otros factores, parece jugar un importante papel en la etiopatogenia de la CM. A través de varios mecanismos (mimetismo molecular o producción de autoantígenos), la infección vírica produce un estímulo crónico en el sistema inmunitario. La proliferación benigna de linfocitos B es responsable de la producción de diferentes anticuerpos, incluido el FR, y la expansión monoclonal o policlonal de los linfocitos B estaría claramente demostrada por la producción de crioglobulinas. Ello conduce a la formación de inmunocomplejos, y el depósito vascular de las crioglobulinas y el complemento serían los responsables del daño de los distintos órganos que se observa en los pacientes afectados de CM.

Por tanto, podemos postular un determinado proceso etiopatogénico en múltiples y consecutivas etapas en la infección crónica por el VHC. En una primera etapa el virus superaría las defensas y se instalaría en el interior de las células, donde quedaría a resguardo del sistema inmune. Es posible que en este primer "escape" del sistema inmune juegue un papel la existencia de "cuasiespecies" del virus. La consecuencia futura de la primoinfección por el VHC (curación *vs.* cronicidad) vendría marcada por la integridad o no del sistema inmunitario del huésped y por las características del virus (genotipo, inóculo, tipo y número de cuasiespecies). En una segunda etapa tendría lugar una serie de cambios intracelulares que posiblemente sean distintos según la estirpe celular. En los hepatocitos seguramente induciría su destrucción. En los linfocitos, en cambio, provocaría su activación y proliferación. Posteriormente se produciría una fase de proliferación linfoide benigna en la que la expansión monoclonal se traduciría en la presencia de crioglobulinas circulantes. El riesgo de desarrollo de crioglobulinemia en pacientes con infección por el VHC aumenta con la duración de la infección, por lo que es posible que la persistencia de dichas crioglobulinas circulantes acabe, finalmente, por producir síntomas vasculíticos.

Virus de la hepatitis B

Antes del aislamiento del VHC, algunos autores demostraron la existencia de HBsAg y/o HBsAb en un número sustancial de pacientes con crioglobulinemia,[6] y defendieron la posibilidad de que el VHB pudiera jugar un papel predominante como agente causal de la crioglobulinemia. Probablemente en esos casos existía una infección concomitante por el VHC. Estudios recientes han confirmado que menos de 5% de los pacientes con crioglobulinemia presentan infección por el VHB.[7,8]

Otros virus de la hepatitis

La hepatitis aguda de tipo A se asocia a la producción de crioglobulinas,ï y la reducción de los niveles de crio-

globulinas en suero generalmente es paralela a la remisión de los síntomas.[9,10] Por otra parte, existen pocos estudios que analicen el papel del virus de la hepatitis G (VHG) en la producción de crioglobulinas,[11-13] y en la mayoría de estos estudios la CM se asocia a coinfección VHC-VHG.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Se detectan títulos bajos de crioglobulinas durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). La activación policlonal de los linfocitos B es una característica de esta infección, y podría ser la responsable de la producción de crioglobulinas. Así, se ha comunicado que la producción de crioglobulinas se asocia de forma importante con títulos séricos elevados de RNA del VIH-1, que es un marcador directo de replicación activa del VIH-1, y representa una estimulación antigénica continua de los linfocitos B. No obstante, la frecuente asociación de la infección por el VHC en estos pacientes podría ser la responsable de la producción de crioglobulinas en algunos de los casos descritos en la literatura.[8,14]

Estudios recientes han analizado el significado clínico de las crioglobulinas en los pacientes VIH,[15,16] cuya principal asociación fue la coinfección por el VHC en ambos estudios. También se correlacionó la existencia de crioglobulinas con una mayor prevalencia de cirrosis e hipocomplementemia,[16] mientras que no se demostró relación con la presencia de sintomatología crioglobulinémica o desarrollo de SIDA.[16] Los resultados fueron contradictorios respecto a la relación con la infección VIH, con uno de los trabajos demostrando la asociación de crioglobulinemia con mayores recuentos de CD4[15] mientras que el otro no encontró relación con la carga viral o el número de CD4.[15]

Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un herpesvirus con un conocido tropismo por los linfocitos B y con capacidad para inducir una proliferación clonal de células B. Está implicado en la patogénesis del linfoma de Burkitt, y el genoma del VEB se detecta en el tejido linfoide de un elevado porcentaje de linfomas asociados al SIDA, particularmente en el linfoma cerebral primario. El posible papel etiológico del virus en la crioglobulinemia se sustenta en la observación de una infección activa persistente en algunos pacientes con crioglobulinemia y en que el VEB induce la formación de crioglobulinas durante la infección aguda.[8]

Infecciones bacterianas

Se ha descrito la existencia de crioglobulinas circulantes en diversas infecciones bacterianas, como glomerulonefritis posestreptocócica, endocarditis bacteriana subaguda, *posbypass* intestinal, sífilis, tuberculosis, lepra lepromatosa, micoplasma y brucelosis.

Infecciones por hongos y parásitos

De forma más infrecuente, se ha descrito la presencia de crioglobulinemia en infecciones fúngicas como la coccidioidomicosis o parasitarias (esquistosomiasis, equinococosis, toxoplasmosis, paludismo, kala-azar).

Enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Síndrome de Sjögren

La prevalencia de crioglobulinas en los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) primario oscila entre 5 y 61% según las distintas series.[17-21] Algunos estudios han descrito la asociación de las crioglobulinas con una mayor prevalencia de afección extraglandular, en comparación con los pacientes con SS sin crioglobulinas.[17,19,21] Este hecho sugiere que la presencia de crioglobulinas es un indicador sensible de afección extraglandular en el SS. Incluso algunos autores sostienen que la determinación de crioglobulinas mixtas podría ser utilizada como factor de laboratorio predictor del desarrollo de linfoma en el SS primario.[19] Generalmente las crioglobulinas pertenecen al tipo II con una IgM κ monoclonal.[17,19-21]

Dada la estrecha asociación entre CM e infección por el VHC y la frecuente presencia de infección por el VHC en pacientes con SS, la crioglobulinemia observada en pacientes con SS puede estar en relación con la infección por el VHC, especialmente en los casos con afección hepática. En todo paciente con SS y proceso vasculítico asociado se debe estudiar la posibilidad de la existencia de crioglobulinemia asociada al VHC. La detección de crioglobulinas en un paciente con SS puede representar también el primer signo inmunitario de una infección por VHC asintomática. La presencia de crioglobulinas en un paciente con SS obliga a un mayor control clínico del paciente, debido además al mayor riesgo que presenta de evolucionar a un proceso linfoproliferativo. La asociación entre crioglobulinemia, linfoma no-Hodgkin, SS y VHC es un interesante ejemplo del solapamiento existente entre autoinmunidad, infección y linfoproliferación.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Lupus eritematoso sistémico

La presencia de CM ha sido escasamente estudiada en el lupus eritematoso sistémico (LES). La prevalencia de la crioglobulinemia en el LES oscila entre 16 y 83% en estudios realizados con un número reducido de pacientes.[22-25] Los pacientes con LES presentan crioglobulinas de tipo II o III[24] a títulos bajos.[25]

La presencia de crioglobulinas se ha relacionado con la actividad y gravedad de la enfermedad, particularmente la nefritis.[24,26]

Artritis reumatoide

La prevalencia de crioglobulinas en pacientes con artritis reumatoide (AR) se estima en aproximadamente 20%, siendo generalmente crioglobulinas de tipo policlonal (tipo III).

La presencia de crioglobulinas en pacientes con AR parece mostrar una buena correlación con la gravedad de la enfermedad y con la aparición de complicaciones como la vasculitis reumatoide y el síndrome de Felty.[27,28]

Poliarteritis nodosa

Entre 10 y 50% de los pacientes con poliarteritis nodosa (PAN) presentan una asociación con la presencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, y este antígeno induce una enfermedad por inmunocomplejos que desencadena la arteritis.

La prevalencia de anticuerpos antiVHC en la PAN oscila entre 5 y 20% según las distintas series; no obstante, en algunos de estos pacientes coexiste con el VHB, por lo que la asociación del VHC con la PAN podría ser falsa, dado que el VHB es un agente etiológico de la PAN bien establecido y la coinfección VHC-VHB es relativamente común, ya que siguen rutas similares de transmisión.[29]

Síndrome antifosfolípido

El porcentaje de anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes VHC varía entre 8 y 37%.[30-32] Los anticuerpos anticardiolipina (aCL) se encuentran con mayor frecuencia en pacientes que además de la infección por el VHC presentan crioglobulinemia. Estos aCL se encuentran en título bajo y su presencia no se asocia a eventos trombóticos. Recientemente se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-β2GPI y antiprotrombina junto con sus respectivos antígenos, formando parte del crioprecipitado.[33] Las implicaciones clínicas de la concurrencia de crioglobulinemia en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y su potencial patogénico son inciertas.

Otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas y reumatológicas

Se ha descrito de forma anecdótica la presencia de crioglobulinas en otras enfermedades autoinmunitarias. Diversos autores han descrito pacientes con polimiositis (PM), infección por el VHC, afección pulmonar y crioglobulinemia. La presencia de crioglobulinas se ha detectado en la esclerosis sistémica (ES) con una frecuencia variable, siendo aproximadamente de 25%. Generalmente se trata de una crioglobulinemia de tipo II (IgM-IgG).

Neoplasias hematológicas

Las principales características de las neoplasias asociadas a crioglobulinemia se han analizado recientemente,[34] e incluyen el predominio de los procesos linfoproliferativos (especialmente de los linfomas de células B), una estrecha relación con la infección con VHC y la frecuente presencia de enfermedades autoinmunitarias sistémicas asociadas.

Linfoma no-Hodgkin de células B (LNHB)

Las crioglobulinas son producidas por una expansión monoclonal o policlonal de linfocitos B, por lo que la CM puede ser considerada como un proceso linfoproliferativo. Dado que en la CM existe con frecuencia una población clonal de células linfoides B en la médula ósea y que, además, puede evolucionar en 5 a 8% de los casos hacia un linfoma franco, algunos autores consideran la CM como un proceso linfoproliferativo *borderline* (benigno/maligno). Desde la identificación del VHC en 1989, se ha demostrado una estrecha relación entre crioglobulinemia, infección por el VHC y linfoma. Por una parte, algunos pacientes con CM pueden desarrollar linfomas, generalmente tras un largo periodo de tiempo. Por otra parte, se ha demostrado la asociación entre infección por el VHC y LNH,[35,36] y se han detectado marcadores del VHC circulantes y RNA viral en células mononucleares en sangre periférica (CMSP) y en cultivos celulares de pacientes con CM.[36,37]

La primera comunicación de una posible asociación entre la infección por el VHC y linfoma no-Hodgkin de células B (LNHB) apareció en 1994.[38] Este estudio ita-

liano mostraba un aumento significativo de la prevalencia de infección por el VHC en un grupo de pacientes con LNHB respecto a la población general (34 *vs.* 1%). Posteriormente, nuevos estudios, desarrollados en su mayor parte en Italia, apoyaron estos resultados, demostrando una elevada prevalencia de infección por el VHC en pacientes con LNHB (7.4 a 37%).[39-42] Nuevas evidencias sobre la posible asociación entre infección por el VHC y LNHB surgieron a raíz de estudios realizados en Japón y América del Norte, mostrando una similar elevada prevalencia de infección por el VHC en pacientes con LNHB.[41-43] Sin embargo, algunos estudios realizados en otras áreas geográficas[44-48] no han confirmado estos hallazgos, probablemente debido a las diferencias en los orígenes geográficos y las características étnicas de las poblaciones estudiadas.

En el cuadro 26-1 se describen los principales tipos histológicos de los linfomas asociados a la crioglobulinemia.[35,39,49,50] Una característica de estos linfomas a destacar es su elevada frecuencia de localización primaria extranodal. Los tipos histológicos más frecuentes son el linfoma linfoplasmático, en 29% de los casos, el linfoma difuso de células grandes (27%) y el linfoma folicular (16%).

Mieloma múltiple y macroglobulinemia

Se detectan crioglobulinas en 6 a 32% de sueros de pacientes con mieloma múltiple (MM) y clásicamente pertenecen al tipo I.[51-55]

Sin embargo, menos de 50% de estos pacientes presentan sintomatología crioglobulinémica. Por otra parte, las crioglobulinas están presentes en 8 a 18% de los pacientes con macroglobulinemia,[51-55] y se consideran como un factor pronóstico desfavorable.

Cuadro 26-1. Clasificación de los procesos linfoproliferativos de células B asociados a crioglobulinemia publicados en la literatura

Clasificación de REAL/WHO	N (%)
Linfoma linfoplasmocítico	42 (29)
Linfoma difuso de células grandes	39 (27)
Linfoma folicular	24 (16)
Linfoma de la zona marginal	15 (10)
Linfoma de las células del manto	10 (7)
Linfoma linfocítico de célula pequeña	7 (5)
Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas	7 (5)
Inclasificable	2 (1)
Linfoma de Burkitt	1 (1)

Menos de 5% de los casos de crioglobulinemia asociados a macroglobulinemia son sintomáticos.[56] Frecuentemente se trata de crioglobulinas de tipo I. Se ha detectado la presencia del RNA del VHC en el suero y en linfocitos B de pacientes con macroglobulinemia.[57] Finalmente, no existen estudios sobre procesos mieloproliferativos y CM asociados a infección por el VHC.

CLASIFICACIÓN

Clasificación de Brouet

Brouet y col.[1] establecieron, en 1974, una clasificación de las crioglobulinemias que aún sigue vigente, en función del tipo de inmunoglobulina que constituye el crioprecipitado (figura 26-1).

La crioglobulinemia de tipo I está constituida por una única inmunoglobulina monoclonal, generalmente IgM o IgG, y rara vez IgA. La crioglobulinemia de tipo I se asocia a discrasias de células plasmáticas, tales como el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström, así como a síndromes linfoproliferativos, especialmente linfomas no-Hodgkin y leucemia linfática crónica.

Las crioglobulinemias de tipos II y III se engloban bajo el término común de CM. La crioglobulinemia de tipo II está constituida por una Ig de carácter monoclonal con actividad de FR y una Ig de carácter policlonal. La asociación entre el FR monoclonal y la IgG policlonal produce inmunocomplejos que precipitan con el frío. Por lo general, el FR monoclonal es una IgM, más raramente IgG o IgA, y la inmunoglobulina policlonal usualmente pertenece al isotipo IgG.

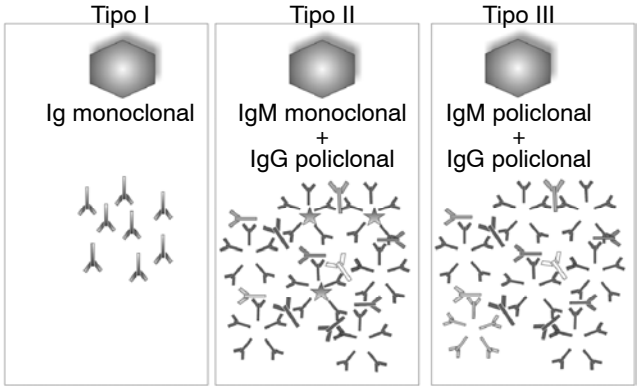


Figura 26-1. Clasificación de Brouet y col. de la crioglobulinemia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La crioglobulinemia de tipo III está constituida por una asociación de inmunoglobulinas policlonales, siendo la más frecuente la de una IgM con una IgG. Con frecuencia la IgM policlonal presenta actividad de FR.[1] La CM se asocia a diversas patologías, principalmente enfermedades autoinmunitarias generalizadas, infecciones víricas y procesos linfoproliferativos.

Cada vez son más numerosos los estudios que establecen como principal causa de CM la infección crónica por el VHC.

Así, se sabe que la CM está presente en aproximadamente la mitad de los casos de hepatopatía crónica por VHC, y se ha demostrado la presencia de anticuerpos antiVHC en más de 80% de los casos de CM. Además, se ha detectado la presencia de anticuerpos contra el virus formando parte de los complejos inmunitarios presentes en el crioprecipitado, y en pacientes con crioglobulinemia de tipo II e infección por VHC se ha observado reactividad cruzada del FR monoclonal con idiotipo WA, con una determinada lipoproteína del complejo proteico antigénico del VHC.

Microheterogeneidad de las crioglobulinas

El desarrollo de técnicas más sensibles para la detección y análisis de las crioglobulinas ha permitido la descripción de nuevos tipos de CM que van más allá de la clásica clasificación de Brouet y col.[1]

Recientemente se ha introducido el término de *microheterogeneidad* para describir la presencia en algunos pacientes de crioglobulinas compuestas por IgM oligoclonal e IgG policlonal (CM de tipo II-III).[58] Esta microheterogeneidad de la IgM podría representar un estadio evolutivo transicional de la CM tipo III (IgM policlonal) a la CM tipo II (IgM monoclonal), y plantea un nuevo punto de vista, el considerar los distintos tipos de crioglobulinas como fases evolutivas diferentes de un mismo proceso.

La transformación desde una forma policlonal (tipo III) a oligoclonal (microheterogeneidad o CM de tipo II-III) y, finalmente, a monoclonal con actividad FR (tipo II), puede ser inducida por la estimulación continua causada por infecciones u otros agentes exógenos. De todas formas, la clasificación de las crioglobulinas en tres tipos en función de sus propiedades inmunohistoquímicas, tal y como propusieron Brouet y col.[1] en 1974, sigue vigente en la actualidad, ya que ofrece una buena correlación con las enfermedades asociadas y las manifestaciones clínicas.

ETIOPATOGENIA

Crioglobulinemia tipo I

A diferencia de la CM, la crioglobulinemia de tipo I no es una enfermedad por inmunocomplejos ni muestra lesiones histológicas características en la biopsia. El hallazgo histológico más frecuente consiste en la detección de precipitados de crioglobulinas en el interior de los vasos dérmicos, pulmonares, cerebrales y glomérulos renales.

Crioglobulinemia mixta

Vasculitis crioglobulinémica

La teoría más aceptada actualmente sobre la base histopatológica de la afección de los distintos órganos en la CM es la de que ésta se debe al depósito de inmunocomplejos formados *in situ* en la pared de los vasos de pequeño y mediano tamaño, causando una respuesta inflamatoria que origina una vasculitis sistémica. Los pacientes con CM suelen mostrar un proceso vasculítico que afecta a los vasos de pequeño y mediano tamaño de varios órganos, especialmente de la piel (vasculitis leucocitoclástica) y el riñón (GN aguda o subaguda). El estudio de los factores que se asocian a la presencia de clínica crioglobulinémica es un tema interesante pero escasamente investigado. En un estudio reciente[59] se ha analizado el papel de varios factores en el desarrollo de sintomatología crioglobulinémica, como los niveles de crioglobulinas, factores etiológicos y marcadores inmunitarios. La aparición de síntomas se ha relacionado con un mayor criocrito (> 5%), la asociación con una enfermedad autoinmunitaria sistémica y la presencia de algunos marcadores inmunitarios (hipocomplementemia, FR y ANA).

La capacidad de las crioglobulinas para precipitar en la luz del capilar glomerular o en las vénulas poscapilares cutáneas puede estar en relación con las propiedades fisicoquímicas individuales de cada crioglobulina. Las diferencias en las propiedades fisicoquímicas de las crioglobulinas pueden venir determinadas por ciertas secuencias de aminoácidos u oligosacáridos de la región variable de estas inmunoglobulinas. Por tanto, es posible que algunas de las consecuencias patológicas de las crioglobulinas mixtas dependan de la composición de los aminoácidos u oligosacáridos de la región variable de la IgM FR monoclonal, y también de la composición de la IgG de los inmunocomplejos.[4]

Papel etiopatogénico del virus de la hepatitis C

Aunque de 60 a 90% de los pacientes con infección crónica por el VHC presentan crioglobulinas séricas, sólo una pequeña proporción desarrollarán una vasculitis sintomática.[60] Se desconocen las circunstancias que predisponen a los pacientes con infección por el VHC a desarrollar CM (clínicamente sintomática o no). Numerosos estudios no han conseguido demostrar el papel de factores virales, como el genotipo y la carga viral,[61-63] o factores inmunitarios, como subclases de inmunoglobulinas o linfocitos.[64,65] Se ha encontrado una asociación de ciertos factores del huésped (sexo femenino y edad), con la producción de crioglobulinas.[62,66] Así, se ha demostrado que los pacientes con crioglobulinas, particularmente aquéllos con vasculitis crioglobulinémica asociada al VHC, presentan mayor edad y el porcentaje de mujeres es mayor en comparación con aquéllos sin crioglobulinas o con CM asintomática.[66]

Dado que el VHC no ejerce un efecto citopático sobre las células infectadas, es probable que la respuesta inmunitaria juegue un importante papel en la patogénesis de este virus. La influencia del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en la aparición de la CM asociada al VHC es controvertida. La evolución de la infección por el VHC debe considerarse como un proceso complejo determinado por múltiples factores genéticos, ambientales y virales. El complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II es uno de los determinantes, pero deben considerarse también otros factores inmunogenéticos.

Crioglobulinemia, virus de la hepatitis C y linfoproliferación

El linfotropismo del VHC podría explicar la aparición de una expansión benigna de linfocitos B en la CM, la cual podría a su vez evolucionar hacia una neoplasia de estirpe linfocitaria B. No se conoce aún el mecanismo exacto por el cual la proliferación linfoide benigna asociada al VHC puede evolucionar eventualmente hacia la malignidad. El VHC es un virus RNA que carece de un DNA intermedio en su ciclo replicativo, por lo que parece improbable la integración de secuencias de ácidos nucleicos del VHC en el genoma del huésped. Por este motivo, el VHC sólo puede jugar un potencial papel oncogénico por mecanismos indirectos.

La proliferación linfoide asociada al VHC generalmente aparece tras un largo periodo de infección, durante el cual pueden aparecer aberraciones genéticas. Es posible que la persistencia del virus en el interior de la célula ocasione una o varias aberraciones genéticas que inutilicen el sistema de autodestrucción de la célula (apoptosis). Datos recientes sugieren que el VHC puede influir sobre oncogenes asociados con procesos linfoproliferativos. En este sentido, es interesante la observación, en un paciente con infección por el VHC y CM, de la aberración genética del gen *bcl-2* durante la fase "benigna" de la enfermedad, seguida de la aparición de aberraciones genéticas adicionales, concretamente del oncogén *c-myc*, durante la fase "acelerada" de la enfermedad.[67] El gen *bcl-2* puede inhibir la apoptosis, y frecuentemente aparece involucrado tanto en proliferaciones benignas como malignas de linfocitos B. La aberración del *bcl-2* puede permitir una ampliación de la supervivencia del linfocito B, que podría exponerlo a otra aberración genética, como la translocación del oncogén *c-myc*; éste puede inducir malignidad en los linfocitos, como se observa en los linfomas de alto grado. En este contexto, se ha demostrado que la proteína del *core* del VHC desempeña un papel en el control de la expresión de oncogenes, como el *c-myc*.[68] Estudios recientes han demostrado que los linfocitos B de pacientes con CM de tipo II expresan el producto antiapoptosis del oncogén *bcl-2*.[69-72]

En cualquier caso, la proliferación linfoide y su evolución desde una forma benigna a otra maligna consiste en un proceso con múltiples etapas en las cuales podrían estar implicados uno o más agentes infecciosos, así como factores genéticos y ambientales.

El reciente descubrimiento de que la proteína de envoltura E2 del VHC puede unirse a la molécula CD81, expresada tanto en hepatocitos como en células B,[73] puede ayudar a clarificar la patogénesis de las enfermedades autoinmunitarias y linfoproliferativas relacionadas con el VHC. El CD81 se expresa en varios tipos de células y presenta un diverso espectro de actividades biológicas. En los linfocitos B, el CD81 forma parte de un complejo receptor que incluye el CD19 y el CD21. El empleo de anticuerpos contra el CD81 o el CD19 disminuye el umbral de activación y proliferación del linfocito B.

De forma similar, la unión de partículas del VHC con el complejo que contiene CD81 podría facilitar la activación del linfocito B, lo cual podría explicar, al menos en parte, la asociación entre VHC, activación de linfocitos B y procesos linfoproliferativos.[74]

La reciente descripción de diversos pacientes con una cuádruple asociación entre crioglobulinemia, enfermedad autoinmunitaria sistémica, VHC y linfoma sugiere la existencia de mecanismos etiopatogénicos estrechamente relacionados en el campo de la autoinmunidad, la infección y el cáncer.[75]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 26-2. Manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia

Manifestaciones generales	Artralgias/artritis
	Mialgias
	Astenia
	Febrícula/fiebre
Manifestaciones cutáneas	Púrpura cutánea
	Úlceras cutáneas
	Gangrena/isquemia digital
	Fenómeno de Raynaud
	Acrocianosis
	Livedo reticularis
	Rash cutáneo
Manifestaciones neurológicas periféricas	Mononeuritis múltiple
	Polineuritis mixta
	Polineuritis sensitiva pura
	Polineuritis motora pura
	Afección de pares craneales
Manifestaciones renales	Insuficiencia renal
	Síndrome nefrótico
	Síndrome nefrítico
Manifestaciones hepáticas	Hepatopatía crónica
	Cirrosis
Manifestaciones gastrointestinales	Hemorragia digestiva
	Dolor abdominal/abdomen agudo
Manifestaciones pulmonares	Hemoptisis
	Disnea
Manifestaciones neurológicas centrales	Encefalopatía
	Isquemia/hemorragia cerebral

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas más frecuentes que presentan los pacientes con crioglobulinemia incluyen una gran variedad de síntomas y afección multiorgánica, como artralgias, debilidad muscular, neuropatía periférica, púrpura palpable y afección renal. Se ha descrito también hemorragia pulmonar, fiebre, hepatoesplenomegalia, isquemia intestinal, accidente vascular cerebral y encefalopatía difusa, secundarias estas últimas a vasculitis,[76-79] y síntomas derivados de un síndrome de hiperviscosidad sanguínea (cuadro 26-2). Se desconoce por qué unos enfermos presentan síntomas y otros no, así como la diferente afección de los órganos en quienes padecen la enfermedad. Así, aunque se detectan crioglobulinas en aproximadamente 50% de los pacientes infectados por el VHC, se estima que entre 30 y 50% de estos pacientes presentan síntomas vasculíticos.[61,80]

Afección articular

Entre 50 y 80% de los pacientes presentan artralgias, siendo las articulaciones más afectadas las interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, rodillas y tobillos. La artritis franca con deformación articular progresiva es muy infrecuente. Se han detectado hallazgos radiológicos inespecíficos en series pequeñas de pacientes. También se describen como manifestaciones generales la fiebre y la debilidad muscular.

Afección cutánea

La púrpura, el síntoma más frecuente (casi en 100% de los pacientes), aparece por lo general en las extremidades inferiores, si bien puede extenderse a los muslos y a la parte inferior del abdomen y nalgas, y a veces a los brazos (figura 26-2). Generalmente no se afectan la cara ni el tronco, y es típicamente intermitente. A veces también aparecen úlceras en la piel, especialmente en los maleolos, y necrosis de la punta de la nariz, las orejas o los dedos de las manos y de los pies (figura 26-3). En un tercio de los casos el frío empeora la púrpura. Las lesiones regresan espontáneamente, dejando una pigmentación crónica de la piel debida a depósitos de hemosiderina. Se observa fenómeno de Raynaud hasta en 15% de los pacientes. Otras manifestaciones cutáneas incluyen urticaria y edema.[76]

Glomerulonefritis

La afección renal está presente en cerca de 25% de los pacientes, y consiste en proteinuria, microhematuria,

Figura 26-2. Púrpura cutánea.

Figura 26-3. Necrosis digital en paciente con crioglobulinemia.

disminución del filtrado glomerular y, en ocasiones, síndrome nefrótico. La hipertensión arterial puede aparecer a lo largo del curso de la enfermedad, y puede ser indicativa de un empeoramiento de la función renal. Histológicamente se observa una GN membranoproliferativa.[76]

En un estudio reciente, Beddhu y col.[81] analizan las características clínicas y morfológicas de 17 pacientes con glomerulonefritis crioglobulinémica (incluyendo pacientes VHC+ y VHC negativos). La presentación clínica fue variable, incluyendo síndrome nefrótico, aumento de creatinina, insuficiencia renal aguda o manifestaciones extrarrenales.

En 10 de los 11 pacientes VHC+ se inició tratamiento con monoterapia con interferón con mala respuesta (cinco de ellos evolucionaron a insuficiencia renal crónica), mientras que la mayoría de los pacientes VHC negativos respondieron favorablemente al tratamiento con ciclofosfamida endovenosa.

Afección neurológica

Aproximadamente 20% de los pacientes con CM presentan neuropatía periférica con relevancia clínica, de predominio sensitivo, con parestesias, dolor o pérdida de sensibilidad; no obstante, existe afección subclínica hasta en 80% de los pacientes.[76] La afección del sistema nervioso central es poco frecuente, y generalmente consiste en accidente vascular cerebral agudo, convulsiones y estados confusionales transitorios secundarios a vasculitis.[76,82]

Afección gastrointestinal

La manifestación gastrointestinal más frecuente consiste en el dolor abdominal difuso por infarto intestinal secundario a vasculitis mesentérica, y aparece en menos de 20% de los pacientes.[76]

Afección pulmonar

Las manifestaciones clínicas pulmonares de la CM (asma, hemoptisis, derrame pleural) son raras, pero el daño pulmonar es mucho más frecuente si se tienen en cuenta los signos radiológicos y los hallazgos necrópsicos.[83]

Síndrome de hiperviscosidad

Se observa predominantemente en los pacientes con crioglobulinas circulantes asociadas a neoplasias hematológicas (crioglobulinemia de tipo I). Aparecen manifestaciones clínicas aproximadamente en la mitad de los casos, secundarias a hiperviscosidad sanguínea y al depósito de agregados de inmunoglobulinas, lo que origina fenómenos vasooclusivos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en fenómeno de Raynaud, urticaria inducida por el frío, úlceras isquémicas y gangrena distal por oclusión de pequeños vasos (especialmente en miembros inferiores), hemorragias retinianas, trastornos visuales, cefalea y encefalopatía por afección de la microcirculación del sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO

Detección y caracterización

Una crioglobulina es una globulina que precipita cuando el suero se incuba a una temperatura inferior a 37 °C, por lo que las muestras de sangre deben obtenerse con una jeringa precalentada a 37 °C sin anticoagulantes, para procesar suero y no plasma, a fin de evitar la precipitación de otras crioproteínas, como el criofibrinógeno. El transporte de la muestra, su coagulación durante una a dos horas y la separación del suero mediante centrifugación deben realizarse también a 37 °C. A continuación se incuba entre 0 y 4 °C durante un periodo variable de cuatro a siete días. El suero que contiene

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

crioglobulinas se vuelve opalescente y forma un precipitado visible cuando se incuba a 0 a 4 °C. La cantidad de proteína insoluble en frío puede determinarse por medio del criocrito (porcentaje del volumen del precipitado con respecto al de la muestra del suero originario), que es la forma más simple, o bien se puede cuantificar en g/dL.

La caracterización posterior del tipo de inmunoglobulina (IgM, IgG, IgA) que se encuentra en el precipitado se puede realizar mediante inmunofijación, *immunoblotting*, electroforesis bidimensional o inmunoelectroforesis. De todas estas técnicas, la más específica y sensible es el *immunoblotting*;[84] además, en comparación con las otras técnicas, requiere una pequeña muestra para la identificación, una ventaja importante en el caso de las crioglobulinas mixtas, que a menudo se encuentran presentes en bajas concentraciones.

Histología

La vasculitis cutánea que ocurre en la crioglobulinemia ha sido clasificada como una vasculitis leucocitoclástica mediada por inmunocomplejos.[4] Se ha detectado el VHC en la lesión cutánea, siguiendo la misma distribución que los depósitos de inmunocomplejos lesivos.[84,85] Parece que los inmunocomplejos formados por el virión del VHC y las IgM e IgG presentes en el intersticio vascular se originan *in situ*, tras la extravasación del VHC y las IgM-FR e IgG monoméricas procedentes del suero. Dichos inmunocomplejos (virión VHC + IgM-FR + IgG) causarían el daño vascular. Un posible mecanismo que explicaría la aparición de vasculitis cutánea en estos pacientes consistiría en que los inmunocomplejos iniciarían la activación del endotelio, con lo que se alteraría la permeabilidad vascular, aparecería un infiltrado neutrofílico y se produciría el daño vascular que perpetuaría la formación *in situ* de nuevos inmunocomplejos.[85] Por otra parte, el aislamiento del VHC en células endoteliales sugiere un mecanismo alternativo en el que no estarían implicados los inmunocomplejos antes mencionados. Así, anticuerpos o células T sensibilizadas contra el VHC que infectan las células endoteliales podrían ser los iniciadores del daño vascular en la crioglobulinemia.[84]

La presencia del VHC en los queratinocitos y células endoteliales se podría explicar por un mecanismo de endocitosis del VHC vía receptor lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Los receptores para VLDL están presentes en los queratinocitos y, como en otras muchas células, dichos receptores aumentan en número durante un proceso inflamatorio.[86]

La GN membranoproliferativa que aparece en la infección por VHC se presenta predominantemente, si no exclusivamente, asociada a la CM. La GN membranoproliferativa ocurre en un tercio de los pacientes con infección por el VHC y CM, y su prevalencia es tres veces mayor en el tipo II que en el tipo III.[87] En la CM, la infección vírica crónica favorece la producción de anticuerpos contra el virus responsable, con la subsiguiente inducción de FR o autoanticuerpos antiidiotipo. Características intrínsecas o la reactividad antiglobulina del FR son las responsables de la crioprecipitación con eventual daño del riñón por el depósito de inmunocomplejos. Al mismo tiempo que se forman dichos inmunocomplejos, el antígeno nominal desaparece de la circulación. Alternativamente, el componente IgG del crioprecipitado desarrolla reactividad contra componentes del propio organismo presentes en el glomérulo, e inicialmente portados por el antígeno nominal.[88] El FR contribuiría a la formación de los inmunocomplejos reaccionando con la inmunoglobulina que ya se encuentra ligada al antígeno renal. El FR monoclonal ha sido detectado en los depósitos glomerulares de inmunocomplejos. En un estudio reciente se ha detectado el VHC en los depósitos glomerulares. Por otra parte, se ha demostrado recientemente en pacientes con CM y afección renal la producción de anticuerpos específicos contra la α-enolasa (un antígeno renal), mientras que en pacientes con CM, pero sin nefritis, no se detectan dichos anticuerpos.[89]

La neuropatía periférica que aparece en la CM asociada a VHC se debe a una vasculitis de los *vasa nervorum*, que resulta en una degeneración axonal.[76] El resto de manifestaciones clínicas, principalmente gastrointestinales, pulmonares y del sistema nervioso central, son debidas a vasculitis de pequeños y medianos vasos.

Analítica

La hipocomplementemia, presente en 90% de los pacientes, es un hallazgo importante en la crioglobulinemia, y ayuda a distinguirla de las vasculitis normocomplementémicas.[4] El factor C4 del complemento (C4) se encuentra generalmente a títulos bajos o indetectables en el suero, mientras que los niveles del factor C3 del complemento (C3) fluctúan según el curso de la enfermedad.[4] Se detecta FR circulante, con frecuencia a títulos elevados, en cerca de 70% de los pacientes,[59,61,87] y diversos autoanticuerpos, especialmente anticuerpos antinucleares.[4,59,61,87]

En un paciente con crioglobulinemia, la posibilidad de infección por el VHC debe siempre plantearse, inclu-

so cuando los niveles séricos de transaminasas estén dentro de la normalidad, ya que muchos pacientes con hepatitis crónica C tienen niveles normales de transaminasas de forma persistente, o bien niveles elevados de forma intermitente, a pesar de presentar afección histológica hepática grave. Dado que la mayoría de los casos de crioglobulinemia están asociados a la infección por el VHC, los sueros de estos pacientes deben ser testados de forma rutinaria para anticuerpos contra el VHC, así como el RNA-VHC. En el caso de resultados negativos repetidos para la detección de anticuerpos contra el VHC y para la detección del RNA del virus, hay que tener presente que tanto el RNA del virus como los anticuerpos pueden estar más concentrados en la crioglobulina que en el suero, por lo que los niveles de los mismos en suero podrían estar por debajo de la capacidad de detección de las técnicas utilizadas. En estos casos se debe investigar la presencia del VHC en las crioglobulinas tras la disociación de los inmunocomplejos mediante tratamiento ácido. Las pruebas de detección de anticuerpos contra el VHC se realizan mediante técnicas de enzimoinmunoensayo (ELISA), mientras que la detección del RNA del VHC se realiza mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa), y está considerada como la técnica más específica.

TRATAMIENTO

Síndrome de hiperviscosidad

Dado que la crioglobulinemia de tipo I suele acompañar invariablemente al mieloma múltiple, a la macroglobulinemia de Waldenström y a la leucemia linfática crónica, el tratamiento se centra en el control de la neoplasia subyacente, y normalmente incluye la combinación de agentes alquilantes (clorambucil, melfalán) y prednisona. En estos pacientes, especialmente en aquéllos con macroglobulinemia de Waldenström, se ha descrito una elevada frecuencia de síndrome de hiperviscosidad, por lo que estos pacientes se benefician de la plasmaféresis.

El recambio plasmático se considera el tratamiento de elección en los pacientes con crioglobulinemia que presentan un síndrome de hiperviscosidad, ya que, desde un punto de vista etiopatogénico, el recambio plasmático presenta una eficacia elevada en la eliminación de las grandes cantidades de la proteína anómala circulante.[90]

Vasculitis crioglobulinémica

Antes del descubrimiento del VHC como el principal causante de la CM, la vasculitis crioglobulinémica se trataba como el resto de vasculitis, únicamente con glucocorticoides e inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina y metotrexate. En los casos graves se recurría a la plasmaféresis. La evolución de estos pacientes era muy desfavorable, con una elevada mortalidad.[4]

Actualmente, para el tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica (asociada con frecuencia al VHC) se tiene en cuenta la existencia de los procesos que pueden coexistir en el paciente, como la infección vírica, la presencia de fenómenos autoinmunitarios, la afección hepática y la existencia de procesos linfoproliferativos.[91,92]

La estrategia terapéutica incluye tratamientos sintomáticos y etiológicos, una indicación terapéutica individualizada y un estrecho monitoreo clínico.[93]

Corticoides e inmunosupresores

Los corticoides y los inmunosupresores continúan siendo el tratamiento de elección en los casos de CM no asociada al VHC, mientras que en los casos de CM asociada al VHC el tratamiento de elección es la terapia combinada de interferón-α (IFN-α) y ribavirina, aunque en los casos que no responden a dicha terapia, en las exacerbaciones agudas o en los casos de rápida progresión de la enfermedad con deterioro del funcionamiento de órganos, debido a crioglobulinemia asociada al VHC, es preciso el empleo de terapia inmunosupresora, generalmente ciclofosfamida oral o en forma de bolo y glucocorticoides.[4]

Por otra parte, se recomienda plasmaféresis o criofiltración en caso de deterioro rápido, especialmente cuando el paciente presenta síntomas neurológicos o una GN rápidamente progresiva.[94,95]

Las recomendaciones sobre las dosis y duración de la terapia inmunosupresora, así como la adición de plasmaféresis, aún no son uniformes. En general, los pacientes asintomáticos no precisan tratamiento. En caso de afección moderada, como la aparición de púrpura, astenia, artralgias, artritis o neuropatía periférica sensitiva, está indicado el empleo de dosis bajas de corticoides (prednisona < 0.5 mg/kg/d).

En aquellos pacientes con afección severa (nefropatía, úlceras cutáneas, polineuropatía sensitivo-motora o vasculitis diseminada) está indicado el empleo de dosis elevadas de corticoides (prednisona 0.5 a 1 mg/kg/d o pulsos endovenosos) o plasmaféresis y/o ciclofosfamida[96] (figura 26-4).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

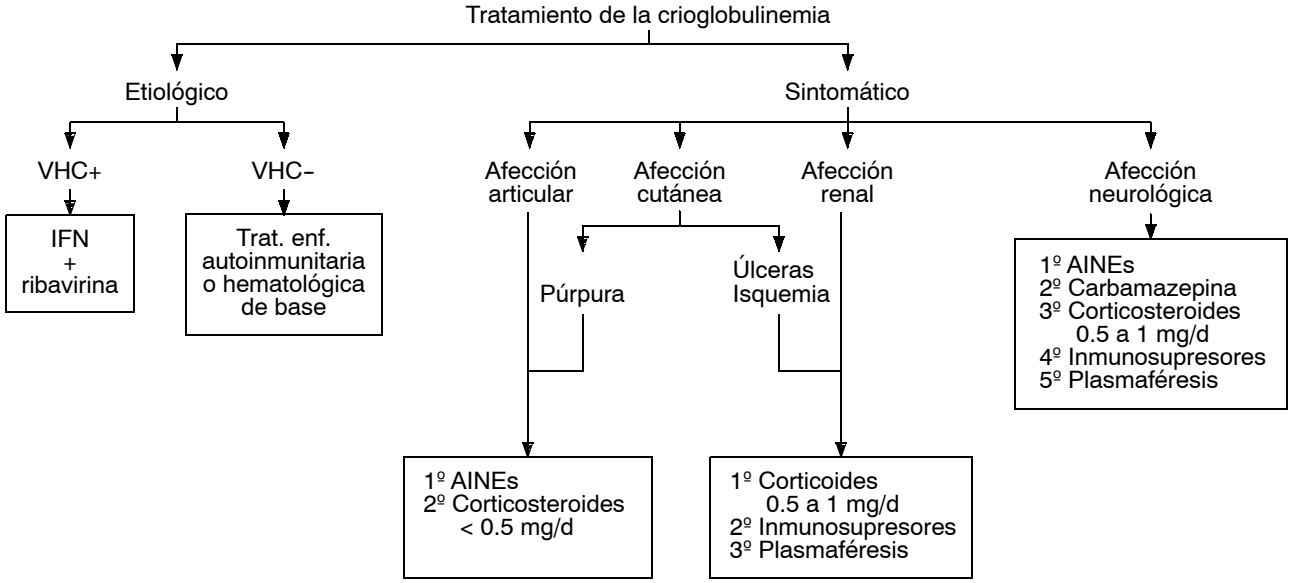


Figura 26-4. Tratamiento de la crioglobulinemia.

Tratamiento antiviral

Interferón

No se conoce completamente el mecanismo de acción del IFN-α en el tratamiento de la CM asociada a infección por el VHC, pero se postulan varias hipótesis. Dado que la CM está causada por una proliferación monoclonal u oligoclonal de linfocitos B, el IFN-α, con su efecto antiproliferativo, podría originar una supresión de las clonas de células linfoides productoras de crioglobulinas. Otra posibilidad podría ser la inhibición de la síntesis de inmunoglobulinas o ejercer una acción sobre la diferenciación de los linfocitos B. No obstante, se piensa que el principal mecanismo de acción del IFN-α es la inhibición de la replicación del VHC. Con su administración, el descenso de los niveles séricos de las transaminasas va seguido de una disminución del FR y de las crioglobulinas circulantes, lo cual parece indicar que se produce un descenso en los niveles de antígeno vírico y, como consecuencia, una disminución en la producción de anticuerpos específicos, con la consiguiente reducción de moléculas diana para el FR monoclonal. Así, en aquellos pacientes en los que el virus desaparece permanentemente, también desaparecen los signos y síntomas de la enfermedad, lo que indica que en ausencia de replicación del VHC no existe la CM.[97]

El porcentaje de respuestas al IFN-α oscila entre 42 y 73% de los pacientes con crioglobulinemia, y la respuesta a largo plazo entre 0 y 22% de los pacientes.[98-100] Por otra parte, varios estudios presentan un porcentaje de abandono de tratamiento de 10 a 14% debido a la aparición de efectos adversos. Finalmente, se ha comunicado mejoría en la respuesta a largo plazo con dosis más elevadas de IFN-α y una duración más prolongada del tratamiento.

El genotipo 1b se asocia a una peor respuesta al IFN-α en el caso de la crioglobulinemia asociada al VHC, lo mismo que ocurre con la hepatitis crónica C sin crioglobulinemia.

El IFN-α puede causar una amplia variedad de efectos secundarios, y durante las dos primeras semanas de tratamiento es frecuente la aparición de un síndrome gripal, con fiebre, artromialgias y anorexia.[43] Así, la administración de IFN-α puede asociarse a la presencia de manifestaciones clínicas autoinmunitarias (principalmente clínica articular e inducción de tiroiditis autoinmunitaria), a la aparición de autoanticuerpos (especialmente antinucleares y anticuerpos antitiroideos) o al desencadenamiento de enfermedades autoinmunitarias generalizadas (EAG) latentes (lupus eritematoso sistémico). Por otra parte, se ha descrito el empeoramiento de manifestaciones vasculíticas crioglobulinémicas en pacientes VHC-CM tratados con IFN-α. El cuadro 26-2 muestra las EAG desencadenadas por el tratamiento con interferón.

Ribavirina

La ribavirina puede ser beneficiosa en pacientes con crioglobulinemia sintomática asociada al VHC que no responde al tratamiento con interferón, o en aquellos casos de intolerancia al mismo. La ribavirina es un análogo sintético de la guanosina, que presenta actividad *in vitro* contra una amplia variedad de virus RNA y DNA. Por sí sola reduce los niveles de transaminasas y la infla-

mación hepática en pacientes con hepatitis crónica por el VHC, pero no ejerce ningún efecto significativo sobre los niveles de RNA del virus. Parece que la ribavirina ejerce su efecto inhibiendo la replicación viral al producir un desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias (Th1-*like*) y las antiinflamatorias (Th2-*like*). Los efectos adversos más frecuentes de la ribavirina son anemia hemolítica reversible, prurito, rash cutáneo e insomnio. La caída en la cifra de hemoglobina tiene lugar durante el primer mes de tratamiento, y obliga a un monitoreo de la cifra de hemoglobina durante el mismo.

Tratamiento combinado

En pacientes con hepatitis crónica C, el tratamiento combinado con IFN-α y ribavirina es más eficaz que el tratamiento sólo con IFN-α, a la hora de inducir una respuesta virológica, bioquímica e histológica. El efecto beneficioso de la terapia de combinación podría extenderse a algunos de los pacientes en los que el tratamiento con IFN-α en monoterapia ha demostrado ser poco eficaz, como en el caso de hepatitis por el VHC con genotipo 1b, carga viral pretratamiento elevada y fibrosis hepática en estadio avanzado o cirrosis. También parece que la terapia combinada reduce el número de recaídas que se producen con el IFN-α usado aisladamente, y es eficaz en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C que presentan una recaída de la enfermedad tras una respuesta previa al IFN-α en monoterapia. Los efectos de la terapia de combinación en la CM asociada al VHC son poco conocidos. Se sabe que la adición de ribavirina al IFN-α en estos pacientes mejora la respuesta viral, tal como ocurre en los pacientes con hepatopatía asociada al VHC.

Recientemente se han descrito diversos pacientes tratados con éxito con tratamiento combinado y que previamente no habían respondido al tratamiento con monoterapia,[101-103] observándose una clara correlación entre la respuesta clínica y la erradicación del VHC circulante.[104] Por otra parte, parece que una nueva formulación del IFN-α, el IFN-α pegilado, puede ofrecer mejores resultados que la formulación estándar. Este nuevo IFN-α presenta una vida media más prolongada, lo que permite su administración una vez por semana.[105]

Tratamiento biológico

Nuevos agentes, como los inhibidores de la proteasa helicasa o de la RNA polimerasa RNA-dependiente, o anticuerpos monoclonales como el rituximab, probablemente mejorarán las opciones terapéuticas. El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 (una proteína de membrana presente en las diferentes etapas de maduración de los linfocitos B). Recientemente se ha empleado con éxito el rituximab como tratamiento en pacientes con CM tipo II cuyas manifestaciones clínicas no responden a tratamientos convencionales.[106] Zaja y col.[106] trataron 15 pacientes con CM (12 de ellos VHC+) con rituximab (375 mg/m^2 intravenoso semanal durante cuatro semanas), con una buena respuesta a nivel cutáneo, neuropático, articular y en la afección general y linfoproliferativa. El tratamiento fue bien tolerado, aunque un paciente presentó una paniculitis autolimitada y otro una trombosis arterial retiniana. Lamprecht y col.[107] han publicado recientemente la buena respuesta en el tratamiento de un linfoma en un paciente VHC con crioglobulinemia y que no había respondido al tratamiento convencional.

REFERENCIAS

1. **Brouet JC, Clauvel JP, Danon F *et al.*:** Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-788.
2. **Trejo O, Ramos Casals M, García Carrasco M, Font J, Ingelmo M:** Infección por VHC y crioglobulinemia. *Seminarios de la Fundación de la SER* 2000;1:261-272.
3. **Villa Alcázar LF, Sánchez Atrio AI, Pérez Gómez A *et al.*:** Detección y significación clínica de las crioglobulinas. *Medicine (Madrid)* 1997;7:2316-2319.
4. **Lamprecht P, Gause A, Gross WL:** Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2507-2516.
5. **Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S *et al.*:** Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938-941.
6. **Realdi G, Alberti A, Rigoli A, Tremolada F:** Immune complexes and Australia antigen in cryoglobulinemic sera. *Z Immunitats-Forsch* 1974;147:114-126.
7. **Agnello V, Chung RT, Kaplan LM:** A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-1495.
8. **Galli M:** Viruses and cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:S63-S70.
9. **Galli M, Invernizzi F, Fiorenza AM *et al.*:** Crioglobuline ed immunocomplesi circolanti in epatite A. *Acta Medit Patol Infett Trop* 1982;1:93-103.
10. **Galli M, Invernizzi F, Chemotti M *et al.*:** Cryoglobulins and infectious diseases. *La Ricerca Clin Lab* 1986;16:301-313.
11. **Misiani R, Mantero G, Bellavita P *et al.*:** GB virus C infection in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1997;127:891-894.
12. **Cassan M, Lilli D, Rivanera D *et al.*:** HCV/HGV coinfection and cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1998;28:355-357.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

13. **Cacoub P, Frangeul L, Musset L:** Hepatitis G and mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1997;126:1002.
14. **Dimitrakopoulos A, Kordossis T, Hatzakis A, Moutsopoulos HM:** Mixed cryoglobulinemia in HIV-1 infection: the role of HIV-1. *Ann Intern Med* 1999;130:226-230.
15. **Bonnet F, Pineau JJ, Taupin JL, Feyler A, Bonarek M *et al.:*** Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients. *J Rheumatol* 2003;30:2005-2010.
16. **Fabris P, Tositti G, Giordani MT, Romano L, Betterle C *et al.:*** Prevalence and clinical significance of circulating cryoglobulins in HIV-positive patients with and without co-infection with hepatitis C virus. *J Med Virol* 2003;69:339-343.
17. **Tzioufas AG, Manoussakis MN, Costello R, Silis M, Papadopoulos NM *et al.:*** Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases: evidence of circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:1098-1103.
18. **Vitali C, Tavoni A, Bombardieri S:** La sindrome di Sjögren primitiva. *Reumatismo* 1987;39:64-69.
19. **Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM:** Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767-772.
20. **Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Bai MK, Papadopoulos NM *et al.:*** Association of serum IgMk monoclonicity in patients with Sjögren's syndrome with an increased proportion of k positive plasma cells infiltrating the labial minor salivary glands. *Ann Rheum Dis* 1990;49:929- 931.
21. **Ramos Casals M, Cervera R, Yagüe J, García Carrasco M, Trejo O *et al.:*** Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:200-205.
22. **Christian CL, Hatfield WB, Chase PH:** Systemic lupus erythematosus. Cryoprecipitation of sera. *J Clin Invest* 1963; 42:823-829.
23. **Lee SL, Rivero I:** Cryoglobulins in systemic lupus erythematosus as a circulating immune complexes. *Arthritis Rheum* 164;7:321.
24. **García Bragado F, Vilardell M, Fonollosa V, Gallart MT, Rodrigo MJ *et al.:*** Crioglobulinas en enfermedades sistémicas y reumáticas. Estudio de 70 casos. *Med Clin (Barc)* 1980; 74:209-213.
25. **García Carrasco M, Ramos Casals M, Cervera R, Trejo O, Yagüe J *et al.:*** Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:366-373.
26. **Winfield JB, Koffler D, Kunkel HG:** Specific concentration of polynucleotide immune complexes in the cryoprecipitates of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1975;56:563-570.
27. **Weisman N, Zvaifler NJ:** Cryoglobulinemia in Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1976;19:103.
28. **Weisman N, Zvaifler NJ:** Cryoglobulinemia in rheumatoid arthritis. Significance in serum of patients with rheumatoid vasculitis. *J Clin Invest* 1975;56:725.
29. **Carson CW, Conn DL, Czaja AJ *et al.:*** Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993;20:304-309.
30. **Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M *et al.:*** High prevalence of APL antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with IFN alfa. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1138-1141.
31. **Leroy V, Arvieux J, Jacob MC *et al.:*** Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *Br J Haematol* 1998;101:468-474.
32. **Giordano P, Galli M, Del Vecchio GC *et al.:*** Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and hepatitis C virus infection in thalassaemia. *Br J Haematol* 1998;102:903-906.
33. **Hanly JG, Smith SA:** Autoimmune antiphospholipid antibodies and cryoglobulinemia. *Lupus* 2000;9:264-270.
34. **Trejo O, Ramos Casals M, López GA, García Carrasco M, Yague J *et al.:*** Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:19-28.
35. **Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M *et al.:*** Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection and MC. *Blood* 1994;84:3047-3053.
36. **La Civita L, Zignego AL, Monti M, Longombardo G, Pasero G *et al.:*** Mixed cryoglobulinemia as a possible preneoplastic disorder. *Arthritis Rheum* 1995;38:1859-1860.
37. **Ferri C, Monti M, La Civita L *et al.:*** Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's B cell lymphoma complicating mixed cryoglobulinemia. *Eur J Clin Invest* 1994;24:781-784.
38. **Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K *et al.:*** Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997;127: 423-428.
39. **Trejo O, Ramos Casals M, López Guillermo A *et al.:*** Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:19-28.
40. **Radoux V, Chen PP, Sorge JA *et al.:*** A conserved human germline V kappa gene directly encodes rheumatoid factor light chains. *J Exp Med* 1986;164:2119-2124.
41. **Izumi T, Sasaki R, Miura Y, Okamoto H:** B cell malignancy and hepatitis C virus infection. *Leuk Res* 1996;20:445.
42. **Izumi T, Sasaki R, Miura Y *et al.:*** Primary hepatosplenic lymphoma: association with hepatitis C virus infection. *Blood* 1996;87:5380-5381.
43. **Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Bernardi M:** Monoclonal gammopathy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood* 1996;88:1122.
44. **Hanley J, Jarvis L, Simmonds P, Parker A, Ludlam C:** HCV and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1996;347:1339.
45. **McColl MD, Tait RC:** Hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 1996;92: 771-772.
46. **Collier JD, Zanke B, Moore M, Kessler G, Krajden M *et al.:*** No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology* 1999;29:1259-1261.
47. **Germanidis G, Haioun C, Pourquier J *et al.:*** Hepatitis C virus infection in patients with overt B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a French center. *Blood* 1999;93:1778-1779.
48. **Brind AM, Watson JP, Burt A, Kestervan P, Wallis J *et al.:*** Non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection. *Leuk Lymphoma* 1996;21:127-130.
49. **Sansonno D, De Vita S, Cornacchiulo V, Carbone A, Boiocchi M *et al.:*** Detection and distribution of hepatitis C

virus-related proteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic or non-neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 1996;88:4638-4645.

50. **Silvestri F, Barillari G, Fanin R, Pipan C, Falasca E *et al.:*** Hepatitis C virus infection among cryoglobulinemic and non-cryoglobulinemic B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 1997;82:314-317.
51. **Panovska I, Georgievesky B, Stoknov A, Cevreska L, Efrekov D:** Low prevalence of chronic hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients from a population with a high prevalence of healthy hepatitis C virus carriers. *Br J Haematol* 2000;109:249-250.
52. **Hausfater P, Cacoub P, Sterkers Y, Thibault V, Amoura Z *et al.:*** Hepatitis C virus infection and lymphocite diseases: prospective study on 1576 patients in France. *Am J Hematol* 2001;67:168-171.
53. **Paydas S, Kiliç B, Sahin B, Bugdayci R:** Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders in Southern Turkey. *Br J Cancer* 1999;80:1303-1305.
54. **Montella M, Crispo A, de Bellis G, Izzo F, Frigeri F *et al.:*** HCV and cancer: a case-control study in a high-endemic area. *Liver* 2001;21:335-341.
55. **Rabkin CS, Tess BH, Christianson RE, Wright WE, Waters DJ *et al.:*** Prospective study of hepatitis C viral infection as a risk factor for subsequent B-cell neoplasia. *Blood* 2002; 99:4240-4242.
56. **Desikan R, Dhodapkar M, Siegel D, Fassas A, Singh J *et al.:*** High-dose therapy with autologous haemopoietic stem cell support for Waldenström's macroglobulinemia. *Br J Haematol* 1999;105:993-996.
57. **Santini GF, Crovatto M, Modolo ML, Martelli P, Silvia C:** Waldenström macroglobulinemia: a role of HCV infection? *Blood* 1993;82:2932.
58. **Tissot JD, Schifferli JA, Hochstrasser DF, Pasquali C, Spertini F *et al.:*** Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis analysis of cryoglobulins and identification of an IgM-associated peptide. *J Immunol Meth* 1994;173:63-75.
59. **Trejo O, Ramos Casals M, García Carrasco M *et al.:*** Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:252-262.
60. **Lunel F, Musset L, Cacoub P *et al.:*** Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291.
61. **Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P *et al.:*** Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-173.
62. **Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P, Muratori L *et al.:*** Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1998; 91:2062-2066.
63. **Frangeul L, Musset L, Cresta P, Cacoub P, Huraux JM *et al.:*** Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1996;25:427-432.
64. **Musset L, Lunel F, Cacoub P, Mannant PR, Silvain C *et al.:*** Increased serum immunoglobulin G1 levels in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1995;21:1755-1757.
65. **Cacoub P, Musset L, Hausfater P, Ghillani P, Fabiani F *et al.:*** No evidence for abnormal immune activation in peripheral blood T cells in patients with hepatitis C virus infection with or without cryoglobulinemia. Multivire Group. *Clin Exp Immunol* 1998;113:48-54.
66. **Cacoub P, Renou C, Kerr G, Hüe S, Rodenthal E *et al.:*** Influence of HLA-DR phenotype on the risk of hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2001;44:2118-2124.
67. **Ellis M, Rathaus M, Amiel A *et al.:*** Monoclonal lymphocyte proliferation and bcl-2 rearrangement in essential mixed cryoglobulinemia. *Eur J Clin Invest* 1995;25:833-837.
68. **Ray RB, Lagging LM, Meyer K *et al.:*** Transcriptional regulation of cellular and viral promoters by the hepatitis C virus core protein. *Virus Res* 1995;37:209-220.
69. **Monteverde A, Ballarè M, Pilevi M:** Hepatitic lymphoid aggregates in chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Springer Semin Immunopathol* 1997;19:99-110.
70. **Kitay Cohen Y, Amiel A, Hilzenrat N *et al.:*** Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II. *Blood* 2000; 96:2910-2920.
71. **Zuckerman E, Zuckerman T, Sahar D, Streichman S *et al.:*** Bcl-2 and immunoglobulin gene rearrangement in patients with HCV infection. *Br J Hematol* 2001;112: 364-369.
72. **Casato M, Meccuci C, Agnello V, Fiorilli M, Knight GB *et al.:*** Regression of lymphoproliferative disorder after treatment for hepatitis C virus infection in a patient with partial trisomy 3, Bcl-2 overexpression, and type II cryoglobulinemia. *Blood* 2002;99:259-261.
73. **Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S *et al.:*** Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938-941.
74. **Levi S, Todd SC, Maecker HT:** CD81 (TAPA-I): a molecule involved in signal transduction and cell adhesion in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1998;16:89-106.
75. **Ramos Casals M, Trejo O, García Carrasco M, Cervera R, De La Red G *et al.:*** Triple association between hepatitis C virus infection, systemic autoimmune diseases, and B cell lymphoma. *J Rheumatol* 2004;31:495-499.
76. **Trejo O, Ramos M, Cervera R *et al.:*** Significado clínico de las crioglobulinas. *Medicina Integral* 1997;30:491-495.
77. **Montagna G, Piazza V, Salvadeo A:** Monoclonal cryoglobulinemia in hepatitis C virus-associated, membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:430.
78. **Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Kessel A, Naschitz JE *et al.:*** The case for hepatitis C arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:375-387.
79. **Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G *et al.:*** Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:355-374.
80. **Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P *et al.:*** Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1991;34:1606-1610.
81. **Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP:** The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:398-409.
82. **Younes S, Chebel S, Boukhris S, Frih-Ayed M:** Central nervous system involvement in patients with hepatitis C infection. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158(12 Pt 1):1202-1204.
83. **Bombardieri S, Paoletti P, Ferri C, Di Munno O, Fornai F *et al.:*** Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 1979;66:748-756.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

84. **Sansonno D, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, Di Stefano R, Lospalluti M *et al.:*** Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1995;21:305-312.
85. **Agnello V, Abel G:** Localization of hepatitis C virus in vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1997;40:2007-2015.
86. **Agnello V, Abel G, Zhang QX *et al.:*** *Low density lipoprotein receptor (LDLR) mediated endocytosis of hepatitis C virus: a potential mechanism for infection of hepatocytes.* IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Rome, Italy, April 1996.
87. **Monti G, Galli M, Invernizzi F *et al.:*** Cryoglobulinaemias: a multicentre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *Q J Med* 1995; 88:115-126.
88. **Dolcher MP, Marchini B, Sabbatini GA *et al.:*** Autoantibodies from mixed cryoglobulinaemia patients bind glomerular antigens. *Clin Exp Immunol* 1994;96:317-322.
89. **Sabbatini A, Dolcher MP, Marchini B *et al.:*** Alpha-enolase is a renal-specific antigen associated with kidney involvement in mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:655-658.
90. **Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S:** Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia: clinical aspects and therapeutic considerations. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:473-477.
91. **Ramos Casals M, Trejo O, García Carrasco M, Font J:** Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:818-828.
92. **Vassilopoulos D, Calabrese LH:** Hepatitis C virus infection and vasculitis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Arthritis Rheum* 2002;46:585-597.
93. **Ferri C, Giuggioli D, Cazzato M, Sebastiani M, Mascia MT *et al.:*** HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(6 Suppl 32):S78-84.
94. **Guillevin L, Lhote F, Gherardi G:** The spectrum and treatment of virus-associated vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:31-36.
95. **Glück T, Dürk H, Kötter I, Zimmermann C, Saal JG:** Kryoglobulinämic bei chronischer hepatitis C: Besserung durch α-Interferon unabhängig von der viruselimination. *Med Klin* 1995;90:674-680.
96. **Ferri C, Zignego AL, Pileri SA:** Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.
97. **Mazzaro C, Lacchin T, Moretti M, Tulissi P, Manazzone O *et al.:*** Effects of two different alpha interferon regimens on clinical and virological findings in mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13(Suppl13):S181-S185.
98. **Cresta P, Musset L, Cacoub L *et al.:*** Response to interferon α treatment and disappearance of cryoglobulinemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999;45:122-128.
99. **Misiani R, Bellavita P, Fenili D *et al.:*** Interferon alfa 2a therapy in crioglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994;330:751-756.
100. **Adinolfi LE, Utili R, Zampino R *et al.:*** Effects of long-term course of alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;11:1067-1072.
101. **Mazzaro C, Zorat F, Comar C, Nascimben F, Bianchini D *et al.:*** Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol* 2003;30:1775-1781.
102. **Rossi P, Bertani T, Baio P *et al.:*** Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int* 2003;63:2236-2341.
103. **Loustaud Ratti V, Liozon E, Karaaslan H, Alain S, Paraf F *et al.:*** Interferon alpha and ribavirin for membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C infection. *Am J Med* 2002;15:516-519.
104. **Cacoub P, Lidove O, Maisonobe T, Duhaut P, Thibault V *et al.:*** Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:3317-3326.
105. **Schafer DF, Sorrell MF:** Conquering hepatitis C, step by step. *N Engl J Med* 2000;343:1723-1724.
106. **Zaja C, De Vita S, Russo D, Michelutti A, Fanin R *et al.:*** Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Artritis Rheum* 2002;46:2252-2264.
107. **Lamprecht P, Lerin Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A *et al.:*** Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1230-1233.

Capítulo 27

Vasculitis asociada a neoplasia

Haiko Nellen Hummel, Andrés Jacobo Ruvalcaba

La asociación de vasculitis con neoplasia es poco frecuente. Esta relación se presenta principalmente con alteraciones linfoproliferativas y mieloproliferativas, más que con tumores sólidos y comúnmente precede al desarrollo o la identificación de la neoplasia. El proceso vasculítico frecuentemente afecta pequeños vasos y piel, y sólo raras veces involucro visceral. El tratamiento amerita comúnmente el uso de glucocorticoides y terapia dirigida contra el tumor de base, aunque la mayoría de las veces es ineficaz.

En el cáncer, además de existir invasión tisular local y metástasis, las células malignas pueden producir una variedad de moléculas con acción biológica que ocasionan diversas manifestaciones clínicas denominadas paraneoplásicas.

Los mecanismos involucrados en las manifestaciones paraneoplásicas son diversos,[1,2] e incluyen:

1. Proteínas o péptidos de origen tumoral, biológicamente activos.
2. Formación de complejos inmunitarios.
3. Autoinmunidad.
4. Producción de receptores ectópicos o bloqueo competitivo por hormonas tumorales.
5. Liberación de enzimas que normalmente no son circulantes.

La asociación de vasculitis con tumores malignos ha sido descrita, pero la prevalencia a nivel mundial no se conoce con exactitud debido a su poca frecuencia. La vasculitis puede ser la primera manifestación del cáncer, por lo que el conocimiento de esta asociación puede permitir diagnosticarlo en forma temprana, e incluso en ciertos casos representar una recurrencia del tumor.[3] Las neoplasias que se han asociado a vasculitis se muestran en el cuadro 27-1.[4]

La vasculitis paraneoplásica involucra principalmente a pequeños vasos, y con menor frecuencia a arterias de mediano calibre; histológicamente puede corresponder a un patrón linfocítico, leucocitoclástico o granulomatoso.[3] Las manifestaciones clínicas pueden corresponder a un síndrome vasculítico primario o estar sólo afectada la piel.[3] Las figuras 27-1 y 27-2 muestran a un paciente con linfoma no-Hodgkin que presentó lesiones purpúricas en las extremidades inferiores; la biopsia mostró una vasculitis leucocitoclástica.

Las neoplasias hematológicas se asocian con mayor frecuencia a vasculitis; el mecanismo fisiopatogénico se desconoce. La poliarteritis nodosa clásica se ha descrito en pacientes con leucemia de células peludas.[4]

En un estudio retrospectivo se identificó vasculitis en 13 pacientes con leucemia mieloide aguda y linfoma. Diez pacientes presentaron vasculitis cutánea en un periodo de 10 meses previos al diagnóstico de la neoplasia. El examen histológico de piel reveló vasculitis leucocitoclástica, con infiltración de neutrófilos y destrucción de células endoteliales. La inmunofluorescencia fue ne-

Cuadro 27-1. Neoplasias asociadas a vasculitis

Leucemia de células peludas	Histiocitosis maligna
Linfoma no-Hodgkin	Cáncer de colon
Mieloma múltiple	Cáncer de mama
Enfermedad de Hodgkin	Cáncer de próstata
Cáncer de pulmón	Cáncer renal
Sarcoma	Melanoma

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 27-1. Paciente con linfoma no-Hodgkin que presentó vasculitis leucocitoclástica.

gativa. La vasculitis tuvo escasa respuesta a la terapia con glucocorticoides, y la quimioterapia fue inefectiva, ya que la muerte ocurrió en 10 de los 13 pacientes.[3]

En una serie de 222 casos de vasculitis se encontró un tumor maligno en 11 pacientes. La edad promedio fue de 61.1 años. Las neoplasias asociadas fueron: leucemia mieloide aguda y crónica (2), linfoma no-Hodgkin (3), trombocitemia esencial (1), mielofibrosis con metaplasia mieloide (1) y carcinomas (4). En nueve pacientes se documentó vasculitis cutánea. Dos pacientes manifestaron dolor abdominal debido a vasculitis intestinal. La vasculitis apareció en forma simultánea con la neoplasia en dos pacientes, en otro la vasculitis se presentó 35 años después del diagnóstico de cáncer y, en el resto, la neoplasia se manifestó después de la vasculitis en un tiempo promedio de 2.5 años.[5]

La púrpura de Henoch-Schönlein se ha identificado en pacientes con cáncer de próstata y cáncer pulmonar de células escamosas.[6,7]

Los síndromes mielodisplásicos se han asociado a enfermedad de Behçet. A nivel mundial se han reportado 11 casos.[8] En nuestro hospital, un hombre en la cuarta década de la vida, con historia de úlceras orales y genitales recurrentes, acudió por presentar fiebre, pérdida de peso, púrpura palpable de miembros inferiores y hemorragia conjuntival. En las exploraciones complementarias se identificaron pancitopenia, hemorragias y exudados retinianos. El estudio histopatológico de piel fue compatible con una vasculitis linfocítica, y en el aspirado de médula ósea se identificó mielodisplasia. Los anticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilo, factor reumatoide, serología para virus de hepatitis B y C fueron negativos. Se efectuó el diagnóstico de enfermedad de Behçet en base a criterios clínicos. La vasculitis cutánea mejoró con el uso de glucocorticoides.

Figura 27-2. Paciente con linfoma no-Hodgkin y púrpura; la biopsia mostró vasculitis leucocitoclástica.

El cáncer de pulmón, además de asociarse a manifestaciones paraneoplásicas endocrinas, se ha relacionado con vasculitis. La vasculitis leucocitoclástica cutánea se ha asociado a carcinoma de células escamosas. El caso correspondió a un hombre en la octava década de la vida con antecedente de tabaquismo crónico e historia de fiebre de bajo grado, con púrpura palpable y oligoartritis de miembros pélvicos. En las exploraciones complementarias se identificó un tumor de 4 cm en el lóbulo inferior del pulmón derecho, sin afección local ni metástasis. La determinación de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, serología para virus de hepatitis B y C fueron negativos. Se efectuó resección del tumor pulmonar. La vasculitis y la artritis remitieron sin tratamiento específico unos días después de la cirugía.[9]

El cáncer del tubo digestivo, especialmente el de colon, se ha relacionado con vasculitis cutánea. En una mujer de la octava década de la vida con historia de una dermatosis localizada en miembros inferiores, caracterizada por eritema, nódulos indurados y úlceras pequeñas de cinco meses de evolución, el estudio histopatológico de piel mostró paniculitis mixta con infiltrado linfocítico perivascular por vasculitis leucocitoclástica. Los cultivos para micobacterias y hongos fueron negativos. El resto de los estudios complementarios no mostraron alteraciones. Se efectuó el diagnóstico de vascu-

litis nodular. Dos años después la paciente presentó aumento en la frecuencia urinaria, ascitis y anemia de bajo grado, y la tomografía de abdomen mostró aumento de la densidad de tejidos blandos en la región cecal. En la laparotomía exploradora se identificó un tumor en ciego con metástasis a pared abdominal, ovarios y metástasis a ganglios linfáticos periaórticos. El estudio histopatológico fue compatible con adenocarcinoma mucinoso de colon moderadamente diferenciado. Con la quimioterapia adjunta existió mejoría de la vasculitis cutánea.[10]

De los casos expuestos anteriormente podemos concluir lo siguiente:

1. Las vasculitis asociadas a neoplasias tienen mayor afección a piel.
2. Las manifestaciones dermatológicas incluyen púrpura palpable, erupción maculopapular, petequias, urticaria y úlceras.
3. Histopatológicamente, puede identificarse un patrón de vasculitis leucocitoclástica, linfocítica o granulomatosa.
4. La edad de presentación predomina en la quinta y la sexta décadas de la vida.
5. Los estudios inmunitarios son negativos en la mayoría de los casos.
6. Las neoplasias hematológicas son las más asociadas a vasculitis.
7. El tratamiento de la neoplasia produce mejoría en las manifestaciones de la vasculitis.
8. El pronóstico es variable, y depende de factores como edad, tipo de neoplasia, grado de extensión

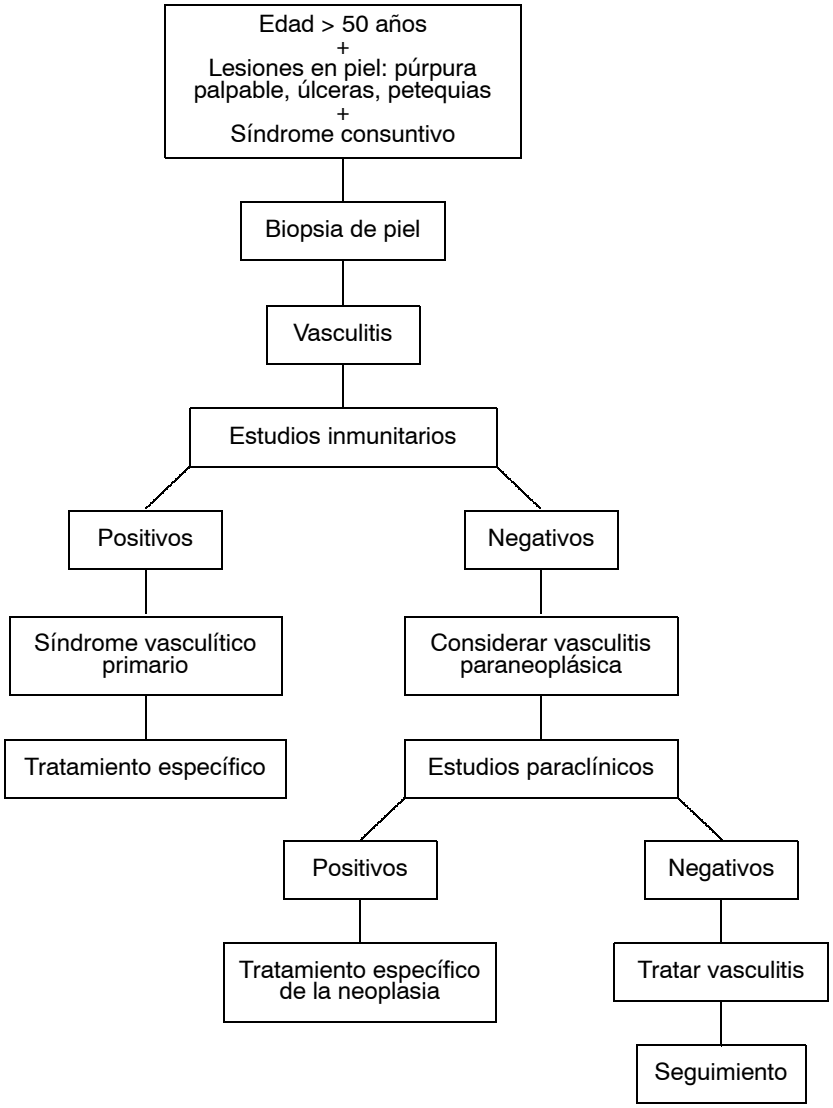


Figura 27-3. Algoritmo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

al momento del diagnóstico y la respuesta al tratamiento de la neoplasia.

Con base a los puntos expuestos, proponemos el algoritmo de la figura 27-3 para determinar si una vasculitis se asocia a una neoplasia.

1. Estudios inmunitarios: anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA), serología para virus de hepatitis B y C (VHB, VHC), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antiDNA doble cadena (ac antiDNAds), factor reumatoide (FR).
2. Considerar vasculitis paraneoplásica: realizar un interrogatorio y examen físico detallados.
3. Estudios paraclínicos: radiografía de tórax, ultrasonido abdominal, frotis de sangre periférica, aspirado de médula ósea. La decisión de realizar cada uno de estos estudios es con base en los datos obtenidos en la historia clínica.
4. Tratar vasculitis: de no identificarse una neoplasia asociada, considerar el tratamiento de la vasculitis con base en la severidad de la misma. El tratamiento puede incluir corticosteroides, inmunosupresores o ambos.

El evaluar de forma integral a un paciente con vasculitis es importante, debido a que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas, sobre todo si la enfermedad se relaciona con una neoplasia. Hay que recordar que la vasculitis puede preceder por mucho tiempo a las manifestaciones del cáncer, por lo que el seguimiento a largo plazo es importante.

REFERENCIAS

1. **Darnell RB, Posner JB:** Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-1554.
2. **Strewler GJ:** The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 2000;342:177-185.
3. **Greer JM, Longley S, Edwars L *et al.:*** Vasculitis associated with malignancy. *Medicine* 1988;67:220-230.
4. **Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds.):** *Kelley's textbook of rheumatology.* 6ª ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 2001.
5. **Sánchez-Guerrero J, Gutiérrez Ureña S, Vidaller A *et al.:*** Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1990;17:1458-1462.
6. **Garcias VA, Herr HW:** Henoch-Schönlein purpura associated with cancer of prostate. *Urology* 1982;19:155-158.
7. **Cairns SA, Mallick NP, Lawler W *et al.:*** Squamous cell carcinoma of bronchus presenting with Henoch-Schönlein purpura. *BMJ* 1978;2:474-475.
8. **Ohno E, Ohtsuka E, Watanabe K *et al.:*** Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome. A case report and review of the literature. *Cancer* 1997;79:262-268.
9. **Odeh M, Misselevich I, Oliven A:** Squamous cell carcinoma of the lung with cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a case report. *Angyology* 2001;52:641-644.
10. **Khachemoune A, Longo MA, Phillips TJ:** Nodular vasculitis as a paraneoplastic presentation? *Int J Dermatol* 2003; 42:639-642.

Capítulo 28

Síndrome de vasculitis urticariana hipocomplementémica

Leonor Adriana Barile Fabris, Eva Nina Santillán Guerrero

La urticaria es un síntoma común que afecta a 20% de la población general al menos una vez en la vida. Existen diversas condiciones capaces de producirla, tales como intolerancia a alimentos y medicamentos, infecciones o enfermedades sistémicas.[1] Una de las enfermedades a descartar, sobre todo en la urticaria crónica o recurrente, es el síndrome de vasculitis urticariana hipocomplementémica (SVUH).

La vasculitis urticariana es una manifestación de un espectro de enfermedades asociadas clínicamente con episodios de lesiones urticarianas recurrentes y angioedema, e histológicamente con venulitis necrosante. Representa 0.5% de los casos de urticaria y angioedema.

El síndrome de vasculitis urticariana hipocomplementémica es una entidad rara, descrita por primera vez por McDuffie en 1973[2] en un informe de cuatro pacientes con lesiones cutáneas asociadas a niveles bajos de complemento, en quienes se había descartado la presencia de otra enfermedad del tejido conectivo, incluyendo crioglobulinemia y lupus eritematoso sistémico. Actualmente se clasifica entre las vasculitis de pequeños vasos mediadas por complejos inmunitarios,[3] o bien dentro de las venulitis necrosantes cutáneas idiopáticas.[4]

Es más común en mujeres, con una relación mujer: hombre de 2.6:1; la edad pico de inicio es alrededor de los 40 años.[5] En la serie de Nettis y col.[1] representó 0.2% de las urticarias consideradas como de origen inmunitario.

El dato clínico más consistente y dominante es la presencia de lesiones urticarianas crónicas o recurrentes y vasculitis. Estas lesiones son más persistentes que las de la urticaria común, pueden dejar hiperpigmentación residual o equimosis y se caracterizan por dolor o ardor más que por prurito.[6]

En la histopatología hay vasculitis leucocitoclástica, necrosis de la pared del vaso, abundantes neutrófilos con polvo nuclear y extravasación de eritrocitos.

Casi todos los pacientes tienen artralgias o artritis. Hasta 50% presentan angioedema que involucra labios, lengua, tejido periorbital y manos, pero rara vez ponen en peligro la vida, y puede ser la manifestación inicial. La enfermedad pulmonar obstructiva de moderada a severa se presenta en casi la mitad de los casos; generalmente es progresiva, con un patrón obstructivo, y la biopsia pulmonar muestra enfisema centrolobular o panlobular sin inflamación,[7] aunque se ha informado capilaritis pulmonar con presencia de neutrófilos y linfocitos en el lavado broncoalveolar.[8] Hasta 30% de estos pacientes tienen enfermedad inflamatoria ocular, fundamentalmente del tracto uveal, si bien se ha informado también conjuntivitis y epiescleritis. Puede haber participación renal, generalmente glomerulonefritis (GMN) membranoproliferativa o mesangioproliferativa, dolor abdominal recurrente y rara vez pericarditis, fenómeno de Raynaud y seudotumor *cerebri*.[9] Existen reportes de su asociación con artropatía de Jacoud y valvulopatía,[10]

Por definición existe hipocomplementemia, generalmente en los componentes de la vía clásica del sistema de complemento, con niveles bajos de C1q y C4 y ocasionalmente C3 y C5. Pueden presentarse niveles bajos de CH50. En raras ocasiones los niveles de C3 y C4 pueden ser normales en etapas de actividad, pero todos estos pacientes tienen C1q disminuido al estudiarlo mediante inmunodifusión radial.[11] La remisión, ya sea espontánea o secundaria a tratamiento, se acompaña de normalización de C3 y C4, si bien los niveles de C1q pueden permanecer discretamente bajos aun en etapas inactivas. En algunos pacientes el tratamiento conduce

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a remisión de las lesiones cutáneas, persistiendo niveles bajos de C3, C4 y C1q, lo que indica activación persistente de la vía clásica del complemento.

En todos los pacientes hay autoanticuerpos IgG contra C1q y, por ende, bajos niveles de C1q; estos niveles pueden ser predictivos de la severidad de la enfermedad. Inicialmente estos anticuerpos fueron descritos como precipitinas contra C1q, esto debido a la precipitación de C1q en geles de agarosa producida por IgG purificada del suero de los pacientes con SVUH. Estas precipitinas o autoanticuerpos antiC1q fueron alguna vez considerados como diagnósticas de la enfermedad; sin embargo, pueden estar presentes en 35% de los pacientes con LES y en 85% de los pacientes con LES y glomerulonefritis.[12,13] Puede haber también anticuerpos antinucleares (AAN) positivos hasta en 50% de los casos.

Menos de 5% serán negativos para anticuerpos antiDNA o antiSM, y en algunos casos puede haber anticuerpos antifosfolípidos o anticélulas endoteliales.[7]

PATOGENIA

Sistema de complemento

El sistema del complemento es un antiguo sistema de proteínas que interaccionan entre sí y que representan una parte esencial en la respuesta de defensa del organismo. Hasta la actualidad se han identificado más de 30 proteínas implicadas directa o indirectamente en este sistema.

La cascada del complemento puede ser activada por cualquiera de tres vías conocidas hasta ahora (figura 28-1). El objetivo es la activación de dos de los componentes del sistema C3 y C5. El depósito de productos activos de la escisión de C3 (C3b) favorece adhesión y fagocitosis. La activación de C5 lleva a la formación del complejo de ataque de membrana C5b-9, con la consiguiente lisis celular.[14]

La vía clásica es activada fundamentalmente por complejos inmunitarios y ocasionalmente por complejos proteína C-polisacáridos bacterianos a través de interacción directa con C1q.

La vía alterna es filogenéticamente más antigua y representa un sistema independiente de anticuerpos; se conoce también como sistema de properdina.

La vía de la lectina habitualmente activa C4 y C2 a través de una o más proteasas, conocidas como proteasas asociadas a serina.

La fase final de la activación del complemento es común a las tres vías y culmina con la formación del complejo de ataque de membrana y la lisis celular.

En general, las deficiencias del sistema de complemento pueden conducir a autoinmunidad por un defecto en el manejo de complejos inmunitarios (ya sea a antígenos exógenos o a autoantígenos tales como células apoptósicas) o por un defecto en la respuesta inmunitaria *per se* con disminución en la respuesta humoral o con una regulación defectuosa de células B autorreactivas.[14]

El mecanismo más común para la producción de vasculitis necrosante es el depósito tisular de complejos inmunitarios circulantes (CIC).

La exposición a un antígeno conduce a la aparición de complejos antígeno-anticuerpo solubles en la circulación, los cuales se depositan en los vasos sanguíneos conduciendo a daño vascular.

Las alteraciones iniciales en la permeabilidad venular pueden facilitar el depósito *in situ* de CIC debido a la liberación de aminas vasoactivas provenientes de plaquetas, basófilos o células cebadas.

Una vez que el complejo inmunitario se ha depositado en el tejido, la activación del sistema de complemento dispara la cascada de la inflamación a través de la liberación de C3a y C5a, los cuales atraen y activan macrófagos y polimorfonucleares y producen la liberación de mediadores de la inflamación.

La activación de plaquetas conduce a liberación de compuestos vasoactivos, lo que aumenta aún más la permeabilidad vascular. La liberación de radicales de oxígeno aumenta la destrucción tisular.

A pesar de haber sido descubiertos hace más de una década, aún no es del todo claro si los anticuerpos antiC1q que se presentan en distintas enfermedades tienen la misma especificidad para unirse a C1q.[16]

Tampoco se conoce si estos anticuerpos contribuyen a la patogénesis del SVUH o LES; como ya se comentó, todos los pacientes con SVUH tienen lesiones urticarianas y antiC1q, pero muy pocos de los pacientes con LES que son positivos para antiC1q desarrollarán urticaria alguna vez, por lo que en estos pacientes los antiC1q podrían ser un epifenómeno.

De hecho, algunos autores no han podido demostrar activación de C1 producida por antiC1q de pacientes con LES.[17] Sin embargo, existen informes de la presencia de complejos inmunitarios C1q-antiC1q en el glomérulo de pacientes con LES.[18]

También se ha observado que los antiC1q de pacientes con LES pueden producir disminución de las concentraciones de CH50, lo que traduce la capacidad de los complejos C1q-antiC1q para activar la vía clásica del complemento.[19]

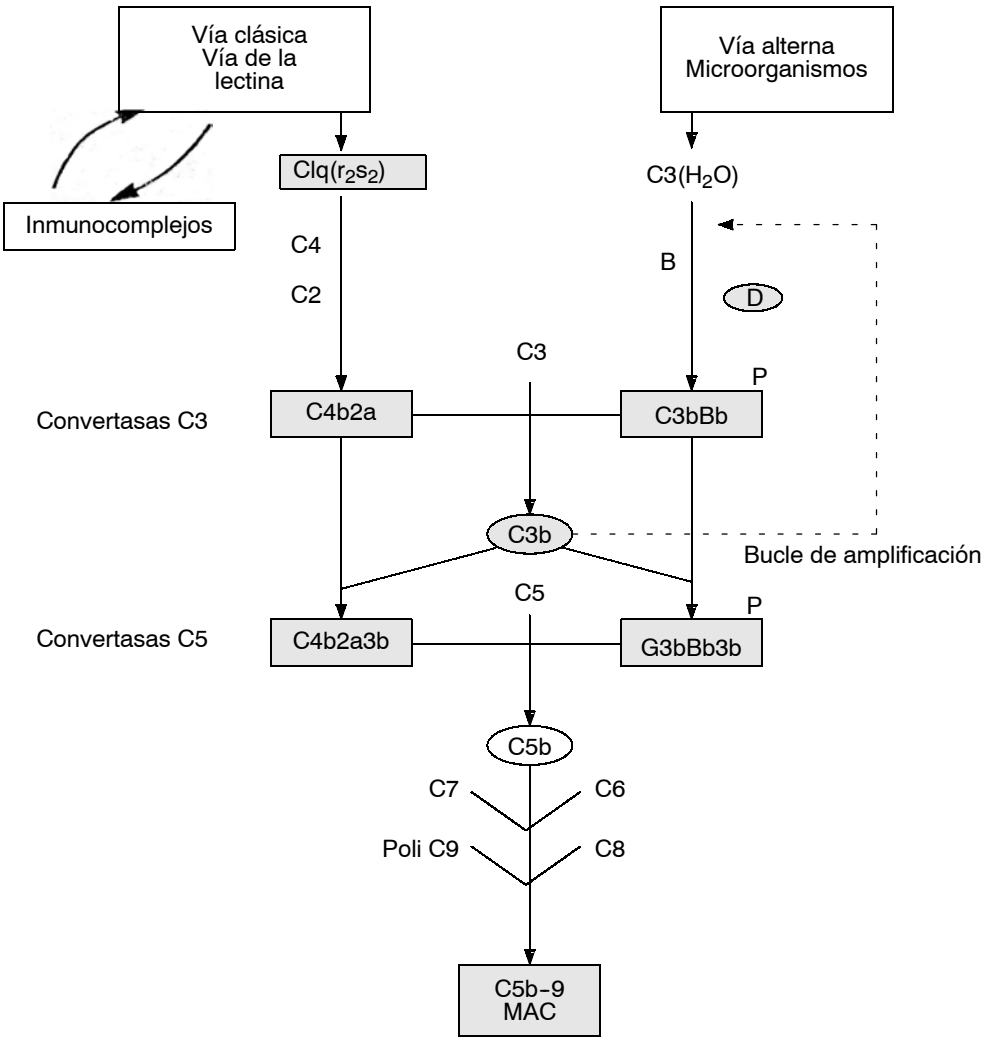


Figura 28-1. Descripción de la cascada del complemento. Las dos vías principales terminan en un complejo de ataque de membrana (MAC) común. Las proteasas de serina se indican en rectángulos sombreados. Ambas vías activan de manera independiente C3 y a continuación C5. La vía clásica es activada por la unión de complejos inmunitarios al complejo C1, mientras que la vía alterna se activa cuando el C3 se deposita sobre una partícula blanco como un microorganismo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En todos los casos de urticaria, particularmente en los niños, deberán descartarse causas precipitantes tales como alergia a alimentos o a preservativos de alimentos, ingesta de medicamentos, datos de infección, causas físicas, picadura de insectos e historia familiar de atopia.

Cuando hay urticaria recurrente o persistente por más de cuatro a seis semanas el primer paso es determinar si las lesiones corresponden a vasculitis urticariana. El cuadro 28-1 enlista algunas de las enfermedades que se han asociado a vasculitis urticariana.

El diagnóstico definitivo para diferenciar entre una urticaria común y una vasculitis urticariana depende de los hallazgos histopatológicos, por lo que es necesario efectuar biopsia de piel; recientemente se ha sugerido que algunos procedimientos más sencillos, como la microscopia de superficie, pueden ser de utilidad.[20]

TRATAMIENTO

La indometacina y los antihistamínicos pueden ser útiles en el manejo del compromiso cutáneo y articular. La

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 28-1. Entidades en las que se ha descrito vasculitis urticariana

Síndrome de vasculitis urticariana hipocomplementémica
Vasculitis urticariana normocomplementémica
Enfermedad del suero
Hepatitis C con crioglobulinemia
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren primario
Gamopatía por IgM
Gamopatía por IgG
Neoplasia
Enfermedad de Lyme
Hepatitis A
Exposición a luz ultravioleta
Exposición al frío
Ejercicio
Granulomatosis de Wegener
Poliarteritis nodosa
Hepatitis B
Infección por virus de Epstein-Barr
Angioedema hereditario tipos I y II
Púrpura de Henoch-Schönlein

prednisona ha sido hasta ahora el tratamiento más efectivo en dosis de 40 mg/día o más. La respuesta al tratamiento con medicamentos tales como hidroxicloroquina, dapsona e inmunosupresores (azatioprina, metotrexate y ciclofosfamida) es altamente variable.[20]

La manifestación más refractaria al tratamiento es la enfermedad pulmonar obstructiva. La ciclofosfamida no es efectiva para mejorar o detener la progresión de esta complicación.[7] Algunos pacientes pueden responder a ciclosporina A[11] con mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo y regresión de la leucocitosis en el lavado bronquioalveolar. Recientemente se ha informado la respuesta a rituximab en un paciente con SVUH y LES refractario a ácido micofenólico, metilprednisolona e inmunoglobulina endovenosa.[21]

Pronóstico

La mayoría de los pacientes siguen un curso crónico, pero benigno, aun en presencia de enfermedad renal.[22] La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la que confiere un peor pronóstico.

REFERENCIAS

1. **Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferranini A, Tursi A:** Clinical and aetiological aspects in urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2003;148:501-506.
2. **McDuffie FC *et al.:*** Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. *Mayo Clin Proc* 1978;48:340-348.
3. **Jennette JC, Falk RJ:** Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.
4. **Soter NA, Austen F:** Pathogenetic mechanisms in the necrotizing vasculitides. *Rheum Dis Clin N Am* 1980;6:233-253.
5. **Gibson LE, Su D:** Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 1995;21:1097-1113.
6. **Soter NA:** Chronic urticaria as a manifestation of necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 1997;296:1440-1442.
7. **Wisnieski JJ, Baer NN,Christensen J *et al.:*** Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine* 1995;74:24-41.
8. **Falk DK:** Pulmonary disease in idiopathic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:346-352.
9. **Aboobaker J, Greaves MW:** Urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 1986;11:436-444.
10. **Palazzo E *et al.:*** Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, Jacoud's syndrome, valvulopathy: a new syndromic combination. *J Rheumatol* 1993;20:1236-1240.
11. **Wisnieski JJ:** Urticarial vasculitis. *Curr Op Rheumatol* 2000;12:24-30.
12. **Wener MH, Uwatoko S, Mannik M:** Antibodies to the collagen region of C1q in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1989;32:544-551.
13. **Wisnieski JJ, Jones SM:** IgG autoantibody to the collagen like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and six other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1992; 19:884-888.
14. **Subramanian VB, Liszewski MK, Atkinson JP:** Sistema del complemento y autoinmunidad. En: Lahita RG: *Tratado de enfermedades autoinmunitarias.* 2ª ed. Madrid, McGraw-Hill-Interamericana. 2002, cap. 10:129-148.
15. **Barilla-LaBarca ML, Atkinson JP:** Rheumatic syndromes associated with complement deficiency. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:55-60.
16. **Wisnieski JJ, Jones SM:** Comparison of autoantibodies to the collagen like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1992;148:1396-1403.
17. **Siegert CE *et al.:*** IgG autoantibodies to C1q do not detectably influence complement activation *in vivo* and *in vitro* in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 1992;11:91-97.
18. **Mannik M, Wener MH:** Deposition of antibodies to the collagen-like region of C1q in renal glomeruli of patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1504-1511,
19. **Davies KA *et al.:*** Anti C1q antibodies activate complement and may be pathogenic in SLE. *Arthritis Rheum* 1997;40:308.
20. **Soter NA:** Urticarial vasculitis. *Dermatol Ther* 2000;13: 400-408.
21. **Kapil S, Valencia I, Cohen J, Kerdel FA:** Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S238-S285.
22. **Berg RE:** Urticarial vasculitis. *Int J Dermat* 1988;27:468-472.

Capítulo 29

Policondritis recidivante

Liliana Candia, Javier Márquez, Luis R. Espinoza

DEFINICIÓN

La policondritis recidivante (PR) es un raro padecimiento de naturaleza inflamatoria y etiología desconocida, caracterizado por inflamación recurrente y destrucción de estructuras cartilaginosas y del tejido conectivo, principalmente de las orejas y la nariz.

La policondritis recidivante puede afectar muchos órganos y sistemas, y con frecuencia se asocia a vasculitis generalizada.

INTRODUCCIÓN

La policondritis recidivante fue descrita originalmente por Jaksch-Wartenhorst con el nombre de policondropatía.[1] A lo largo del tiempo ha recibido otras designaciones, como policondritis atrófica, condromalacia, pericondritis difusa y discondroplasia.

El término de policondritis recidivante fue introducido por Pearson en 1960, y ha sido empleado desde entonces.[2]

Aunque se desconoce su causa, se ha propuesto un origen autoinmunitario. Afecta estructuras cartilaginosas, entre las que se cuentan el cartílago elástico de la nariz y de la oreja, el cartílago hialino de las articulaciones y el tracto respiratorio.

También puede afectar los ojos, las estructuras vasculares, el corazón, el oído interno y los riñones, estructuras ricas en proteoglicanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera una enfermedad rara. En Rochester, Minnesota, se ha estimado que la incidencia anual es de 3.5 casos por millón de habitantes.[3] La edad al diagnóstico fluctúa entre los 40 y los 50 años, aunque se han reportado casos en los extremos de la vida.[4] Predomina en personas de raza blanca, aunque se han descrito casos en hispanos,[5-7] en asiáticos,[8-10], en árabes[11] y muy rara vez en personas de raza negra.[12]

En general, se piensa que ocurre con igual frecuencia en ambos sexos; sin embargo, un estudio de Trentham y col.[13] reportó una relación mujer:hombre de 3:1.

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Aunque su etiología es desconocida, su origen autoinmunitario está basado en los siguientes hallazgos: adecuada respuesta a fármacos inmunosupresores y asociación con otras enfermedades de origen autoinmunitario. El adecuado cumplimiento de los postulados de Koch, es decir, el desarrollo de artritis y condritis histológicamente similar a la humana en animales inmunizados con anticuerpos contra la colágena tipo II[14] y la transferencia a animales sanos por células[15] o suero de de animales con este modelo de artritis.[16] Los modelos animales han sido importantes para explicar la patogenia de la enfermedad: un modelo animal de policondritis recidivante inducido con matrilina-1 demostró una repuesta de an-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ticuerpos tejido-específica y activación del complemento.[17] Un estudio de la clínica Mayo propuso un modelo animal con ratones transgénicos NOD.DQ8.Aβo ($A^{g7-/-}$) inmunizados con colágena tipo IX, y ha logrado más especificidad en la expresión de PR causando condritis auricular en animales de experimentación; estos animales carecen de moléculas tipo II.[18]

En un estudio de células T asesinas naturales (*natural killer cells,* NKT), especialmente con fenotipo CD4+, se demostró que juegan un papel regulador en la respuesta inmunitaria de tipo Th1 o celular.[19]

La inmunidad humoral está representada por anticuerpos dirigidos contra la colágena tipos II, IX y XI presentes en el cartílago. También se ha reportado la presencia de anticuerpos anti-matrilina-1.[20,21] Un estudio de Lang y col. reportó un aumento en la expresión del HLA-DR4 en 56.1% de los pacientes con esta entidad.[22]

Se han reportado casos aislados en los que los factores desencadenantes están relacionados con traumatismo al cartílago.[23]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

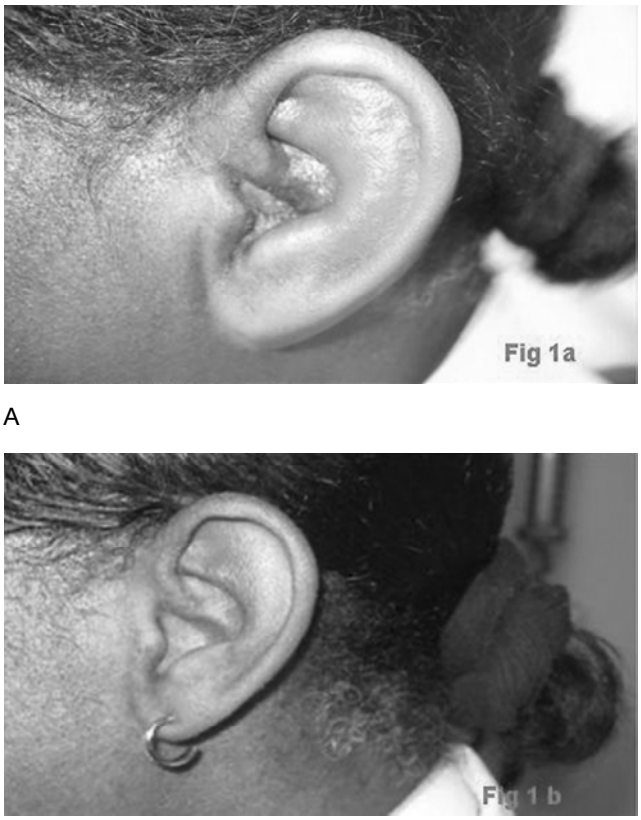
La PR es una enfermedad que afecta a casi todos los órganos y sistemas; sus manifestaciones más sobresalientes son:

Afección a oídos

Es la queja más frecuente por la que los pacientes con PR son evaluados frecuentemente por las especialidades de reumatología y otorrinolaringología.

La condritis auricular fue la presentación clínica inicial más frecuente en 39% de los pacientes y desarrollada posteriormente por 85% de ellos.[24] La porción cartilaginosa de las orejas (hélix, antihélix, trago y canal auditivo externo) muestra signos claros de inflamación, como el rubor y la inflamación, además de dolor intenso (figura 29-1 A y B).

En contraste, la porción no cartilaginosa del lóbulo auricular no se afecta. El episodio inicial dura de días a semanas y es autolimitado. Episodios repetitivos de inflamación pueden causar que las orejas pierdan su firmeza y se ablanden y deformen, lo cual puede designarse como orejas de coliflor. El meato auditivo externo y la trompa de Eustaquio pueden inflamarse y obstruirse.



A

B

Figura 29-1. Mujer de 55 años con diagnóstico de policondritis recidivante. Nótese la gran inflamación del pabellón auricular. ***A.*** Fase aguda, antes del tratamiento. ***B.*** 72 h después de iniciado el tratamiento con metilprednisolona.

Como resultado de ello, estos pacientes sufren frecuentemente de otitis media. Una temida complicación de esta entidad es la sordera permanente, resultado de afección sensorineural secundaria a vasculitis de la arteria auditiva externa.[13,25] Estos pacientes pueden verse aquejados de disfunción vestibular.

Afección nasal

La afección nasal se caracteriza por condritis nasal en 50% de los pacientes. Los ataques repetidos pueden causar nariz en silla de montar y aplanamiento de la punta de la nariz, similar a lo observado en la granulomatosis de Wegener. Los pacientes pueden experimentar dolor intenso, congestión en la nariz y tejidos adyacentes y en ocasiones epistaxis. Existe información controversial sobre una predilección de la afección nasal por determinado sexo, pero lo que sí es claro es que se presenta en individuos más jóvenes, de menos de 50 años de edad.[24,26]

Tracto respiratorio

Es la principal causa de muerte. Cerca de la mitad de los pacientes desarrollan síntomas graves relacionados con insuficiencia respiratoria secundaria a glotitis o afección del tracto respiratorio.

La afección pulmonar se puede encontrar hasta en 25% de los pacientes como síntoma inicial, y puede ocurrir en cerca de 50% de ellos en el curso de la enfermedad.

Los hallazgos clínicos de afección al tracto respiratorio son disfonía, que puede progresar a afonía, tos, disnea, sibilancias, asfixia e hipersensibilidad en el cartílago tiroides y el cartílago traqueal anterior.[25,27,28]

Las infecciones pulmonares son frecuentes resultado del drenaje inadecuado de las secreciones bronquiales y de la tos ineficiente por colapso de la vía aérea. La espirometría es importante para el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes, y los hallazgos son compatibles con un patrón obstructivo no reversible con reducción del volumen espiratorio. La capacidad de difusión pulmonar es normal.

La broncoscopia puede demostrar inflamación y colapso del árbol traqueobronquial. También se puede apreciar destrucción de los anillos cartilaginosos con colapso traqueal durante la espiración.

Desafortunadamente, una exacerbación de la inflamación de la vía aérea se puede inducir iatrogénicamente por este y otros procedimientos invasivos, como la intubación y la toma de biopsia, lo que puede conducir a obstrucción, por lo que debe considerarse el riesgo-beneficio antes de realizarlos.

La traqueostomía con colocación de tubo endotraqueal en algunas ocasiones puede salvar la vida de los pacientes que desarrollan obstrucción de la vía aérea (figura 29-2).

Figura 29-2. Paciente con policondritis recidivante cuya presentación clínica inicial fue constricción traqueal que requirió la realización de traqueostomía. La paciente desarrolló condritis auricular posteriormente, como se observa en la figura 29-1 A y B.

Compromiso vascular

La ocurrencia de vasculitis se ha reportado en 16% de los pacientes,[29] siendo vasculitis la asociación más común; las formas de presentación pueden variar desde vasculitis leucocitoclástica cutánea hasta vasculitis de grandes vasos, parecida a la enfermedad de Takayasu. También se ha reportado la presencia de aneurismas torácicos y abdominales, que pueden ser múltiples y asintomáticos.[30,31]

Los hallazgos histopatológicos de las lesiones son similares a los encontrados en la espondilitis anquilosante y en la artritis reactiva.[3]

Enfermedad cardiaca

Las válvulas cardiacas pueden ser blanco de inflamación. Las válvulas aórtica y mitral son las más frecuentemente afectadas. La regurgitación aórtica es la afección cardiovascular más frecuente, y se presenta en 10% de los pacientes,[29] seguida por la regurgitación mitral, que se presenta en 2 a 4% de los casos.[13,25]

Se han reportado problemas de conducción y arritmias, incluyendo bloqueo cardiaco completo[33] y taquicardia supraventricular por la proximidad de la raíz aórtica.[30] Rara vez ocurren afecciones como la miocarditis y la pericarditis.

Manifestaciones renales

El compromiso renal es poco frecuente (22%), pero puede ser fatal.[34] Puede estar relacionado a lesiones del parénquima renal, vasculitis generalizada y lupus eritematoso generalizado (LEG).[24] Las características más frecuentes de las biopsias renales son: expansión mesangial, proliferación celular y glomerulonefritis necrosante segmentaria con medias lunas. La inmunofluorescencia revela depósito de C3, IgG e IgM. También se observa glomerulosclerosis, nefropatía por IgA y nefritis túbulo-intersticial.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Compromiso articular

La artropatía de la policondritis recidivante fue descrita con detalle por O'Hanlan y col., y se presenta en 35% de los pacientes. En muchas ocasiones la artritis puede ser el único síntoma en los primeros 8 a 12 meses de la enfermedad. La artritis se manifiesta usualmente como una poliartritis u oligoartritis de las grandes y pequeñas articulaciones de los miembros superiores; también puede afectar a cadera, rodillas, articulaciones paraesternales y columna lumbar, tobillos, articulaciones subtalares o calcáneo. El modo de presentación es usualmente asimétrico y migratorio. También se caracteriza por ser seronegativa, no deformante y no erosiva, aunque se ha reportado disminución del espacio articular y desmineralización. El líquido sinovial se ha reportado como no inflamatorio.[35]

Manifestaciones dermatológicas

De 17 a 39% de los pacientes con PR tienen problemas cutáneos.[14] Estos problemas se manifiestan clínicamente por aftas (úlceras), nódulos en los miembros inferiores y púrpura. Otras manifestaciones incluyen urticaria, angioedema, eritema multiforme, *livedo reticularis*, paniculitis y eritema nodoso. Otras que se han reportado son pápulas nodulares, púrpura y dermatosis neutrofílica.[36]

Problemas neurológicos

Las manifestaciones neurológicas son las propias de la vasculitis del sistema nervioso central y periférico, manifestada por vasculitis temporal y mononeuritis múltiple. Las neuropatías craneales son las más frecuentes. También se han reportado cefalea, encefalopatía, convulsiones, hemiplejía, ataxia, aneurismas cerebrales y mielitis transversa.

Síntomas oculares

Ocurren en 60% de los pacientes. La inflamación puede afectar casi a cualquier parte del ojo. La escleritis y la epiescleritis pueden acompañar a la inflamación en nariz y articulaciones.[37] Puede presentarse uveítis hasta en 25% de los casos, y generalmente es anterior.[38] La queratitis se observa en 10% de los pacientes, y puede conducir a adelgazamiento de la córnea y resultar en perforación. Se ha descrito queratoconjuntivitis *sicca* en estos pacientes.[39] Otros hallazgos reportados han sido vasculitis del nervio óptico y retinopatía. Entre los problemas extraoculares se pueden contar proptosis con edema del párpado y quemosis, simulando un seudotumor, y parálisis de los músculos extraoculares.[40]

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Se ha reportado una asociación de 25 a 30% con otras enfermedades autoinmunitarias y hematológicas. El padecimiento asociado más frecuente es vasculitis generalizada, afectando aproximadamente a 12[13] y 18% de los pacientes;[25] se puede encontrar en el contexto de la misma enfermedad o con otras vasculitis de mediano calibre, como la poliarteritis nodosa, la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss. Mención especial merece el síndrome de MAGIC, descrito por Firestein y considerado una sobreposición entre la enfermedad de Behçet y PR. Esta entidad se caracteriza por úlceras orales y genitales acompañadas de condritis.[5] Otras enfermedades inmunitarias concurrentes son la artritis reumatoide (AR), LEG, síndrome de Sjögren, espondiloartropatías seronegativas, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome antifosfolípido. Se ha considerado a la PR como un síndrome paraneoplásico asociado con mielodisplasia.[41]

ENFERMEDAD EN NIÑOS

La mayoría de los estudios acerca de esta entidad se han realizado en adultos; sin embargo, existen reportes de casos en la edad pediátrica. La PR se puede presentar desde los 30 meses de edad.[42] Básicamente, la presentación clínica es similar a la de los adultos, pero los síntomas respiratorios, la condritis auricular y la poliartritis se observan más frecuentemente al inicio de la enfermedad.[7]

CURSO DURANTE EL EMBARAZO

El trabajo más importante a este respecto es el de Papo y col., en el que describieron 11 mujeres con PR y 25

embarazos que ocurrieron después o concomitantemente al diagnóstico de PR. En relación al curso de la enfermedad, durante el embarazo se reportaron siete exacerbaciones, y en 16 pacientes la enfermedad se mantuvo inactiva. En cuanto al tratamiento, en 54% de los pacientes se emplearon esteroides. Otras opciones terapéuticas fueron los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), dapsona y plasmaféresis. Se obtuvieron 18 productos viables. No se presentaron malformaciones genéticas.[43]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PR es básicamente clínico. No existen exámenes de laboratorio específicos para detectar la enfermedad.

Como en toda enfermedad generalizada, se pueden observar anemia, leucocitosis, trombocitosis, hipergammaglobulinemia[25,32] y elevación de los reactantes de fase aguda. Es aconsejable realizar pruebas de función renal y análisis de orina para documentar glomerulonefritis en estos pacientes.

La prevalencia de los anticuerpos antinucleares (ANA) fue reportada en 66% de los pacientes por Zeuner y col.[26] En un estudio de Piette y col. se reportó una prevalencia de ANA de 9% después de descartar otras enfermedades, como LEG y Sjögren.[44] Otros exámenes inmunitarios de rutina, como el factor reumatoide, los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA) y niveles de complemento, son útiles sólo en el diagnóstico de enfermedades inmunitarias concomitantes. La detección en suero de anticuerpos contra la colágena de tipo II es poco específica, por lo que su valor diagnóstico es limitado.

Recientemente se propuso la medición de un neoepítope de la colágena tipo II en orina como indicador pronóstico de la enfermedad.[45]

La radiografía puede mostrar calcificaciones en la oreja; sin embargo, este signo es poco específico. Estos hallazgos también se pueden observar en la nariz y en los cartílagos traqueales.

Otra modalidad diagnóstica menos comúnmente empleada es la gammagrafía con galio, la cual puede mostrar un aumento en la captación en los sitios de inflamación condral.[46]

Todos los pacientes se deben evaluar para detectar enfermedad laringotraqueal. Se debe poner especial cuidado en la realización de procedimientos invasivos del árbol traqueobronquial, ya que pueden desencadenar una exacerbación de la enfermedad y conducir a constricción traqueal; es aconsejable, en caso de ser indispensable la realización del estudio y en sospecha de la enfermedad, instalar tratamiento con esteroides previo a la realización de los mismos. Como ejemplo de estos procedimientos se puede citar el ultrasonido endobronquial, en el cual se ha descrito un patrón de fragmentación y edema en estos pacientes; este método diagnóstico también permite la colocación de stents endotraqueales.[47] Es importante realizar pruebas de función pulmonar y tomografía axial computarizada, la cual muestra engrosamiento de la pared por edema y tejido de granulación, fibrosis y calcificación de la pared traqueal.

El examen histopatológico del cartílago puede revelar pérdida de la matriz ácida de mucopolisacáridos, seguida por una reacción inflamatoria secundaria. La biopsia no es indispensable para el diagnóstico. También se pueden observar infiltrados celulares de linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos con disminución en el número de condrocitos.

El cartílago es reemplazado por tejido de granulación en las etapas finales.

Con fines de clasificación de la enfermedad, se han empleado varios criterios diagnósticos, de los cuales los más aceptados son los de McAdam y col. (cuadro 29-1).[25]

Estos criterios han sido modificados posteriormente por Damián y Levine (cuadro 29-2)[48] y por Michet y col. (cuadro 29-3).[49]

Se considera que el tiempo promedio para el diagnóstico es de 2.9 años;[13] sin embargo, se ha reportado ser tan largo como 13 años, por lo inespecífico de la presentación clínica.[50]

Cuadro 29-1. Criterios diagnósticos para policondritis recidivante según McAdam y col.

- Se requieren tres criterios para establecer el diagnóstico
- Condritis recurrente de los lóbulos auriculares
- Poliartritis inflamatoria seronegativa no erosiva
- Condritis nasal
- Inflamación ocular (conjuntivitis, queratitis, escleritis y/o epiescleritis, uveítis)
- Condritis del tracto respiratorio (cartílagos traqueales y/o laríngeos)
- Disfunción vestibular y/o coclear (sordera neurosensorial, tinnitus y/o vértigo)
- Confirmación por biopsia de cartílago de un cuadro histológico compatible

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 29-2. Criterios modificados de Damiani y Levine

- Tres o más de los signos de McAdam (la confirmación histológica no es necesaria)
- Uno o más de los signos de McAdam con la confirmación histológica de biopsia del cartílago
- Afección de dos o más localizaciones anatómicas separadas con respuesta a esteroides o dapsona

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En ocasiones es difícil distinguir la PR de las enfermedades con las que suele concurrir; sin embargo, es importante distinguirlas. En el caso de vasculitis como la granulomatosis de Wegener y la poliarteritis nodosa, ambas pueden causar escleritis necrosante, queratitis, poliartritis, otitis media y sordera; estas dos vasculitis no están relacionadas con condritis de las orejas y del tracto respiratorio, aunque en el caso de la granulomatosis de Wegener la nariz en silla de montar es indistinguible de la observada en PR. En el caso de AR, se sabe que esta enfermedad causa escleritis a grado tal que puede conducir a escleromalacia *perforans*; sin embargo, este hallazgo ocurre después de años de artritis agresiva y, en el caso de PR, ambas presentaciones coexisten. Otra característica que permite distinguirlas es la ausencia de factor reumatoide y de erosiones en el caso de PR. Es importante descartar en estos pacientes otras causas de anticuerpos antinucleares positivos, como LEG y Sjögren. Es importante distinguirlas de las espondiloartropatías seronegativas, principalmente la artritis reactiva, sólo que en el caso de la PR no existe afección espinal; no se ha reportado una asociación con el HLA-B27, y no existe una clara relación con infecciones, como sucede con las espondiloartropatías.

El síndrome de Cogan se puede presentar con queratitis intersticial, sordera y vértigo, pero sin otras características de PR, como la condritis en nariz y orejas.

Cuadro 29-3. Criterios diagnósticos para policondritis recidivante por Michet y col.

- Episodios inflamatorios que afectan dos de tres sitios; el cartílago auricular, el nasal o el laringotraqueal
- Uno de estos sitios y otras dos manifestaciones, incluyendo inflamación ocular (conjuntivitis, queratitis, epiescleritis, uveítis), sordera, disfunción vestibular o artritis inflamatoria seronegativa

TRATAMIENTO

Manifestaciones inflamatorias leves como artritis, inflamación de las orejas y de la nariz usualmente responden a AINEs o dapsona. La colchicina demostró su efectividad en la resolución de los ataques agudos en un periodo de dos a cuatro días.[51,52] Los corticosteroides se pueden emplear en exacerbaciones agudas. Estos medicamentos por vía sistémica, aunados a terapia con citotóxicos como la ciclofosfamida, están indicados en el caso de exacerbaciones frecuentes, compromiso ocular grave y complicaciones que pongan en peligro la vida, como constricciones traqueales y glomerulonefritis.

Los esteroides se pueden emplear como terapia de mantenimiento; sin embargo, no detienen la progresión de la enfermedad ni previenen el compromiso generalizado de la misma. Como ahorradores de esteroides se han empleado azatioprina y ciclosporina. Otro fármaco modificador de la enfermedad comúnmente usado es el metotrexate, que ha mostrado su efectividad en el control de la condritis auricular y las manifestaciones dermatológicas de la enfermedad.[53,54] El inhibidor de la síntesis de pirimidinas, leflunomida (arava), se ha empleado en el tratamiento de esta enfermedad; sin embargo, se reportó la ocurrencia de fiebre, trombocitosis y leucocitosis en relación a su uso en un paciente con PR.[55] Otras medidas terapéuticas empleadas son la plasmaféresis[56] y el uso del anticuerpos monoclonales anti-CD4.[57]

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa se han empleado con éxito en esta entidad, principalmente en los casos de enfermedad refractaria a tratamiento convencional con exacerbaciones frecuentes o compromiso de la vía aérea. El esquema de administración es el establecido para su uso en pacientes con artritis reumatoide.[58] Otras indicaciones para el tratamiento con infliximab fueron inflamación ocular y vasculitis.[59]

Se han empleado diferentes procedimientos quirúrgicos, como traqueostomía, stents traqueobronquiales, colocación de una férula externa en la vía aérea y reconstrucción traqueal, además de pulsos de esteroides por vía parenteral, en el tratamiento de la obstrucción de la vía aérea. Sarodia y col. reportaron su experiencia con stents metálicos autoexpandibles en el tratamiento de afecciones de la vía aérea en PR. Los autores destacaron la importancia de colocar esta clase de dispositivos temprano en la enfermedad, y ofrecieron la ventaja de una fácil colocación con anestesia local.[50] Un grupo francés reportó un caso de una paciente con PR y enfermedad laríngea tratada con colocación endoscópica de prótesis de silicón laringotraqueal.[60] Otra medida respiratoria

empleada es la utilización de presión positiva en la vía aérea.[61] También se han intentado medidas agresivas, como el trasplante de células madre autólogas después de inmunoablación *in vivo* y depleción de células mononucleares *ex vivo*; este procedimiento se ha empleado con éxito en otras enfermedades, como LEG, y en el caso particular de PR se logró la mejoría por un periodo de un año en un paciente que había sido refractario al uso de anticuerpos anti-CD4, ciclofosfamida y altas dosis de esteroides.[62] Se ha empleado la administración de colágeno nativo de tipo II como tolerágeno en un niño con PR, logrando mejoría de los síntomas.[63]

PRONÓSTICO

Debido a su carácter episódico y autolimitado, estos pacientes son difíciles de seguir a largo plazo.

El curso de esta enfermedad se caracteriza por exacerbaciones frecuentes autolimitadas en diferentes órganos y sentidos del organismo; el sitio de afección es impredecible. Se considera una enfermedad progresiva, y la mayoría de los pacientes desarrollan algún grado de discapacidad, como sordera, problemas de visión, dificultades de fonación, problemas cardiacos y respiratorios que pueden conducir a la colocación del tubo endotraqueal permanente.

Las causas más frecuentes de muerte son infecciones del tracto respiratorio, vasculitis generalizada y neoplasias. En general la sobrevida es buena. Trentham y col. reportaron una tasa de mortalidad de 94% en ocho años.[13] La mortalidad relacionada a causas respiratorias es de 10%.

Michet y col., empleando un análisis de covarianza, reportaron como predictores de mortalidad a los siguientes factores: constricciones traqueales, menor edad y la presencia de anemia.[49]

REFERENCIAS

1. **Jaksch Watenhorst R:** Polychondropatia. *Wien Arch Int Med* 1923;6:93-100.
2. **Pearson MC, Kline MH, Newcomer DV:** Relapsing polychondritis. *N Engl J Med* 1960;263:51-58.
3. **Harvinder SL:** Relapsing polychondritis. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH (eds.): *Rheumatology.* España, Mosby, 2003:1747-1751.
4. **Frances C, el-Rasi R, Laporte JL, Rybojad M *et al.:*** Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis: a study of 200 cases at a single center. *Medicine* 2001;80:173-179.
5. **Firestein GS, Gruber HE, Weisman MH, Zwaifler NJ, Barber J *et al.:*** Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. Five patients with features of relapsing polychondritis and Behçet's disease. *Am J Med* 1985; 79:65-72.
6. **Liu CM, Hata Tissa R, Swinger L, Petersen M:** Relapsing polychondritis. *Int J Dermatol* 2003;42:707-708.
7. **Soto-Romero I, Fustes Morales AJ, De León Bojorge B, Contreras-Ruiz J, Ruiz-Maldonado R:** Relapsing polychondritis: a pediatric case. *Ped Dermatol* 2002;19:60-63.
8. **Kong KO, Vasoo S, Tay NS, Chng HH:** Relapsing polychondritis: an oriental case series. *Singapore Med J* 2003;44: 197-200.
9. **Kim CM, Kim BS, Cho KJ, Hong SJ:** Laryngotracheal involvement of relapsing polychondritis in a Korean girl. *Ped Pulmonol* 2003;35:314-317.
10. **Nakamaru Y, Tkagi D, Maeda M, Furuta Y, Fukuda S *et al.:*** Treatment of relapsing polychondritis. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2003;106:185-191.
11. **Alatas F, Ozkan R, Metintas M, Moral H, Erginel S *et al.:*** Relapsing polychondritis. *Respirology* 2003;8:99-103.
12. **Gning SB, Pret JL, Cissokho B, Sane M, Ndoye B:** Atrophic polychondritis associated with rectal adenocarcinoma and muscular aponeurotic fibromatosis in an African American woman. *Rev Med Interne* 2001;22:891-893.
13. **Trentham DE, Le CH:** Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998;129:114-122.
14. **Courtenay JS, Dallman MJ, Dayan AD, Martin A, Mosedale B:** Immunization against heterologous type II collagen induces arthritis in mice. *Nature* 1980;283:666-668.
15. **Trentham DE, Dynerius RA, David JR:** Passive transfer by cells of type II collagen-induced arthritis in rats. *J Clin Invest* 1978;62:359-366.
16. **Stuart JM, Cremer MA, Townes AS, Kang AH:** Type II collagen-induced arthritis in rats. Passive transfer with serum and evidence that IgG anticollagen antibodies can cause arthritis. *J Exp Med* 1982;155:1-16.
17. **Hanson AS, Heinegard D, Holmdahl R:** A new animal model for relapsing polychondritis, induced by cartilage matrix protein (matrilin-1). *J Clin Invest* 1999;104:589-598.
18. **Taneja V, Griffiths M, Behrens M, Luthra H, David CS:** Auricular condritis in NOD.DQ8.Aβo ($A^{g7-/-}$) transgenic mice resembles human relapsing polychondritis. *J Clin Invest* 2003;112:1843-1850.
19. **Takagi D, Iwabuchi K, Iwabuchi C, Nakamaru Y, Maguchi S *et al.:*** Immunoregulatory defects of Vα24+Vβ11+ NKT cells in development of Wegener's granulomatosis and relapsing polychondritis. *Clin Exp Immunol* 2004;136:591- 600.
20. **Hanson AS, Heinegard D, Piette JC *et al.:*** The occurrence of antibodies to matrilin-1 reflects a tissue-specific response to cartilage of the respiratory tract in patients with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2402-2412.
21. **Hansson AS, Johannesson M, Svensson L, Nandakumar KS, Heinegard D *et al.:*** Relapsing polychondritis, induced in mice with matrilin 1, is an antibody- and complement–dependent disease. *Am J Pathol* 2004;164:959-966.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

22. **Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS:** Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4. *Arthritis Rheum* 1993;36:660-664.
23. **Serratrice J, Ené N, Granel B, Disdier P, de Roux Serratrice C *et al.:*** Severe relapsing polychondritis occurring after ear piercing. *J Rheumatol* 2003;30:2716-2717.
24. **Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ Jr:** Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. *Ophthalmology* 1986;93:681-689.
25. **McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM:** Relapsing polychondritis. Prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1976;55:193-215.
26. **Zeuner M, Straub RH, Rauh G:** Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol* 1997;24:96-101.
27. **Dolan DL, Lemmon GB, Teitelbaum SL:** Relapsing polychondritis analytical review and studies on pathogenesis. *Am J Med* 1966;41:285-299.
28. **Gibson GJ, Davis P:** Respiratory complications of relapsing polychondritis. *Thorax* 1974;29:726-731.
29. **Del Rosso A, Rosa Petix N, Pratesi M, Bini A:** Cardiovascular involvement in relapsing polychondritis. *Sem Arthritis Rheum* 1997;26:840-844.
30. **Giordano M, Valentín G, Sodano S:** Relapsing polychondritis with aortic arch syndrome. *Rheumatol Int* 1984;4:191-193.
31. **Cipriano PR, Alonso DR, Baltaxe HA, Gay WA Jr, Smith JP:** Multiple aortic aneurism in relapsing polychondritis. *Am J Cardiol* 1976;37:1097-1102.
32. **Molina JF, Espinoza LR:** Relapsing polychondritis. *Ball Clin Rheum* 2000;14:97-109.
33. **Bowness P, Hawley IC, Morris T, Dearden A, Walport MJ:** Complete heart block and severe aortic incompetence in relapsing polychondritis: clinicopathologic findings. *Arthritis Rheum* 1991;34:97-100.
34. **Espinoza LR, Richman A, Bocanegra T, Pina I, Vasey FB *et al.:*** Immune-complex mediated renal involvement in relapsing polychondritis. *Am J Med* 1981;71:181-183.
35. **O'Hanlan M, McAdam LP, Bluestone R, Pearson CM:** The arthropathy of relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 1976;19:191-194.
36. **Frances C, el-Rassi R *et al.:*** Dermatologic manifestations of atrophic polychondritis. *Presse Med* 2000;29:1520-1524.
37. **Foster CS, Sainz de la Maza M:** Relapsing polychondritis. In: Foster CS, Sainz de la Maza M (eds.): *The sclera.* New York, Springer-Verlag, 1994:206-209.
38. **Matas BR:** Iridocyclitis associated with relapsing polychondritis. *Arch Ophthalmol* 1970;84:474-476.
39. **Fuerst DJ, Shanglin DJ, Smith R:** Rheumatic diseases. In: Smolin G, Thoft RA (eds.): *The cornea. Scientific foundation and clinical practice.* Boston, Little Brown, 1994:374-384.
40. **Rucker CW, Ferguson RH:** Ocular manifestations of relapsing polychondritis. *Arch Ophthalmol* 1965;73:46-48.
41. **Myers B, Gould J, Dolan G:** Relapsing polychondritis and myelodisplasia: a report of two cases and review of the current literature. *Clin Lab Haem* 2000;22:45-47.
42. **Rothstein J, Adams GL, Galliani CA, Elliot GP:** Relapsing polychondritis in a 30 month-old child. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:680-683.
43. **Papo T, Wechsler B, Bletry O, Piette AM, Godeau P *et al.:*** Pregnancy in relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1245-1249.
44. **Piette JC, Rassi RE, Amoura Z:** Antinuclear antibodies in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:656-657.
45. **Kraus VB, Stabler T, Le ET, Saltarelli M, Allen NB:** Urinary type II collagen neoepitope as an outcome measure for relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2942-2948.
46. **Okuyama C, Ushijima Y, Sugihara H, Okitsu S, Ito H *et al.:*** Increased subglottic gallium uptake in relapsing polychondritis. *J Nucl Med* 1998;39:1977-1979.
47. **Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Ishida A *et al.:*** Endobronchial ultrasonography in the diagnosis and treatment of relapsing policondritis with traqueobronchial malacia. *Chest* 2003;124:2393-2395.
48. **Damiani JM, Levine HL:** Relapsing polychondritis. *Laryngoscope* 1979;89:929-946.
49. **Michet CJ, McKenna H, Luthra HS, O'Fallon WM:** Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Int Med* 1986;104:74-78.
50. **Sarodia BD, Dasgupta A, Mehta A:** Management of airway manifestations of relapsing polychondritis. *Chest* 1999;116: 1669-1675.
51. **Askari AD:** Colchicine for the treatment of relapsing polychondritis. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:507-510.
52. **Mark KA, Franks AG Jr:** Colchicine and indomethacin for the treatment of relapsing polychondritis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:S22-S24.
53. **Park J, Gowin KM, Schumager HR Jr:** Steroid sparring effect of metotrexate in relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 1996;23:937-938.
54. **Imahi H, Montegi M, Misuki N, Otan H, Komatsuda A *et al.:*** Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome): a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1997;314:330-332.
55. **Koenig AS, Abruzzo JL:** Leflunomide induced fevers, thrombocytosis, and leukocytosis in a patient with relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 2002;29:192-194.
56. **Neilly JB, Winter JH *et al.:*** Progressive traqueobronchial polychondritis: need for early diagnosis. *Thorax* 1985;40:78-79.
57. **Choy EH, Chikansa IC, Kinsley GH, Panayi GS:** Chimeric anti-CD4 monoclonal antibody for relapsing polychondritis. *Lancet* 1991;338:450.
58. **Mpofu S, Estarch C, Curtis J, Moots RJ:** Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab. *Rheumatology* 2003;42:1117-1118.
59. **Saadoun D, Deslandre CJ, Allanore Y, Charlier C *et al.:*** Sustained response to infliximab in 2 patients with refractory relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 2003;30: 1394-1395.
60. **Shultz P, Woirowski M, Chambres O, Debry C:** Relapsing polychondritis with laryngotracheal extension: therapeutic approach in one patient. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002;119:369-372.
61. **Adliff M, Ngato D, Keshavjee S, Brenaman S, Granton JT:** Treatment of diffuse tracheomalacia secondary to relapsing polychondritis with continuous positive airway pressure. *Chest* 1997;112:1701-1704.
62. **Rosen O, Thiel A, Massenkeil G, Hiepe F, Häupl T *et al.:*** Autologous stem-cell transplantation in refractory autoimmune diseases alter *in vivo* immunoablation and *ex vivo* depletion of mononuclear cells. *Arthritis Res* 2000;2:327-336.
63. **Navarro MJ, Higgins GC, Lohr KM, Myers LK:** Amelioration of relapsing polychondritis in a child treated with oral collagen. *Am J Med Sci* 2002;324:101-103.

Capítulo 30

Síndrome de Cogan

Mario García Carrasco, Patricia Vega, Jorge Rojas Rodríguez, Ricard Cervera Segura, Juan Manuel Anaya

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cogan es una enfermedad crónica inflamatoria, rara, que afecta principalmente la córnea y el oído interno; presenta, respectivamente, una queratitis intersticial (QI) y una sordera neurosensorial, así como una disfunción vestibular en adultos jóvenes. En este capítulo se revisan las principales manifestaciones clínicas de este síndrome y las opciones terapéuticas, así como su diagnóstico diferencial.

HISTORIA

En 1945, David Cogan, oftalmólogo estadounidense (Boston, 1908), reportó cuatro pacientes jóvenes: tres de sexo femenino con síntomas audiovestibulares severos y sordera bilateral temprana, y uno de sexo masculino con síntomas vestibulares moderados y pérdida auditiva transitoria. Los cuatro pacientes tenían ojo rojo bilateral, fotofobia, disminución de la agudeza visual y pérdida auditiva neurosensorial, con disminución o pérdida de la función vestibular.[1] Desde entonces se han reportado cerca de 250 casos de síndrome de Cogan (cuadro 30-1).[1-4]

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Cogan es una enfermedad inflamatoria, rara, de etiología desconocida, que afecta principalmente al oído interno y al ojo.

Su incidencia es baja y no bien conocida, dado el número de casos reportados en la literatura. Ocurre principalmente en adultos jóvenes entre los 22 y los 29 años de edad, afectando por igual a ambos sexos.[2] La enfermedad ha sido descrita principalmente en caucásicos.

La expresión clínica del síndrome de Cogan puede manifestarse de dos formas: típica y atípica.

Cuadro 30-1. Resumen histórico del síndrome de Cogan

Autor (año)	Descripción
Mogan y Baumgartner (1934)	Asociación QI y DA
David Cogan (1945)	QI no sifilítica con sordera neurosensorial y DA con un lapso menor de dos años entre la concurrencia de estos síntomas
Oliner y col. (1953)	Ocurrencia de SC con vasculitis necrosante
Cody y Williams (1960)	Manifestaciones sistémicas del síndrome
Haynes y col. (1980)	Diferencian entre SC típico y SC atípico
Grasland y col. (2004)	Reporte de 32 casos y completa revisión de la literatura

QI: queratitis intersticial; DA: disfunción audiovestibular; SC: síndrome de Cogan.[1]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- **Síndrome de Cogan típico:** corresponde al cuadro clínico descrito por Cogan, que incluye queratitis intersticial no sifilítica, síntomas similares a los de la enfermedad de Ménière, vértigo giratorio, acúfenos e hipoacusia de percepción con progresión a sordera en uno a tres meses, y un intervalo entre la aparición del compromiso ocular y auditivo menor de dos años.[4]
- **Síndrome de Cogan atípico:** corresponde al cuadro clínico observado por Haynes y col.,[5] que incluye manifestaciones oculares inflamatorias distintas a la QI (epiescleritis, escleritis, oclusión de la arteria de la retina, coroiditis, hemorragia retinal, papiledema, exoftalmos, iritis, conjuntivitis), asociadas a episodios similares de enfermedad de Ménière en un lapso menor de dos años, o la inversa: manifestaciones visuales típicas con síntomas audiovestibulares diferentes a los síntomas de la enfermedad de Ménière. Otra forma atípica corresponde a un lapso mayor de dos años entre la aparición del compromiso ocular y las manifestaciones audiovestibulares.[4]

ETIOPATOGENIA

La relación entre infección y síndrome de Cogan ha sido propuesta, dado que al momento del diagnóstico un tercio de los pacientes presentan un antecedente infeccioso del tracto respiratorio superior y algunos refieren antecedente de diarrea, infección dental o inmunización reciente.[4] Sin embargo, aunque se han realizado estudios para identificar diversos patógenos, los resultados no han sido concluyentes.[2,4] Además, la terapia antibiótica no ha demostrado ser eficaz.[3] La búsqueda de infección es generalmente fallida, con aislamiento de *Chlamydia* en pocos casos. Se han reportado escasos casos de falsos positivos en la serología para sífilis.[2,4]

Se ha sugerido que mecanismos inmunitarios podrían jugar un papel importante en la patogénesis del síndrome de Cogan. Lunardi y col.[6] aislaron autoanticuerpos purificados de los pacientes con esta enfermedad y, por transferencia pasiva de éstos, provocaron en un modelo murino la pérdida de la audición. Además, identificaron un péptido reconocido por estos anticuerpos (péptido de Cogan), el cual reprodujo la enfermedad por inmunización experimental.

El péptido de Cogan presenta similitud con la proteína lambda 1 del reovirus III, un virus de la familia *Reoviridae*, cuya infección en humanos se ha asociado con fiebre, rinitis y faringitis, por lo que se ha sugerido un compromiso viral en la patogénesis de la enfermedad, posiblemente a través de un mecanismo de mimetismo molecular. También se encontró similitud con el DEP-1/CD148, un receptor de membrana expresado principalmente en células endoteliales y del oído interno, y en menor proporción en linfocitos, fibroblastos, células del sistema nervioso central y periférico, así como en células epiteliales del ojo. El CD148 es importante en eventos de crecimiento y diferenciación celular. Además, la conexina 26, una proteína de unión involucrada en la comunicación intercelular que se encuentra en el epitelio neurosensorial del oído interno, también demostró similitud con el péptido de Cogan.[7]

Así, la identificación de DEP-1/CD148 y de la conexina 26 como autoantígenos probables y la transferencia de la enfermedad en murinos sugieren el carácter autoinmunitario de la enfermedad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los estudios de anatomía patológica existentes en el síndrome de Cogan se han realizado en autopsias, después de una evolución crónica.

A nivel ocular, la QI corresponde a inflamación no supurativa del estroma corneal, con neovascularización profunda, sin compromiso primario del epitelio ni del endotelio. La inflamación compromete en un principio las capas superficiales y medias de la córnea y finalmente las profundas, en las que se observa un infiltrado linfoplasmocitario y neovascularización.[3]

La afectación del oído interno causa sordera neurosensorial y disfunción vestibular. Se encuentran cambios degenerativos del órgano de Corti y de los canales semicirculares, destrucción de las células ciliadas, hydrops endolinfático e infiltración de células plasmáticas y linfocitos, neoosteogénesis, desmielinización y atrofia de las ramas cocleares y vestibulares del VIII par craneal, hallazgos que explican las manifestaciones clínicas.[3]

Cuando se afectan las arterias de mediano calibre los hallazgos son semejantes a los encontrados en la poliarteritis nodosa: infiltración linfoplasmocitaria, engrosamiento de la íntima, fibrosis y dilatación aneurismática.[2]

El compromiso de grandes arterias se asemeja al de la arteritis de Takayasu: infiltración de las paredes por polimorfonucleares, células mononuclares y células gi-

gantes multinucleadas, proliferación de la íntima, necrosis fibrinoide y disrupción de la lámina elástica. Hasta 10% de los pacientes pueden tener compromiso de la aorta, con una dilatación de la aorta ascendente como hallazgo más frecuente. El proceso inflamatorio puede extenderse a los *ostium* coronarios y a la válvula aórtica, produciendo una estenosis coronaria e insuficiencia valvular, respectivamente. Las válvulas aórticas defectuosas de estos pacientes demuestran valvas con fenestraciones engrosadas o adelgazadas, con retracciones, que a la histopatología revelan un infiltrado con células mononucleares, necrosis fibrinoide y degeneración mixomatosa con compromiso irregular del endocardio.[2]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Cogan es una enfermedad limitada al ojo y oído interno en la tercera parte de los pacientes que presentan la forma típica y en sólo 12% de quienes presentan la forma atípica.[2-4] Esto significa que la mayoría de los pacientes presentan compromiso sistémico.

Compromiso visual

Múltiples lesiones oculares se han descrito en pacientes con síndrome de Cogan, siendo la QI la más frecuente.[1] Ésta se manifiesta con ojo rojo, fotofobia y dolor. También se han descrito otros síntomas, tales como visión borrosa, lagrimeo, diplopía, sensación de cuerpo extraño y alteraciones en los campos visuales.[2]

Al examen físico de pacientes con QI se observa un infiltrado granular irregular blanco amarillento, particularmente en la parte posterior de la córnea (figura 30-1). La neovascularización corneal es frecuente.[4] En la mayoría de los casos el compromiso es bilateral, con gran variabilidad de los síntomas de un ojo a otro y de un día a otro.

En el síndrome de Cogan atípico se han reportado diversas alteraciones asociadas o no a la QI; las alteraciones más frecuentes son: epiescleritis, escleritis, retinitis, neuritis óptica, glaucoma, edema de papila, cataratas, parálisis motora ocular, exoftalmía, oclusión de la arteria central de la retina, xeroftalmía y ptosis palpebral.

No es infrecuente la disminución transitoria y moderada de la agudeza visual y, aunque se han reportado hallazgos como ceguera y amaurosis, éstos son muy raros.[4,10]

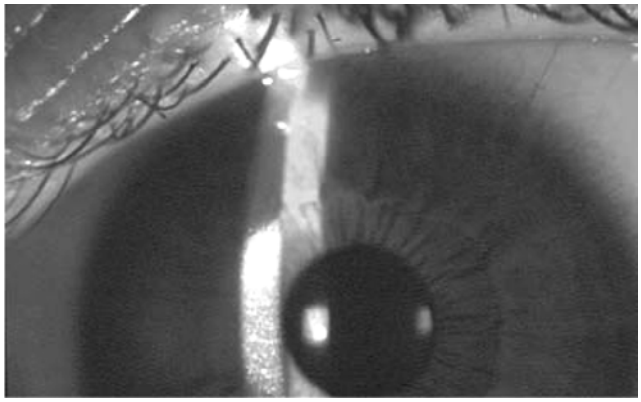


Figura 30-1. Utilizando la lámpara de hendidura se observa un infiltrado.

En los pocos casos descritos en niños, las lesiones corneales de la QI parecerían ser más difusas que aquéllas encontradas en adultos.[8]

Compromiso audiovestibular

Es semejante a la enfermedad de Ménière; se caracteriza por su inicio súbito con vértigo, náusea, vómito, tinnitus y pérdida auditiva generalmente bilateral. En algunos pacientes el compromiso audiovestibular, unilateral en un principio, evolucionó posteriormente a daño bilateral. La audiometría demuestra una sordera neurosensorial.[4] Además de estas alteraciones se puede observar vértigo y nistagmus.[2]

Compromiso cardiovascular

La aortitis con insuficiencia aórtica es la manifestación cardiovascular más conocida, aunque reportada sólo en 10% de los pacientes. Se presenta, por lo general, en los primeros años de la enfermedad.[3,11]

Las manifestaciones clínicas de la aortitis dependen de la magnitud del defecto anatómico y varían de un simple soplo asintomático a falla cardiaca con insuficiencia aórtica severa. Se han descrito algunos casos de arteritis coronaria, infarto del miocardio, pericarditis, hipertrofia ventricular izquierda y arritmias.[12]

El compromiso de grandes vasos es indistinguible de la arteritis de Takayasu.[2] La vasculitis de medianos vasos se puede manifestar como sangrado gastrointestinal, proteinuria, hematuria microscópica, isquemia de miembros inferiores y arteritis de las coronarias.

Otras manifestaciones clínicas

Los síntomas constitucionales son frecuentes, e incluyen fiebre, fatiga y pérdida de peso.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Afectación articular. Corresponde principalmente a poliartralgias, aunque se han reportado casos de artritis. En algunos pacientes el dolor muscular intenso se ha asociado a vasculitis o miositis.[4]

Las manifestaciones neurológicas se han observado en 13% de los casos. El compromiso del sistema nervioso central es más común que el del sistema nervioso periférico, e incluye hemiparesia o hemiplejía como resultado de un accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, síndrome cerebeloso, mielopatía, convulsiones, meningitis o encefalitis. A nivel de sistema nervioso periférico se han reportado parestesias de las extremidades, neuralgia del trigémino, déficit motor de los nervios craneales, del frénico y de diversos troncos nerviosos, resultando en una mononeuritis múltiple. La punción lumbar puede demostrar meningitis con aumento en las proteínas y pleocitosis, aun en ausencia de manifestaciones clínicas.[4,9]

A nivel del tracto gastrointestinal las manifestaciones principalmente descritas son diarrea, melenas y dolor abdominal relacionado con arteritis mesentérica. También ha sido reportada la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia.[9] En la piel se puede observar púrpura, nódulos, ulceraciones en miembros inferiores, pioderma gangrenoso y rash urticariforme.[10]

En una detallada revisión de la literatura, Grasland y col.[4] compararon la distribución de las características clínicas del síndrome de Cogan típico con aquéllas de la forma atípica, demostrando que los pacientes con presentación atípica presentan más frecuentemente manifestaciones neurológicas, musculosqueléticas y linfadenopatías que los que tienen presentación típica (cuadro 30-2).

Cuadro 30-2. Comparación de las manifestaciones sistémicas del síndrome de Cogan típico y atípico

Manifestación sistémica	Cogan típico (n=130) (%)	Cogan atípico (n=92) (%)
Fiebre	24 (18)	24 (26)
Artritis/artralgias	21 (16)	29 (32)*
Rash cutáneo	8 (6)	10 (11)
Linfadenopatía o esplenomegalia	4 (3)	12 (13)*
Aortitis con insuficiencia aórtica	14 (11)	8 (10)
Vasculitis	17 (13)	20 (22)
LCR anormal	5 (4)	14 (15)*
Compromiso SNC y SNP	9 (7)	20 (22)*

* $p < 0.05$; LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico. Adaptado con permiso de referencia 4.

LABORATORIO

Los pacientes con síndrome de Cogan presentan frecuentemente alteraciones de laboratorio, aunque ninguna de ellas es específica de dicho síndrome. La leucocitosis con neutrofilia es común, así como un síndrome inflamatorio caracterizado por una velocidad de sedimentación acelerada y trombocitosis.[2] Bajos títulos de factor reumatoideo y de anticuerpos antinucleares se han reportado, respectivamente, en 14 y 17% de los pacientes.[2] Otros tipos de anticuerpos han sido usualmente negativos. Niveles disminuidos de complemento se encontraron en cinco pacientes y crioglobulinemia en cuatro de los 222 revisados por Grasland y col.[4]

Imagenología

Los rayos X del hueso mastoides son normales. Sin embargo, mediante resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía axial computarizada (TAC) se puede observar un adelgazamiento u obliteración de partes del laberinto vestibular que se ha relacionado con el riesgo de pérdida permanente de la audición.[4] Además, una RMN siempre está indicada con el fin de excluir neurinomas acústicos u otras lesiones del sistema nervioso central (SNC).

La ecocardiografía puede demostrar compromiso valvular con engrosamiento de las cúspides valvulares, insuficiencia aórtica, movimiento paradójico de la aorta ascendente durante la sístole o dilatación del ventrículo izquierdo.

Angiográficamente se puede observar estenosis, oclusión y dilatación aneurismática en las principales ramas de la aorta, así como estenosis de los *ostium* coronarios y arteritis de las coronarias.[2]

Cuando existe compromiso del sistema nervioso central, la TAC cerebral evidencia áreas de isquemia localizada.

La RMN puede también mostrar múltiples lesiones en la sustancia blanca compatibles con vasculitis cerebral.[4]

Escasas biopsias de piel realizadas han permitido observar la presencia de hallazgos inespecíficos o vasculitis leucocitoclástica.[10]

DIAGNÓSTICO

El síndrome de Cogan debe ser sospechado cuando en un paciente se observan en conjunto una QI y un síndrome vestibular con pérdida auditiva.

Además de centrar la atención en el compromiso ocular y audiovestibular, se deben buscar signos y síntomas de compromiso sistémico, especialmente vasculitis. Así, el interrogatorio y examen físico deben dirigirse hacia la búsqueda de fiebre, pérdida de peso, anormalidades cutáneas, síntomas neurológicos como hiperestesia, dolor como síntoma de angina abdominal, claudicación secundaria a enfermedad arterial periférica, linfadenopatías, soplos y diferencias en la intensidad o ausencia de los pulsos periféricos.

El examen de la córnea con lámpara de hendidura es esencial para realizar el diagnóstico de QI (figura 30-1). Además de la córnea, este examen permite evaluar el segmento anterior del ojo, en donde se pueden observar los hallazgos anteriormente descritos.

La audiometría revela un compromiso auditivo neurosensorial que afecta todas las frecuencias. Más de 95% de los pacientes tienen alteraciones en la audiometría.

Debe prestarse especial atención al diagnóstico de síndrome de Cogan atípico, ya que comparte manifestaciones con otras enfermedades sistémicas. Además, se puede presentar asociado con otras entidades, tales como sarcoidosis, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, enfermedad de Crohn y granulomatosis de Wegener.[4,9]

Varias enfermedades pueden producir inflamación ocular y disfunción audiovestibular similar a la descrita en síndrome de Cogan. El diagnóstico diferencial de este síndrome es amplio y depende de la presentación clínica y de algunas pruebas de laboratorio (cuadro 30-3).

TRATAMIENTO

Dado lo raro de la enfermedad, el tratamiento no está bien establecido, y se basa en la observación de la respuesta de los medicamentos administrados a los pacien-

Cuadro 30-3. Diagnóstico diferencial del síndrome de Cogan

Enfermedad	Manifestaciones visuales	Manifestaciones auditivas	Otras características
Infección por *Chlamydia*	Conjuntivitis, QI	Otitis media, SC	Síntomas respiratorios
Enfermedad de Lyme	Conjuntivitis, epiescleritis, uveítis, QI, neuritis del nervio óptico, coroiditis	SNS	Meningitis, carditis, artritis
Sífilis congénita	QI	SNS	Otros hallazgos de sífilis, FTA-ABS (+)
Sarcoidosis	Uveítis anterior, conjuntivitis, QI, retinitis	SNS	Adenopatías hiliares, eritema nodoso, compromiso pulmonar, compromiso del SNC
Vogt-Koyanagi-Harada	Panuveítis, iridociclitis	Vértigo, SNS	Meningitis aséptica, vitíligo, alopecia, poliosis
Síndrome de Sjögren	QCS	SNS	Xerostomía, parotidomegalia, ANA (+), ENA (+)
Artritis reumatoide	Epiescleritis, escleritis	SNS (raro)	Artritis, FR (+), anti-CCP (+)
LES	Retinitis, atrofia óptica	SNS moderada	GMN, pleuritis, compromiso cutáneo del SNC y SNP, citopenias, ANA (+), anti-DNA (+), ENA (+)
SAF	Neuropatía óptica isquémica	SNS	TVP, TEP, trombosis arterial, abortos a repetición, ACL (+), aCL (+)
PAN	Vasculitis de la retina	SNS	Falla renal, HTA, úlceras cutáneas, neuropatía, VHB (+)
Granulomatosis de Wegener	Conjuntivitis, uveítis, epiescleritis, escleritis, retinitis	Otitis media, SC, SNS	Sinusitis, compromiso pulmonar, GMN, ANCA (+)

aCL: anticuerpos anticardiolipinas; ACL: anticoagulante lúpico; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos; FR: factor reumatoideo; anti-ENA: anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles; GMN: glomerulonefritis; VHB: virus de la hepatitis B; HTA: hipertensión arterial; LES: lupus eritematoso sistémico; PAN: poliarteritis nodosa; QCS: queratoconjuntivitis *sicca*; QI: queratitis intersticial; SAF: síndrome antifosfolípido; SC: sordera conductiva; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico; SNS: sordera neurosensorial; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; VSG: velocidad de sedimentación globular. Adaptado de referencias 2-4.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tes, con respuesta muy diferente en cada caso. El manejo de los pacientes con síndrome de Cogan es interdisciplinario.

La QI y la iridociclitis son tratadas con corticosteroides tópicos y agentes midriáticos para control de la inflamación y prevención de sinequias. La respuesta debe observarse entre tres y siete días después del inicio del tratamiento.[2] Los corticosteroides sistémicos no están indicados generalmente en el tratamiento de la QI y la iridociclitis, y sólo se han utilizado en casos específicos de falla al tratamiento tópico.

Otras lesiones, como conjuntivitis, escleritis y episcleritis, también pueden ser tratadas con esteroides locales, aunque la escleritis y la episcleritis pueden manejarse con antiinflamatorios no esteroideos, locales o sistémicos.[2,14]

El uso de corticosteroides sistémicos a altas dosis (prednisolona, 1 a 2 mg/kg/día) está indicado tempranamente en el curso del compromiso audiovestibular. Si una adecuada mejoría ocurre 10 a 14 días después del inicio de su uso, se continuará con altas dosis por al menos dos a cuatro semanas, con una disminución gradual posterior, vigilando el mantenimiento de la agudeza auditiva recuperada. Algunos pacientes con episodios recurrentes de pérdida de la audición requerirán terapia crónica con corticosteroides a bajas dosis para mantener su función auditiva. Si después de 14 días de tratamiento no se observa mejoría, se podrá agregar tratamiento inmunosupresor con metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporinas.[5,13,15]

La pérdida permanente de la audición puede ser tratada con un implante coclear.[2-4]

En general, la vasculitis del síndrome de Cogan se ha tratado con altas dosis de corticosteroides y en algunos casos con inmunosupresores, con respuestas similares a las observadas en otras vasculitis.[2-4] En algunos casos, el compromiso valvular es tan severo que su reemplazo está indicado, en particular de la válvula aórtica.[4]

PRONÓSTICO

El curso del síndrome de Cogan es variable. Comúnmente, después de la primera recaída, la enfermedad se vuelve crónica y lentamente progresiva. En otros casos se observan recaídas oculares o audiovestibulares, con intervalos de mejoría.[4]

La evolución del compromiso audiovestibular es incierta. Generalmente el compromiso vestibular se resuelve favorablemente, mientras que si se desarrolla alteración de la función auditiva, ésta permanece a pesar del tratamiento. Así, se describe una pérdida completa de la audición a nivel bilateral entre 25 y 50% de los pacientes.[2] Además, con cada nueva recaída, y a pesar de un manejo agresivo, en la mayoría de los casos se observa una disminución progresiva de la agudeza auditiva. El implante coclear mejora la función auditiva y la calidad de vida de los pacientes que presentan una pérdida definitiva de esta función.

El compromiso oftálmico generalmente es benigno. Se han reportado pocos casos de opacidad corneal y pérdida de la visión.[2] Las cataratas se pueden desarrollar secundarias a la inflamación crónica o al uso de corticosteroides.

La evolución del compromiso vascular es similar a la observada en otras vasculitis sistémicas.

Como causas de muerte relacionadas con el síndrome se han reportado la falla cardiaca, el infarto del miocardio, el accidente cerebrovascular, la hemorragia subaracnoidea, la ruptura de la arteria renal y sepsis, favorecida por el tratamiento inmunosupresor.[9]

Se han tratado de establecer factores asociados a mal pronóstico, entre los que sobresalen la pérdida de peso, manifestaciones cardiovasculares y abdominales, aumento en la velocidad de sedimentación globular, anemia, leucocitosis y trombocitosis.[4]

REFERENCIAS

1. **Cogan DG:** Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol* 1945;33: 144-149.
2. **St. Clair EW, McCallum R:** Cogan's syndrome. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.): *Rheumatology.* 3ª ed. Mosby, 2003:1769-1778.
3. **Gaubitz M, Lübben B, Seidel M:** Cogan's syndrome: organ-specific autoinmune disease or systemic vasculitis? A report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:463-469.
4. **Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, Blétry O, Papo T *et al.*:** Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology* 2004;42:1-9.
5. **Haynes BF, Pikus A, Kaiser-Kupfer M, Fauci AS:** Successful treatment of sudden hearing loss in Cogan's syndrome with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 1981;24:501-503.
6. **Lunardi C, Bason C, Leandri M:** Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet* 2002;360:915-921.
7. **Benvenga S, Trimarchi F, Facchiano A:** Cogan's syndrome as an autoimmune disease. *Lancet* 2003;361:530-531.
8. **Orsoni J, Zavota L, Vicenti V, Pellistri I, Rama P:** Cogan's

syndrome in children: early diagnosis and treatment is critical to prognosis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:757-758.
9. **Vinceneux P, Pouchot J:** Le syndrome de Cogan. En: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC: *Les maladies systémiques.* Vol. 1. París, Flammarion, 1991:1273.
10. **Vollertsen RS, McDonald TJ, Younge BR, Banks PM, Stanson AW *et al.:*** Cogan's syndrome: 18 cases and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1986;61:344-361.
11. **Ferrari E, Taillan B, Garnier G, Dor V, Morand P *et al.:*** Manifestations cardiovasculaires du syndrome de Cogan. À propos d'un cas. *Arch Mal Coeur* 1992;85:913-916.
12. **Hammer M, Witte T, Mügge A *et al.:*** Complicated Cogan's syndrome with aortic insufficiency and coronary stenosis. *J Rheumatol* 1994;21:552-555.
13. **Riente L, Taglone E, Berrettini S:** Efficacy of methotrexate in Cogan's syndrome. *J Rheumatol* 1996;23:1830-1831.
14. **Sabate J, Llobet JM:** Síndrome de Cogan. Recuperación de la pérdida brusca de la audición tras tratamiento temprano con corticoides. *Med Clin* 1985;84:694-696.
15. **Allen NB, Cox CC *et al.:*** Use of immunosuppressive agents in the treatment of severe ocular and vascular manifestations of Cogan's syndrome. *Am J Med* 1990;88:296-301.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo 31

Patología vascular en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Mary Carmen Amigo

A la memoria del Dr. Donato Alarcón Segovia

¿Por qué escribir sobre el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) en un libro de vasculitis?

Por varias razones:

1. Para analizar con detalle el compromiso vascular que se ha denominado vasculopatía del SAF.
2. Para distinguir vasculopatía de vasculitis, fundamental en la decisión terapéutica.
3. Para evitar confusión y distinguir entre vasculitis *coincidente con* SAF y vasculitis *causada por* el síndrome.
4. Porque la vasculopatía del SAF puede simular vasculitis.

¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS?

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es un síndrome trombótico-hemocitopénico autoinmunitario con manifestaciones clínicas diversas. La trombosis recurrente, tanto venosa como arterial en cualquier territorio del organismo, así como la morbilidad obstétrica, son las manifestaciones centrales. Esta última se caracteriza por pérdidas de los embarazos, partos prematuros y complicaciones como la preeclampsia. Asimismo, la trombocitopenia, y con menor frecuencia la anemia hemolítica autoinmunitaria, forman parte de este síndrome tan complejo.[1]

VASCULOPATÍA DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

El SAF también se caracteriza por una *vasculopatía*, término comparable a microangiopatía trombótica, pero desafortunadamente intercambiado con *vasculitis*, en donde hay células inflamatorias en la pared vascular, o bien *perivasculitis*, donde la pared está intacta y el infiltrado inflamatorio se encuentra alrededor de los vasos sanguíneos. Se ha demostrado que los anticuerpos antifosfolípido (aFL) activan células endoteliales *in vitro* e *in vivo*,[2,3] pudiendo crear el estado protrombótico que predisponga a los pacientes a trombosis recurrentes. En algunas situaciones este cuadro oclusivo puede simular vasculitis. Sin embargo, puede ocurrir una verdadera vasculitis en pacientes con SAF que generalmente es secundaria a otra enfermedad subyacente, en particular lupus eritematoso generalizado (LEG).

Poco tiempo después de que el SAF se estableciera como una entidad con personalidad propia, creció la controversia sobre la naturaleza de las lesiones vasculares determinantes de las diversas manifestaciones clínicas. De acuerdo a Lie,[4] la controversia existe por el empleo impreciso de la terminología, la confusión entre infiltrado inflamatorio perivascular y vasculitis verdadera, el concepto erróneo de que el depósito de complejos inmunitarios es evidencia de vasculitis y, de manera más importante, la falla para distinguir entre una vasculitis *coincidente con* SAF y otra *causalmente relacionada* con el síndrome.

Aunque la palabra vasculopatía simplemente quiere decir afección de vasos sanguíneos de cualquier tipo y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de manera inespecífica, ha sido usada incorrectamente como sinónimo de vasculitis, término que denota enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos. Asimismo, la trombosis organizada con recanalización y el leve infiltrado celular residual se han malinterpretado como vasculitis resuelta.

La llamada vasculopatía del SAF puede afectar cualquier lecho vascular, incluyendo pequeñas y grandes arterias, así como venas.[5] En 1988, Alegre y Winkelman[6] describieron los hallazgos histológicos en 28 biopsias de piel de pacientes que tenían anticoagulante lúpico. Un hallazgo consistente fue la presencia de trombosis de vasos pequeños y medianos acompañada de proliferación vascular y endarteritis obliterante, término utilizado para indicar que la luz del vaso se encontraba ocluida por proliferación de células endoteliales, miointimales, musculares y fibroblastos. Ocasionalmente había discreto infiltrado linfocítico perivascular. En 1989, Alarcón Segovia y col.[7] describieron por primera vez los hallazgos en las arterias de miembros inferiores en tres pacientes con SAF, uno de ellos asociado a LEG. La arteriografía mostró estrechamiento gradual de la luz arterial, sugiriendo anormalidades de la pared vascular más que trombosis. Los estudios histopatológicos confirmaron proliferación de la íntima, fibroelastosis, proliferación fibroblástica, fragmentación de la elástica interna, hiperplasia de la media y fibrosis de la adventicia. En algunas áreas se encontraron polimorfonucleares en la pared vascular. Años más tarde, Hughson y col.[8] describieron ampliamente el espectro de la patología vascular en pacientes con SAF incluyendo trombosis e hiperplasia de la íntima en arterias de leptomeninges, pulmón, riñón, miocardio y arterias de las extremidades inferiores.

MECANISMOS PATOGÉNICOS

El papel patogénico de los anticuerpos antifosfolípidos en la inducción de muchas de las manifestaciones del SAF se ha demostrado en modelos animales.[9-14]

Los mecanismos mediante los cuales los aFL conducen a trombosis son motivo de intensa investigación. En particular, la interferencia de los aFL con las reacciones de la hemostasia, así como los eventos mediados a través de las células endoteliales, los monocitos y las plaquetas, están en el centro de los estudios.

En relación a la vasculopatía, la patogénesis permanece oscura. Se ha mostrado que las células endoteliales (CE) producen IL-1 y la activación de CE por aFL puede estimular su producción con la consiguiente proliferación de fibroblastos.[7,15,16] Otra posibilidad es que este daño sea mediado por PDGF liberado por las plaquetas en el sitio de daño vascular o producido por las CE dañadas.[17] Si bien los aFL no se han asociado a proliferación de células miointimales, la IL-1 producida en condiciones trombóticas e inflamatorias estimula la producción de PDGF por el endotelio y músculo liso, y este PDGF promueve crecimiento de células de la íntima, fibroblastos y células musculares lisas.[18] Los miofibroblastos que forman la íntima engrosada pueden provenir de la media o de la adventicia. No es claro aún si la célula que da origen al miofibroblasto es una célula muscular lisa que sufre cambios fenotípicos, o bien un fibroblasto que ha adquirido nuevas capacidades funcionales. La respuesta al daño empieza con la migración de miofibroblastos a través de la lámina elástica media, un proceso dependiente de metaloproteasas. La movilidad y la proliferación de los miofibroblastos son moduladas por factores de crecimiento y citocinas dentro de la pared arterial que se sobreexpresan como respuesta al daño.[19] Uno de los factores de crecimiento implicados en la respuesta al daño vascular es el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Tratando de demostrar un posible papel patogénico del VEGF, se estudiaron 28 pacientes con LEG, 10 con SAF primario y 24 controles sanos, encontrando niveles séricos elevados de VEGF en pacientes con LEG y nefropatía, pero no así en los pacientes con SAF.[20] En contraste, en un estudio para investigar marcadores de disfunción endotelial se estudiaron pacientes con SAF primario y controles sanos.[21] No se encontraron diferencias en niveles de moléculas de adhesión (VCAM, ICAM), IL-6, endotelina-1, factor de von Willebrand o selectina P. Sin embargo, se encontraron niveles significativamente elevados de factor tisular soluble y de VEGF, lo que sugiere que pueden jugar un papel en la patogénesis del daño vascular.

La vasculopatía del SAF no presenta depósito de inmunoglobulinas (Ig) ni complemento, como ocurre en las vasculitis sistémicas. La unión del anticuerpo anti-β2GP-1 a la célula endotelial con su consiguiente activación podría ocurrir *in vivo,* pero ser de una magnitud que no induzca el depósito de Ig o la infiltración celular.[22] De acuerdo con esta hipótesis, se han demostrado niveles plasmáticos elevados de VCAM-1 en pacientes con SAF y trombosis recurrentes.[23]

Vale la pena comentar que hoy en día se considera muy simplificado el paradigma para explicar la inmunopatogénesis de las vasculopatías inflamatorias. Tradicionalmente, se ha centrado en la noción de que el

daño endotelial es el evento inicial, seguido de la formación de infiltrados celulares en y alrededor del vaso sanguíneo.[19] Sin embargo, los avances en biología molecular y celular, inmunología y genética han definido conceptos clave que permitirán entender mejor a los síndromes vasculíticos. En este sentido, la separación tradicional en vasculopatías no inflamatorias e inflamatorias podría ser incorrecta. Quizá una de las aportaciones conceptuales más importantes es que el daño vascular es el resultado tanto de las células inmunitarias que atacan al vaso como de la respuesta de la pared vascular al daño, es decir, el tejido vascular no es un observador inocente, sino un cómplice en el daño, con una respuesta que provee protección y regeneración, pero también respuestas maladaptativas.

El mejor ejemplo de este concepto es la reacción proliferativa de la íntima, que originalmente intenta reparar el daño tisular, pero que finalmente conduce a oclusión de la luz vascular e isquemia, como ocurre en diversas condiciones clínicas, tales como la hipertensión arterial pulmonar, la vasculopatía del trasplante y la vasculopatía del SAF.

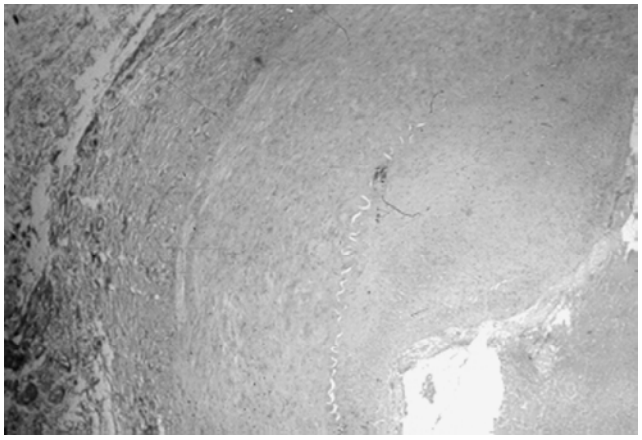


Figura 31-1. Esta imagen representa la vasculopatía del SAF. Corresponde a una arteria poplítea de una paciente que presentó gangrena de la extremidad inferior requiriendo amputación de la misma. Se puede observar trombosis, la pared arterial muy engrosada a expensas de la capa media y ausencia de inflamación.

VASCULOPATÍA DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS: HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

El hallazgo inicial es la trombosis oclusiva parcial o total formada por fibrina o una mezcla de fibrina y otros componentes plasmáticos y células. Ocasionalmente puede ocurrir leucotrombosis.

Algunos trombos son murales y claramente se pueden identificar capas. Las células endoteliales sufren cambios morfológicos intensos, incluyendo desprendimiento, edema, necrosis y proliferación. Puede haber adherencia de leucocitos. Debajo de la íntima puede aparecer un material mucinoide. El influjo de células dentro del trombo es inmediato y con él empieza el proceso reparativo. Esto conduce a organización del trombo con actividad fibroblástica y depósito de tejido conectivo, lo que conduce a obstrucción de la luz por proliferación de la íntima. A esto sigue la recanalización con canales vasculares *de novo.*

En algunos casos hay una sola luz vascular irregular excéntrica, mientras que en otros casos se forman múltiples canales que dan apariencia plexiforme. La elástica interna puede encontrarse rota, fragmentada o reduplicada. Se observan miofibroblastos activos que producen capas concéntricas de fibrosis, así como células miointimales. La media muscular de las arterias y arteriolas se encuentra muy engrosada debido a hiperplasia de células musculares lisas. La adventicia también puede estar engrosada, con neoformación de *vasa vasorum* y discreto infiltrado mononuclear. Además, se observa neoformación vascular, algunas veces de gran consideración, alrededor del área afectada, dando lugar a una lesión angiomatoide. El resultado final es una pared engrosada, mal desarrollada, con o sin trombosis reciente o antigua. Éste es el origen de la displasia vascular que se ha descrito en la vasculopatía del SAF[24] (figura 31-1).

Considerando estos hallazgos, es fácil comprender que la consecuencia fisiológica de dicha lesión vascular es la disminución del flujo sanguíneo. Si esto ocurre en forma súbita sobreviene una necrosis tisular. La oclusión de una arteria terminal conduce a un infarto blanco, mientras que la oclusión arterial en un órgano que posea doble circulación o gran cantidad de anastomosis produce un infarto hemorrágico. Cuando el estrechamiento vascular es gradual o hay flujo sanguíneo lento, aparece atrofia parenquimatosa, con las consecuencias fisiológicas predecibles.

La obstrucción venosa conduce a alteraciones similares; sin embargo, los fenómenos fisiológicos son diferentes, incluyendo estasis sanguínea y hemorragia intersticial, así como necrosis hemorrágica.

A continuación se revisará la patología vascular característica del SAF en los lechos vasculares que se ven comprometidos con mayor frecuencia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 31-2. *Livedo reticularis* en una paciente con SAF.

PATOLOGÍA VASCULAR CUTÁNEA

Una gran variedad de manifestaciones dermatológicas se han descrito en pacientes con SAF, siendo las más comunes la *livedo reticularis* (figura 31-2) y las úlceras (figura 31-3).[25] Sin embargo, también destacan la gangrena digital, la necrosis cutánea, la anetoderma y lesiones de seudovasculitis. Es importante recordar que las lesiones de vasculitis y de seudovasculitis trombótica tienen hallazgos clínicos similares, por lo que el estudio histopatológico de la biopsia de piel es necesario para el diagnóstico diferencial. Estas lesiones pueden manifestarse como púrpura, eritema palmar o plantar, nódulos o pústulas. Las biopsias de lesiones recientes muestran en la mayoría de los casos trombosis no inflamatoria de arterias de pequeño y mediano calibre, así como de venas de la dermis y tejido subcutáneo. En especímenes de lesiones antiguas la trombosis puede ser muy poco prominente y mostrar, en cambio, proliferación vascular, endarteritis obliterante, hemorragia, necrosis epidérmica y depósitos de hemosiderina. Puede observarse un infiltrado linfocítico o linfoplasmocitario, pero sin evidencia de vasculitis o de infiltrado de la pared vascular. De manera excepcional se ha descrito necrosis de la pared vascular e infiltrado con leucocitoclasia. Es de notar que el estudio histopatológico del borde de una úlcera en un paciente con SAF mostró la peculiar vasculopatía proliferativa de vasos pequeños de la dermis superficial y profunda, lo que llevó a los autores a sugerir que los mecanismos patogénicos responsables de la úlcera podrían ser los mismos que los de la vasculopatía arterial del SAF.[26]

Figura 31-3. Úlcera crónica en cara lateral externa de pierna de una paciente con SAF.

McCarty, en su detallada comunicación sobre la patología vascular del SAF, que incluyó 17 pacientes de su práctica clínica y la revisión de la literatura, encontró dentro de la patología cutánea en primer término a la microangiopatía trombótica (MAT).[27] Las manifestaciones clínicas más frecuentes son *livedo reticularis* y úlceras crónicas en piernas.

Sin embargo, también se observan infartos digitales, necrosis cutánea y lesiones seudovasculíticas tales como nódulos, pápulas y pústulas. Battagliotti[28] consideró a la trombosis no inflamatoria de pequeñas arterias o venas de la dermis e hipodermis como el hallazgo principal. Asimismo, enfatizó la presencia de endarteritis obliterante, caracterizada por estrechamiento de la luz arterial secundaria a proliferación endotelial y fibrohialinización de la pared vascular. Esta vasculopatía corresponde a la MAT.

Es importante enfatizar la ausencia de vasculitis en la gran mayoría de casos de pacientes con SAF primario y la asociación con vasculitis cuando coexiste otro padecimiento, en particular LEG.[29,30]

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

El corazón es un órgano que se ve comprometido con gran frecuencia en pacientes con SAF. Desde las descripciones originales del SAF se consideró a la trombosis coronaria temprana, a la hipertensión arterial pulmonar y a la posible enfermedad endocárdica como parte del mismo.

Estudios de autopsia han demostrado en pacientes con SAF y colapso circulatorio súbito la presencia de trombos en la microcirculación cardiaca.[31] Asimismo, se ha documentado infarto del miocardio con coronarias normales pero con microangiopatía trombótica, enfatizando la vasculopatía no inflamatoria con trombosis blanda y ausencia de infiltrado inflamatorio en la pared vascular.[27,32]

PATOLOGÍA VASCULAR PULMONAR

La afección pulmonar en SAF generalmente se asocia a enfermedad tromboembólica. Sin embargo, puede ocurrir trombosis microvascular *in situ* en ausencia de afección de vasos de mayor calibre. Asimismo, se ha descrito el síndrome de insuficiencia respiratoria pulmonar aguda (SIRPA), en ocasiones aunado a vasculopatía pulmonar no inflamatoria.[33,34] La TEP de repetición puede conducir a hipertensión arterial pulmonar. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) puede ser secundaria a oclusión trombótica de pequeñas arterias pulmonares, mientras que en otros pacientes la obstrucción ocurre a nivel de las grandes arterias elásticas pulmonares.

En pacientes con HPTC la patología pulmonar puede mostrar, además de trombosis reciente y antigua, lesiones angiomatoides y plexogénicas secundarias a la misma hipertensión pulmonar.[35]

También Gertner y Lie describieron hemorragia pulmonar secundaria a capilaritis pulmonar.[36] El diagnóstico de capilaritis pulmonar es difícil, ya que los capilares pulmonares son el componente principal del septo alveolar, están formados por una sola línea de células endoteliales y se encuentran sostenidos únicamente por fibras de colágena y elastina. Por lo tanto, cuando un capilar se necrosa no queda ningún remanente que permita identificar la localización previa del capilar.

Además, los eritrocitos extravasados y la fibrina provenientes del capilar dañado no permanecen estacionados *in situ* para servir como marcadores del sitio de daño vascular.

La etiología de la capilaritis no es clara. Se considera que la vasculopatía del SAF en general es no inflamatoria, si bien puede simular vasculitis desde el punto de vista clínico.

Sin embargo, la capilaritis pulmonar sugiere que un daño vascular mediado inmunitariamente puede ocurrir en SAF primario.

PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL

Los hallazgos cerebrovasculares observados en autopsias de pacientes con SAF primario han mostrado arterias leptomeníngeas con trombos de fibrina y obstrucción secundaria a proliferación de la íntima o células miointimales. Los segmentos obstruidos frecuentemente presentan trombos de fibrina en varios estadios de recanalización, y los infartos cerebrales se localizan en la materia gris subyacente. No se han demostrado vasculitis ni depósitos inmunitarios vasculares. Hughson y col. han considerado que los cambios son derivados de una MAT crónica, lo que apoya la hipótesis de episodios recurrentes de trombosis intravascular.[37] Por otra parte, Westerman y col.,[38] basados en los hallazgos patológicos en la biopsia cerebral de un paciente con demencia multiinfarto asociada a SAF, sugieren que el daño endotelial es el evento inicial. La histopatología mostró obliteración fibrosa de la íntima, trombosis arterial e hiperplasia endotelial con preservación de la lámina elástica.

Existen modelos animales de isquemia cerebral en SAF[39-42] que han mostrado trombosis cerebral, vasculopatía oclusiva e infiltrado linfocítico perivascular en el plexo coroides de ratón MRL/lpr, así como en tejido cerebral de conejos con SAF. En relación a la demencia, los modelos animales sugieren que los cambios cognitivos pueden estar directamente relacionados a los aFL. Ratones Balb/C inmunizados con B2-GP1 desarrollan alteraciones de la memoria meses después de la inmunización.[43] Además, la inyección intratecal de aFL a los ratones les causa disfunción cognitiva a corto y a largo plazo.[44] La unión directa del aFL al tejido cerebral podría ser un mecanismo patogénico alternativo responsable del déficit cognitivo asociado al SAF.

Estos hallazgos tienen implicaciones terapéuticas, ya que un patrón de hallazgos clínicos y cognitivos sugestivos de vasculopatía o anormalidades focales en pacientes con aFL, con o sin LEG asociado, requeriría anticoagulación o antiplaquetarios en lugar de tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor.[45]

PATOLOGÍA VASCULAR RENAL

A pesar de que el riñón es un órgano blanco en el SAF, no ha sido sino hasta fecha reciente en que se ha reconocido su importancia. Los vasos de gran calibre, tanto arteriales como venosos, así como las arterias intraparen-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

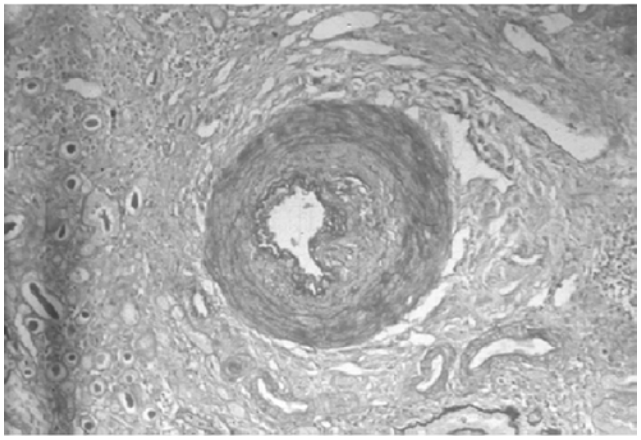


Figura 31-4. Arteria renal de mediano calibre en un caso de SAF. Se aprecia el endotelio prominente parcialmente destruido, rodeado por capas superpuestas de fibrosis y proliferación de células mioendoteliales; más afuera, la elástica interna que limita la media muscular, hiperplásica.

quimatosas y la microvasculatura, se pueden comprometer, dando lugar a diversas manifestaciones clínicas. La trombosis/oclusión/estenosis de las arterias renales conduce a hipertensión renovascular grave y a infartos renales. Las venas renales principales o menores pueden sufrir trombosis, no solamente en SAF asociado a LEG, sino en SAF primario. La presencia de microangiopatía trombótica relacionada con la presencia de aFL fue descrita inicialmente en LEG y en falla renal asociada a embarazo.[46-49] Posteriormente se comunicaron casos aislados[50,51] y la primera serie de SAF primario con MAT.[52] Otros autores confirmaron este hallazgo, enfatizando la presencia de atrofia cortical focal en estos pacientes.[53] Las consecuencias clínicas de la MAT son la hipertensión arterial (HTA), proteinuria variable e insuficiencia renal. En la MAT la presencia de una vasculopatía no inflamatoria con o sin trombosis es un hallazgo frecuente en arterias de mayor calibre (figura 31-4).

Se han comunicado casos aislados de glomerulonefritis y de vasculitis asociadas a aFL en ausencia de LEG; sin embargo, estas asociaciones son difíciles de explicar en base al conocimiento actual sobre el SAF.

TRASPLANTE RENAL

Los pacientes con SAF e insuficiencia renal terminal representan un gran problema para su tratamiento. Por una parte, es frecuente la trombosis de los accesos vasculares para hemodiálisis, o bien el mal funcionamiento de la diálisis peritoneal debido a oclusión de los catéteres con fibrina.[54,55] Pero más grave aún es el alto riesgo de trombosis del injerto renal en los primeros días postrasplante, que se ha observado en forma consistente.[56-60]

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS CATASTRÓFICO

No se puede dejar de mencionar al SAF catastrófico en un capítulo sobre la vasculopatía del SAF. Ésta es una variante del SAF caracterizada por oclusiones vasculares múltiples en por lo menos tres órganos o sistemas en una semana o menos y en presencia de anticuerpos antifosfolípidos o antiβ2GP-1. Este síndrome, por fortuna poco frecuente, es ejemplo de una microvasculopatía trombótica no inflamatoria generalizada que conduce a falla orgánica múltiple y muerte en 50% de los casos.

TRATAMIENTO

Hoy en día, el tratamiento del SAF es la anticoagulación a largo plazo alcanzando un INR entre 2 y 3. En ciertas ocasiones puede asociarse ácido acetilsalicílico a dosis de 81 a 100 mg diarios. No existen recomendaciones específicas para el tratamiento de la vasculopatía. Sin embargo, ciertos medicamentos con efecto benéfico sobre el endotelio, tales como las estatinas, podrían tener un lugar en la terapéutica del SAF. Una vez se entienda la fisiopatogenia del SAF se podrán implementar tratamientos más específicos.

CONCLUSIONES

Podemos concluir diciendo que el SAF primario se caracteriza por presentar, aunado a la trombosis recurrente, una vasculopatía no inflamatoria cuya fisiopatogenia aún no se conoce.

En términos generales, se observa vasculitis solamente cuando existe otra enfermedad inmunitaria subyacente, en particular LEG. La distinción entre lesión vascular inflamatoria y vasculopatía trombótica es importante no sólo para entender la patogénesis de la enfermedad oclusiva vascular, sino para la elección apropiada del tratamiento.

REFERENCIAS

1. **Cuadrado MJ, López-Pedrera C:** Antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Med* 2003;3:129-139.
2. **Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, Barker JH, Anderson GL *et al.:*** Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells *in vitro* and *in vivo*. *Circulation* 1999;99:1997-2002.
3. **Meroni PL, Raschi E, Camera M *et al.:*** Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 2000;15: 237-240.
4. **Lie JT:** Vasculitis in the antiphospholipid syndrome: culprit or consort? *J Rheumatol* 1994;21:397-399.
5. **Amigo MC, García Torres R:** Morphology of vascular, renal, and heart lesions in the antiphospholipid syndrome: relationship to pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:262-270.
6. **Alegre VA, Winkelmann RK:** Histopathologic and immunofluorescence study of skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:117-124.
7. **Alarcón Segovia D, Cardiel MH, Reyes E:** Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol* 1989;16:762-767.
8. **Hughson MD, McCarty GA, Brumback RA:** Spectrum of vascular pathology affecting patients with the antiphospholipid syndrome. *Human Pathol* 1995;26:716-724.
9. **Smith HR, Hansen CL, Rose R, Canoso RT:** Autoimmune MRL-lpr/lpr mice are an animal model for the secondary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1990;17:911-915.
10. **Blank M, Cohen J, Toder V, Shoenfeld Y:** Induction of antiphospholipid syndrome in naive mice lupus monoclonal and human polyclonal anticardiolipin antibodies. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1991;88:3069-3073.
11. **Bakimer R, Fishman P, Blank M, Sredne B, Djaidetti M *et al.:*** Induction of primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody. *J Clin Invest* 1992;89:1558-1563.
12. **Gharavi AE:** Anti-phospholipid syndrome in murine lupus. En: Harris EN, Exner T, Asherson RA, Hughes GRV (eds.): *Phospholipid binding antibodies.* Boca Ratón, CRC Press, 1991:403-416.
13. **Pierangeli SS, Barker JH, Stikovac D *et al.:*** Effect of human IgG antiphospholipid antibodies on an *in vivo* thrombosis model in mice. *Thromb Haemost* 1994;71:670-674.
14. **Pierangeli SS, Liu XW, Anderson G, Barker JH, Harris EN *et al.:*** Thrombogenic properties of murine anti-cardiolipin antibodies induced by B2 glycoprotein 1 and human immunoglobulin G antiphospholipid antibodies. *Circulation* 1996;94:1746-1751.
15. **Miossec P, Cavender D, Ziff M:** Production of IL-1 by human endothelial cells. *J Immunol* 1986;136:2486-2492.
16. **Schmidt JA, Mizel SB, Cohen D, Green I:** Interleukin-1, a potential regulator of fibroblast proliferation. *J Immunol* 1982;128:2177-2182.
17. **Ross R, Raines WE, Bowen-Pope DF:** The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1986;46:155-169.
18. **Raines EW, Dower SK, Ross R:** Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblasts and smooth muscle cells is due to PDGF-AA. *Science* 1984;243:1291-1296.
19. **Weyand CM:** Vasculitis: a dialogue between the artery and the immune system. En: Hoffman GS, Weyand CM (eds.): *Inflammatory diseases of blood vessels.* USA, Marcel Dekker, 2002:1-12.
20. **Navarro C, Candia Zúñiga L, Silveira LH *et al.:*** Vascular endothelial growth factor plasma levels in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2002;11:21-24.
21. **Williams FM, Parmar K, Hughes GR, Hunt BJ:** Systemic endothelial cell markers in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2000;84:742-746.
22. **Del Papa N, Guidali L, Sala A *et al.:*** Endothelial cell as target for antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 1997; 40:551-561.
23. **Kaplanki G, Cacoub P, Farnarier C *et al.:*** Increased soluble vascular adhesion molecule concentrations in patients with primary antiphospholipid syndrome or systemic lupus erythematosus: correlations with the severity of thrombosis. *Arthritis Rheum* 2000;43:55-64.
24. **Amigo MC, García Torres R:** Morphology of vascular, renal, and heart lesions in the antiphospholipid syndrome: relationship to pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:262-270.
25. **Frances C, Piette JC:** Cutaneous manifestations of Hughes syndrome occurring in the context of lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:139-144.
26. **Reyes E, Alarcón Segovia D:** Leg ulcers in the primary antiphospholipid syndrome. Report of a case with a peculiar proliferative small vessel vasculopathy. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:63-66.
27. **McCarty GA:** Vascular pathology of the antiphospholipid antibody syndrome. En: Khamashta MA (ed.): *Hughes syndrome. The antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2000:263-280.
28. **Battagliotti CA:** Skin manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome. En: Khamashta MA (ed.): *Hughes syndrome. The antiphospholipid syndrome.* London, Springer-Verlag, 2000:59-69.
29. **Jou IM, Liu MF, Chao SC:** Widespread cutaneous necrosis associated with antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 1996;15:394-398.
30. **Francs C, Papo T, Wechler B, Laporte JL, Biousse V *et al.:*** Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine* 1999; 78:209-219.
31. **Murphy JJ, Leach IA:** Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome. *Br Heart J* 1989;62: 61-64.
32. **Kattwinkel N, Villanueva AG, Labib SB *et al.:*** Myocardial infarction caused by cardiac microvasculopathy in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:974-976.
33. **Kerr JE, Poe R, Kramer Z:** Antiphospholipid antibody syndrome presenting as a refractory noninflammatory pulmonary vasculopathy. *Chest* 1997;112:1707-1710.
34. **Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA:** The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 195-198.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

35. **Sandoval J, Amigo MC, Barragán R *et al.:*** Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Treatment with thromboendarterectomy. *J Rheumatol* 1996;23:772-775.
36. **Gertner E, Lie JT:** Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1224-1228.
37. **Hughson MD, McCarty GA, Sholer CM, Brumback RA:** Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with the antiphospholipid syndrome. *Modern Pathol* 1993;6:644-653.
38. **Westerman EM, Miles JM, Backonja M, Sundstrom WR:** Neuropathologic findings in multi-infarct dementia associated with anticardiolipin antibody. Evidence for endothelial injury as the primary event. *Arthritis Rheum* 1992;35:1038-1041.
39. **Smith HR, Hansen CL, Rose R, Canoso RT:** Autoimmune MRL-1 pr/lpr mice are an animal model for the secondary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1990;17:911-915.
40. **Nowacki PE, Ronin Walknowska E, Ossowicka Stepinska J:** Central nervous system involvement in pregnant rabbits with experimental model of antiphospholipid syndrome. *Folia Neuropathol* 1998;24:181-183.
41. **Nowacki PE, Ronin Walknowska E, Ossowicka Stepinska J:** Neuropathological changes within the brain of rabbits with experimental model of antiphospholipid syndrome in different time after immunization. *Folia Neuropathol* 1999; 37:269-272.
42. **Hess DC, Taormina M, Thompson J *et al.:*** Cognitive and neurologic deficits in the MRL/lpr mouse: a clinicopathologic study. *J Rheumatol* 1993;20:610-617.
43. **Shrot S, Katzav A, Korczyn AD *et al.:*** Cognitive and behavioral deficits occur only after prolonged exposure of mice to antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2002;11:736-743.
44. **Shoenfeld Y, Nahum A, Koreczyn AD *et al.:*** Neuronal-binding antibodies from patients with antiphospholipid syndrome induce cognitive deficits following intrathecal passive transfer. *Lupus* 2003;12:436-442.
45. **Denburg SD, Denburg JA:** Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:883-890.
46. **Bhathena DB, Sobel BJ, Migdal SD:** Non-inflammatory renal microangiopathy of systemic lupus erythematosus (lupus vasculitis). *Am J Nephrol* 1981;1:144-159.
47. **Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR:** Lupus nephritis: clinical course as related to morphological forms and their transitions. *Am J Med* 1977;62:12-30.
48. **Kleinknecht D, Bobrie G, Meyer O, Noel LH, Callard P *et al.:*** Recurrent thrombosis and renal vascular disease in patients with a lupus anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:854-858.
49. **Kincaid Smith P, Fairley KF, Kloss M:** Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Quart J Med* 1988;69:795-815.
50. **Becquemont I, Thervet E, Rondeau E, Lacave R, Mougenot B *et al.:*** Systemic and renal fibrinolytic activity in a patient with anticardiolipin syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *Am J Nephrol* 1990;10:254-258.
51. **D'Agati V, Kunis C, Williams G, Appel GB:** Anti-cardiolipin antibody and renal disease: a report of three cases. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:777-784.
52. **Amigo MC, García Torres R, Robles M, Bochiccio T, Reyes PA:** Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:1181-1185.
53. **Nochy D, Daugas E, Droz D *et al.:*** The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:507-518.
54. **Nied Prieto L, Suki NW:** Frequent hemodialysis graft thrombosis: association with antiphospholipid antibodies. *Am J Kidney Dis* 1994;23:587-590.
55. **Brunet P, Aillaud MF, SanMarco M *et al.:*** Antiphospholipids in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. *Kidney Int* 1995;48:794-800.
56. **Mondragón Ramírez G, Bochicchio T, García Torres R *et al.:*** Recurrent renal thrombotic angiopathy after kidney transplantation in two patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Clin Transplant* 1994;8:93-96.
57. **Knight RJ, Schanzer H, Rand JH, Burrows L:** Renal allograft thrombosis associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Transplantation* 1995;60:614-615.
58. **Stone J, Amend W, Criswell L:** Outcome of renal transplantation in SLE: 97 cyclosporine-era patients and matched controls. *Arthritis Rheum* 1997;27:17-26.
59. **Vaidya S, Wang CC, Gugliuzza C, Fish JC:** Relative risk of post-transplant renal thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Clin Transplant* 1998;12:439-444.
60. **Vaidya S, Sellers R, Kimball P *et al.:*** Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study. *Transplantation* 2000;69:1348-1352.

Capítulo 32

Seudovasculitis

C. Raúl Ariza Andraca, Leonor Adriana Barile Fabris, Jesús Alcántar Ramírez

Tal vez la actividad que mejor distingue al clínico es realizar ese fascinante ejercicio intelectual conocido como el proceso diagnóstico. Las vasculitis representan uno de los grandes retos diagnóstico de la medicina, y en su diagnóstico deben diferenciarse de ciertas entidades, las cuales semejan clínicamente cuadros de vasculitis; empero, éstas no se encuentran asociadas con inflamación vascular; a este grupo de enfermedades se les ha conocido pragmáticamente como seudovasculitis, como enfermedades imitadoras de las vasculitis o como síndromes semejantes a vasculitis. En este escrito se utilizará el término de seudovasculitis (el vocablo *seudo* deriva del griego y alude a falsedad).

Las seudovasculitis comparten una serie de alteraciones clínicas y de laboratorio inespecíficas que no permiten diferenciarlas entre ellas ni entre las propias vasculitis;[1] las principales manifestaciones son fiebre, artralgias, leucocitosis, anemia, velocidad de sedimentación globular acelerada y datos de isquemia de algún órgano o tejido; con menor frecuencia se presenta artritis, trombocitopenia, consumo de complemento y sedimento urinario anormal (cuadro 32-1). Los estudios de imagen, como las angiografías y el ultrasonido Doppler, revelan disminución de la luz arterial, irregularidades en el contorno de los vasos, oclusiones y dilataciones vasculares, que son los hallazgos que habitualmente se observan en las vasculitis, de manera que estos hallazgos tampoco permiten su diferenciación; por lo tanto, para establecer con precisión el diagnóstico de alguna seudovasculitis se requiere tener presente la enfermedad y excluir con todos los medios disponibles a una verdadera vasculitis; incluso podría recurrirse a estudios angiográficos y a la biopsia. Se ha descrito un número importante de enfermedades que semejan vasculitis (cuadro 32-2), pero en este capítulo sólo se abordarán tres entidades, debido a que se han tratado poco en los escritos médicos, como es el caso de la calcifilaxis, o porque son entidades que requieren destacarse por su actualidad, como son las embolias por cristales de colesterol y el síndrome de antifosfolípidos catastrófico; las otras entidades, aunque sea marginalmente, se tratan en textos de medicina interna y de reumatología.

CALCIFILAXIS

Bryant y White, en 1898, en Inglaterra, informaron lo que pudiera ser la primera descripción clínica de calcifilaxis, si bien la entidad se reconoce plenamente hasta l962, y es cuando Selye propone el término de calcifilaxis.[2] Selye pretendió sensibilizar con vitamina D, análogos de vitamina D y hormona paratiroidea a ratas de laboratorio, a las que inyectaba después diversas sustancias irritantes, provocando calcificaciones en los tejidos blandos, lo que atribuyó equivocadamente a un fenóme-

Cuadro 32-1. Manifestaciones frecuentes en las seudovasculitis

1. Fiebre
2. Artralgias
3. Leucocitosis
4. Anemia
5. Datos de isquemia en algún órgano
6. Velocidad de sedimentación globular acelerada

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 32-2. Principales entidades que pueden semejar vasculitis

1. Calcifilaxis
2. Enfermedad ateroembólica
3. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
4. Necrosis cutánea por acenocumarina
5. Mixoma cardiaco
6. Hiperhomocisteinemia
7. Crioglobulinemia
8. Criofibrinogenemia
9. Púrpura trombótica trombocitopénica
10. Anemia de células falciformes
11. Abuso de cocaína
12. Radiaciones
13. Exposición al frío
14. Enfermedad de Moyamoya
15. Endocarditis infecciosa
16. Endocarditis trombótica no bacteriana
17. Enfermedad de Buerger

no de hipersensibilidad. Actualmente se reconoce que no se trata de un fenómeno de sensibilización y que no se reprodujeron experimentalmente las condiciones con las que se presenta en los seres humanos, por lo que el término calcifilaxis es inapropiado.[1-3] Sin embargo, el término se continúa empleando para describir a una entidad grave, caracterizada por una vasculopatía en la que existe calcificación de la capa media de las arterias de mediano y pequeño calibre con proliferación de la capa íntima arteriolar y eventualmente trombosis.[2,3] En la literatura médica existen algunas descripciones que muy seguramente corresponden a la misma entidad, pero que se han informado con diferente nomenclatura, como síndrome de calcificación y necrosis cutánea, arteriopatía urémica calcificada, enfermedad urémica de pequeñas arterias y gangrena urémica.[4-7] Aunque la frecuencia real se desconoce, se ha informado la presencia de calcifilaxis en 1% de los pacientes con insuficiencia renal crónica y en 4% de los pacientes que se encuentran en programas de diálisis crónica.[8] Los factores principales que la propician son la insuficiencia renal crónica, particularmente cuando se acompaña de hiperparatiroidismo secundario o terciario y la hipercalcemia asociada a una dieta alta en fosfatos; también se ha relacionado con cambios ponderales, como obesidad extrema y pérdida de peso; con hipoalbuminemia, con infección por VIH, con alteraciones en la actividad de las proteínas C y S y con el empleo de vitamina D, warfarina, eritropoyetina, hierro, insulina y tobramicina. La enfermedad afecta principalmente los vasos sanguíneos de la piel y tejido subcutáneo; sin embargo, también puede involucrar otros territorios vasculares, como las arterias del corazón, articulaciones, pulmones, páncreas, intestino y ojos.

Su patogenia no está clara, pero el fosfato parece tener un papel fundamental, puesto que es capaz de desencadenar en las células del músculo liso vascular una matriz de mineralización. Se ha encontrado que el exceso de fosfato favorece la expresión del oncogén cbfa-1, el cual es un factor de transcripción específico para hueso y elabora una matriz promineralizante que contiene osteopontina y osteocalcina.[9]

La enfermedad se manifiesta por lesiones dérmicas caracterizadas por placas o nódulos dolorosos, eritematosos y eventualmente violáceos; los nódulos se ulceran frecuentemente y pueden evolucionar a necrosis y a gangrena. Es común observar *livedo reticularis*. Las lesiones habitualmente son simétricas y se pueden encontrar en hombros, tronco, glúteos y muslos (distribución que se conoce como proximal), o bien en regiones distales como piernas, antebrazos, manos y pies; también se han informado lesiones en la cara y en los genitales. Aunque las radiografías simples pueden demostrar la presencia de calcificaciones, el estudio recomendado para investigar las calcificaciones en los tejidos blandos es la xerorradiografía.

El diagnóstico se sospecha con los antecedentes clínicos, la presencia de hipercalcemia, tener un cociente calcio-fósforo mayor a 70 (producto de la multiplicación del calcio por el fósforo), el antecedente de administración reciente y abundante de fosfatos, las lesiones cutáneas y los cambios isquémicos. Se han propuesto otros índices, pero, además de que no se han validado, son poco prácticos, ya que requieren determinación de paratohormona, así como de fosfatasa alcalina.[3,4] La taquifilaxis debe diferenciarse de otras lesiones calcificantes y ulcerosas de la piel que se presentan en los pacientes con insuficiencia renal crónica, como las calcificaciones nodulares (*calcinosis cutis*), las calcificaciones vasculares y la colagenosis perforante.[4-7] El diagnóstico se confirma por los estudios de imagen, que revelan calcificación de los pequeños vasos (la calcificación de vasos con diámetro menor a 0.5 mm es el hallazgo radiográfico más específico),[4] y por la biopsia de piel, que demuestra áreas de calcificación en la capa media de las arterias de mediano y pequeño calibre, así como proliferación de la capa íntima arteriolar; por lo general la luz arterial no se oblitera completamente.

No hay un tratamiento efectivo, y no existen ensayos clínicos controlados que permitan recomendar plenamente una terapia, de manera que las opciones terapéuticas son limitadas y desafortunadamente ineficaces en la mayoría de los casos. Habrá que corregir la hipercalce-

mia y suspender o disminuir el aporte de fosfatos (< 45 mg/día), los líquidos de diálisis deben tener un bajo contenido de calcio, se recomienda disminuir o suspender la vitamina y sus compuestos y en algunos países están disponibles productos secuestradores de fosfato, como el hidrocloruro de sevelamer (Renagel®).[4] Hay informes de mejoría con paratiroidectomía, pero la cirugía no ha repercutido en la sobrevida, y en caso de cursar con cifras normales de paratohormona el procedimiento puede ser contraproducente.[3,4] Por otra parte, se ha recomendado el empleo de heparina de bajo peso molecular y de diversos vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios, con resultados variables.[4] Hay informes alentadores con el empleo de oxígeno hiperbárico.[2] Para el control del dolor se recomiendan analgésicos y gabapentina, y en caso de infección asociada habrá que agregar antibióticos.[3-5,10] Ya que no existe un tratamiento efectivo, la conducta más adecuada es la profilaxis, teniendo un control adecuado de la uremia, tratando el hiperparatiroidismo y, sobre todo, evitando la coexistencia de hipercalcemia con hiperfosfatemia.

El pronóstico es malo, ya que se asocia con elevada morbimortalidad, y por lo general los pacientes fallecen dentro de los primeros 12 meses después del diagnóstico; la causa de la muerte generalmente es por infección y falla orgánica múltiple.[3-5]

EMBOLIAS POR CRISTALES DE COLESTEROL

Dahlerup y Fenger, en el siglo XIX, encontraron por primera vez embolias de material ateromatoso en una autopsia; posteriormente aparecieron otros informes, como el de Panus, pero es hasta l945 en que Flory describe la entidad basado en un estudio de casos y controles y la define como la oclusión de arteriolas por cristales de colesterol que proceden de placas ateromatosas ulceradas.[11,12] La prevalencia de la enfermedad se ha informado entre 1.9 y 17.6%,[13] pero, además, de que no hay estadísticas recientes, todo indica que su frecuencia está subestimada, debido a que hay un número no determinado de embolias asintomáticas, a que no existen métodos de diagnóstico fáciles, ni siquiera las biopsias, debido a que los cristales de colesterol frecuentemente se disuelven con las técnicas de fijación histológicas, y a que no se piensa en ella; sin embargo, es muy importante reconocer a la enfermedad, porque sin duda su incidencia está aumentando, ya que cada vez hay más ateros-

Cuadro 32-3.Condiciones favorecedoras y precipitantes de embolias de colesterol

	Frecuencia (%)
I. Condiciones favorecedoras	
1. Hipertensión arterial	34.1
2. Aneurisma de la aorta	32.0
3. Diabetes mellitus	2.4
4. Aterosclerosis	
5. Edad ≥ 60 años	
6. Tabaquismo	
II. Condiciones precipitantes	
1. Cirugía de aneurisma	22.3
2. Angiografía	5.6
3. Ruptura de aneurisma	4.5
4. Angioplastia percutánea transluminal	2.4
5. Cirugía vascular periférica	1.7
6. Terapia con anticoagulantes orales	1.0
7. Trombólisis	0.7

Modificado de Moolenaar W: *Arch Intern Med* 1996;25:653-657.

clerosis en la población y se están realizando con mayor frecuencia procedimientos terapéuticos capaces de desencadenar embolias de colesterol. Otra peculiaridad que tiene esta entidad es que se trata de una embolia arteria-arteria, cuya forma más conocida es la enfermedad vascular cerebral.

Aunque las embolias pueden ocurrir espontáneamente, lo que ocurre en la mayoría de los pacientes es que cursan con una enfermedad predisponente y tienen un factor precipitante (cuadro 32-3).

El mecanismo de la embolia de cristales de colesterol es la lesión aguda o la ulceración espontánea de una placa ateromatosa de la cual se desprenden fragmentos que van a alojarse a territorios arteriales distales.[14] Existen otras condiciones precipitantes, como es el empleo de anticoagulantes, los cuales interfieren con la formación del coágulo que debía formarse para cubrir una placa ateromatosa ulcerada; en estos casos existe un riesgo alternativo, puesto que una placa ulcerada (placa aterosclerosa inestable) propicia acúmulo de fibrina, plaquetas, macrófagos, monocitos, espasmo y trombosis *in situ,* que incluso pudiera ser igual o más grave que una embolia distal.

Los agentes trombolíticos generan embolias al fragmentar el coágulo de trombina, y los trombos están constituidos por un conglomerado de células y otros componentes, entre los cuales están los cristales de colesterol. Las placas de ateroma de más de 4 mm, las placas ulceradas y las que tienen componentes móviles son las que tienen mayor riesgo de embolia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las manifestaciones clínicas van a depender de los territorios arteriales involucrados, pero destacan los siguientes órganos o aparatos: riñones, piel, aparato digestivo, extremidades y sistema nervioso. La aparición de datos clínicos es variable; pueden aparecer casi inmediatamente o tardar hasta un mes, como sucede en los casos de trombólisis. El riñón es un sitio frecuente de embolias de colesterol, y pueden manifestarse por insuficiencia renal aguda, agudización de una insuficiencia renal crónica o pasar desapercibidas y manifestarse como insuficiencia renal crónica. La variedad más común de enfermedad renal ateroembólica es de curso subagudo, debido a embolias recurrentes y a un componente tisular renal de reacción a cuerpo extraño; en estos casos el deterioro de la función renal ocurre después de varias semanas del factor precipitante y tiene el comportamiento clínico de la nefroangiosclerosis y de isquemia renal, destacando la ausencia de edema y la presencia de hipertensión arterial por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.[12-15] Los casos agudos pueden cursar con dolor lumbar y hematuria. No es común que se efectúe biopsia renal y, excepto en los casos graves en los que se suele realizar, es posible encontrar cristales de colesterol en el tejido renal; sin embargo, debe destacarse que por lo general la biopsia renal no muestra alteraciones características. El pronóstico de la función renal es variable, pero los casos agudos y subagudos habitualmente se recuperan al resolverse la necrosis tubular, ya que después desaparecen los cambios inflamatorios y se hipertrofian las nefronas residuales. Las manifestaciones cutáneas por lo general se manifiestan por *livedo reticularis,* y es un hallazgo común el síndrome del "dedo del pie púrpura-azul".[15] Generalmente las manifestaciones cutáneas son bilaterales, se inician súbitamente y se asocian con cambios isquémicos como palidez, cianosis, dolor, úlceras, infartos digitales y gangrena. Debido a que las embolias habitualmente obstruyen las arterias pequeñas o los capilares de la dermis profunda la mayoría de los pacientes tienen los pulsos periféricos palpables. Las embolias al aparato digestivo son muy difíciles de diagnosticar; se suelen manifestar por dolor abdominal y hemorragia digestiva y, a pesar de que estos cuadros tienen mal pronóstico, la perforación intestinal y la trombosis mesentérica se presentan muy raramente. Las manifestaciones habituales de las embolias al sistema nervioso son isquemia cerebral transitoria, episodios de confusión mental, infartos cerebrales, amaurosis *fugax*, mononeuritis múltiple, infartos de médula espinal y síndrome demencial. Debe destacarse que en casos de embolias retinianas, las cuales por cierto frecuentemente pasan desapercibidas, es posible observar en la funduscopia las embolias de colesterol.[16] Otras manifestaciones del síndrome de embolias por cristales de colesterol son miositis, pancreatitis, hepatitis, colecistitis, infartos del miocardio y esplénicos e infartos múltiples. El diagnóstico diferencial debe hacerse con las enfermedades que provoquen embolias y con las diversas vasculitis.[1,15] Desde el punto de vista de laboratorio, las alteraciones van a depender del órgano afectado, pero son hallazgos frecuentes la hipercolesterolemia, los marcadores de inflamación aguda y la eosinofilia.

Desde el punto de vista terapéutico no hay un tratamiento específico; su tratamiento es con medidas de sostén, y los fármacos que se han empleado (pentoxifilina, antiagregantes plaquetarios) no han demostrado buenos resultados; incluso los anticoagulantes y los glucocorticoides aumentan las complicaciones y agravan los cuadros.[15]

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido catastrófico (CAPS, por sus siglas en inglés) es una variante del síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF), ya sea primario o secundario a enfermedad autoinmunitaria.

Aunque existen informes previos que lo catalogaban como una vasculopatía devastadora no inflamatoria o una vasculopatía oclusiva, la entidad fue integrada hasta 1992 por Asherson[17] para definir a una forma "acelerada" de SAAF con curso rápido y falla multiorgánica.[17-19] Se caracteriza por eventos oclusivos múltiples que se presentan en un periodo corto (días a semanas);

Cuadro 32-4. Hallazgos de autopsia en una serie de 12 pacientes con SAAF

Órgano	Hallazgos de autopsia
Sistema nervioso	Trombos múltiples 12/12. Infartos grandes 4/12
	Vasculopatía con proliferación de la media 3/12, trombosis de seno sagital 1/12
Riñón	Microangiopatía trombótica 7/12
Venas periféricas	Trombosis 7/7
Pulmón	Microtrombos 4/6, tromboembolia 3/6, hemorragia 1/6
Corazón	Infarto del miocardio 4/5, endocarditis de Libman-Sacks 1/5, microtrombos miocárdicos 1/5, trombo de ventrículo izquierdo 1/5

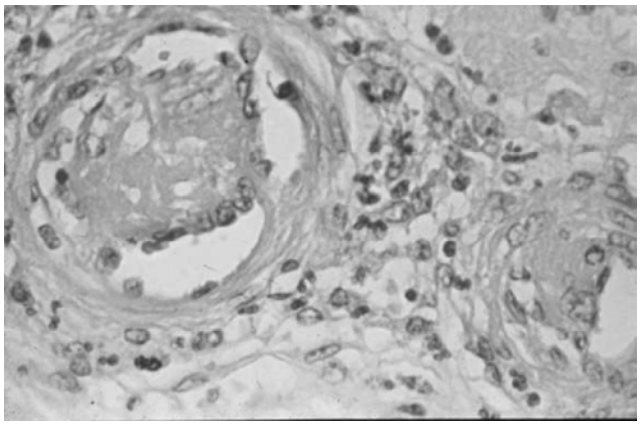


Figura 32-1. Microangiopatía trombótica extensa en microvasculatura cerebral.

la mayoría de los casos se presentan en SAAF primario, pero se ha informado su asociación con lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia y artritis reumatoide. La falla multiorgánica es su característica *sine qua non,* con afección renal en 70% de los casos, pulmonar en 60%, sistema nervioso en 50%, afección cardiaca en 50%, cutánea en 50% y gastrointestinal en 40% de los pacientes.[20] La afección renal se manifiesta por insuficiencia renal y generalmente se asocia con hipertensión arterial sistémica; sin embargo, la muerte por causa renal no es común.

En pulmón, la disnea es el síntoma predominante (mayor a 60%), pero se ha informado síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto, embolias múltiples, infiltrados intersticiales, hemorragia intraalveolar y trombosis de arteria pulmonar.

En sistema nervioso puede haber síndromes confusionales, crisis convulsivas, estupor y coma. Recientemente nuestro grupo presentó una serie de 12 casos de autopsia,[21] en los cuales la afección a sistema nervioso fue la causa directa de la muerte. En todos los casos encontramos microangiopatía trombótica a múltiples niveles (cuadro 32-4 y figura 32-1).

A nivel cardiopulmonar la insuficiencia cardiaca es el hallazgo más común; sin embargo, los infartos miocárdicos son raros. En nuestra serie, un paciente tuvo un infarto agudo del miocardio.

La isquemia gastrointestinal se presenta en más de 30% de los casos. Hay oclusión de vasos mesentéricos, esófago, estómago y colon. Puede haber afección pancreática, hepática e incluso se ha informado necrosis suprarrenal, la cual también se observó en los casos de nuestra serie.

A nivel gonadal se ha informado infarto testicular y necrosis de próstata. En la piel pueden presentarse diversas manifestaciones, como *livedo reticularis,* nódulos subcutáneos, isquemia digital, necrosis y gangrena.

Los exámenes de laboratorio revelan niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina (aCl), generalmente de isotipo IgG o anticoagulante lúpico. Se ha informado la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica y coagulación intravascular diseminada.

Los hallazgos de autopsia revelan microangiopatía trombótica extensa a múltiples niveles.

Recientemente se han sugerido criterios de clasificación para el CAPS; éstos están contenidos en el cuadro 32-5.[22]

La mortalidad es de aproximadamente 50%, y en cuanto al tratamiento se han empleado esteroides, ciclofosfamida endovenosa y plasmaféresis con un éxito limitado.

Cuadro 32-5. Criterios preliminares para la clasificación del síndrome de anticuerpos antifosfolípido catastrófico

1. Evidencia de afección de tres o más órganos, sistemas o tejidos
2. Desarrollo de manifestaciones clínicas de manera simultánea o en menos de una semana
3. Confirmación histopatológica de oclusión de pequeños vasos en por lo menos un órgano o tejido
4. Confirmación por laboratorio de la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aCl o anticoagulante lúpico)

CAPS definitivo

- Los cuatro criterios

CAPS probable

- Los cuatro criterios, pero con sólo dos órganos, sistemas o tejidos afectados
- Los cuatro criterios, exceptuando la confirmación por laboratorio en un periodo de seis semanas debido a muerte prematura
- 1, 2 y 4
- 1, 3 y 4 y el desarrollo de un tercer evento en más de una semana, pero menos de un mes, a pesar de anticoagulación

REFERENCIAS

1. **Sack KE:** Imitators of vasculitis. En: Ball GE, Bridges SS (eds.): *Vasculitis.* Inglaterra, Oxford, 2003:566-591.
2. **Seyle H:** The dermatologic implications of stress and calciphylaxis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:693-706.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3. **Mathur R, Shortland J, Nahas A:** Calciphylaxis. *Postgrad Med J* 2001;77:557-561.
4. **Robinson-Bostom L, DiGiovanna JJ:** Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:975-986.
5. **Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA *et al.:*** Calciphylaxis in man. *Arch Intern Med* 1976;136:1273-1280.
6. **Dahl PR, Winkelmann RK, Connolly SM:** The vascular calcification: cutaneous necrosis syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:53-58.
7. **Coates T, Kirkland GS, Dymock RB *et al.:*** Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:384-391.
8. **Angelis M, Wong L, Myers S:** Calciphylaxis in patients on hemodyalisis. A prevalence study. *Surgery* 1997;122:1083-1089.
9. **Shuichi J, Murry M, Shioi C *et al.:*** Phosphate regulation of vascular smooth muscle calcification. *Cir Res* 2000;87:10-17.
10. **Escobar L, Bravo C, Dodds F, Henriquez K:** Calcifilaxis y gabapentina. *Clínica y Ciencia* 2004;2:20-27.
11. **Flory CM:** Arterial occlusions produced by emboli eroded aortic atheromatosus plaques. *Am J Clin Pathol* 1945;21: 549-565.
12. **Moolenaar W, Lamers CBHW:** Cholesterol crystal embolization in the Netherlands: a review of 842 cases filed in the Dutch National Pathology Information System from 1973 through 1994. *Arch Intern Med* 1996;156:653-657.
13. **Cross SS:** How common is cholesterol embolism? *J Clin Pathol* 1991;44:859-861.
14. **Dupont P, Lighstone L, Clutterbuck E *et al.:*** Cholesterol emboli syndrome. *Br Med J* 2000;321:1065-1067.
15. **Scolari F, Tardanico R, Zani R *et al.:*** Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1089-1108.
16. **Wijman C *et al.:*** Symptomatic and asymptomatic retinal embolism have different mechanisms. *Stroke* 2004;35:100-102.
17. **Seat DS, Mathreson PW:** Lesson of the week: cholesterol emboli may mimic systemic vasculitis. *Brit J Med* 1996;313: 546-547.
18. **Asherson RA:** The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:508-512.
19. **Ingram SB, Goodnight SH, Bennett RM:** An unusual syndrome of devastating non-inflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies. Report of two cases. *Arthritis Rheum* 1987;30:1167-1171.
20. **Harris EN, Bos K:** An acute disseminated coagulopathy-vasculopathy associated with the antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med* 1991;151:231-233.
21. **Asherson RA:** The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998;7(Suppl 2):S55-S62.
22. **Olguín Ortega L, Jara LJ, Becerra M, Ariza R, Espinoza L *et al.:*** Neurological involvement as a poor prognostic factor in catastrophic antiphospholipid syndrome: autopsy findings in 12 cases. *Lupus* 2003;12:93-98.
23. **Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC *et al.:*** Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-534.

Capítulo 33

Vasculitis en niños

Reyna Bustamante González, Sandra Carrillo Vázquez

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis pediátricas son raras; muchos clínicos no han encontrado casos en sus centros de trabajo. La inflamación vascular podría no ser reconocida en el adolescente porque puede presentarse como fiebre prolongada o dolor torácico. Esta revisión resume las principales vasculitis en niños, como púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), granulomatosis de Wegener (GW), síndrome de Churg-Strauss (SCS), poliarteritis nodosa (PN), arteritis de Takayasu (AT), vasculitis primaria del sistema nervioso (VPSNC), síndrome juvenil de Behçet (SJB) y vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo en niños.

Clasificación

El término vasculitis significa literalmente inflamación de los vasos sanguíneos, sin características patognomónicas a distinguir entre los diferentes síndromes. La nomenclatura se transfiere de los adultos a los niños sin haber estudios que valoren sensibilidad y especificidad. Existe un esquema de clasificación propuesto por Lie[1] y modificado para el uso en niños (cuadro 33-1).

Epidemiología

La frecuencia y variación étnica de púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis raras durante la infancia no han sido bien establecidas. Las vasculitis predominantes en niños son la púrpura de Henoch-Schönlein y la enfermedad de Kawasaki. Las vasculitis primarias raras en adultos son menos comunes en niños, como son condiciones que pueden ser complicadas por vasculitis tales como lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis juvenil; en pocos estudios se ha estimado la frecuencia.

Se ha publicado[2] una incidencia anual de púrpura de Henoch-Schönlein de 20.4 por 100 000, y fue mayor entre las edades de cuatro y seis años (70.3 por 100 000). La incidencia anual estimada para la enfermedad de Kawasaki fue de 5.5 por 100 000 en niños menores de cinco años.

La presencia de otras vasculitis raras podría incrementarse, pero no existe una adaptación de los criterios de los adultos a los niños, por lo que estos criterios pueden ser inapropiados.

Púrpura de Henoch-Schönlein

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es una vasculitis sistémica que se caracteriza por lesiones purpúricas en piel no relacionadas con coagulopatía, dolor abdominal y hemorragia, artritis y afección renal. La tríada clínica de la PHS es púrpura palpable, síntomas articulares y dolor abdominal; la complicación más seria es el involucro renal. La PHS se caracteriza histológicamente por infiltración de pequeños vasos con leucocitos polimorfonucleares y la presencia de leucocitoclasia. Las tinciones por inmunofluorescencia revelan la presencia de depósitos inmunitarios con predominio de la IgA en la pared de los pequeños vasos capilares, vénulas o arteriolas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 33-1. Clasificación de las vasculitis pediátricas

Vasculitis primarias
Afección de grandes, medianos y pequeños vasos
Arteritis de Takayasu
Arteritis de células gigantes (temporal)
Angeítis aislada del sistema nervioso central
Afectan predominantemente vasos medianos y pequeños
Poliarteritis nodosa
Enfermedad de Kawasaki
Síndrome de Churg-Strauss
Granulomatosis de Wegener
Afectan predominantemente pequeños vasos
Poliangeítis microscópica
Síndrome de Henoch-Schönlein
Angeítis cutánea leucocitoclástica
Condiciones misceláneas
Enfermedad de Buerger
Síndrome de Cogan
Vasculitis secundarias
Vasculitis relacionadas a infecciones
Vasculitis secundarias a enfermedades del tejido conectivo
Vasculitis por hipersensibilidad relacionadas a drogas
Vasculitis secundarias a crioglobulinemia mixta esencial
Vasculitis relacionadas a malignidad
Vasculitis urticarial hipocomplementémica
Vasculitis postrasplante de órganos
Síndromes seudovasculíticos (mixoma, endocarditis, síndrome de Sneddon)

Epidemiología

La púrpura de Henoch-Schönlein es la vasculitis más común en niños, pero puede ocurrir desde los seis meses hasta la edad adulta. Hasta 50% de los casos ocurren en niños menores de cinco años de edad, y en 75% de los pacientes en edades menores a los 10 años. La incidencia anual se informa entre 135 y 180 por millón de personas.[3] En el Reino Unido la frecuencia anual es alta, de 22.1 por 100 000 habitantes.[2,4]

Fisiopatología

Los mecanismos patogénicos de la PHS no son completamente conocidos, pero sí se conoce que es debida a inflamación mediada por IgA. El papel patogénico de la IgA es ampliamente aceptado por la presencia de depósitos inmunitarios detectados por inmunofluorescencia directa. El incremento de la IgA puede ser debido a un incremento en la producción o en la depuración. Se desconoce el antígeno que produce la estimulación de IgA, pero también se hace mención de antígenos circulantes o de la mucosa con atrapamiento de complejos inmunitarios IgA en vénulas poscapilares o en órganos blanco que conduce a una respuesta inflamatoria mediada por infiltración de macrófagos y depósitos de fibrina.[5]

Se han encontrado elevaciones de concentraciones séricas de anticuerpos isotipo IgA y de complejos inmunitarios IgA; estos complejos inmunitarios son capaces de activar el complemento y la formación de factores quimiotácticos como C5a, lo cual permite el reclutamiento de leucocitos en el sitio de depósito. La liberación de enzimas de los lisosomas por la ingestión de complejos inmunitarios por los leucocitos polimorfonucleares conduce a daño de los vasos. El complejo de ataque de membrana se requiere para el daño endotelial; concentraciones séricas de C5b-9 se encuentran elevadas en pacientes con recaída de la enfermedad. Reportes histopatológicos de complejo de ataque de membrana, C3 y depósitos de IgA se han reportado en la pared de los vasos de la piel y mesangio.[6]

Algunos pacientes con PHS tienen deficiencias de complemento como C2; se han reportado fenotipo alelo nulo para C4 y deficiencia de C4B.[7]

En la fase aguda de la enfermedad se han detectado depósitos de C3d y properdina a nivel glomerular, aunque otro estudio de proteínas de activación de complemento trimolecular no ha soportado la activación de complemento en la PHS.[8]

En niños con PHS se han detectado niveles séricos elevados de interleucina 8 (IL-8) durante la fase aguda. La IL-8 es un potente quimiotáctico y juega un importante papel en las vasculitis. IL-8 refuerza la expresión de moléculas de adhesión y es esencial para la proliferación y crecimiento de células endoteliales. El incremento de la IL-8 en pacientes con PHS puede contribuir en parte a la acumulación perivascular de polimorfonucleares y leucocitosis.[9]

En pacientes con PHS con isquemia cerebral se ha reportado la presencia de anticuerpos antifosfatidiletanolamina en líquido cefalorraquídeo; puede ser una forma de anticuerpos antifosfolípido.[10]

Factores precipitantes

Los procesos infecciosos son un factor precipitante en más de 50% de los casos. Infecciones del tracto respiratorio preceden al inicio de la enfermedad, y se ha des-

crito en por lo menos 50% de los casos en los niños. Las infecciones del tracto respiratorio ocurren menos de siete días antes del inicio de la enfermedad.[11] Los sitios de infección varían: faringitis, rinofaringitis, traqueobronquitis. En general, una infección precede al inicio de la enfermedad por varios días a semanas. El organismo frecuentemente involucrado es el *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A, pero se han implicado otros microorganismos, como *Staphylococcus aureus, E. coli, M. tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr, virus de hepatitis B, varicela, adenovirus, citomegalovirus y parvovirus B19.[12] Se han implicado vacunas contra tifoidea, paratifoidea A y B, cólera y fiebre amarilla en el desarrollo de PHS, al igual que algunos fármacos, como penicilina, ampicilina, eritromicina y antiinflamatorios.

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones cutáneas

Rash o pápulas eritematosas seguidas por púrpura palpable son la manifestación inicial más común en la PHS. El rash ocurre en todos los casos, pero no siempre es el signo de presentación. Es un rash petequial o purpúrico con placas eritematosas contiguas. La púrpura puede ser precedida por un rash urticarial con prurito. La púrpura ocurre en las áreas de presión, como las extremidades inferiores y los glúteos (figuras 33-1 y 33-2); rara vez ocurre en las extremidades superiores o en el abdomen. La distribución es simétrica y el rash es

Figura 33-1. Púrpura palpable en extremidades inferiores y glúteos.

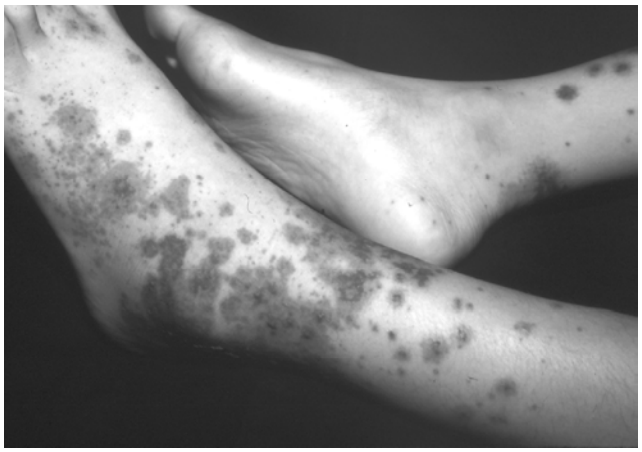


Figura 33-2. Lesiones purpúricas en pie y tobillo.

usualmente intermitente y progresivo. En los niños el edema facial, de las manos y pies puede ser una manifestación temprana por arriba de 45% de los casos.[13]

Manifestaciones gastrointestinales

El dolor abdominal constituye la segunda causa más frecuente en pacientes con PHS; se presenta en 65 a 75% de los pacientes.[14-16] El dolor abdominal es de tipo cólico, algunas veces asociado con náuseas y vómito; el dolor es comúnmente periumbilical, algunas veces semeja un abdomen agudo; puede ser debido a extravasación sanguínea y edema de la mucosa y submucosa, lo que puede ocasionar ulceración de la mucosa intestinal, y eventualmente puede haber sangrado en el lumen o sangre oculta en heces. Se presenta melena hasta en 50% de los casos y hematemesis en 15%. La intususcepción se presenta en 1 a 5% de los casos. Usualmente es íleo-ileal y menos común íleo-cólica e íleo-yeyunal; la perforación es rara. Otras complicaciones menos comunes son malabsorción, enteropatía exudativa, serositis intestinal, ascitis hemorrágica, hepatomegalia, pancreatitis, apendicitis y colecistitis.

El estudio de enema de bario no está indicado cuando hay sospecha de perforación intestinal o intususcepción. Las radiografías abdominales de rutina y el estudio de enema con bario no están indicados cuando se sospecha perforación intestinal. Los estudios de elección son el ultrasonido, tomografía computarizada o esofagogastroduodenoscopia.

El ultrasonido revela engrosamiento de la pared intestinal, reducción de la peristalsis, dilatación de las asas intestinales y ascitis intraperitoneal. La tomografía computarizada puede demostrar áreas multifocales del intestino, edema de pared, edema mesentérico, aumento vascular y linfadenopatía no específica. En la esofago-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gastroduodenoscopia se ha reportado gastritis erosiva, hemorragia erosiva y duodenitis, y en sigmoidoscopia la presencia de úlceras aftoides a nivel de recto y colon sigmoides.

Articulares

Artralgias pueden preceder el desarrollo de púrpura palpable por varios días en más de 25% de los casos. Entre el inicio de las manifestaciones articulares y la ocurrencia de las lesiones cutáneas existe un rango de 1 a 75 días, con un promedio de cinco días.[17] Durante el curso de la enfermedad los síntomas articulares pueden ocurrir en más de 50% de los casos; son generalmente transitorios y rara vez hay deformidades permanentes. Puede asociarse artritis de rodillas o tobillos con edema y en las extremidades superiores pueden afectarse codos y muñecas.

Renales

La afección renal constituye la manifestación más grave de la PHS; ocurre en 30 a 80% de los casos.[18] La enfermedad renal puede ser más frecuente de lo que clínicamente aparenta; se ha reportado proliferación mesangial focal en ausencia de anormalidades urinarias.[19] La afección renal generalmente ocurre los primeros tres meses después del inicio clínico de la enfermedad; sin embargo, esto puede ser observado más tarde, sobre todo durante las recaídas de púrpura palpable. La nefropatía en pacientes con PHS habitualmente se presenta como hematuria macroscópica en su inicio y posteriormente microscópica, la cual puede persistir por meses o años. La hematuria puede ser aislada o asociada a proteinuria.

La hematuria inicial puede acompañarse de hipertensión arterial y elevación de la creatinina sérica. En pacientes con PHS el examen de orina debe ser rutinario al inicio y durante el seguimiento hasta que los signos sistémicos han sido resueltos. La presencia de hematuria y proteinuria de inicio es asociada con progresión a la insuficiencia renal.[15] El pronóstico correlaciona con la severidad de la primera biopsia renal; 58% de los niños con más de 50% de afección glomerular por medias lunas tienen un pobre pronóstico.[20]

La enfermedad renal puede presentarse de tres días a 17 meses después del inicio de los síntomas.[18] Se ha asociado la edad de inicio mayor a siete años, proteinuria y disminución de la actividad del factor de coagulación XIII con un incremento en el riesgo de desarrollo para insuficiencia renal. En contraste, el tratamiento con glucocorticoides disminuye el riesgo de nefritis.

Otras manifestaciones clínicas

Se han informado problemas genitourinarios que pueden preceder al inicio de las lesiones purpúricas, como edema escrotal agudo debido a inflamación y hemorragia, orquitis y rara vez torsión testicular.

Las complicaciones neurológicas presentes son cefalea en 31% de los casos, y se han descrito encefalopatía, crisis convulsivas, isquemia,[10] hematomas, hemorragias intracraneales, afección a sistema nervioso periférico, como mononeuropatía que involucra nervio facial, femoral ciático o peroneal, polineuropatía o plexopatía braquial.[3]

La afección pulmonar es rara, y cuando se presenta ocurre principalmente en adultos.[21] La manifestación más común es la hemorragia alveolar difusa y ocasionalmente fibrosis pulmonar. La hemorragia pulmonar es asociada con una alta mortalidad. Existe una disminución en la capacidad de monóxido de carbono y signos radiológicos en ausencia de síntomas pulmonares en pacientes con PHS. Las biopsias pulmonares reportan vasculitis leucocitoclástica o capilaritis, fibrosis intersticial y depósitos de IgA.

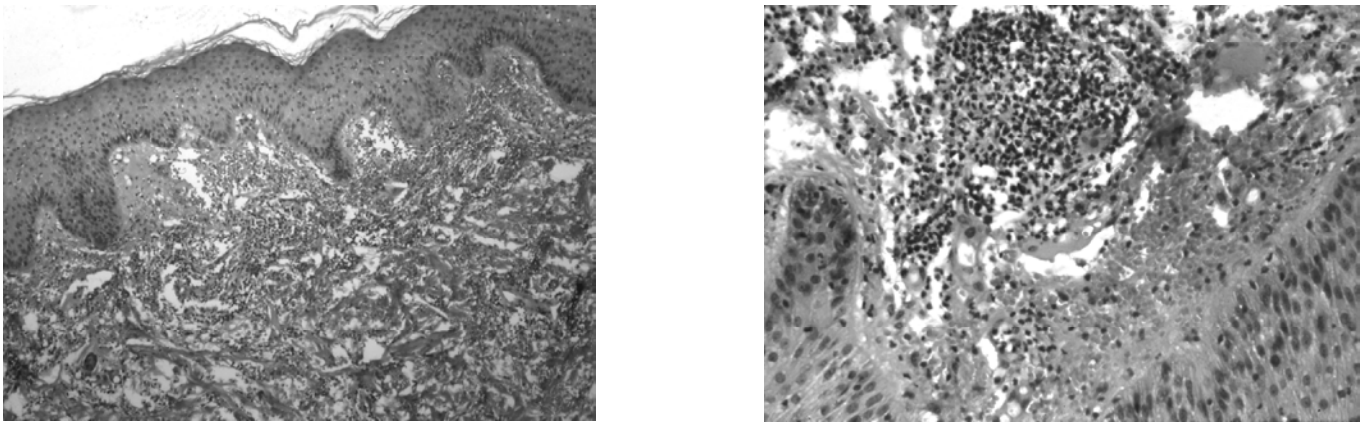
Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico de PHS se sospecha en los pacientes que presentan una tríada clásica de púrpura palpable, artritis y manifestaciones gastrointestinales o hematuria.

Existen otras vasculitis que pueden presentarse con lesiones en la piel y glomerulonefritis, como la poliangeítis microscópica y la granulomatosis de Wegener, y que pueden acompañarse de otras características clínicas, como involucro del tracto respiratorio y pulmonar, que son poco frecuentes en PHS; la poliangeítis microscópica y la granulomatosis de Wegener tienden a presentar ANCA, pANCA y cANCA, respectivamente. Enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) pueden dar afección a piel y glomerular, pero se acompañan de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos positivos dsDNA y consumo de complemento C3 y C4, que pueden diferenciar a los pacientes con LES de la PHS.

Lesiones por vasculitis en la piel debidas a medicamentos, sepsis, endocarditis bacteriana, meningococcemia, alteraciones de la coagulación, trombocitopenia o seudovasculitis son de las consideraciones que deben ser tomadas en cuenta en niños con púrpura.

La glomerulonefritis con depósitos de IgA no es característica de PHS; otras enfermedades pueden asociarse a este tipo, como LES; espondiloartropatías sero-



A B

Figura 33-3. ***A.*** Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina que muestra vasculitis leucocitoclástica con fenómeno purpúrico. La epidermis sin alteraciones. Dermis papilar con leucocitos dentro de la pared del vaso, con ruptura parcial de la misma y leucocitos en la periferia acompañados de extravasación de eritrocitos. ***B.*** Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina que muestra vasculitis leucocitoclástica con infiltrado inflamatorio en el vaso, polimorfos nucleares, células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares con fragmentación nuclear o cariorrexis.

negativas o psoriasis deben considerarse en los diagnósticos diferenciales.

Histología

Las biopsias de la piel reportan vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos con células mononucleares o polimorfonucleares perivasculares (figura 33-3); puede haber eosinófilos, necrosis de pequeños vasos y trombos plaquetarios en capilares y vénulas, depósitos de IgA, C3 y fibrina en la pared de los vasos dérmicos.[22]

En el tracto gastrointestinal se han reportado infiltrados inflamatorios de linfocitos y depósitos de IgA en los capilares del estómago y mucosa duodenal.

En el riñón puede presentarse como glomerulonefritis proliferativa focal o difusa. El glomérulo es infiltrado por células mononucleares o polimorfonucleares, proliferación de células extracapilares, incluyendo células epiteliales y cápsula de Bowman con diferentes grados de formación de medias lunas. Asociadas a estas características se incluye a trombosis y necrosis.

La microscopia por inmunofluorescencia revela distribución difusa de depósitos mesangiales de IgA, los cuales son asociados mínimamente con depósitos de IgG, IgM, C3 y properdina.

La microscopia electrónica reporta depósitos mesangiales y perimesangiales, pequeños depósitos en la zona del subendotelio y, en menor extensión, en la región subepitelial.[19]

Diagnóstico

Como no existe un estándar de oro disponible para el diagnóstico, son utilizados los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Se dice que el paciente tiene púrpura de Henoch-Schönlein si tiene por lo menos dos de los cuatro criterios presentes. La presencia de dos o más criterios tiene una sensibilidad de 87.1% y una especificidad de 87.7% (cuadro 33-2).[23]

Tratamiento

No hay tratamiento específico para la PHS; muchos casos se autolimitan. Las medidas a tomar son adecuada hidratación; el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede mejorar el dolor articular.

Cuadro 33-2. Criterios para púrpura de Henoch-Schönlein

Púrpura palpable	Lesiones de piel hemorrágicas palpables, no relacionadas a trombocitopenia
Edad < 20 años al inicio enfermedad	Pacientes de 20 años o más jóvenes al inicio del primer síntoma
Angina intestinal	Dolor abdominal difuso que empeora después de comer, o el diagnóstico de isquemia intestinal, usualmente incluye diarrea con sangre
Biopsia con granulocitos	Cambios histológicos con presencia de granulocitos en la pared de las arteriolas o vénulas

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los glucocorticoides se utilizan en enfermedad renal, o con manifestaciones gastrointestinales severas con dolor abdominal, aunque esto es controversial.[24]

Se ha descrito mejoría de las manifestaciones gastrointestinales en niños con dolor abdominal tratados con glucocorticoides.[25]

El manejo de la nefritis en controversial. Se sugiere el uso de glucocorticoides para prevención de la nefritis en pacientes con PHS, debido a que el tratamiento disminuye el riesgo.[26,27]

Pacientes con glomerulonefritis severa y vasculitis cerebral han sido tratados con plasmaféresis y combinación de glucocorticoides, ciclofosfamida y azatioprina; se ha observado una mejoría significativa en la función renal y en los pacientes con vasculitis no se ha observado recaída.[28]

Curso clínico

Muchos pacientes con PHS tienen un curso autolimitado; el promedio de duración de la enfermedad es de cuatro semanas; sin embargo, se presenta hasta 43% de recaídas; las características de las recaídas son lesiones purpúricas que pueden acompañarse con alteraciones renales o gastrointestinales.

POLIARTERITIS NODOSA

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necrosante segmentaria que afecta pequeñas y medianas arterias.

En Inglaterra se estima una incidencia y prevalencia de 4.6 por 100 000 habitantes. Es rara en niños, y cuando ocurre en esta población la incidencia pico es antes de los 10 años de edad. Mucha de la información de esta enfermedad ha sido extrapolada de la población adulta, pero no está claro si esta información es relevante para las edades pediátricas. Las hepatitis B y C parecen ser el blanco para la presencia de PAN arriba de 50% de los adultos.[29]

Manifestaciones clínicas

El término PAN deriva de las características nodulares que se interponen a lo largo de la pared de los vasos afectados. Éstos son los de medianas y pequeñas arterias, sobre todo en los puntos de la bifurcación, que son generalmente afectados en la enfermedad de Kawasaki; la infiltración es segmentaria, con destrucción de la lámina elástica interna; la pared de los vasos a menudo es obliterada por necrosis fibrinoide, lo que no es frecuente en la enfermedad de Kawasaki.

La PAN comúnmente se presenta con síntomas constitucionales no específicos como fiebre, malestar y pérdida de peso.[30] La angiografía debe ser considerada como medio de diagnóstico.[30] El daño vascular es paralelo a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan afecciones cutáneas, entre las que se incluye *livedo reticularis*, nódulos hipersensibles o púrpura.

La PAN puede presentarse con afección visceral, llamada PAN clásica, y puede involucrar riñón, cerebro y arterias mesentéricas. Las manifestaciones clínicas pueden ser de leves a severas, y pueden ser cefalea, dolor abdominal o hipertensión; esto sugiere una afección sistémica.[31]

El involucro urológico se ha reportado en niños; la enfermedad es usualmente limitada a riñón, pero se ha reportado orquiepididimitis, involucro uretral, inflamación y necrosis uretral. En niños es usual la afección de ureteros.[32]

En niños se ha reportado una variante de PAN localizada, PAN cutánea sin involucro visceral, con un mejor pronóstico. La presencia de nódulos es la lesión más frecuente, potencialmente localizada en las extremidades inferiores; en estos pacientes sólo hay aumento de la velocidad de sedimentación globular. Las biopsias cutáneas reportan vasculitis leucocitoclástica de las arterias de la dermis profunda y de la hipodermis. Los nódulos y *livedo reticularis* sugieren buen pronóstico.[33]

Diagnóstico

La presencia de nódulos hipersensibles, *livedo reticularis* y dolor abdominal con poliartritis migratoria sugiere la posibilidad de PAN. Ninguno de estos hallazgos es específico para el diagnóstico. El laboratorio confirma la sospecha de una enfermedad inflamatoria por la presencia de anemia, leucocitosis, elevación de la sedimentación globular, de la proteína C reactiva (PCR) e hipergammaglobulinemia; esto debe ser considerado para la PAN clásica.

En la angiografía y la resonancia magnética nuclear (RMN) se puede visualizar la presencia de aneurismas a nivel renal, SNC y de arterias mesentéricas, y por la demostración de cambios histopatológicos vasculares.

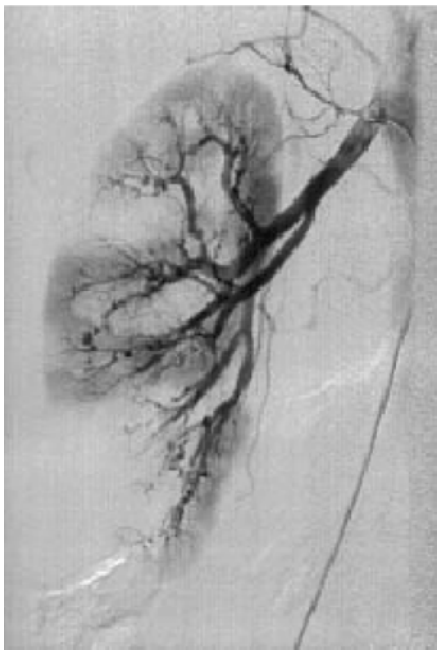


Figura 33-4. Arteriografía renal. Expone la presencia de aneurismas de arterias renales.

Tratamiento

Como la PAN es una enfermedad rara en niños no hay algoritmos terapéuticos definidos. Sin embargo, el tratamiento es basado en prevenir daño tisular; está descrito el tratamiento con corticosteroides orales o intravenosos y algunas veces en combinación con ciclofosfamida oral o intravenosa.[34]

El pronóstico depende del órgano afectado. La PAN cutánea cursa con buen pronóstico.

VASCULITIS ANCA POSITIVOS EN NIÑOS

La granulomatosis de Wegener (GW), el síndrome de Churg-Strauss (CS) y la poliangeítis microscópica son caracterizadas por un involucro pauciinmunitario; involucran pequeños vasos en asociación con anticuerpos citoplasma antineutrófilo (ANCA). Los ANCA juegan un papel importante en la patogénesis de estas enfermedades. Un subgrupo de estos anticuerpos cANCA se une a proteinasa 3 (PR3) encontrada en los gránulos primarios de los polimorfonucleares. La PR3 tiene localización intracelular no accesible a anticuerpos extracelulares. Sin embargo, después de la exposición a ciertas citocinas, los gránulos que contienen PR3 son encontrados en la superficie de los polimorfonucleares y monocitos. Los cANCA interactúan con estas células activadas estimulando un estallido respiratorio y degranulación. Los leucocitos polimorfonucleares que han sido activados con citocinas y estimulados con cANCA *in vitro* pueden dañar células endoteliales. La presencia de ANCA positivos en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva tiene un valor predictivo de 98%, y con ANCA negativos presencia de hematuria, proteinuria y creatinina < 1.5 mg/dL un valor predictivo negativo de 100%.[35]

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis granulomatosa necrosante que involucra el tracto respiratorio superior e inferior y riñón. Es extremadamente rara en niños. Se ha reportado una incidencia < 1 por 2 millones de personas.[36] En el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", en un informe de casos de GW, 21% correspondieron a niños con una edad promedio de 10 años y un rango de 8 a 12 años.[37]

Muchos pacientes presentan fiebre, púrpura en piel, miositis, sinusitis, otitis, síntomas nasofaríngeos, hemoptisis o infiltrados pulmonares, y pueden estar presentes en radiografías en ausencia de síntomas pulmonares ulceración de la mucosa nasal y destrucción de hueso con presencia de nariz en silla de montar (figura 33-5). La enfermedad renal puede presentarse en etapas más avanzadas. Son comunes las manifestaciones oftalmológicas.

En adultos, aproximadamente 75% de los casos son en hombres; en las edades pediátricas se presenta igual en ambos sexos.

Con frecuencia se presentan síntomas generales en niños, como fiebre inexplicable, anorexia, pérdida de peso, tos, dolor torácico, mialgia, artritis y hemorragia pulmonar.[36] Las manifestaciones oftalmológicas incluyen lesiones de la conjuntiva, córnea, esclera, uveítis, estrabismo, proptosis y seudotumor de la órbita (figura 33-6), entre otras.

Hasta 25% de los pacientes presentan hemoptisis, manifestaciones cardiacas y neurológicas. Los síntomas neurológicos son mononeuritis múltiple y ocasionalmente manifestaciones a SNC por la presencia de granulomas.

Por laboratorio con frecuencia se presentan anemia, leucocitosis, hipergammaglobulinemia y elevación de la sedimentación globular. Las lesiones renales son pau-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 33-6. Niño de nueve años con seudotumor de la órbita y estrabismo del ojo izquierdo.

ciinmunitarias segmentales y pueden variar en severidad. Los pacientes con GW activa tienen ANCA positivo.[38] Más de 80% tienen anticuerpos dirigidos a proteinasa 3 (PR3); un patrón citoplasmático (cANCA) distingue a la GW de la poliangeítis microscópica en la cual se observan pANCA. En ausencia de las características pulmonares y renales el diagnóstico depende de la demostración de vasculitis y granulomas en el tracto respiratorio o el pulmón.

Figura 33-5. Niña de 11 años con nariz en silla de montar, granuloma retroorbitario del ojo derecho y proptosis.

Está claro que los niños requieren una terapia inmunosupresiva para el control de la enfermedad; la expresión y la severidad de la enfermedad son variables, y debe individualizarse el tratamiento. Además, la estenosis subglótica es más frecuente en niños que en adultos, y algunas veces requieren de dilatación y de la inyección de esteroides.[39]

El tratamiento estándar para la GW es esteroide y ciclofosfamida. 75% de los pacientes alcanzan remisión y 91% tienen mejoría significativa. Pero 50% tienen recaídas y 6% desarrollan efectos secundarios, incluyendo carcinoma de vejiga.[40]

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

El síndrome de Churg-Strauss (SCS) se presenta usualmente con fiebre, infiltrados pulmonares y lesiones vasculíticas en la piel (especialmente nódulos subcutáneos) y pericarditis con falla cardiaca congestiva, en niños con antecedentes de asma y alergias. Se presentan artralgias y artritis en 50% de los pacientes. Por laboratorio, presencia de eosinofilia mayor a 1 500/mm^3 involucra primariamente pequeños vasos, especialmente capilares y vénulas; los vasos y tejido perivascular son infiltrados especialmente con eosinófilos; están presentes granulomas extravasculares en pulmón, pericardio, miocardio y arterias coronarias.

El diagnóstico de SCS se sospecha en un niño con antecedentes de asma y eosinofilia, y usualmente es confirmado por biopsia de los nódulos de la piel en más de 70% de los niños.

La prueba de ANCA puede ser positiva tanto para proteinasa 3 (PR-3) como para mieloperoxidasa (MPO); ambas especificidades han sido documentadas.

El curso del SCS es crónico, progresivo y a menudo resulta en muerte. El tratamiento es con esteroides, con los que se ha reportado dramática mejoría.[41]

ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu (AT) es la tercera forma más común de vasculitis en la infancia.[42] Es una enfermedad crónica e inflamatoria cuya causa es aún desconocida, aunque muestras de histopatología e inmunohistoquímica de biopsias y autopsias de adultos con AT sugieren que el mecanismo de lesión vascular está mediado principalmente por células T.[43]

Las características clínicas fueron descritas por Shimizu y Sano en 1951, y es a partir de esta fecha en que se le ha llamado por varias denominaciones, como enfermedad sin pulsos, aortoarteritis no específica, coartación de la aorta atípica, síndrome de la aorta media, síndrome de Martorell, arteritis de mujeres jóvenes y tromboaortopatía oclusiva.

La etiología es desconocida; se ha demostrado que patológicamente las lesiones de la AT consisten en cambios granulomatosos que progresan de la capa adventicia a la media de los vasos, y esto posteriormente condiciona fibrosis, con la consecuente destrucción de la media, de manera que las lesiones observadas son indistinguibles de las que se presentan en los pacientes con arteritis de células gigantes y arteritis de la temporal. Las lesiones vasculares se caracterizan por estenosis, trombosis y formación de aneurismas; son lesiones con distribución segmentaria en parches; después de la estenosis hay una dilatación vascular y en ocasiones se presentan aneurismas.[44]

El curso natural de la enfermedad típicamente progresa a dos fases básicas:

1. Inflamación aguda.
2. Fase de oclusión vascular con el desarrollo de manifestaciones clínicas del sitio afectado.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas de un proceso inflamatorio como fiebre, fatiga fácil, pérdida de peso, artralgias y taquicardia.

Otras manifestaciones pueden ser epiescleritis, nódulos cutáneos e iritis. El diagnóstico se basa en la distribución de la afección, que es básicamente la aorta y sus ramas principales.

Esta patología es más frecuente en el continente asiático, pero su incidencia se ha incrementado en lugares como el oeste de África, Europa y el norte de América. La incidencia se ha estimado en 2.6 casos por millón de personas por año en adultos.

El inicio de la enfermedad es regularmente durante la tercera década de la vida, pero se ha reportado en pacientes tan pequeños como de un año de edad.[45] Igual que en los adultos, el género femenino es el más afectado durante la infancia; la distribución de la afección vascular es igual que en los adultos, con la afección difusa de la aorta.

En una revisión reciente de la AT en niños se reportó que la edad de inicio en promedio es a los 11.4 años, en la que dos tercios de los pacientes fueron mujeres.[46] En un informe de 70 niños coreanos con AT la relación hombre mujer fue de 1:4.4; la niña de menor edad tenía tres años.[47]

Cuadro clínico

Los signos y síntomas incluyen hipertensión, disminución o ausencia de pulsos, claudicación de uno o más miembros, dolor vascular (carotidinia), fatiga, palpitaciones, vómito, nódulos, dolor abdominal, artralgias, pérdida de peso y dolor torácico; de los estudios generales es de tomar en consideración la elevación de la velocidad de sedimentación globular y cardiomegalia en la telerradiografía de tórax.

La hipertensión es la forma más común de presentación; en los pacientes asiáticos se detecta por arriba de 90%.[48] La aorta abdominal, la aorta torácica y las arterias renales fueron las más afectados en la serie de niños coreanos. Es muy importante tomar la presión arterial en las cuatro extremidades, si es posible; de no ser así, es indispensable tomar la presión arterial en ambos brazos. La patogénesis de la hipertensión puede incluir isquemia renal, debido a estenosis de la arteria renal, ya sea unilateral o bilateral, pérdida de la distensibilidad vascular e incremento de la sensibilidad al reflejo vagal carotídeo. En países asiáticos, como Corea, la AT es la principal causa de hipertensión renovascular.

La afección renal puede ser caracterizada por hipertensión renovascular y cambios isquémicos glomerulares inespecíficos; las lesiones glomerulares en la AT pueden incluir lesiones mesangiales proliferativas, proliferativas focales, membranoproliferativas; al igual que en las glomerulonefritis de cualquier otra causa, los hallazgos son hematuria microscópica y proteinuria. La amiloidosis renal en AT se ha reportado sólo de forma muy rara. Puede ocurrir falla renal severa debido a isquemia, la cual se recupera posterior a diálisis.[49]

Las manifestaciones neurológicas incluyen cefalea, síncope, letargo, trastornos visuales e ictus, y ocasionalmente parestesias, encefalopatía hipertensiva y paraplejía. Debido a que la arteria vertebral tiene proximidad con la subclavia, ésta puede ser una de las afectadas, dando manifestaciones al realizar ejercicio de la extremidad superior con manifestaciones similares al síndrome de salida de la subclavia.

Los ojos son comúnmente afectados en este padecimiento. La retinopatía de la AT es debida a isquemia y se clasifica en cuatro estadios. Estadio I: dilatación venosa; estadio II: formación de microaneurismas; estadio III: cortocircuito arteriovenoso; estadio IV: complicaciones oculares. La retinopatía por AT puede ocurrir hasta en 30% de los casos. La forma más común de afección retiniana en la AT es la retinopatía hipertensiva, la cual se presenta hasta en 60% de los casos; esto es más evidente en los pacientes de la India. Otras complicaciones oculares en este padecimiento pueden ser cataratas,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

atrofia óptica, midriasis, pérdida de los reflejos oculares y atrofia del iris (cuadro 33-2).

Los síntomas cardiacos como dolor torácico, palpitaciones y disnea son frecuentes en la AT. La falla cardiaca congestiva es una complicación importante de la AT.

Las manifestaciones pulmonares que se presentan en la AT regularmente son disnea, hemoptisis y pleuritis. En estos casos se ha demostrado afección intraparenquimatosa del pulmón, incluyendo neumonía intersticial aguda, fibrosis intersticial y alveolar, con formación de membrana hialina.

Se han descrito lesiones dérmicas en 2.8 a 28% de los casos; estas lesiones pueden variar de acuerdo a la serie que se revise; por ejemplo, en Europa y Norteamérica la lesión más frecuente es el eritema nodoso; se han reportado lesiones subagudas nodulares en México y el Japón. Otras lesiones incluyen pioderma gangrenoso, erupciones papulonecróticas, lesiones eritematosas papulares de manos y dedos, así como eritema similar al del lupus eritematoso sistémico.[50]

Diagnóstico

Una vez que se sospecha en el diagnóstico de AT, el examen de laboratorio que puede ser de utilidad es la biometría hemática, ya que en 25 a 63% de los pacientes se presenta anemia; la leucocitosis es menos frecuente, y la anemia es regularmente normocítica-normocrómica o microcítica-hipocrómica. Un examen serológico orientador puede ser la titulación de factor VIII como indicador de daño endotelial. Puede haber albuminuria leve y rara vez hematuria; algunos pacientes tienen reacción de tuberculina positiva.

El electrocardiograma puede evidenciar hipertrofia del ventrículo izquierdo.[51] La angiografía ha sido el método estándar para confirmar el diagnóstico (cuadro 33-3).

Cuadro 33-3. Clasificación arteriográfica de la arteritis de Takayasu

Tipo	Sitio de afección
I	Ramas del arco aórtico
IIa	Aorta ascendente. Arco aórtico y sus ramas
IIb	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas y aorta torácica descendente
III	Aorta torácica descendente, aorta abdominal o arterias renales
IV	Aorta abdominal o arterias renales
V	Combinación de los tipos IIb y IV

El sitio y el tamaño del vaso afectado hacen a la biopsia un método diagnóstico poco práctico. La afección angiográfica encontrada con más frecuencia es la tipo V, en 52 a 55% de los casos.

En años recientes la tomografía computarizada y la angiorresonancia han probado su utilidad tanto como el angiograma tradicional, pero los dos primeros son mucho menos invasivos.

La RMN tiene la ventaja de que adicionalmente puede evidenciar si el vaso afectado presenta proceso inflamatorio activo; esta información es particularmente de utilidad ante la necesidad de suprimir por completo la vasculitis para evitar la progresión de la enfermedad. Los resultados de los marcadores serológicos, como la disminución de la velocidad de sedimentación globular, se pueden observar posterior al tratamiento, pero la RMN ofrece una prueba más sensible para evidenciar enfermedad residual.[52] Como en todas las vasculitis, el diagnóstico temprano y la terapia agresiva son importantes en la AT para prevenir el daño vascular irreversible, con el consecuente compromiso a órganos vitales.

El retraso en el diagnóstico en los niños es en promedio de 19 meses, mucho más de lo reportado en los adultos según algunas series,[53] y la mortalidad asciende hasta 33%, esto probablemente debido al retraso en el diagnóstico, lo cual igualmente es más alto de lo reportado en adultos.

En un reporte de mexicanos en el que se estudiaron 26 pacientes con AT con edades entre los 3 y los 15 años, con un seguimiento de cinco años, el porcentaje de supervivencia fue de 35%.[54]

Tratamiento

Los glucocorticoides orales se han utilizado como primera línea de tratamiento en la AT, y se ha reportado limitación de la enfermedad hasta en 75% de los pacientes; sin embargo, 52% de los pacientes requieren de otra terapia, como metotrexate, azatioprina o ciclofosfamida,[55] pero sólo un tercio de los pacientes responden a dicha terapia, y los efectos secundarios, al igual que con los esteroides, son muy severos, ya que en el caso de los niños permanecer con glucocorticoides por periodos prolongados, entre otras cosas, condiciona retraso en el crecimiento.

Se ha reportado el uso de micofenolato de mofetilo para el tratamiento de la AT en adultos, con importante mejoría.[56] Un reporte reciente en los Estados Unidos, también en pacientes adultos con AT, mostró un alto grado de respuesta con un inhibidor de factor de necrosis tumoral α.[57]

VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La vasculitis primaria del sistema nervioso central (VPSNC) es uno de los retos más importantes que se pudieran presentar a los médicos, tanto al momento de hacer el diagnóstico como en el ámbito terapéutico. Por definición, las manifestaciones sistémicas de la enfermedad son prácticamente ausentes, los reactantes de fase aguda típicamente son normales y el examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser irrelevante.[58] Por lo anterior, el diagnóstico se puede hacer antes de la biopsia sólo si el médico tiene una leve sospecha de que el niño puede cursar con vasculitis.

En la revisión de un estudio reciente de 62 niños con VPSNC aguda, en el cual se trata de dilucidar los síntomas que pueden sugerir VPSNC,[59] lo que se reportó es que 80% de los pacientes presentan cefalea y déficit neurológico focal en 78%, que fueron las manifestaciones más frecuentes, seguidas por hemiparesia en 62%; cuando fue claramente definido afección neurológica por infección, toxicidad y malformaciones vasculares, no se tomaron en cuenta para el análisis. Se debe realizar estudio de líquido cefalorraquídeo y RMN de cerebro y cerebelo en la medida de lo posible. Se ha demostrado que cuando se tiene un estudio de LCR normal y una RMN normal hay un valor predictivo negativo alto para VPSNC. Sólo la biopsia de meninges o cerebro, ya sea guiada por clínica o por resonancia magnética, aun ciega, puede proporcionar la evidencia diagnóstica de vasculitis.

La biopsia de cerebro permanece aún como la referencia estándar para el diagnóstico de la VPSNC, así como el mecanismo de disertación con otras enfermedades que simulan vasculitis de sistema nervioso central, como infecciones atípicas, lo que puede de manera errónea conducir al inicio de terapia con inmunosupresores de forma empírica, aunque no se debe dejar de lado que los resultados pueden ser falsos negativos debido a la naturaleza de distribución en parches de las lesiones.

El tratamiento invariablemente incluye corticosteroides en pulsos o en por vía oral de 1 a 2 mg/kg/día en la etapa aguda de la enfermedad, así como inmunosupresores potentes, como ciclofosfamida IV, y posterior a que se obtuvo control inicial de la enfermedad se debe continuar terapia de mantenimiento con metotrexate o azatioprina.[59] La VPSNC es una enfermedad rápidamente progresiva y neurológicamente devastadora, en la que desafortunadamente el riesgo de los procedimientos diagnósticos en ocasiones supera la necesidad de un diagnóstico temprano y el inicio de tratamiento oportuno.

SÍNDROME JUVENIL DE BEHÇET

El síndrome de Behçet es una enfermedad crónica inflamatoria, multisistémica, de evolución insidiosa y etiología desconocida. Fue descrita por primera vez en 1937 por Hulusi Behçet, como un complejo trisintomático que comprende úlceras orales, genitales y uveítis. Alrededor del mundo se han descrito diferentes frecuencias. Se ha visto que la enfermedad tiene una predilección de presentación en los países de la antigua Ruta de la Seda, en el continente asiático y países mediterráneos, uno de los cuales es Turquía.[60]

Esta enfermedad es más frecuente en los adultos y es muy rara en los niños. El término de síndrome juvenil de Behçet (SJB) se aplica a los pacientes que reúnen criterios para el diagnóstico antes de los 16 años.[61] La prevalencia de SJB en Turquía es de 2.6%, y la enunciada a nivel mundial es de 1.6 al 3% de los pacientes con enfermedad de Behçet. Esta enfermedad puede ocurrir en un amplio rango de edad, que va desde los dos hasta los 16 años de edad; la edad más frecuente de presentación en los niños es entre los 10 y los 14 años.[60]

En los adultos, el tipo de enfermedad, edad y sexo tienen influencia en el curso de la enfermedad, esto es, la enfermedad es más agresiva en mujeres jóvenes que desarrollan la enfermedad antes de los 25 años de edad, y esto ha sido lo que incrementa el interés en la forma juvenil de la enfermedad.[62] En comparación con las manifestaciones de los adultos, no se ha observado diferencia en las úlceras orogenitales, pero el eritema nodoso y la seudofoliculitis fueron más frecuentes en el SJB.

Manifestaciones clínicas

Lesiones mucocutáneas

La lesión inicial en el SJB es úlceras orales, así como en los adultos; las aftas pequeñas son más frecuentes que las grandes o las herpetiformes; el tiempo promedio de presentación entre la primera y la segunda lesión es de dos a tres años. Las lesiones genitales regularmente se presentan en el segundo episodio o después de éste. Las úlceras genitales son más frecuentes en las niñas. En algunas series asiáticas se ha reportado que la presencia de úlceras genitales en niños es menor en relación a lo

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

reportado en los adultos; asimismo, se ha informado que las úlceras genitales son más frecuentes después de la pubertad. Es frecuente la presencia de cicatrices en el sitio de ulceración genital.[60,63]

Otras lesiones cutáneas son la seudofoliculitis y lesiones acneiformes, que son frecuentes en la pubertad. El eritema nodoso es más frecuente en la forma juvenil que en los adultos.[60]

Ojo

La enfermedad ocular manifestada por uveítis es la afección más seria de la enfermedad de Behçet; en los adultos es más frecuente en hombres. Esta manifestación es más frecuente en los niños que en los adultos, aunque no de forma significativa; los porcentajes se han reportado desde 14% en Túnez hasta 48% en Francia.[60]

Artritis

La frecuencia de la artritis se ha informado desde 13 hasta 69%, y generalmente se afectan las pequeñas articulaciones de predominio monoarticular; rara vez es de tipo destructivo.[60]

Sistema nervioso central

La afección del sistema nervioso central (SNC) es otra de las causa de mortalidad en los pacientes con enfermedad de Behçet. Son frecuentes cefalea y síndrome del tallo cerebral, debido a incremento de la presión intracraneana. En la presentación juvenil se ha reportado afección del SNC en 6 a 18% en series diferentes; no hay diferencia de presentación de la lesión de SNC entre ambos sexos en el SJB.[63]

Vascular

La afección vascular se puede presentar en venas y en arterias. Cuando hay afección vascular es un dato de mal pronóstico y es una de las principales causas de muerte. Pueden ser afectadas venas periféricas y las cava superior e inferior, así como la vena hepática. Una o más de una región vascular puede afectarse en un mismo paciente.

Se ha reportado trombosis venosa profunda en 4.9% de los pacientes con SJB; de todos los pacientes en los que se ha demostrado esta lesión, en todos los casos han sido mujeres.[64]

En relación a la tromboflebitis superficial, no hay diferencia entre los adultos y los niños.

Prueba de patergia

Es una prueba diagnóstica para demostrar hipersensibilidad cutánea, donde se administra 1 cc de agua estéril por vía subcutánea, regularmente en el antebrazo, presentándose posteriormente una reacción cutánea con enrojecimiento e induración de la zona. En los estudios realizados no hay diferencia estadística de la frecuencia con que se presenta este fenómeno entre la forma adulta y la presentación juvenil, la cual es de 60 a 80% de los casos.

Inmunogenética

El haplotipo HLA B5 y B51 del sistema mayor de histocompatibilidad es el que se ha encontrado con mayor frecuencia en los pacientes con síndrome de Behçet, esto en pacientes japoneses y turcos, sin haber diferencias entre adultos y niños. Se ha demostrado en 73% de los pacientes, en la mayoría de los cuales se presentó enfermedad leve. En algunos casos se ha observado que procesos infecciosos pueden desencadenar la sintomatología en pacientes con susceptibilidad genética, posterior a lo cual se presenta aberración en la función de células T, y también hay implicación patogénica de mecanismo inmune mediado por anticuerpos, lo cual se ha demostrado en la presentación de formas neonatales transitorias de la enfermedad por el paso de anticuerpos a través de la placenta.[65]

Tratamiento

La colchicina es un tratamiento efectivo en el tratamiento de eritema nodoso, artritis y úlceras genitales. La aplicación de antisépticos locales, así como de esteroides por la misma vía, además de cuidado periodontal, reducen la frecuencia de lesiones aftosas. Los esteroides sistémicos, así como algunos inmunosupresores como el interferón α, talidomida y dapsona, se han utilizado en este padecimiento para las manifestaciones cutáneas, y para las manifestaciones sistémicas lo que se usa son glucocorticoides, ciclofosfamida y azatioprina.[66]

VASCULITIS ASOCIADA A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

La vasculitis puede ocurrir en una gran variedad de infecciones, con el uso de medicamentos y en algunas en-

fermedades sistémicas. En estos casos se ha visto que hay una gran susceptibilidad a la inflamación vascular, ya que la mayoría de las personas expuestas a parvovirus B19, HIV y varicela, así como *Rickettsia*, bacterias, hongos, micobacterias, condiciones inflamatorias sistémicas como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis juvenil (DMJ), artritis reumatoide, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal y tumores, algunos fármacos como leflunomida, inhibidores de factor de necrosis tumoral y agentes antitiroideos, desarrollan vasculitis. Los pacientes con enfermedades autoinmunes son los más susceptibles a presentar este tipo de complicaciones, aunque en los niños no es tan frecuente como en los adultos; sólo la enfermedad en la cual se ha visto mayor prevalencia de vasculitis es en la DMJ.[67] En ésta el tracto gastrointestinal es uno de los más afectados, y se puede manifestar como úlcera, perforación y hemorragia que conduce a neumatosis intestinal.[68] En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) de inicio en la infancia, la vasculitis más frecuente es la cutánea, misma que puede ser leucocitoclástica o necrosante.[67]

La vasculitis hipocomplementémica en LES es rara, pero se ha reportado en niños y se ha asociado a la presencia de títulos altos de anticuerpos IgG contra Epstein-Barr.[69] Igualmente, se puede presentar vasculitis renal verdadera en estos pacientes, lo cual se reporta sólo en 0.3 a 2.8%; sin embargo, no se ha estudiado de forma sistemática.[70] La presencia de vasculitis asociada a enfermedades del tejido conectivo demuestra la severidad del caso, ya que regularmente los pacientes que presentan esta manifestación tienen una forma más grave de su enfermedad o tienen afección a órgano mayor, por lo cual la presencia de esta manifestación debe orientar a una vigilancia más estrecha o tratamiento más agresivo.

REFERENCIAS

1. **Lie J:** Nomenclature and classification of vasculitis, plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum* 1994;37: 181-186.
2. **Gardner Medwin JM *et al.:*** Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360:1197-2002.
3. **Robson WLM, Leung AKC:** Henoch-Schönlein purpura. *Adv Pediatr* 1994;41:163-194.
4. **Ballinger S:** Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:591-594.
5. **Fitzgerald JF:** HSP-without P? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:5.
6. **Kawana S, Nishiyama S:** Serum SC5b-9 (terminal complement complex) level, a sensitive indicator of disease activity in patients with Henoch-Schönlein purpura. *Dermatology* 1992;184:171-176.
7. **Tizard EJ:** Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1999;80:380-383.
8. **Smith GC *et al.:*** Complement activation in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1997;11:477-480.
9. **Yang YH, Lai HJ, Huang CM *et al.:*** Sera from children with active Henoch-Schönlein purpura can enhance the production of interleukin 8 by human umbilical venous endothelial cells. *Ann Rheum Dis* 2004:63.
10. **Sokol DK, McIntyre JA, Short RA *et al.:*** Henoch-Schönlein purpura and stroke: antiphosphatidylethanolamine antibody in CSF and serum. *Neurology* 2000;55:1379-1381.
11. **García Porrúa C, González Gay MA:** Comparative clinical and epidemiologic study of hypersensitivity vasculitis *versus* Henoch-Schönlein purpura in adults. *Sem Arthritis Rheum* 1999;28:404-412.
12. **Somer T, Finegold SM:** Vasculitides associated with infections, immunizations and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis* 1995;20:1010-1036.
13. **Dillon MJ, Ansell BM:** Vasculitis in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:1115-1136.
14. **Bayle M, Chapin W, Licht, Raynolds JC:** The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:747-782.
15. **Kraft DA, McKee D, Scott C:** Henoch-Schönlein purpura: a review. *Am Fam Physician* 1998;58:405-408.
16. **Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL:** Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Pediatr* 2004;93:1427-1431.
17. **Piette WW:** The differential diagnosis of purpura from a morphologic perspective. *Adv Dermatol* 1994;9:3-23.
18. **Kaku Y, Nohara K, Honda S:** Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998;53:1755-1759.
19. **White RHR:** Henoch-Schönlein nephritis. A disease with significant late sequelae. *Nephron* 1994;68:1-9.
20. **Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C:** Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992;339:280-282.
21. **Nadrous HF, Yu AC, Specks U, Ryu HH:** Pulmonary involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Mayo Clin Proc* 2004;79(9):1151-1157.
22. **Giancomo J, Tsai CC:** Dermal and glomerular deposition of IgA in anaphylactoid purpura. *Am J Dis Child* 1977;131: 981-983.
23. **Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH *et al.:*** The ACR 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheumat* 1990;33:1114-1121.
24. **Szer IS:** Henoch-Schönlein purpura: when and how to treat. *J Rheumatol* 1996;23:1661-1665.
25. **Rosemblun ND, Winter HS:** Steroid effects on the course of abdominal pain in children with HSP. *Pediatrics* 1987;79: 1018-1021.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

26. **Mollica F, Li Volti S *et al.:*** Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 1992; 15:140-144.
27. **Saulsbury FT:** Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:69-71.
28. **Gianviti A, Trompeter RS, Barrat TM, Lytthgoe MF, Dillon DJ:** Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *Arch Dis Child* 1996;75:186-190.
29. **Guillevin L, Lhote F, Cohen P *et al.:*** Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus: a prospective study with long term observations of 41 patients. *Medicine* 1995;74:238-254.
30. **Henderson J, Cohen J, Jackson J, Wiselka M:** Polyarteritis nodosa presenting as a pyrexia of unknown origin. *Postgrad Med J* 2002;78:685-686.
31. **Khanfar NM, Morgenster BZ:** 15 year old boy with abdominal pain and hypertension. *Mayo Clin Proc* 1996;71:713- 718.
32. **Gargollo PC, Barnewolt E:** Calcified ureteral stricture in a child with polyarteritis nodosa. *J Urol* 2004;17:1254-1255.
33. **Bauzú A, España A, Idoate M:** Case report. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 2002;146:694-699.
34. **Alarcón-Segovia D:** Polyarteritis nodosa, Churg-Strauss syndrome and other eosinophilic syndromes. *Curr Opin Rheum* 1990;2:50.
35. **Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC:** ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Sem Nephrol* 2000;20:233-243.
36. **Stegmayr B, Gothefors L, Malmer B *et al.:*** Wegener granulomatosis in children and young adults. A case study of ten patients. *Pediatr Nephrol* 2000;14:208-213.
37. **Vera Lastra O, Ramírez Lacayo M, Baca V, Medina F, Lavalle C:** Granulomatosis de Wegener: análisis de 14 casos. *Rev Med IMSS* 1992;30:345-350.
38. **Stone JH, Talor M, Stebbing J *et al.:*** Test characteristics of immunofluorescence and ELISA in ANCA associated conditions. *Arthritis Care Res* 2000;13:424-434.
39. **Langford CA, Taler Williams C, Barron KS, Sneller MC:** Staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with flucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum* 1999;42:2666-2673.
40. **Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA *et al.:*** Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high dose intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1990;89:403-410.
41. **Gayraud M, Guillevin L, Cohen P *et al.:*** Treatment of good prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Br J Rheum* 1997;36:1290.
42. **Brogan PA, Dillon MJ:** Vasculitis from the pediatric perspective. *Curr Rheum Rep* 2000;2:411.
43. **Noris M:** Pathogenesis of Takayasu's arteritis. *J Nephrol* 2001;14:506.
44. **Seo P, Stone JH:** Large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;51:128.
45. **David J, Ansell BM, Woo P:** Polyarteritis nodosa associated with *Streptococcus. Arch Dis Child* 1993;69:685.
46. **Yalcindag A, Sundel R:** Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheum* 2001;13:422.
47. **Hong CY, Yun YS, Choi JY, Sul JH, Lee KS *et al.:*** Takayasu arteritis in Korean children: clinical report of seventy cases. *Heart Vessel* 1992;7(Suppl):91-96.
48. **Jain S, Kumari S, Ganguly K, Sharma BK:** Current status of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol* 1996;54:S111-S116.
49. **Sharma BK, Jain S:** A possible role of sex in determining distribution of lesions in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1998;66(Suppl):S81-S84.
50. **Sharma BK, Jain S:** Takayasu's arteritis. In: Ball GV, Bridges SL Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:278-289.
51. **Hashimoto Y, Oniki T *et al.:*** Aortic regurgitation in patients with Takayasu arteritis: assessment by color Doppler echocardiography. *Heart Vessels* 1992;7 (Suppl):111-115.
52. **Tso E, Flamm SD, White RD:** Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002;46:1634.
53. **Kerr GS, Hallahan CW, Giardano J:** Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919.
54. **Morales E, Pineda C, Martínez Lavin M:** Takayasu's arteritis in children. *J Rheum* 1991;18:1081-1084.
55. **Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS *et al.:*** Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994; 37:578-582.
56. **Daina E, Schieppati A, Remuzzi G:** Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999;130:422-426.
57. **Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD:** Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296.
58. **Gallagher KT, Shaham B *et al.:*** Primary angiitis of the central nervous system in children: 5 cases. *J Rheumatol* 2001;28:616.
59. **Benseler S, Scheider R:** Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:43-50.
60. **Azizlerli G:** Juvenile Behçet's syndrome. In: Ball GV, Bridges SL Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:441-444.
61. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
62. **Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H *et al.:*** Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;83:783-789.
63. **Yurdakul S, Özdogan H, Kaspcopur Ö:** Behçet's syndrome with juvenile onset: report of 44 patients. *Clin Exp Rheum* 1993;11:71.
64. **Escobosa OM, Moreno P, Montes de Oca F *et al.:*** Deep venous thrombosis: an early manifestation of Behçet's disease in childhood. *Ann Pediatr (Barc)* 2004;61(3):266-269.
65. **Mizuki N, Inoko H:** Behçet's syndrome: immunogenetics. In: Ball GV, Bridges SL Jr (eds.): *Vasculitis.* Great Britain, Oxford University Press, 2003:433-444.
66. **Sakane T, Takeno M:** Current therapy in Behçet's disease. *Skin Ther Lett* 2000;5:3.
67. **Weyand CM, Goronzy JJ:** Medium and large vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-166.
68. **Pachman LM:** Inflammatory myopathy in children. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:919-942.
69. **De Amicis T, Monfid M, Cohen B, Nousari H:** Hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of a 12 year-old girl with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S273-S274.
70. **Moeckel G, Jabs K, Fogo A:** An 11 year-old African-American girl with systemic lupus erithematosus and ANCA–negative renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:2.

Capítulo 34

Granulomatosis linfomatoide

Olga Lidia Vera Lastra, Alberto Lifshitz G.

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis linfomatoide (GL) fue descrita por Liebow en 1972, y se consideró como un síndrome linfoproliferativo angiodestructivo y angiocéntrico que se caracteriza por un infiltrado polimórfico de células linfoides grandes y atípicas, células plasmáticas e histiocitos, tanto en venas como en arterias. Se ha encontrado una expansión clonal de las células B infectadas por el virus de Epstein-Barr (VEB) con una marcada respuesta de células T inflamatorias circundantes. Para el diagnóstico de GL se requiere el diagnóstico histológico con angeítis, necrosis e infiltrado celular pleomórfico.[1]

Los estudios iniciales con inmunohistoquímica en la GL mostraron que la mayoría de las células en estas lesiones eran de tipo T,[2-4] por lo que se propuso que la GL abarcaba un espectro de proliferación de linfocitos T con hallazgos histológicos con un patrón angiocéntrico y angiodestructivo.[5] Posteriormente, Katzenstein[6] identificó, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la presencia del VEB en muchos casos de GL, y se constató que este virus tenía un papel patogénico importante en esta enfermedad. Estudios más recientes han identificado la presencia de RNA del VEB y la expresión de marcadores CD 20 en los linfocitos B atípicos y grandes encontrados en la GL, y han considerado que la GL es un trastorno de células B asociado a VEB y rico en células T.[7-10]

Estas interpretaciones son apoyadas por los hallazgos de rearreglo genético de las inmunoglobulinas monoclonales u oligoclonales en muchos de los casos de GL mediante PCR.[7-10]

Existen evidencias de que la GL representa una proliferación de linfocitos B ricos en células T asociados a VEB. La GL se debe distinguir de la entidad asociada a trasplante y que se caracteriza por una proliferación de linfocitos B pobres en células T.[10] Algunos autores piensan que todos los casos de GL son linfomas, mientras que otros sólo consideran a la GL grado III.[2,10]

Actualmente la GL se clasifica como un linfoma de células B, el cual se asocia frecuentemente a infección por VEB.[11] El motivo por el cual se incluye el tema de GL en un libro de vasculitis es porque previamente se clasificaba como una vasculitis, y además porque es una entidad que se puede confundir con algunas vasculitis, como la granulomatosis de Wegener, en especial la forma localizada en el tracto respiratorio, o con un síndrome de Churg–Strauss y otras entidades autoinmunitarias como la sarcoidosis, entre otras.

CLASIFICACIÓN

La GL se clasificaba dentro de las lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas junto con la angeítis linfocítica benigna y granulomatosa (ALBG) y el linfoma angiocéntrico (LA)[12] (cuadro 34-1). Estas enfermedades tienen predilección por los vasos sanguíneos con afección infrecuente del bazo, hígado y ganglios.

La ALBG tiene un curso más indolente; puede haber remisiones espontáneas y responde al tratamiento con clorambucil. El LA es una enfermedad maligna rápidamente progresiva y agresiva.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 34-1. Clasificación de las lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas

Diagnóstico	Expresión clínica	Histopatología	Potencial maligno
ALBG	Afección pulmonar casi de 100%. La afección extrapulmonar es menos frecuente (piel)	Denso infiltrado de linfocitos maduros. Infiltrado angiocéntrico, con obliteración ocasional de los vasos. Pequeñas áreas de necrosis	Entidad benigna, con bajo riesgo de progresión a malignidad
GL	Afección pulmonar casi de 100%. Los ganglios, el hígado y el bazo rara vez se afectan	Angeítis (angiocéntrica y angiodestructiva). Necrosis con destrucción tisular local. El infiltrado es polimórfico (células T) con grado variable de pleomorfismo. Grandes células B atípicas infectadas por el VEB	Es una enfermedad premaligna
LA	Los síntomas pulmonares son los principales. Es común la afección ganglionar del hígado y del bazo	El infiltrado es monomórfico. Hay marcado pleomorfismo con mitosis. La necrosis con algunas células inflamatorias periféricas	Es una enfermedad maligna

ALBG: angeítis linfocítica benigna y granulomatosa; GL: granulomatosis linfomatoide; LA: linfoma angiocéntrico.

La GL es una enfermedad que previamente se consideraba como premaligna y actualmente como una entidad maligna, es decir, un linfoma. La histopatología de la GL es similar a lo observado en los síndromes destructivos de la línea media: reticulosis polimórfica, reticulosis de la línea media maligna y granuloma de la línea media.[13]

Jaffe y col.[5] realizaron una clasificación histológica para determinar el grado de agresividad de las lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas (cuadro 34-2). El grado de estas lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas se basa en la identificación de varios tipos de células y la maduración de las células en el infiltrado celular. Los grados I y II representan un infiltrado celular de la GL.

La GL y las lesiones destructivas de la línea media son entidades distintas en base a criterios inmunofenotípicos, la identificación del VEB, las células T y patrón de células B o la expansión clonal de las células T.[14,15]

De acuerdo a la definición clásica de la GL, se trata de un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos.[16] En muchos casos se trata de un linfoma de células B rico en células T infectadas por VEB. Recientemente la Organización Mundial de la Salud ha clasificado a la GL entre las enfermedades oncohematológicas, como un linfoma de células B grandes.[17]

EPIDEMIOLOGÍA

La GL es una entidad rara que se presenta con una relación hombre mujer de 2:1, con mayor frecuencia en caucásicos en la quinta década de la vida, con rangos de presentación de los 7 a los 85 años de edad y con un mayor pico de presentación entre los 40 y los 60 años.[6]

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La GL es un trastorno linfoproliferativo asociado al VEB. Los pacientes con inmunodeficiencias subyacentes tienen un riesgo aumentado para GL. Las entidades predisponentes para GL son los trasplantes de órganos alogénicos, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de inmunodeficiencia humana y el síndrome linfoproliferativo ligado al X.[18]

Los pacientes con inmunodeficiencias genéticas o adquiridas tienen una inmunovigilancia deficiente para el VEB.[18]

Cuadro 34-2. Grado histológico de lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas

Grado	Infiltrado	Pleomorfismo	Necrosis
I	Linfocitos polimórficos, células plasmáticas, histiocitos y ocasionalmente eosinófilos. Linfocitos de tamaño normal o inmunoblastos	Sin atipia	Infrecuente
II	Infiltrado inflamatorio polimórfico; muchos linfocitos son pequeños. Ocasionalmente hay linfocitos grandes e inmunoblastos	Algunas atipias en células linfoides	Común
III	Infiltrado monomórfico. El infiltrado inflamatorio es menos prominente y está presente en las lesiones periféricas	Atipias en células linfoides pequeñas y grandes. Linfoma maligno	Prominente

En la GL el infiltrado linfocítico se caracteriza por células T (linfocitos CD4+) y células linfoides grandes y atípicas. Investigaciones con PCR han determinado que las células linfoides grandes contienen secuencias de VEB.[15,19] Estos estudios consideran que la GL puede representar una pequeña población de células infectadas con el VEB que inician una respuesta exuberante de las células T. Se ha postulado que el VEB tiene un papel etiológico en la GL mediante los estudios serológicos,[20] detección del genoma de virus por *Southern blot*[15,21] y PCR en los infiltrados linfocíticos de la GL[6,15,19,22] y el papel etiológico del EBV en otras entidades como el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y el linfoma postrasplante. También se ha documentado la transformación de la GL en linfoma de células B.[23,24]

Previamente se consideró que la GL era una enfermedad maligna de células T,[2] pero una nueva información apoya una hipótesis alterna. Estudios recientes demuestran que las células linfoides son células linfoides atípicas infectadas por VEB.[15,21,25] Evidencias adicionales sugieren que la GL no es una enfermedad maligna primaria de células T. Mientras que la mayoría de los linfomas de células T demuestran expansión clonal con rearreglo genético de los receptores de las células T, la GL sólo lo presenta en forma rara.[17,26] Finalmente, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos no se afectan en la GL, pero sí en forma frecuente en los linfomas de células T.

La inmunosupresión puede jugar un papel importante en el desarrollo de la GL, como ha ocurrido en pacientes con leucemia,[27] síndrome de Wiskott-Aldrich,[20] hipogammaglobulinemia[28] y después de trasplante renal.[29]

Estudios recientes han demostrado que los linfocitos T citolíticos representan un componente importante de la respuesta del huésped en la GL de células B, un hallazgo similar a los estudios de otros neoplasias linfoides malignas con linfocitos T reactivos en forma predominante, tales como el linfoma de Hodgkin y el linfoma de células B rico en células T.[30,31] En estos trastornos se ha demostrado que las células linfoides neoplásicas tienen atributos fenotípicos de células presentadoras de antígenos.[32-34] Éstos son HLA-DR, CD80/CD86 y CD58. De ahí que pueden interactuar con células T activas a través de su interacción con el complejo antígeno receptor de las células T, con la consecuente elaboración de citocinas y quimiocinas que puede reclutar a los linfocitos citolíticos y a los macrófagos, que caracteriza la respuesta del huésped a estos tumores. Debido a las semejanzas de la composición de las células B en la GL y otros trastornos linfoproliferativos, es probable que las células neoplásicas de las células B en la GL tengan mecanismos inmunitarios similares para inducir la respuesta en el huésped. En los linfomas de células B ricos en células T y en los linfomas de Hodgkin, la presencia de un gran número de células granzima B+ asociada con las células neoplásicas tiene mal pronóstico.[30,31]

Entre los casos de GL con hallazgos histológicos y células B atípicas, grandes CD20+, se ha encontrado heterogeneidad fenotípica y biológica. Un estudio reciente muestra evidencias de que muchos casos de GL contienen células B atípicas grandes que generalmente son positivas al VEB. En estos casos hay un predominante infiltrado linfoide reactivo compuesto en forma primaria por células T citotóxicas en un pequeño subgrupo. En un menor número de casos de GL hay ausencia de grandes células B o, mejor dicho, se caracteriza por la presencia de células T negativas al VEB. En los casos de GL que contiene células B grandes, en este último grupo hay numerosas células T citotóxicas reactivas. Sin embargo, las células T atípicas en estos casos de GL no tienen fenotipo citotóxico, en contraste con otros linfomas de células T/NK extranodales que involucran el tracto respiratorio-digestivo. Son necesarios otros estudios de GL para entender la relación entre la GL de células y los linfomas de células B grandes con predominio de células T reactivas, para establecer cómo la GL de células T se relaciona con la GL de células B, así como otras desordenes linfoproliferativos de células T.[35]

PATOLOGÍA: HALLAZGOS MACROSCÓPICOS

La GL se presenta en forma común como nódulos pulmonares de tamaño variable. Las lesiones son bilaterales, de predominio en los lóbulos inferiores. Los nódulos más grandes presentan necrosis central y se pueden cavitar. Las lesiones nodulares se encuentran en los riñones y el cerebro generalmente asociadas con necrosis central. Las manifestaciones en la piel son diversas. Las lesiones nodulares se presentan en el tejido subcutáneo. Las lesiones dérmicas se pueden presentar como necrosis y ulceraciones. Otras lesiones menos frecuentes son el rash maculopapular o las placas cutáneas.[18]

PATOLOGÍA: HALLAZGOS MICROSCÓPICOS

La GL se caracteriza por un infiltrado linfoide polimórfico angiodestructivo y angiocéntrico.[2] Hay un predomi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nio de linfocitos, además de células plasmáticas, inmunoblastos e histiocitos, con pocos neutrófilos y eosinófilos. Los granulomas bien formados son raros.[5] El antecedente de linfocitos pequeños puede mostrar atipias, pero no son francamente neoplásicos. La GL consta de un pequeño número de células B positivas mezcladas con un infiltrado inflamatorio prominente.[6,7] Las células positivas al VEB generalmente muestran atipias. Éstas pueden semejar inmunoblastos, o menos frecuentemente tienen una apariencia pleomórfica que recuerda a las células de Hodgkin. Las formas multinucleadas pueden ser visualizadas. Sin embargo, las células de Reed-Sternberg no están presentes, y si se observan el diagnóstico de linfoma de Hodgkin aumenta.[18]

En la GL los cambios vasculares son prominentes. La vasculitis linfocítica con infiltración de la pared vascular es observada en muchos casos. La infiltración vascular puede comprometer la integridad vascular, produciendo necrosis tisular. También se puede observar necrosis fibrinoide, la cual es mediada por quimiocinas inducidas por el VEB.[18]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La GL es una enfermedad multisistémica (cuadro 34-3) con afección pulmonar casi en todos los casos. Los síntomas más comunes son respiratorios y constitucionales. El involucro de la piel y el sistema nervioso central puede estar presente. La afección de la médula ósea, el hígado y los ganglios es menos frecuente, y cuando están afectados estos órganos hay gran incidencia de transformación a enfermedad maligna.[2,16,36-40]

Los síntomas pulmonares incluyen tos (58%), disnea (29%) y dolor torácico (13%). La hemoptisis puede ocurrir de manera ocasional. La gravedad de los síntomas clínicos no se correlaciona con la afección radiológica; las lesiones destructivas de las vías aéreas superiores similares a las lesiones destructivas de la línea media no se observan en forma frecuente.[2,16,36-40]

La piel es el órgano más afectado después del pulmón, y se caracteriza por máculas eritematosas o placas induradas. En un estudio de 20 pacientes con GL se encontraron dos patrones de afección dérmica: pápulas eritematosas múltiples o nódulos subcutáneos con o sin ulceración en las extremidades o el tronco se presentaron en 85% de los pacientes. Estas lesiones mostraron un marcado infiltrado linfohistiocítico angiocéntrico compuesto principalmente por linfocitos T CD4+ con una alta tendencia a involucrar el tejido celular subcutáneo y presentar angiodestrucción, necrosis y atipias. En los nódulos se ha detectado el VEB en 25% de estos pacientes. Las placas blanco eritematosas múltiples se encontraron en 15%.[41]

Cuadro 34-3. Manifestaciones clínicas de la granulomatosis linfomatoide

Órgano	(%)
Pulmón	99
Piel	41 a 50
Neurológico	28
• Sistema nervioso central	21
• Nervioso craneal	9
• Nervios craneales	6.5
Riñón	14 a 32
Hematopoyético	
• Bazo	12
• Hígado	10
• Ganglios linfáticos	10
• Médula ósea	0
Corazón	10
Oídos, nariz y garganta	4
Glándulas suprarrenales	4
Ojos	1.3

El sistema nervioso central se afecta como consecuencia de las lesiones ocupativas de espacio, e incluye crisis convulsivas, ataxia, hemiparesia y confusión. La parálisis de nervios craneales y periféricos también se puede presentar.[2,16,36-40]

Otros órganos como el riñón, el tracto respiratorio superior, el gastrointestinal y las articulaciones también se afectan en la GL.[42-44]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la GL se basa en la biopsia, generalmente del pulmón. Los estudios de inmunohistoquímica han confirmado la presencia de linfoma de tipo B, con identificación de células grandes atípicas CD 20+. La hibridación *in situ* ha confirmado la presencia de VEB.

Para el diagnóstico de la GL es necesario el estudio histológico, debido a que los estudios de laboratorio y radiográficos son inespecíficos. La velocidad de eritrosedimentación puede estar elevada en forma moderada, y las inmunoglobulinas y los leucocitos bajos. Hay disminución de la inmunidad celular manifestada por aner-

gia y disminución de la trasformación de linfocitos. El estudio de líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis, proteinorraquia y células atípicas. Las radiografías del tórax generalmente son anormales, en forma general hay nódulos múltiples de bordes indefinidos, de tamaño variable y de predominio en los lóbulos inferiores.[45] Estos nódulos pueden remitir en forma espontánea. El derrame pleural puede presentarse de manera ocasional. Las adenopatías hiliares y mediastinales son infrecuentes. La tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear pueden ser de utilidad para detectar masas.

El estudio histopatológico es esencial para identificar angeítis, necrosis e infiltrado linfoide polimórfico. Estos hallazgos son característicos, pero no específicos. Múltiples muestras de biopsia pueden ser necesarias para establecer el diagnóstico. La necrosis descrita por Liebow[1] se encuentra dentro del infiltrado linfocítico; las lesiones se asocian frecuentemente a necrosis central extensa. La angeítis afecta a arterias y venas y tiende a ser transmural. El infiltrado celular se caracteriza por linfocitos pequeños y células linfoideas grandes y atípicas en número variable, eosinófilos, células plasmáticas y algunas figuras amitóticas. El tejido pulmonar muestra necrosis central e infiltrado angiodestructivo y angiocéntrico. La biopsia de la piel presenta necrosis grasa y proceso angiodestructivo. En la biopsia renal hay infiltrado linfocítico nodular en el intersticio, pero sin afección glomerular. El involucro de los nervios craneales se asocia a pérdida de la mielina e infiltrado linfocítico pleomórfico.

La progresión a malignidad se asocia con un aumento con la presencia de grandes linfocitos atípicos y aumento en las figuras amitóticas y disminución en el número de eosinófilos. El grado de pleomorfismo varía en los pacientes y en los sitios de biopsia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la GL incluye a la granulomatosis de Wegener (GW), el síndrome de Churg-Strauss (SCS), neoplasias e infecciones, entre otras.[46,47]

El diagnóstico diferencial en la GW puede ser difícil, de manera especial en las formas localizadas de la GW. A diferencia de la GL, la GW se asocia con elevación de la velocidad de eritrosedimentación globular y anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo. Además, alteraciones en el sedimento urinario u otras evidencias de glomerulonefritis apoyan el diagnóstico de una GW. Desde el punto de vista histológico, un infiltrado de polimorfonucleares y granulomas es más frecuente en la GW, mientras que un infiltrado mononuclear pleomórfico es más sugestivo de una GL. En las radiografías, los nódulos tienden a estar en los lóbulos inferiores en la GL. La afección del tracto respiratorio superior es más común en la GW, mientras que la piel y el sistema nervioso se afectan más comúnmente en la GL. Las lesiones en la piel de la GL se manifiestan como placas eritematosas, pápulas o nódulos, con o sin ulceración. Sin embargo, en los pacientes con GL no se observa vasculitis leucocitoclástica o inflamación granulomatosa necrosante; estas dos últimas manifestaciones son características de la GW.[45]

En relación al SCS, este síndrome se asocia a asma y eosinofilia periférica, no así en la GL. Por otra parte, en el SCS existe infiltrado eosinofílico tisular. En las radiografías existe un patrón reticulonodular y afección intestinal y cardiaca.

La enfermedad de Hodgkin y el linfoma no-Hodgkin se asocian a leucocitosis periférica, afección esplénica, ganglionar, médula ósea y un infiltrado celular monomórfico sin un patrón angiocéntrico. La piel se afecta más en la GL que en el linfoma. Los ganglios pulmonares en los linfomas tienen bordes no definidos, pero existen adenomegalias hiliares y mediastinal, que casi siempre están presentes en los linfomas. La evaluación de la médula ósea y los ganglios retroperitoneales es importante para el diagnóstico de linfoma.

La diferencia del linfoma de células T/NK extranodal de tipo nasal es difícil. Este linfoma angiocéntrico asociado a VEB afecta a la piel en forma frecuente.[47] Sin embargo, el patrón de células positivas al VEB identificado mediante hibridización *in situ* es muy útil para distinguir estas dos entidades. En la GL las células positivas a VEB son más abundantes en el linfoma de células T/NK. Debido a que la GL se asocia frecuentemente a lesiones dérmicas, como paniculitis, se debe diferenciar a la paniculitis subcutánea de los linfomas de células.[48]

El diagnóstico diferencial entre cáncer metastásico de primario desconocido y GL generalmente no es difícil. Los ganglios metastásicos pulmonares usualmente tienen bordes precisos, y la regresión espontánea no se presenta en las adenomegalias metastásicas.

TRATAMIENTO

Las manifestaciones clínicas y la etapa histológica de la GL permiten establecer una estrategia terapéutica ade-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuada. Muchos pacientes tienen un curso agresivo con progresión a un linfoma maligno, aunque en forma ocasional tendrán una evolución indolente y crónica y raramente remisión espontánea.[38,40] El pronóstico se correlaciona en forma inversa con el número de células linfoides grandes y las células infectadas con el VEB.[15]

La mortalidad de la GL es de 65 a 90%; la mayoría de los pacientes mueren en los dos primeros años después del diagnóstico.[1,21] El tratamiento con radioterapia o con altas dosis de esteroides no parece modificar la mortalidad ni reducir la progresión a linfoma. De ahí que el tratamiento agresivo con quimioterapia está indicado. Fauci trató a 13 pacientes con ciclofosfamida y prednisona y se indujo remisión en 54% de ellos. Todos los pacientes que murieron habían progresado a linfoma maligno.[39]

Se han propuesto terapias alternativas a la quimioterapia, como el interferón α2b, por sus efectos antiproliferativo y antiviral, mediante la inhibición de la replicación del VEB de los linfocitos B atípica. Willson informó la mejoría de tres de cuatro pacientes tratados con interferón α2b, y el cuarto paciente falleció por un linfoma B de alto grado de malignidad después de suspender el interferón.[49]

La ciclosporina A es otro medicamento que se ha empleado para inhibir la proliferación exagerada de los linfocitos T, que también existe en la GL.[46]

La efectividad de la quimioterapia se considera que es debida a su acción contra las células B proliferativas. La DNA polimerasa es el blanco molecular para muchos agentes de quimioterapia.[50]

No hay consenso en el tratamiento de la GL; se basa en la administración de esteroides, ya sea solos o con ciclofosfamida y quimioterapia.[51]

El tratamiento con anticuerpos anti CD20, rituximab, ha producido mejoría de las anormalidades del parénquima pulmonar y de las adenopatías. El tratamiento con rituximab se ha usado recientemente en la GL con afección pulmonar con resultados promisorios. El rituximab puede ser usado con el tratamiento usual con quimioterapia de los linfomas de células B.[52,53]

Con base en lo anterior, se considera que el tratamiento para la GL incluye esteroides, antivirales, interferón, quimioterapia y recientemente rituximab. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo es pobre y no existe una terapia estándar.

PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTIVOS

La historia natural de la GL es variable.[39] En algunos pacientes puede tener un curso clínico de gravedad moderada con remisiones espontáneas sin tratamiento. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes la enfermedad es más agresiva, con una sobrevida promedio de dos años. Series más recientes han mostrado respuestas a la quimioterapia agresiva en las lesiones grado III. Las lesiones de grados I y II pueden responder a interferón α2b.[49] La causa de muerte más común es la afección pulmonar progresiva.

REFERENCIAS

1. **Liebow AA, Carrington CRB, Friedman PJ:** Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Path* 1972;3:457-458.
2. **Koss MN, Hochholzer L, Langlos JM, Wehunt WD, Lazarus AA *et al.*:** Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 42 patients. *Pathology* 1986;18;283-288.
3. **Nichols PW, Koss M, Levine AM, Lukes RJ:** Lymphomatoid granulomatosis: a T cell disorder? *Am J Med* 1982;72: 467-471.
4. **Petra's RE, Tubbs RR, Gephardt GN, Sebek BA, Golish JA *et al.*:** T lymphocytes proliferation in lymphomatoid granulomatosis. *Cleve Clin Q* 1985;52:137-146.
5. **Lipford EH Jr, Margolick JB, Longo DL, Fauci AS, Jaffe ES:** Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 1988;72:1674-1681.
6. **Katzenstein AL, Peiper SC:** Detection of Epstein–Barr virus genomes in lymphomatoid granulomatosis: analysis of 29 cases by the polymerase chain reaction technique. *Mod Pathol* 1990;3:435-441.
7. **Guinee D Jr, Jaffe E, Kingma D, Fishback N, Wallbert K *et al.*:** Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol* 1994;18:753-764.
8. **Meyers JL, Kurtin PJ, Katzenstein AL *et al.*:** Lymphomatoid granulomatosis. Evidence of immunophenotypic diversity and relationship to Epstein-Barr virus infection. *Am J Pathol* 1995;19:1300-1312.
9. **Nichols AG, Wo Therspoon AC, Diss TC *et al.*:** Lymphomatoid granulomatosis: evidence that some cases represent Epstein-Barr virus associated B-cell lymphoma. *Histopathology* 1996;29:317-324.
10. **Wilson WH, Kingma DW, Raffled M, Wittes RE, Jaffe ES:** Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood* 1997;90:4099-4105.
11. **Guinee DG, Perkins SL, Travis WD, Holden JA, Tripp SRBS *et al.*:** Proliferation and cellular phenotype in lympho-

matoid granulomatosis: implications of a higher proliferation index in B cells. *Am J Surg Pathol* 1998:1093-1100.
12. **Jaffe E:** Pathologic and clinical spectrum of postthymic T-cell malignancies. *Can Invest* 1984;2:413-426.
13. **Cupps T:** *Autoimmune-mediated sinus and midfacial diseases of the sinus.* Totowa, Humana Press, 1996:381-401.
14. **Jeffe ES, Chan JKC, Su IJ:** Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas. Definition, differential diagnosis and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996;20:103-111.
15. **Guinee D, Jaffe E *et al.*:** Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidences for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent-T cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol* 1994;18:753-764.
16. **Jaffe ES, Wilson WH:** Lymphomatoid granulomatosis: pathogenesis, pathology and clinical implication. *Cancer Surv* 1997;30:233-248.
17. **Jaffe ES, Harris NL, Stein H *et al.* (eds):** *Pathology and genetics of tumour of the haematopoietic and lymphoid tissue.* Lyon, France, IARC Press, 2001.
18. **Jaffe ES, Wilson WH:** Lymphomatoid granulomatosis. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H *et al.* (eds.): *Pathology and genetics of tumour of the haematopoietic and lymphoid tissue.* Lyon, France, IARC Press, 2001:185-187.
19. **Madeiros LJ, Peiper SC, Elwood L, Yano T, Raffeld M *et al.*:** Angiocentric immunoproliferative lesions: a molecular analysis of eight cases. *Hum Pathol* 1991;22:1150-1157.
20. **Ilowite NT, Fligner CL, Ochs HD:** Pulmonary angiitis with atypical lymphoreticular infiltrates in Wiskott-Aldrich syndrome: possible relationship of lymphomatoid granulomatosis and EBV infection. *Clin Immunol Immunopath* 1986;41: 479-484.
21. **Mittal K, Neri A, Feiner H, Schinella R, Alfonso F:** Lymphomatoid granulomatosis in the acquired immunodeficiency syndrome: evidence of Epstein-Barr virus infection and-cell clonal selection without myc rearrangement. *Cancer* 1990;65:1345-1349.
22. **Medeiros LJ, Jaffe ES, Chen YY, Weiss LM:** Localization of Epstein Barr virus genomes in angiocentric immunoproliferative lesions. *Am J Surg Pathol* 1992;16:439-447.
23. **Michaud J, Baneerjee D, Kaufmann JC:** Lymphomatoid granulomatosis involving the central nervous system: complication of a renal transplant with terminal monoclonal B-cell proliferation. *Acta Neuropathol* 1983;61:141-147.
24. **Bender BL, Jaffe R:** Immunoglobulin production in lymphomatoid granulomatosis and relation to other benign lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 1980;73:41-47.
25. **Myers J, Kurtin P, Katzenstein AL *et al.*:** Lymphomatoid granulomatosis: evidence of immunophenotypic diversity and relationship to Epstein-Barr virus infection [abstract]. *Mod Pathol* 1995;8:150A.
26. **Troussard X, Galateaux F, Gaulard P:** Lymphomatoid granulomatosis in a patient with acute myeloblastic leukemia in remission. *Cancer* 1990;65:107-111.
27. **Bekassy AN, Cameron R, Garwicz S, Laurin S, Wiebe T:** Lymphomatoid granulomatosis during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a 6 year old girl. *Am J Ped Hematol Oncol* 1985;7:377-380.
28. **Lehman TJA, Church JA, Isaac H:** Lymphomatoid granulomatosis in a 13-month-old infant. *J Rheumatol* 1989;16: 325-328.
29. **Walter M, Thomson NM, Dowling J, Fox R, Atkins RC:** Lymphomatoid granulomatosis in renal transplant recipient. *Aust NZ J Med* 1979;9:434-436.
30. **Felgar RE, Steward KR, Cousar JB *et al.*:** T-cell rich large –B cell lymphomas contain non-active CD8+ cytolytic T cells, show increased tumor cell apoptosis and have lower bcl-2 expression than diffuse large B-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1988;153:1707-1715.
31. **Berge RL, Oudejans JJ, Dukers DF *et al.*:** Percentage of activated cytotoxic T-lymphocytes in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin's disease: an independent biological prognostic marker. *Leukemia* 2001;15:458-464.
32. **Bosshart H, Jarrett RF:** Deficient mayor histocompatibility complex class II antigen presentation in a subset of Hodgkin's disease tumor cell. *Blood* 1998;92:2252-2259.
33. **Delabie J, Chan WC, Weisenburger DD *et al.*:** The antigen-presentating cell function of Reed–Sternberg cell. *Leuk Lymphoma* 1995;18:35-40.
34. **Stopek AT, Gessner A, Miller TP *et al.*:** Loss of 27.2 (CD86) and intracellular adhesion molecule 1 (CD54) expression is associated with decreased tumor-infiltrating T lymphocytes in diffuse B-cell large-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:3904-3909.
35. **Morice WG, Kurtin PJ, Myers JL:** Expression of cytolitic lymphocyte-associated antigens in pulmonary lymphomatoid granulomatosis. *Am J Clin Pathol* 2002;118:391-398.
36. **Sordillo PP, Epremian B, Kosiner B, Lacher M, Lieberman P:** Lymphomatoid granulomatosis: an analysis of clinical and immunologic characteristic. *Cancer* 1982;49;2070-2076.
37. **Prenovault MM, Weisbrond GL, Herman SJ:** Lymphomatoid granulomatosis: a review of twelve cases. *J Can Ass Rad* 1988;39:263:266.
38. **Pisani RJ, DeRemee RA:** Clinical implications of the histopathologic diagnosis of pulmonary lymphomatoid granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1990;65:151-163.
39. **Fauci AS, Haynes BF, Costa J, Katz P, Wolff SM:** Lymphomatoid granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience over 10 years. *N Engl J Med* 1982;306:68-74.
40. **McNiff JM, Cooper D, Howe G, Crotty PL, Tallini G *et al.*:** Lymphomatoid granulomatosis of the skin and lung. An angiocentric T-cell rich B-cell lymphoproliferative disorder. *Arch Dermatol* 1996;132:1464-1470.
41. **Beaty MW, Toro J, Sorbara L, Stern JB, Pittaluga S *et al.*:** Cutaneous lymphomatoid granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 2001:1111-1120.
42. **Jaffe ES, Lifford EH, Margolick JB *et al.*:** Lymphomatoid granulomatosis and angiocentric lymphoma: a spectrum of postthymic T-cell proliferations. *Sem Resp Med* 1989;10: 167-172.
43. **Katzenstein AA, Carrington CB, Liebow AA:** Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979;43;360-373.
44. **Vikas A, Amita A, Lily P, Ramnath M:** Arthritis in lymphomatoid granulomatosis: report of a case and review of literature. *Indian J Med Sci* 2004;58:67-71.
45. **Wechsler RJ, Steiner RM, Israel HJ, Patcheffsky AS:** Chest radiographic in limphomatoid granulomatosis: comparison with Wegener's granulomatosis. *Am J Radiol* 1984; 142:79-83.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

46. **Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS *et al.:*** Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. *Histopathology* 1994;25:545-548.
47. **Jaffe E:** Nassal and nasal-type T/NK cell lymphoma: a unique form of lymphoma associated with the Epstein-Barr virus. *Histopathology* 1995;27:581-583.
48. **Kumar S, Krenacs L, Elenitoba-Johnson K *et al.:*** Subcutaneous panniculitis T–cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T-lymphocytes. *Hum Pathol* 1998;29:397-403.
49. **Wilson WH, Kingma DW, Raffeld M, Wittes RE, Jaffe ES:** Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood* 1996;87:4531-4537.
50. **Raez LE, Temple JD, Saldana M:** Successful treatment of lymphomatoid granulomatosis using cyclosporine-A after failure of intensive chemotherapy. *Am J Hematol* 1996;53: 192-195.
51. **Moudir TC, Foulet Roge A, Plat M, Kaswin R, Lepic P *et al.:*** Efficacy of rituximab in lymphomatoid granulomatosis. *Rev Mal Respir* 2004;21(6 Pt 1):1157-1161.
52. **Jordan K, Grothey A, Grothe W, Kegel T, Wolf HH *et al.:*** Successful treatment of mediastinal lymphomatoid granulomatosis with rituximab monotherapy. *Eur J Haematol* 2005; 74:263-266.
53. **Zaidi A, Kampalath B, Peltier WL, Vesole DH:** Successful treatment of systemic and central nervous system lymphomatoid granulomatosis with rituximab. *Leuk Lymphoma* 2004;45;777-780.

Índice alfabético

A

abdomen agudo, 258, 334
absceso
  hepático, 308
  pulmonar, 303
accidente
  cerebrovascular, 138, 362
  isquémico transitorio, 362
  vascular cerebral, 152, 193
    agudo, 335
ácido
  acetilsalicílico, 278
  aminosalicílico, 277
  glutámico, 150
  hipocloroso, 301
  micofenólico, 350
acné, 111
acrocianosis, 334
adenitis
  cervical, 205
  tuberculosa, 16
adenocarcinoma pancreático, 122
adenopatía cervical, 225, 228
adenovirus, 231
afección
  a oídos, 352
  al sistema nervioso central, 193
  arterial, 203, 204, 205
  arteriolar, 162
  articular, 204
  cardiaca, 181, 194, 204, 225, 261, 399
  cartilaginosa, 180
  coronaria, 110, 232
  cutánea, 2
    grave, 313
  de coronarias, 181
  de la luz vascular, 211
  de la médula espinal, 38, 39, 242
  de la retina, 93
  de pares craneales, 181, 193
  del esfínter urinario, 262
  del riñón, 86
  del sistema nervioso central, 203
  del tracto respiratorio, 86, 353
  dérmica, 398
  gastrointestinal, 91, 193, 203, 335
  inflamatoria crónica progresiva, 248
  intestinal, 399
  mesentérica, 110
  nasal, 352
  neurológica, 39, 204, 205, 206, 254, 335
  ocular, 86, 87, 180, 203, 206
  pleuropulmonar, 263
  pulmonar, 2, 85, 87, 161, 170, 303, 322, 335, 353
  renal, 2, 47, 83, 85, 86, 91, 171, 196, 198, 251, 253, 334
  respiratoria, 171
  vascular, 204
    visceral, 38
afonía, 353
afta oral, 203, 205
aftosis, 206
  bucal, 203
  bucogenital, 201
  genital, 203
  orogenital, 206, 207
  recurrente, 203
  urogenital, 206
alcoholismo, 280
alergia, 89, 190
  a medicamentos, 196
  de contacto, 196
  estacional, 89, 196
alteración
  del tabique nasal, 180
  dermatológica, 179
  hepática, 231
  mental, 306
  renal, 20, 184
amaurosis, 361
  fugax, 378
amiloidosis, 78, 143
  renal, 389
ampolla hemorrágica, 278
anemia, 91, 124, 138, 140, 162, 173, 232, 247, 305, 345, 375
  de células falciformes, 78, 94, 248, 376
  hemolítica, 109, 225, 379
    microangiopática, 254
    reversible, 339
    severa, 232

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

microcítica, 88
normocítica normocrómica, 2, 10, 88, 90, 162, 182, 195, 232
aneurisma, 20, 112, 319
aórtico abdominal inflamatorio, 154
arterial, 159
cerebral, 354
coronario, 111, 230, 231
de aorta, 140
micótico, 41, 220, 303, 319
ruptura de, 112
angeítis
aislada del sistema nervioso central, 241
alérgica, 189, 190
granulomatosa, 6
benigna
del sistema nervioso central, 93, 95
linfocítica de células T, 318
cerebral, 204
cutánea leucocitoclástica, 276
granulomatosa, 35, 36, 241
del sistema nervioso, 35
central, 93, 95
no infecciosa del sistema nervioso central, 35
leucocitoclástica cutánea, 6, 7, 21, 22, 35, 102
linfocítica benigna granulomatosa, 395
mediada por anticuerpos, 190
miocárdica, 278
primaria del sistema nervioso central, 35, 36
angina
abdominal, 215, 363
intestinal, 280
angiodestrucción, 398
angioedema, 347
angioendoteliomatosis, 248
maligna, 94
angiopatía
amiloide, 35
benigna, 242
del sistema nervioso central, 242
hipertensiva, 35
posparto, 248
anomalía coronaria, 232
aortitis, 152, 303, 361
focal, 81
sifilítica, 81
apendicitis, 174
aguda, 174
aplasia medular, 109
apoplejía, 38, 39
ardor faríngeo, 308
arteriolitis, 48, 58, 64
arteriolosclerosis, 49
arteriopatía
coronaria, 231
urémica calcificada, 376
arteritis, 6, 48, 169, 189, 330
cerebral, 41
coronaria, 152, 261, 264, 361
de células gigantes, 1, 6, 7, 13, 14, 27, 28, 29, 32, 35, 36, 47, 68, 70, 78, 79, 94, 119, 135, 138, 160, 161
incidencia de, 15, 136
de la temporal, 6, 7, 36
de Takayasu, 1, 2, 6, 7, 16, 28, 32, 35, 36, 37, 47, 67, 68, 78, 80, 94, 149, 152, 160, 161, 261
mesentérica, 362
necrosante, 38, 47, 58, 164, 165
no necrosante, 164
reumática, 159
temporal, 27, 135, 136, 138
artralgia, 137, 152, 204, 205, 229, 231, 251, 252, 278, 334
artritis, 91, 124, 137, 151, 152, 179, 203, 204, 205, 207, 229, 231, 252, 278, 280, 344, 347, 351, 362, 363, 375, 384
franca con deformación articular, 334
inflamatoria, 193
seronegativa, 356
no erosiva
monoarticular, 204
oligoarticular, 204
reactiva, 353
reumatoide, 2, 7, 8, 10, 13, 22, 27, 32, 36, 84, 103, 105, 123, 129, 130, 142, 143, 179, 182, 193, 204, 257, 263, 280, 330, 354, 356, 363, 379
juvenil, 172, 228
sistémica, 232
seronegativa, 142
transitoria
asimétrica de grandes articulaciones, 172
no inflamatoria, 322
artropatía, 354
crónica juvenil de inicio sistémico, 254
de Jaccoud, 279, 347
ascitis, 193, 345
intraperitoneal, 383
asfixia, 353
asma, 19, 20, 31, 88, 89, 189, 191, 196, 198, 273, 335
bronquial, 102, 107
aspergilosis, 181, 248
astrocitosis reactiva, 244
ataxia, 242
ateroembolismo, 84
aterosclerosis, 35, 49, 151, 245, 319
cerebrovascular, 94, 248
coronaria, 261
obliterante, 213, 216, 220
atopia, 190
atrofia
cortical focal, 372
del disco óptico, 139
óptica, 363, 390
parenquimatosa, 369
tubular, 58
autoinmunidad, 333

B

bacteremia, 303
bronquiolitis, 260
bronquitis ulcerativa, 87
brucelosis, 143, 329
bursitis, 141

C

calcificación
cardiaca, 152
nodular, 376
vascular, 152, 376
calcifilaxis, 375, 376
cáncer, 333, 343
de colon, 120, 343

de mama, 343
de próstata, 343, 344
de pulmón, 211, 343
del tubo digestivo, 344
metastásico, 399
pulmonar de células escamosas, 344
renal, 343
candidiasis, 228
capilaritis, 64, 86, 87, 169, 184, 263
alveolar, 192
pulmonar, 18, 64, 83, 106, 260, 264, 279, 284, 285, 286, 347, 371
carcinoma, 78, 121, 280, 344
de células
alveolares, 285
renales, 143
de pulmón, 122
de vejiga, 388
nasofaríngeo, 397
cardiomiopatía, 89
cardiopatía isquémica, 193, 236
carditis, 363
cataratas, 151, 152, 361, 389
cefalea, 137, 139, 151, 242, 278
migrañosa, 248
por ejercicio, 248
por esfuerzo, 94
ceguera, 127, 138, 140, 208, 361
irreversible, 138, 140
permanente, 139
células inflamatorias, 5
cerebritis, 87
cirrosis, 322, 329, 334, 339
biliar primaria, 182
cisticercosis subaracnoidea, 42
cistitis, 308
hemorrágica, 182
clasificación de Brouet, 332
coagulación
intravascular diseminada, 78, 379
trastornos de la, 48
cocaína, 248
abuso de, 376
coccidioidomicosis, 248, 329
colagenosis perforante, 376
colapso
de puente nasal, 186
traqueal, 353
colecistitis, 174, 378
acalculosa, 263
colitis
ulcerativa, 120
crónica inespecífica, 132
ulcerosa, 205
complicación
cardiovascular, 150, 232
isquémica, 27
compromiso
ocular, 180
vascular, 353
condritis, 351, 354
auricular, 352, 354
del tracto respiratorio, 355
nasal, 352, 355
recurrente, 355
condromalacia, 351
congestión conjuntival, 226
conjuntivitis, 111, 193, 204, 278, 347, 355, 356, 360, 363
bilateral, 228
no exudativa, 228
constricción traqueal, 355
corea, 242
coroiditis, 360, 363
criofibrinogenemia, 78, 376
crioglobulinemia, 2, 6, 7, 78, 276, 327, 376
mixta, 327, 332
esencial, 41, 102
crisis
convulsiva, 242, 398
renal, 283

D

daño
arterial, 153
isquémico, 28
pulmonar, 102, 181, 335
renal, 49, 102, 176, 186, 194, 322
agudo, 322
crónico, 170
vascular, 336, 348
debilidad muscular, 142, 334
degeneración
axonal, 322
con desmielinización, 262
mixomatosa, 361
demencia, 242
multiinfarto, 138, 371
dermatitis
del pañal, 228
herpética, 280
herpetiforme, 114
dermatomiositis, 267
juvenil, 381
dermatopolimiositis, 257
dermatosis, 254, 344
neutrofílica, 129, 354
reumatoide, 110, 129
derrame
pericárdico, 192
pleural, 73, 89, 335, 399
desorden linfoproliferativo, 322
destrucción tisular, 348
diabetes, 43, 77
insípida, 38, 181
mellitus, 77, 212
dilatación
alitiásica de la vesícula biliar, 229
aneurismática, 124, 360
diplopía, 278, 361
discondroplasia, 351
disfagia, 137
disfonía, 353
disfunción
audiovestibular, 138
coclear, 355
esofágica, 215
hepática, 109
vestibular, 352, 355, 356, 359, 360
displasia
arterial fibromuscular, 84
fibromuscular, 35, 78, 94, 108, 248
dolor
abdominal, 108, 251
nocturno, 141
pleurítico, 192
testicular, 108
torácico, 398

E

eclampsia, 94, 248
edema, 334
de papila, 361
escrotal agudo, 384

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mesentérico, 383
pulmonar, 173
ehrlichiosis, 164
embolia, 94, 248
múltiple, 379
por cristales de colesterol, 375, 377, 378
retiniana, 378
embolismo, 84
pulmonar, 197
encefalitis, 41, 204, 308, 362
amibiana granulomatosa, 42
por VIH, 319
encefalopatía, 38, 39, 242, 334
difusa, 93, 242, 322
hipertensiva secundaria a hepatitis B, 163
endarteritis
deformans, 160
obliterante, 368, 370
endocarditis, 7, 142, 261
bacteriana, 94, 143, 303, 305, 311
subaguda, 329
de Libman-Sacks, 261
infecciosa, 108, 280, 376
subaguda, 102
trombótica no bacteriana, 376
endocitosis celular, 328
endomiocarditis eosinofílica, 89, 107
enfermedad
arterial periférica, 212, 363
ateroembólica, 78, 376
autoinmunitaria, 93
bacteriana, 93
cardiaca, 353
cardiovascular, 211
celiaca, 205
cerebrovascular, 77, 93, 303
coronaria, 112
cutánea, 282
de Behçet, 3, 6, 7, 22, 36, 41, 72, 110, 111, 122, 201, 202, 203, 248, 344
de Buerger, 71, 211, 212, 376
de Crohn, 119, 132, 205, 363
de Goodpasture, 65, 184
de Hodgkin, 243, 343, 399
de Kawasaki, 1, 6, 7, 20, 29, 32, 35, 39, 47, 72, 111, 161, 225, 231
de Lyme, 350, 363
de Ménière, 360, 361
de Mondor, 122
de Moyamoya, 78, 94, 248, 376
de Ormond, 154
de Raynaud, 278
de Sjögren, 103
de Still, 78, 254, 255
de Takayasu, 248
de Wegener, 29, 30
del suero, 160, 350
del tejido
conectivo, 22
conjuntivo, 94, 257
dermatológica, 281
desmielinizante, 94, 248
exantémica viral, 231
inflamatoria, 35, 92
crónica intestinal, 111, 123
intestinal, 105, 182, 201, 205, 280, 284, 354
ocular, 347
laringotraqueal, 355
linfoproliferativa, 93
medular, 77
mesangial, 59
metastásica, 248
micótica, 181
mixta del tejido conectivo, 216
oclusiva, 319
oncohematológica, 396
pleural, 152
por arañazo de gato, 41
por Epstein-Barr, 231
pulmonar, 173
obstructiva, 347, 350
crónica, 279, 350
tuberculosa, 152
renal, 58, 91, 251, 280, 282
crónica, 61
reumática, 13, 14
sistémica, 77, 198
múltiple, 6
tuberculosa, 150
urémica de pequeñas arterias, 376
valvular, 89, 261
cardiaca, 279
vascular
cerebral, 377
de la retina, 77
inflamatoria, 164
mononuclear, 164
neutrofílica, 164
oclusiva no inflamatoria, 262
viral, 93
enfisema
centrolobular, 347
centrolobulillar, 279
panlobular, 347
panlobulillar, 279
pulmonar, 211
eosinofilia, 19, 31
periférica, 195
epididimitis, 203
epiescleritis, 174, 193, 204, 279, 347, 354, 355, 356, 360, 361, 363
epistaxis, 352
equimosis, 347
equinococosis, 329
eritema
debido a vasculitis, 305
elevatum diutinum, 7
indurado de Bazin, 119, 130, 131
maculopapular, 90, 192
necrosante, 127
nodoso, 118, 152, 354
leproso, 119, 125
palmoplantar, 111
polimorfo, 111
purpúrico, 90
erupción cutánea, 89, 226
escala de actividad de Birmingham, 186
escarlatina, 111, 225, 228, 231
escleritis, 174, 204, 262, 354, 355, 360, 361, 363
necrosante, 356
esclerodactilia, 215
esclerodermia, 36, 215, 379
escleromalacia *perforans*, 356
esclerosis, 47
glomerular, 61
múltiple, 113, 205
atípica, 93
sin inflamación, 47
sistémica, 257, 266, 283, 330
progresiva, 103
escorbuto, 114

espasmo cerebral reversible, 245
esplenomegalia, 305, 362
espondilitis anquilosante, 143, 280, 353
espondiloartropatía no diferenciada, 215
esporotricosis, 114
esquistosomiasis, 329
estenosis
  arterial, 286
  bronquial, 87
  coronaria, 234, 361
    severa, 234
  subglótica, 180, 183, 186
  traqueal, 180, 183, 186
  ureteral secundaria a vasculitis, 194
  uretral, 162
esterilidad, 127
estomatitis, 111
  aftosa, 205
estrabismo, 387
exantema
  polimorfo, 228
  súbito, 231
exoftalmía, 361
exoftalmos, 360
expansión mesangial, 353
exudado retiniano, 344

F

falla
  cardiaca, 151, 154, 174
  renal, 19
    aguda, 162, 171
    crónica, 175
  respiratoria, 176
faringitis, 205, 303, 360, 383
  estreptocócica, 164
fenómeno
  de Arthus, 84
  de Lucio, 119, 125, 127, 128, 129
  de Raynaud, 92, 103, 214, 215, 219, 229, 258, 266, 279, 306, 321, 334, 347
  de tolerancia, 206
fibroelastosis retroperitoneal, 154
fibromialgia, 143
fibrosis
  endomiocárdica, 204
  hepática, 339
  intersticial, 260
  posinflamatoria, 193
  pulmonar, 384
fiebre
  escarlatina, 160
  familiar del Mediterráneo, 123, 205, 305
  manchada de las montañas Rocallosas, 228, 248, 305
  reumática, 151
flebitis, 121
  migratoria, 217
foliculitis, 111, 318
fotofobia, 359, 361
fractura osteoporótica de cadera, 140
fungemia, 303

G

gangrena, 214, 219, 220, 323, 334, 376
  digital, 283
  distal, 112, 335
  espontánea, 212
  periférica, 229, 259
  urémica, 376
gastroenteritis eosinofílica, 192
gingivitis, 87
gingivorragia, 254
glaucoma, 361
glioblastoma multiforme, 248
glomerulonefritis, 10, 22, 39, 47, 160, 162, 258
  con semilunas, 59, 171
  esclerosante avanzada, 58
  focal, 51
    segmentaria, 194
  membranoproliferativa, 313
  mesangioproliferativa, 283
  necrosante, 19, 48, 60, 85, 169, 173, 281
    difusa, 194
    focal, 184
    segmentaria, 184
  por inmunocomplejos, 127
  proliferativa
    extracapilar, 253, 255
    intracapilar, 253, 255
glomerulopatía membranosa idiopática, 58
glotitis, 353
granuloma, 1
granulomatosis
  alérgica, 6, 39, 189
    de Churg-Strauss, 248
  de Wegener, 1, 6, 7, 10, 17, 19, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 47, 59, 60, 73, 78, 83, 86, 94, 102, 105, 119, 160, 161, 176, 179, 183, 192, 248, 276, 284
    en riñón, 63
  linfomatoide, 1, 94, 248, 318, 395, 398

H

hemiparesia, 362
  postrigeminal por virus herpes zoster, 248
hemiplejía, 204, 354, 362
hemoptisis secundaria a hemorragia alveolar, 192
hemorragia
  alveolar, 89, 169, 173, 197
    con capilaritis, 64
    difusa, 283, 285
  cerebral, 94, 280, 334
  conjuntival, 344
  del sistema nervioso
    central, 94
    espinal, 242
    intracraneal, 242
    subaracnoidea, 242
  digestiva, 334
  extensa, 181
  gastrointestinal, 251, 252
  intraalveolar, 379
  intracerebral, 242
  parenquimatosa, 40
  pulmonar, 19, 85, 87, 88, 169, 171, 181, 183, 184, 192, 258, 260, 281, 282, 287, 384
    difusa, 73, 260, 282
  repetitiva, 173
  retinal, 360
  retiniana, 335
  subaracnoidea, 40, 73, 94, 242, 248, 280

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vítrea, 204
hepatitis, 190, 229, 305, 378
A, 163, 350
autoinmunitaria, 182
B, 41, 162, 163, 165, 322, 350
bacteriana, 308
C, 41, 163, 164, 320, 322
con crioglobulinemia, 350
crónica, 337, 339
crónica, 305, 339
persistente, 322
por virus
B, 279
C, 279
hepatomegalia, 362
hepatopatía crónica, 332, 334
herpes *gestationis*, 114
hipercalcemia, 376
hiperemia faríngea, 228
hipergammaglobulinemia, 162
hiperhomocisteinemia, 376
hiperparatiroidismo, 376
hipersensibilidad al mercurio, 228
hipertensión, 48, 89, 194, 207, 323
arterial, 77, 80, 81, 83, 140, 150, 151, 163, 174, 335
diastólica, 113
pulmonar, 369, 371
severa, 283
sistémica, 49, 108, 151
endocraneal, 204
pulmonar tromboembólica crónica, 371
hipoalbuminemia, 376
hipocomplementemia, 329
hipoparatiroidismo, 143
hipoxia hepática, 215
histiocitosis maligna, 343
histoplasmosis, 248

I

ictericia, 225, 308
colestásica, 140
infarto
agudo del miocardio, 107, 111, 162, 174, 232, 261
cerebral, 73, 140, 215, 305, 318, 371, 378
de médula espinal, 378
del miocardio, 20, 81, 89, 162, 320, 361, 378
gastrointestinal, 174
hemorrágico, 369
intestinal, 85, 174
mesentérico, 161
múltiple, 378
retiniano, 139
testicular, 379
ungueal, 265
infección
bacteriana, 13
crónica, 92
de vías respiratorias altas, 251
del tracto
respiratorio superior, 306
urinario, 309
faríngea, 164
fúngica, 329
por bacterias, 299
por hongos, 299, 329
por parásitos, 299, 329
por parvovirus B19, 164
por VIH, 7, 41, 105, 164, 243, 376
por virus, 299
B, 108
C, 103, 105
de Epstein-Barr, 350
de la hepatitis C, 103, 328
de la inmunodeficiencia humana, 273
pulmonar, 353
respiratoria, 321
viral, 7, 317
vírica, 332, 337
infiltración
de linfocitos, 173
linfoplasmocitaria, 360
meníngea, 181
inflamación
arterial, 151
articular crónica, 263
del sistema vascular, 5
gastrointestinal grave, 207
glomerular, 160
granulomatosa, 19
intersticial, 60
periglomerular, 60
muscular, 193
ocular, 355, 356
sistémica, 233
testicular, 229
vascular, 75, 375, 381
influenza, 233
inmunidad humoral, 352
inmunodeficiencia
adquirida, 396
genética, 396
inmunodepresión, 318
insomnio, 339
insuficiencia
aórtica, 81, 150, 361
severa, 361
cardiaca, 81, 89, 181, 230
congestiva, 20, 108, 193
mitral, 229
renal, 22, 49, 52, 56, 81, 89, 92, 163, 175, 194, 253, 280, 283, 303, 334
aguda, 90, 278, 335
crónica, 58, 90, 91, 162, 278, 280, 335, 376
terminal, 186
progresiva terminal, 49
respiratoria, 353
valvular, 361
mitral, 232
intolerancia
a alimentos, 347
a medicamentos, 347
iridociclitis, 228, 363, 364
iritis, 127, 279, 360
isquemia, 38, 174
abdominal, 305
cerebral, 320, 382
transitoria, 81, 93, 152, 378
de extremidades, 138
digital, 161, 193, 318, 334
glomerular, 171
intestinal, 89, 174, 215, 263
mesentérica, 231
miocárdica, 235
periférica, 231
renal, 378
reversible, 234
secundaria a vasoconstricción, 286
tisular, 137

K

kala-azar, 329

L

lepra, 125
  lepromatosa, 41, 125, 127, 128, 329
  tuberculoide, 125
leptomeningitis basal tuberculosa, 41
leptospirosis, 111, 228, 304
lesión
  ampulosa, 180
  angiocéntrica inmunoproliferativa, 318
  angiográfica estenótica, 151
  angiomatoide, 369
  arterial, 150
  cardiaca, 162
  coronaria, 204, 232
  cutánea, 101, 170, 180, 203, 205, 336
    nodular, 151
  de Bywater, 110
  dérmica, 397
  en piel, 180
  en silla de montar, 180
  endotelial, 258
  focal de tipo cerebrovascular, 242
  glomerular, 48
  inflamatoria, 137
  maculoeritematosa, 101
  nodular, 180, 306, 397
  ocular, 205
  pancreática aguda, 123
  papular, 180
  petequial, 114
  por vasculitis, 139
  pregangrenosa, 220
  profunda por vasculitis, 101
  pulmonar, 279
  purpúrica, 172
  renal, 51
  tisular, 277
  tuberculosa, 150
  tubulointersticial, 51
  ulcerativa, 180
  urticariana, 348
    recurrente, 347
  urticariforme, 101, 102
  vascular, 48, 51, 141
    activa, 49
    crónica, 49
    vasculítica, 123
  vesicular, 180
  vesiculoampollosa, 101
leucemia, 103, 143
  de células peludas, 78, 343
  linfática crónica, 331, 337
  linfocítica crónica, 103
  mielógena, 78
  mieloide
    aguda, 343, 344
    crónica, 344
  promielocítica aguda, 284
leucocitoclasia, 173, 318
leucocitosis, 124, 162, 172, 182, 195, 232, 303, 375
leucoencefalopatía
  multifocal, 248
  posterior, 248
leucopenia, 232
leucostasis, 165
leucotrombosis, 369
linfadenopatía cervical, 229
linfoma, 78, 103, 120, 143, 285, 318, 330, 396
  angiocéntrico, 318, 395
    de células T, 1
  cerebral primario, 329
  de Burkitt, 329, 331, 397
  de células B, 397
  de Hodgkin, 397, 398
  de la zona marginal, 331
  de las células del manto, 331
  difuso de células grandes, 331
  folicular, 331
  linfocítico de células pequeñas, 331
  linfoplasmático, 331
  linfoplasmocítico, 331
  maligno, 400
  no-Hodgkin, 330, 343, 344, 399
  postrasplante, 397
  primario del SNC, 248
linfopenia, 258
lisis celular, 348
litiasis, 113
livedo reticularis, 114
lupus, 172
  del sistema nervioso central activo, 39
  eritematoso, 27, 120, 182
    generalizado, 32, 47
    inducido por fármacos, 105
    sistémico, 2, 7, 8, 10, 22, 36, 39, 84, 101, 102, 103, 105, 109, 143, 172, 204, 205, 257, 350
      en el anciano, 142
  inducido por drogas, 283
  inducido por hidralazina, 283
  neuropsiquiátrico, 258
  pernio, 109

M

macroglobulinemia, 331
  de Waldenström, 103, 331, 337
mácula eritematosa, 2
mal de Pott, 152
meatitis, 229
melanoma, 343
meningitis, 204, 308, 318, 362, 363
  aséptica, 39, 229, 231, 244, 262, 363
    linfocítica, 112
  carcinomatosa, 94, 248
  de tipo viral, 247
  granulomatosa basal, 38
meningoencefalitis, 162, 308
mercurio, hipersensibilidad al, 228
metástasis, 343
mialgia, 152, 192
miastenia *gravis*, 283
micosis profunda, 114
microangeítis, 261
microangiopatía, 263
  trombótica, 49, 50, 367, 371, 372, 379
microvasculitis, 43
midriasis, 390
mielitis transversa, 39, 262, 354
mielodisplasia, 143, 344
mielofibrosis con metaplasia mieloide, 344
mieloma, 142
  de células plasmáticas, 331
  múltiple, 143, 322, 327, 331, 337, 343
mielopatía, 362
mielorradiculopatía, 318
migraña compleja, 243

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mimetismo molecular, 328
miocarditis, 93, 112, 193, 229, 230, 231, 232, 258, 261, 353
miopatía inflamatoria, 267
  primaria, 193
miositis, 39, 378
mixoma
  auricular izquierdo, 108
  cardiaco, 84, 94, 376
mononeuritis
  múltiple, 10, 77, 108, 161, 172, 181, 183, 193, 196, 334, 362, 378
  periférica, 38
mononeuropatía, 196
  múltiple, 38, 258, 262
mononucleosis infecciosa, 231, 279
mucormicosis, 248
muerte adipocítica, 118

N

necrosis, 376
  cutánea, 370, 376
  de la lengua, 137
  de la pared
    ureteral, 162
    vascular, 370
  de próstata, 379
  de vasos sanguíneos, 160
  digital, 172, 258, 278
  en parches del miocardio, 162
  epidérmica, 370
  fibrinoide, 31, 38, 40, 53, 84, 165, 171, 173, 196, 361, 386, 398
    mural segmentaria, 47, 170
  hemorrágica, 369
  intestinal, 263
  suprarrenal, 379
  tisular, 307, 369, 398
  transmural, 165
  tubular, 378
nefritis, 21, 49, 90, 189, 278, 280, 330
  asociadas a ANCA, 31
  intersticial, 279
  lúpica, 48, 50, 51, 54, 58, 154
    clasificación de las, 52
    lesión vascular de la, 49
    membranosa, 51, 57
nefroangiosclerosis, 378
nefropatía
  asociada a virus de la inmunodeficiencia humana, 56
  lúpica, 52
  mesangial, 52
  por inmunoglobulina A, 184, 280
  vascular, 83
neoplasia, 343
  de células
    linfoides, 92
    plasmáticas, 92
  maligna, 122
  oculta, 123
neumatosis intestinal, 393
neumonía, 285
  de Loffler, 192
  eosinofílica, 192, 195
    crónica, 192
  intersticial idiopática, 285
neumonitis, 260, 285
  aguda, 285
neuralgia del trigémino, 362
neuritis óptica, 87, 204, 361
  isquémica, 193
    anterior, 138
neuro-Behçet, 204
neurocisticercosis
  cerebral, 303
  subaracnoidea, 303
neurofibromatosis, 78, 94, 108, 248
neuroma traumático, 43
neuropatía
  anatómica, 262
  craneal, 93
    múltiple, 308
  craneana, 39
  difusa, 318
  isquémica óptica anterior, 39, 139, 363
  periférica, 10, 92, 183, 193, 264, 265, 318, 322, 334, 336
  sensitiva, 77
  sensorial, 318
  simétrica múltiple, 89
  vasculítica, 42, 193
nódulo, 2
  subcutáneo, 192

O

obesidad extrema, 376
oclusión
  intestinal, 174
  vascular, 137
    arterial, 254
    venosa, 254
oligoartritis, 215
oliguria fulminante, 283
opacidad pulmonar, 89
orquiepididimitis, 386
orquitis, 127, 162, 163, 384
osteomielitis, 308
osteonecrosis, 263
otitis, 387
  crónica, 183
  media, 229, 352, 356
    de repetición, 102
    serosa, 41, 120
óxido nítrico, 28

P

paciente VIH+, 317
paludismo, 329
pancreatitis, 108, 174, 229, 278, 378
  aguda, 174
  necrosante, 263
panhipopituitarismo, 181
paniculitis, 120, 122, 129, 267, 354
  autolimitada, 339
  crónica, 129
  lobular, 131
    neutrofílica, 119, 129
  lobulillar crónica, 132
  lúpica, 132
  mixta, 344
  por vasculitis, 120
  pustular, 130
  y vasculitis, 117
panuveítis, 193, 363
paperas, 233
papiledema, 360
parainfluenza, 302
parálisis
  de nervios craneales, 242, 306
  facial, 112
  motora ocular, 204, 361
paraproteinemia, 78

paro cardiaco, 89
parotidomegalia, 363
pénfigo vulgar, 283
penfigoide ampolloso, 114
péptido de Cogan, 360
perforación
  colónica, 263
  ileal, 263
  intestinal, 89, 174, 378
  septal, 102
periarteritis, 204
  nodosa, 159, 189
    microscópica, 160
  transmural, 160
pericarditis, 174, 204, 229, 230, 231, 232, 261, 347, 353, 361
pericondritis difusa, 351
periflebitis, 204
peritonitis, 174
perniosis lúpica, 109
pioderma gangrenoso, 2, 105, 110, 114, 129, 286, 362
piodermitis, 111
piomiositis, 308
pitiosis, 154
piuria estéril, 229, 232
  intermitente, 233
plasmocitoma, 331
pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, 229
pleuritis, 87, 181
pleuropericarditis, 267
poliangeítis microscópica, 1, 2, 6, 7, 10, 17, 18, 29, 30, 32, 35, 36, 38, 39, 47, 48, 59, 60, 73, 83, 84, 85, 102, 105, 106, 108, 160, 161, 162, 165, 169, 176, 183, 281, 282
poliarteritis
  cutánea, 119
  microscópica, 35, 48
  no erosiva migratoria, 192
  nodosa, 1, 6, 7, 10, 28, 32, 35, 39, 47, 70, 78, 82, 83, 94, 102, 132, 143, 159, 163, 169, 175, 189, 248, 282, 317, 330, 343
    clásica, 17, 35, 38, 105
    con paniculitis, 123
    cutánea, 119, 123
      benigna, 108
      infantil, 225
poliartritis, 354, 356
  inflamatoria, 355
  migratoria, 386
policondritis
  atrófica, 351
  recidivante, 36, 351
policondropatía, 351
polimialgia reumática, 14, 15, 79, 135, 139, 141, 142
polimiositis, 142, 143, 257, 267, 283, 330
polineuritis, 6, 10
  mixta, 334
  motora pura, 334
  sensitiva pura, 334
polineuropatía, 10, 39, 181, 196, 313
  asimétrica, 193
  periférica, 161, 204
  simétrica, 161, 193
pólipos nasales, 107, 191
poliposis nasal, 192
preeclampsia, 367
proceso inflamatorio, 5
proliferación
  celular, 353
  endotelial, 165
  linfoide, 333
proptosis, 180
proteinosis alveolar, 285
prueba
  de Allen, 215
  del guayaco, 91
prúrigo por insectos, 104
ptosis palpebral, 361
púrpura, 10
  de Henoch-Schönlein, 1, 6, 7, 21, 29, 32, 35, 47, 78, 91, 102, 104, 160, 161, 162, 172, 251, 276, 280
  en estudio, 114
  fulminans, 114
  palpable, 2, 90, 101, 102, 120, 161, 180, 193, 258, 280, 334
    generalizada, 303
    no trombocitogénica, 251
  retiforme, 129
  trombocitopénica trombótica, 49, 78, 94, 248, 376
  vascular, 254

Q

queilitis, 111
queratitis, 278, 354, 355, 356
  intersticial, 356, 359
    no queratítica, 360
  ulcerativa periférica, 180
queratoconjuntivitis *sicca*, 354, 363

R

rash urticariforme, 362
reflujo vesicoureteral, 113
regurgitación
  aórtica, 353
  mitral, 353
retinitis, 361, 363
retinopatía, 354
  hipertensiva, 151, 389
  secundaria a vasculitis, 262
riesgo cardiovascular, 236
rigidez matinal, 141
rinitis, 89, 360
  alérgica, 89, 102, 107, 191, 192, 196
rinofaringitis, 383
roséola, 231
rubéola, 228, 231
ruptura renal, 47

S

sacroileítis, 204, 205
sangrado de tracto digestivo
  alto, 181
  bajo, 181
sarampión, 228, 231
sarcoidosis, 13, 78, 94, 205, 248, 363, 395
sarcoma, 343
  de Kaposi, 317
serositis, 258, 260
seudofoliculitis, 205
seudotumor
  cerebri, 279, 347
  de órbita, 87
  retroocular, 102
seudovasculitis, 2, 96, 375
SIDA, 164, 329
sífilis, 303, 329, 360
  congénita, 363

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

signo
de Combe, 151
de Roessler, 152
de Trousseau, 122
sílice, 30, 190
silicosis pulmonar, 170, 173, 287
síndrome
anticardiolipina, 49
cerebeloso, 204, 362
de ácido retinoico, 284
de anticuerpos antifosfolípido, 40, 78, 94, 102, 114, 212, 215, 248, 254, 257, 263, 265, 330, 354, 367, 376
catastrófico, 40, 375, 378
primario, 284
de Behçet, 94
de Budd-Chiari, 204
de calcificación, 376
de choque tóxico, 228
estafilocócico, 111, 227
estreptocócico, 227
de Churg-Strauss, 1, 6, 7, 17, 19, 20, 29, 31, 32, 35, 36, 38, 39, 59, 60, 61, 78, 83, 88, 94, 102, 105, 107, 160, 161, 165, 176, 183, 189, 190, 284
de Cogan, 7, 36, 94, 123, 248, 359, 360
de CREST, 215
de derrame pleural, 308
de Ehlers-Danlos, 78, 108
de Evans, 110
de Felty, 330
de fiebre periódica, 205
de Foix-Chavany-Marie, 215
de glomerulonefritis, 58
de Guillain-Barré, 283
de Henoch-Schönlein, 21
de hiperperfusión cerebral posoperatorio, 154
de hiperviscosidad, 78, 335
sanguínea, 334
de inmunodeficiencia humana adquirida, 164, 266, 396
de insuficiencia
cardiaca, 151
respiratoria
aguda, 285
progresiva del adulto, 379
pulmonar aguda, 371
de Kawasaki, 36, 38
de MAGIC, 354
de Martorell, 389
de neuro-Behçet, 41
de piel escaldada, 228
de pulmón-riñón, 10, 61, 85, 93, 102, 169, 175, 176, 267, 283
de Reiter, 111, 205
de Reye, 233
de Schnitzler, 103, 279
de Sjögren, 7, 36, 93, 103, 110, 257, 262
primario, 350
de Sneedon, 109, 382
de sobreposición, 261
de Stevens-Johnson, 205, 228, 232
de superposición, 36, 38
de Sweet, 110, 129, 286
de Trousseau, 78, 122
de vasculitis
urticariana hipocomplementémica, 103, 347
de Williams-Beuren, 151
de Wiskott-Aldrich, 396, 397
del dedo del pie púrpura-azul, 378
del martillo hipotenar, 215
del tallo cerebral, 392
demencial, 378
febril, 170
Goodpasture-*like*, 283
hemolítico urémico, 285
hiper IgD, 205
hipereosinofílico, 78
infeccioso, 299, 301
inflamatorio, 112
linfomucocutáneo, 111
linfoproliferativo ligado al X, 396
medular, 308
mielodisplásico, 248, 344
mucocutáneo ganglionar, 225
nefrítico, 93, 322, 334
nefrótico, 58, 89, 93, 113, 170, 182, 253, 283, 322, 334, 335
neumorrenal, 183, 184, 253
paraneoplásico, 354
piramidal, 204
por sulfona, 109
psiquiátrico, 242
pulmonar agudo, 285
retroviral agudo, 111
reumático, 74
vasculítico, 3, 5, 74, 311
primario, 343
vestibular, 204
sinovitis, 141, 204
sinusitis, 2, 73, 77, 107, 363, 387
aguda, 196
crónica, 102, 183, 196
de repetición, 180
recurrente, 184, 192
sordera, 356
neurosensorial, 355, 359, 360
permanente, 352

T

taponamiento cardiaco, 192
taquifilaxis, 376
tinnitus, 355
tiroiditis autoinmunitaria, 338
torsión testicular, 384
toxicidad
epitelial pulmonar, 285
pulmonar, 284
toxoplasmosis, 329
traqueobronquitis, 383
trasplante renal, 186, 255
trastorno
cognitivo, 242
de células B, 395
de la coagulación, 48
de la conciencia, 242
del equilibrio, 242
del movimiento, 242
visual, 335
trombo intracoronario, 232
tromboangeítis obliterante, 211, 212, 213
tromboaortopatía oclusiva, 389
trombocitemia esencial, 344
trombocitosis, 124, 138, 162, 182, 231, 232
tromboembolismo, 78
tromboflebitis, 123, 132, 205
migratoria superficial, 121, 214
superficial, 119, 203, 213

trombosis, 165, 234, 376
arterial, 220
retiniana, 339
capilar, 173
coronaria, 234
de la arteria
central de la retina, 320
pulmonar, 379
de la vena renal, 49
intracardiaca, 204
intravascular, 371
mesentérica, 378
microvascular, 371
vascular, 204
venosa
profunda, 203, 320
recurrente, 122
tuberculosis, 16, 130, 143, 150, 151, 181, 190, 318, 329
extrapulmonar, 16
meníngea, 42
tumor
cerebral, 242
de colon, 143
de próstata, 143
del ovario, 143
del útero, 143
en ciego, 345
gástrico, 143
maligno, 13, 344
pancreático, 143
testicular, 162

U

úlcera
aftosa, 205
colorrectal, 174
cutánea, 334, 337
esofágica, 174
gastroduodenal, 174
genital, 203, 205
isquémica, 335
por insuficiencia
arterial, 114
venosa, 114
vasculítica, 192
ulceración
aftosa, 207
recurrente, 205
marginal corneal, 193
uretritis, 203, 205, 229
uropatía obstructiva, 194
urticaria, 2, 193, 265, 307, 334, 345, 347
crónica, 347
cutánea, 268
recurrente, 347
uveítis, 41, 151, 152, 174, 205, 228, 242, 279, 354, 355, 356, 363, 387
aguda, 206
anterior, 204, 205, 207, 229
posterior, 204, 205
refractaria, 207

V

vacuna
BCG, 274
contra
el ántrax, 274, 286
el sarampión, 233
la hepatitis
A, 274, 286
B, 274, 286
la influenza, 274, 286
la rubéola, 233, 274
la varicela, 233
la viruela, 274
meningocócica, 274, 280, 287
neumocócica, 274
valvulitis, 264
valvulopatía, 347
varicela, 233
vasculitis, 1, 143
abdominal, 257, 259
aislada del sistema nervioso central, 7
alérgica, 107
de Churg-Strauss, 102
ANCA positivas, 105, 281
arterial, 318
asociada
a ANCA, 2, 3, 6
inducida por drogas, 7
patogenia de las, 29
a crioglobulinemia, 103
a neoplasia, 343
a sarcoidosis, 244
benigna, 249
cardiaca, 258
cerebral, 7, 93, 207, 362
clasificación de las, 1, 5
clínica, 14
coronaria, 89, 93, 107, 258
crioglobulinémica, 22, 29, 47, 332
esencial, 32, 35, 92, 161
criterios de clasificación de las, 77
crónica granulomatosa, 16
cutánea, 7, 10, 90, 102, 183, 258, 259, 265, 276, 286, 322, 336, 344
de pequeños vasos, 102
de Churg-Strauss, 10
de grandes vasos, 14, 161
de Kawasaki, 20
de la retina, 363
de los ureteros, 194
de medianos vasos, 161
de nervios periféricos, 42
de pequeños vasos, 1, 21, 161
de retina, 278
de Takayasu, 10, 16
de tipo granulomatoso, 8
del aparato digestivo, 161
del músculo estriado, 43
del nervio óptico, 354
del sistema nervioso central, 35, 40, 74
del tracto
gastrointestinal, 7
genitourinario bajo, 194
distribución poblacional de las, 13
e infecciones, 299
en enfermedades infecciosas, 41
en niños, 381
epidemiología de las, 13
etiología infecciosa en las, 299
granulomatosa, 165, 243, 244
inducida por drogas, 318
intestinal, 344
leucocitoclástica, 1, 21, 91, 119, 120, 121
cutánea, 161
linfocítica, 244
livedoide, 101, 103, 109
localizada, 6
lúpica, 39
manifestaciones cutáneas, 101

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mesentérica, 263, 264
multisistémica, 123
necrosante, 1, 5, 18, 19, 38, 42, 43, 169, 276, 322
clasificación de las, 6
no inflamatoria, 49
primaria, 170
segmentaria, 60
sistémica, 36
no asociadas a ANCA, patogenia de las, 27
nodular, 130, 345
paraneoplásica, 343
pauciinmunitaria, 1
pediátricas, 381
por complejos inmunitarios, 190
por hipersensibilidad, 1, 2, 3, 6, 21, 78, 90, 94, 102, 119, 160, 248, 276, 318
por hiposensibilidad, 22
por medicamentos, 273
primaria, 5, 6, 13
del sistema nervioso central, 35, 92, 241
en niños, 243
pulmonar, 260, 264, 283
pustular, 110, 111
remitida, 36
renal, 160, 164
aspectos histopatológicos, 47
necrosante, 287
retiniana, 39, 205, 266, 305
bilateral, 259
reumática, 119
reumatoide, 32, 110, 216, 258, 263, 330
secundaria, 5, 6, 13
a bacterias, 303
a hongos, 303
a infecciones, 7
a neoplasias, 7
a virus, 305
sifilítica, 303
sintomática, 333
sistémica, 1, 3, 13, 22, 47, 164
necrosante, 3
urticariana, 6, 7, 119, 172, 258, 279, 347
hipocomplementémica, 259
normocomplementémica, 350
urticariante, 102
hipocomplementémica, 109, 111
venosa, 318
y virus, 317
vasculopatía, 367
de grandes vasos por VIH, 319
del trasplante, 369
lúpica, 39
necrosante, 49
retiniana isquémica, 262
trombótica, 49
vasoespasmo cerebral reversible, 248
venulitis, 169, 189, 318
leucocitoclástica, 165
linfocítica, 305
necrosante, 347
cutánea idiopática, 347
vértigo, 355
giratorio, 360
VIH, 302
virus
de Epstein-Barr, 395
de la hepatitis
B, 305, 317, 327, 330
C, 92, 302, 317, 319
G, 329
de la inmunodeficiencia humana, 163, 302, 303, 317
visión borrosa, 152
vitamina D, 375, 376

X

xeroftalmía, 361