

## Vasculitis. Definición

D. Carrillo / J. A. Rosell Antón / E. García de la Torre

### Introducción

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de entidades clínico-patológicas, que tienen un sustrato histopatológico común: la presencia de infiltrados inflamatorios en la pared de los vasos sanguíneos, y un espectro amplio de manifestaciones clínicas derivadas de la isquemia tisular y la necrosis.

El resultado final es la alteración de la luz vascular y la consiguiente isquemia y/o necrosis en los tejidos, que conlleva una disfunción orgánica. En la alteración de la luz vascular participa la propia infiltración del vaso, que produce alteraciones estructurales (aneurismas, rotura de la capa elástica, hiperplasia de la íntima), y fenómenos trombóticos y/o reparativos secundarios.

Las formas de presentación de estas enfermedades pueden ser muy variadas debido a la afectación multiorgánica en una misma entidad, y en cada individuo en particular.

La etiología es desconocida y los mecanismos que conducen a la lesión son diversos. Por la misma razón, el pronóstico vital y funcional de las vasculitis es muy heterogéneo: unas de curso benigno y autolimitado, mientras otras pueden seguir una evolución fulminante y fatal.

Por definición se excluyen del concepto «vasculitis» los procesos que los infiltrados

inflamatorios se disponen alrededor del vaso y no en su propia pared; la única excepción a esta regla general son las vasculitis que afectan a los capilares. También se excluyen los procesos en los que el infiltrado de la pared vascular es de origen no inflamatorio.

### Clasificación

Ha sido siempre un caballo de batalla debido al desconocimiento de la etiología y en parte de la patogenia, y esto ha propiciado la aparición de múltiples clasificaciones, la mayoría basadas en los rasgos histopatológicos y el tamaño de los vasos afectados.

Otro factor que ha dificultado la clasificación de las vasculitis ha sido la existencia de numerosas formas de solapamiento, y de otras que no encajan adecuadamente en ninguna de las categorías admitidas.

Por otra parte, una buena clasificación no es una mera necesidad académica sino que tiene implicaciones terapéuticas importantes, como es el uso precoz de inmunosupresores en aquellas con un potencial evolutivo grave, la utilización de antivíricos en aquellas asociadas a infecciones víricas, o por el contrario evitar un inmunosupresor con el elevado potencial iatrogénico en aquellas que tienen un curso evolutivo benigno.

Palabras clave: Vasculitis.

Fecha de recepción: Abril 2003.

Seminario Médico

Año 2003. Volumen 55, N.º 3. Págs. 45-58

Todo esto justifica la sucesiva aparición de clasificaciones, si bien hasta la fecha, *no existe la clasificación ideal*.

Se debe a ZEEK, en 1952, el primer intento de agrupar genéricamente las enfermedades que cursan con inflamación de los vasos y de definir las como *angeítis*. Pero en este intento hubo omisiones, alguna de ellas como la de la Granulomatosis de Wegener o la Arteritis de Takayasu, que aún no habían sido descritas en literatura anglosajona.

La clasificación propuesta por FAUCI en 1978 amplió considerablemente el espectro de enfermedades incluidas, *tuvo en cuenta criterios morfológicos e implicaciones terapéuticas*. Quizás por esto ha sido la más utilizada para clínicos y patólogos durante más de una década. Si embargo tiene algunos inconvenientes como: la inclusión de la

Granulomatosis Linfomatoide, que es un síndrome linfoproliferativo de distribución angiocéntrica; y la mala diferenciación entre la PAN y la Poliangeítis Microscópica (PAM).

El American College of Rheumatology (ACR) elaboró en 1990 unos criterios de clasificación que permiten, una vez establecido el diagnóstico genérico de vasculitis, *adscribir* con elevada sensibilidad y especificidad a un paciente determinado a una entidad clínica concreta; pero se idearon con la finalidad de estandarizar los diferentes tipos de vasculitis y no con propósitos diagnósticos, su aplicación en este sentido no es aconsejable por un alto grado de error; y además su limitación es que *se refieren únicamente a las siete entidades clínico-patológicas más frecuentes y mejor caracterizadas: Vasculitis por hipersensibilidad, púrpura de Henoch-Schönlein; Granulomatosis de Wegener, S. de Churg-Straus, poliarteritis nudosa, arteritis de la temporal y arteritis de Takayasu*.

En 1993, un grupo de expertos de distintas especialidades, consensuó en Chapel Hill (Carolina del Norte, EE.UU.) una clasificación (Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CCCH), que diferencia los diversos síndromes vasculíticos según el tamaño del vaso lesionado, en el intento de *solucionar los problemas de solapamiento* existentes, y *definir una nomenclatura aceptada internacionalmente*. Uno de sus logros fue la definición de Poliangeítis Microscópica como entidad distinta, y su delimitación de la PAN, y de la E. de Wegener. Sin embargo, tampoco puede ser considerada completa puesto que no incluye al grupo de vasculitis secundarias.

Por último, más recientemente (1997), WATTS y SCOTT emitieron una nueva clasificación basada en la de la CCCH, en la que separa a las tres vasculitis mayores de pequeño vaso (G. de Wegener, Poliangeítis microscópica y S. de Churg-Straus) de las menores (Vasculitis cutánea leucocitoclástica, S. de Schönlein-Henoch y vasculitis Crio-

**Clasificación de las Vasculitis según A.S. Fauci (1978)**

**Vasculitis necrosantes sistémicas del grupo de la PAN:**

- Poliarteritis nudosa clásica.
- Angeítis alérgica granulomatosa (síndrome de Churg-Strauss).
- Síndrome de solapamiento.

**Vasculitis por hipersensibilidad:**

- Púrpura de Henoch Schönlein.
- Enfermedad del suero y reacciones afines.
- Vasculitis desencadenadas por fármacos.
- Vasculitis asociadas a enfermedades infecciosas.
- Vasculitis asociadas a neoplasias (principalmente linfomas).
- Vasculitis asociadas a enfermedades del colágeno.
- Vasculitis asociadas a otras enfermedades.
- Deficiencias congénitas de complemento.
- Eritema *elevatum diutinum*.

**Granulomatosis de Wegener**

- Arteritis de células gigantes
- Arteritis temporal.
- Arteritis de Takayasu.

**Otros síndromes vasculíticos:**

- Síndrome ganglionar mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki).
- Enfermedad de Behçet.
- Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger).
- Miscelánea.

**Criterios del American College of Rheumatology para la clasificación de las Vasculitis (1990)**

Entidad	Criterios	N.º	SB (%)	SP (%)
Púrpura de Henoch-Schönlein	Púrpura palpable Edad inferior a los 20 años Dolor abdominal Granulocitos en los vasos	≥ 2	87,8	87,7
Granulomatosis de Wegener	Inflamación nasal u oral Rx de tórax con infiltrados, cavidades o nódulos Microhematuria o cilindros hemáticos Inflamación granulomatosa	≥ 2	88,2	92
Síndrome de Churg-Strauss	Asma Eosinofilia > 10% Neuropatía Infiltrados pulmonares cambiantes Afectación de senos paranasales Eosinófilos extravasculares	≥ 4	85	99,7
Vasculitis por hipersensibilidad	Edad > 16 años Púrpura palpable Rash maculopapular Granulocitos perivasculares o extravasculares (arteriola o venula)	≥ 3	71	83,9
Poliarteritis nudosas	Pérdida de peso > 4 Kg. <i>Livedo reticularis</i> Dolor testicular Mialgias o debilidad muscular Mononeuropatía o polineuropatía TA diastólica > 90 mmHg BUN o creatinina elevados Virus de la hepatitis B Anomalías arteriográficas Biopsia de una arteria de tamaño pequeño o mediano con granulocitos.	≥ 3	82,2	86,6
Arteritis temporal	Edad > 50 años Cefalea de inicio reciente o características nuevas Dolorimiento o pulso disminuido en la arteria temporal VSG > 50 Inflamación granulomatosa o infiltrados linfomonocitarios	≥ 3	93,5	91,2
Arteritis de Takayasu	Edad > 40 años Claudicación de extremidades Pulso braquial disminuido Diferencia entre la TA de ambos brazos > 10 mmHg Soplos arteriales (subclavias o aorta) Anomalías arteriográficas (estenosis a nivel de aorta o ramas principales)	≥ 3	90,5	97,8

N.º: Número de criterios requeridos. SB: Sensibilidad. SP: Especificidad. Rx: Radiografía. TA: Tensión arterial. VSG: Velocidad de sedimentación globular.

**Nombres y definiciones de las vasculitis aceptados en la Conferencia de consenso de Chapel Hill sobre la nomenclatura de las vasculitis sistémicas**

<b>Vasculitis de gran vaso</b> Arteritis de células gigantes (temporal)	Arteritis granulomatosa de la aorta y sus ramas principales con afectación preferente de las ramas extracraneales de la arteria carótida. <i>A menudo afecta la arteria temporal. Habitualmente ocurre en enfermos mayores de 50 años y se asocia con frecuencia a la presencia de polimialgia reumática.</i>
Arteritis de Takayasu	Inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas principales. <i>Habitualmente ocurre en pacientes menores de 50 años.</i>
<b>Vasculitis de vaso medio</b> Poliarteritis nudosa clásica	Inflamación necrosante de arterias de tamaño pequeño o mediano sin glomerulonefritis o vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas.
Enfermedad de Kawasaki	Arteritis en arterias de tamaño grande, mediano y pequeño con síndrome ganglionar mucocutáneo asociado. <i>Las arterias coronarias están a menudo afectadas. Habitualmente ocurre en niños.</i>
<b>Vasculitis de vaso pequeño</b> Granulomatosis de Wegener	Inflamación granulomatosa en el tracto respiratorio y vasculitis necrosante en vasos de tamaño mediano y pequeño (arterias, arteriolas, capilares y vénulas). <i>Es frecuente la presencia de glomerulonefritis necrosante.</i>
Síndrome de Churg-Strauss	Inflamación granulomatosa rica en eosinófilos en el tracto respiratorio con vasculitis necrosante en vasos de tamaño mediano y pequeño en pacientes con asma y eosinofilia.
Poliangeitis microscópica	Vasculitis necrosante con ausencia o presencia insignificante de depósitos de complejos inmunes que afecta vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas). <i>Puede existir vasculitis necrosante en arterias de calibre pequeño o mediano. La glomerulonefritis necrosante es común. A menudo existe capilaritis pulmonar.</i>
Púrpura de Henoch-Schönlein	Vasculitis con depósitos predominantes de IgA que afecta vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas). <i>Típicamente se afecta la piel, el intestino y el glomérulo renal. Es muy frecuente la presencia de artralgias o artritis.</i>
Crioglobulinemia	Vasculitis con depósitos de crioglobulinas que afecta vasos pequeños (arteriolas, vénulas y capilares) con presencia e crioglobulinas séricas. <i>La piel y el glomérulo renal se afectan con frecuencia.</i>
Angeitis leucocitoclástica cutánea	Angeitis leucocitoclástica cutánea sin vasculitis sistémica o glomerulonefritis.

Los componentes en cursiva son frecuentes pero no son esenciales para la definición de la entidad correspondiente.

### Clasificación de las vasculitis

Diplo de vaso predominantemente afectado	Primarias	Secundarias
Grandes arterias	Arteritis de células gigantes	Aortitis asociada a artritis reumatoide
	Arteritis de Takayasu	Infección (por ejemplo, sífilis)
	Vasculitis aislada del SNC	
Arterias medianas y pequeñas	PAN clásica	PAN por VSB
	Enfermedad de Kawasaki	PAN asociada a tricoleucemia
		PAN cutánea asociada a enfermedad de Crohn
Vasos de mediano calibre y pequeños vasos	Granulomatosis de Wegener	Vasculitis reumatoide sistémica
	Síndrome de Churg-Strauss	Vasculitis secundaria a LES
	Poliangeítis microscópica	Vasculitis secundaria a síndrome de Sjögren
		Fármacos
		Infección (por ejemplo VIH)
Pequeños vasos (arteriola, capilar y vénula)	Púrpura de Schönlein-Henoch	Crioglobulinemia por VHC
	Crioglobulinemia mixta esencial	Crioglobulinemia por VHB
	Vasculitis cutánea leucocitoclástica	Fármacos
		Infección

globulinémica), distingue entre vasculitis primarias y secundarias, y clasificándolas según la etiología y el tamaño de los vasos predominantemente afectados. Como las previas, esta clasificación adolece de algunos problemas, y no incluye entidades como la Enfermedad de Behçet, la Tromboangeítis obliterante o las vasculitis localizadas.

#### Nomenclatura

Dado que la nomenclatura ha sido un motivo de confusión durante tiempo, es bueno

repararla, máxime cuando las consecuencias del proceso vasculítico son distintas dependiendo de que el vaso afectado sea arterial o venoso, de gran calibre o un pequeño vaso.

Se entiende por *grandes arterias*, además de la aorta y los troncos supraaórticos, sus ramas principales y las arterias proximales de las extremidades (axilares e ilíacas); son *arterias de mediano calibre* las arterias de hilio (hepática, renal, mesentérica, etc.) así como sus bifurcaciones primarias (postiliares y lobares); se consideran *arterias de*

*pequeño calibre* las de las bifurcaciones posthiliares secundarias (interlobares, arcuadas del riñón) y las arterias de la dermis; se denominan *pequeños vasos* a la afectación de vasos de calibre inferior a 70 micras: arteriolas, capilares y vénulas.

Por lo referido, cuando hablemos de arteritis nos referiremos a las vasculitis que afectan a los vasos arteriales, y deberemos mencionar el tamaño del vaso afectado. Usaremos el término «venulitis» o «capilaritis» cuando la lesión predominante es en las vénulas o en los capilares.

#### **Etiología**

La etiología es desconocida. Se considera que las vasculitis aparecen consecuencia de la exposición de un organismo genéticamente predispuesto a determinados factores exógenos o endógenos, que actuarían como favorecedores.

#### **Factores desencadenantes exógenos**

–Fármacos: el mecanismo patogénico implicado parece relacionado a una reacción de hipersensibilidad tipo III mediada por inmunocomplejos. El consumo de fármacos está presente en el antecedente reciente de un 45-53% de vasculitis cutánea leucocitoclástica, estando incluidos varios grupos farmacológicos: B-lactámicos, sulfamidas, anticomiciales, antitiroideos.

–Agentes infecciosos: *bacterias* (estreptococo, micobacterias, rickettsias), *espiroquetas*, *hongos*, *parásitos* y *virus* (CMV, VHB, VHC, herpes, parvovirus B19), se han asociado con varios tipos de vasculitis. De todos destacar el VHB por su relación etiológica con la PAN y el VHC responsable de más del 80% de las vasculitis crioglobulinémicas. El mecanismo mejor conocido es el depósito de IC.

–Factores ambientales: radiaciones solares, exposición a silicatos.

#### **Factores etiológicos endógenos**

–Enfermedades autoinmunes (LES, AR, S. Sjögren, miositis). Su patogenia se relaciona

con IC, y generalmente se trata de vasculitis leucocitoclástica, si bien puede ser tipo PAN.

–Enfermedades neoplásicas: especialmente hematológicas (Tricoleucemia), y se consideran relacionados a la formación de IC con participación de antígenos tumorales.

#### **Factores genéticos**

–Grupos raciales, alelos del sistema HLA: DR1 en Wegener, HLA-B51 en la E. de Behcet, HLA-B52 en la A. De Takayasu.

#### **Fisiopatología**

En las vasculitis existe una colonización de la pared vascular por infiltrados inflamatorios, al que frecuentemente acompañan fenómenos trombóticos, y alteraciones funcionales del vaso que conducen a un aumento de permeabilidad vascular. La repercusión sistémica es habitual.

La lesión de la célula endotelial es el eje de todo el proceso; su activación daría lugar a los siguientes fenómenos:

#### **–Moléculas de adhesión e infiltrados inflamatorios:**

En circunstancias normales la célula endotelial permanece «inactiva» y expresa una mínima cantidad de moléculas de adhesión. Por los estímulos lesivos, el endotelio «activado» expresa en su membrana moléculas de adhesión celular (MAC) que atraen a leucocitos; por otra parte la célula endotelial secreta sustancias quimiotácticas como el factor activador de las plaquetas (PAF) e Il-8, que atraen más leucocitos y dirige su migración (diapédesis) a través del endotelio. Este fenómeno denominado «cascada de la adhesión» explica como las células del torrente sanguíneo atraviesan el endotelio y se localiza en la pared vascular formando infiltrado inflamatorio.

La «cascada de adhesión» se realiza en 5 fases: a) *marginación de los leucocitos* del flujo sanguíneo, b) *rodamiento* de los mismos sobre el endotelio, mediado por las selectinas, c) *adhesión estable*, que requiere

a las integrinas, d) *diapédesis* a través del endotelio, y e) *migración intersticial*.

–*Agregación plaquetaria y trombosis:*

La célula endotelial «inactiva» tiene una acción antitrombótica a través de la secreción de dos inhibidores de la agregación plaquetaria: la prostaciclina y el óxido nítrico; además sintetizan proteína S y activador tisular del plasminógeno (TPA), inhibidores ambos de la coagulación.

Por el contrario, la célula endotelial «activada» es fuertemente protrombótica por aumento de la producción de inhibidor del activador tisular del plasminógeno, que inhibe la fibrinólisis. De otra parte, la pared endotelial lesionada, expone componentes de la matriz subendotelial que promueven la adhesividad y agregación plaquetaria. Por tanto la célula epitelial lesionada *pierde su función anticoagulante y promueve mecanismos pro-agregantes*.

–*Aumento de permeabilidad vascular:*

La célula endotelial regula el tono de la fibra muscular lisa de la túnica media y permeabilidad vascular. La lesión de la célula endotelial conlleva la pérdida de la regulación del tono de la fibra muscular lisa de la túnica media dependiente del sistema nervioso autonómico y de mediadores solubles, produciéndose vasodilatación o vasoespasmo, y por tanto alteración de la permeabilidad.

–*Efectos sistémicos:*

Las citoquinas IL-1B, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e IL6, son las más frecuentemente identificadas. Actúan sinérgicamente para activar a las células T y B e inducir la producción de reactantes de fase aguda y sustancias que son responsables de los síntomas constitucionales de las vasculitis.

#### Mecanismos patogénicos

Aunque existen lagunas en su conocimiento, los fenómenos autoinmunes desempeñan un papel primario en el desarrollo de las lesiones vasculares. El soporte empírico para este concepto incluye la observación de que

la terapia inmunosupresora potente puede inducir la remisión de estas enfermedades, algunas de ellas de curso natural fatal.

Algunos autores los han catalogado en 4 grupos análogos a los descritos por Gell y Coombs para las reacciones de hipersensibilidad:

1. Reacción tipo I (asociadas a estados atópicos, anafilácticos, IgE): urticaria vasculitis y S. de Churg-Strauss.
2. Reacción tipo II (citotóxica o citoestimulante): vasculitis mediadas por ANCA, Granulomatosis de Wegener, Poliangeitis Microscópica y Síndrome de Churg-Strauss.
3. Reacción tipo III (mediada por inmunocomplejos): Vasculitis Leucocitoclástica Cutánea, Síndrome de Schönlein-Henoch, Pannarteritis Nudosa.
4. Reacción tipo IV (citotóxica); vasculitis mediada por linfocitos T: arteritis de la temporal y arteritis de Takayasu.

Se barajan cuatro mecanismos patogénicos implicados en las diversas vasculitis: a) *formación y depósito de inmunocomplejos*, b) *anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo*; c) *anticuerpos anticélula epitelial*; y d) *reactividad de linfocitos T y formación de granulomas*.

–*Depósito de inmunocomplejos (IC) (reacción tipo III):* El depósito de IC circulantes o los originados directamente en los vasos, activarían la cascada del complemento, y sus productos de activación atraerían los neutrófilos al foco de la lesión con posterior degranulación y liberación de sustancias que aumentan la permeabilidad vascular, y favorecen la inflamación de la pared vascular. Este mecanismo explica la mayor parte de los hechos cardinales que ocurren en las vasculitis: cúmulo de neutrófilos, aumento de permeabilidad vascular y lesión de la célula endotelial.

La PAN, Púrpura de Schönlein-Henoch, Crioglobulinemia Mixta, Vasculitis Cutánea Leucocitoclástica, Vasculitis Sistémica Leucocitoclástica, Vasculitis reumatoide sistémica, Vasculitis en las enfermedades del tejido conectivo y las vasculitis paraneo-

plásticas, son las entidades que mejor se adapta a este mecanismo patogénico.

–*Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) (reacción tipo II)*: Son anticuerpos frente a enzimas presentes en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. Tanto la mieloperoxidasa (MPO) como la proteína 3 (PR3), es liberada por los neutrófilos activados por citoquinas y forman parte de la respuesta inflamatoria fisiológica del organismo. La unión de los ANCA con estas enzimas que actuarían como antígenos, bien sea en la superficie del neutrófilo, a nivel extracelular, o en la superficie del endotelio, conllevaría una respuesta inflamatoria (degranulación, producción de óxido nítrico, radicales superóxido, etc.) con necrosis de neutrófilos y de células endoteliales, especialmente allí donde los leucocitos están en más estrecho contacto con la pared vascular, como ocurre en el capilar glomerular y el capilar alveolar pulmonar. Tanto la enfermedad de Churg-Straus, Granulomatosis de Wegener, Poliangeitis Microscópica y la Glomerulonefritis Necrotizante Extracapilar pauci-inmune, son ejemplos de este mecanismo patogénico.

–*Respuesta inmunológica mediada por linfocitos T frente a antígenos presentes en la pared arterial, y formación de granulomas (Reacción tipo IV)*: Este mecanismo se basa en estudios inmunológicos sobre biopsias de arteria temporal en paciente con arteritis de células gigantes (ATCG), descubriendo la presencia de células dendríticas en el infiltrado inflamatorio, que actuarían como presentadoras de antígenos, demostrando también la existencia de una expansión oligoclonal de linfocitos T. Estos hallazgos dan pie a la hipótesis de que *un antígeno de la pared arterial es reconocido por una fracción de linfocitos T*, estos linfocitos T que corresponde a linfocitos T CD4+, que una vez activados, *producirían IL-2 e interferón gamma*, iniciando una reacción inflamatoria; el infiltrado que se dispone alrededor de la elástica interna está constituido preferentemente por macrófagos y células gigantes que pro-

ducen TNE, colágenas y óxido nítrico, A su vez los *macrófagos activados producen IL-1B, IL-6 y factor transformador de crecimiento beta (TGF-B)*. La IL-6 se considera responsable de la sintomatología sistémica en la arteritis de la temporal.

Procesos como la Arteritis temporal de células gigantes, la Arteritis de Takayasu, Tromboangeitis obliterante, Granulomatosis de Wegener, Poliarteritis nudosa clásica y la Enfermedad de Kawasaki, podrían tener este mecanismo patogénico.

–*Anticuerpos anticélula endotelial*: La presencia de anticuerpos anticélula endotelial (AACE) tanto en vasculitis como en proceso no vasculíticos, genera dudas acerca si desempeñan algún papel patogénico en las vasculitis o si son meros epifenómenos secundarios al daño endotelial. Los mecanismos teóricos por los que los AACE producirían daño vascular incluyen: *citotoxicidad celular mediada por anticuerpos o activación del complemento* a partir de complejos antígeno-anticuerpo formados en la superficie de la célula endotelial.

Este mecanismo se ha considerado presumiblemente implicado en la Enfermedad de Kawasaki y en la Enfermedad de Behçet.

#### Clínica

Como veíamos al principio, se trata de un grupo muy heterogéneo de procesos y dado que la distribución universal de los vasos por todo el organismo, el espectro de manifestaciones clínicas determinadas por las vasculitis son pleomórficas.

Por otra parte, sería imposible hablar siquiera de las más representativas en tan poco tiempo. Por todo ello intentaremos dar una pincelada de los órganos y sistemas más representativos que se pueden afectar; por su importancia vital y funcional, y la frecuencia con que se lesionan.

Sin lugar a duda el pronóstico de los pacientes que sufren una vasculitis viene condicionado por la participación de ciertos sistemas orgánicos como son: el riñón, pulmones y sistema nervioso.

Intentaremos mencionar aquellas entidades que producen sintomatología o alteración funcional en estos sistemas orgánicos.

#### Afectación renal

Su afectación se traducirá en grados variables de *microhematuria, proteinuria, cilindros hemáticos y granulados, hipertensión arterial e insuficiencia renal*, incluida la rápidamente progresiva. *La gravedad de la afección renal es paralela a la importancia de las lesiones histológicas, especialmente la necrosis glomerular y la intensidad de semilunas.*

*G. De Wegener:* Glomerulonefritis necrotizante segmentaria y focal o Glomerulonefritis rápidamente progresiva, con necrosis y trombosis

*S. de Churg-Strauss:* Infrecuente (16%), a modo de Glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria con semilunas; estos pacientes suelen presentar positividad para los ANCA/antiMPO.

En la PAN: insuficiencia renal, HTA, infartos renales

La PAM (100% de los casos) con microhematuria o proteinuria leve hasta el fracaso renal agudo oligúrico, y en biopsia Glomerulonefritis Necrotizantes segmentaria y focal con formación de semilunas.

*Púrpura de Schönlein-Henoch:* hematuria macro o microscópica, proteinuria leve, anomalías de función renal, siendo infrecuente el S. nefrótico o Insuficiencia renal. Y en biopsia: Glomerulonefritis proliferativa segmentaria y focal, con presencia de depósitos granulares de IgA, IgG, C3 y fibrinógeno, situados en el mesangio.

#### Afectación pulmonar

*Granulomatosis de Wegener:* suele ser la manifestación inicial con tos, dolor torácico, taquipnea, hemoptisis, infiltrados radiológicos múltiples bilaterales o nódulos redondeados bien delimitados de hasta 10 cm de diámetro, de preferencia en campos

medios e inferiores, y un tercio de ellos pueden cavitarse.

*S. de Churg-Strauss:* asma corticodependiente de aparición tardía, infiltrado radiológicos transitorios, parcheados, de patrón alveolar, si bien pueden ser de patrón intersticial o incluso nódulos, pero no cavitados. Adenopatías hiliares, bronquiectasias y derrame pleural rico en eosinófilos. *Poliangeítis microscópica:* hemorragia alveolar pulmonar (un tercio de los casos), con aparición a pocos días de haberse iniciado esteroides, fibrosis pulmonar.

*Vasculitis leucocitoclásticas:* infiltrados, derrame pleural.

Ausente en la PAN.

#### Alteraciones cardiovasculares

La afectación cardíaca es frecuente en el S. de Churg-Strauss, y representa la primera causa de mortalidad. La insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico y miocardiopatía restrictiva. Hasta en un 50% alteraciones ECG.

De importancia en la PAN: vasculitis de las coronarias y sus ramas con poca repercusión ECG y en coronariografías, por ser muy distales; HTA grave-maligna; Insuficiencia cardíaca izquierda; gangrena distal en manos y pies.

#### Afectación neurológica

La aparición de *Mononeuritis Múltiple* está presente en la G. de Wegener con especial afectación de: nervio cubital, mediano, tibial y peroneal; en S. de Churg-Strauss, PAN, especialmente en ciático y sus ramas peroneal y tibial. Menos frecuente en la PAM;

*Pares craneales:* G. de Wegener, S. de Churg-Strauss: motores oculares (III, IV y VI), facial y el acústico, siendo la afectación de este VIII la más frecuente junto a la neuritis óptica en la PAN.

*Convulsiones:* G de Wegener, PAN.

#### Afectación digestiva

*Panarteritis nudosa:* Dolores abdominales, perforación del intestino delgado, pseudo-

quistes pancreáticos, síndrome de malabsorción.

*Schönlein-Henoch*: dolor abdominal cólico, náuseas, vómito y sangrado digestivo oculto. Invaginación intestinal en el niño.

#### Afectación ORL

Muy frecuentes en *G. de Wegener*: rinorrea purulenta o hemorrágica, sinusitis, ulceraciones en mucosa nasal y oral, otitis media serosa o supurativa, sordera, estenosis traqueal.

En el *S. de Churg-Strauss*: rinitis alérgica que evoluciona a obstrucción nasal, sinusitis recurrente, y pólipos nasales.

En la *Poliangeitis microscópica*: úlceras orales, epistaxis, otitis media.

#### Afectación cutánea

*Púrpura palpable*: domina el cuadro de las *Vasculitis Leucocitoclásticas Cutáneas*, *Púrpura de Schönlein-Henoch*, *Crioglobulinemia mixta esencial*, *GW*, *SCS*, *PAM*, menos frecuente en la *PAN*.

*Nódulos subcutáneos* en *PAN*, *G. de Wegener*, *S. de Churg-Strauss* (sin ser patognomónicos, son característicos, de 0,5-2 cm de diámetro, transitorios, de localización preferente en cuero cabelludo y extremidades).

*Úlceras*: *Crioglobulinemia mixta esencial*, *PAN*, *PAM*, *Granulomatosis de Wegener*.

*Livedo reticularis*: *PAN*.

*Hemorragias en astilla*: *PAM*.

Fenómeno de *Raynaud*: *Crioglobulinemia mixta esencial* (50%).

*Erupción urticarial*: *Vasculitis Hipocomplementémica*.

#### Afectación oftalmológica

*Pérdida de visión*: *Arteritis de Células Gigantes*.

*Proptosis*: muy característica de *G. de Wegener*.

*Escleritis, episcleritis (PAM), conjuntivitis, queratitis*, etc.

#### Afectación músculo esquelética

Artralgias, mialgias, artritis mono, oligo o poliarticular, especialmente en *Schönlein-Henoch*.

#### Síndrome constitucional

Astenia, anorexia, pérdida ponderal, fiebre: *G. de Wegener*, *PMR*, *S. de Churg-Strauss*, *PAN*.

#### Diagnóstico

Es necesario un *alto índice de sospecha*, y conocimiento de las mismas. El diagnóstico de una entidad específica exige un *conocimiento general de todas las vasculitis*, de las características peculiares de cada tipo y del espectro de presentaciones clínicas.

Debe sospecharse en pacientes con *sinomatología general asociados con disfunción de uno o varios órganos* no atribuibles a otras causas.

La presencia de: fiebre de origen desconocido (FOD), púrpura palpable, glomerulonefritis, mononeuritis múltiple, isquemia de extremidades en pacientes jóvenes y sin factores de riesgo, o la combinación de enfermedad pulmonar y renal, son muy sugestivas de vasculitis.

El diagnóstico definitivo de vasculitis podría dividirse en tres fases conceptuales: a) establecer el diagnóstico genérico de vasculitis, b) estimar la severidad y distribución anatómica de la enfermedad y c) identificar, si es posible, la entidad nosológica específica.

Para ello disponemos de:

- *Hallazgos clinicopatológicos*: Exige un alto grado de sospecha por parte de los especialistas implicados en el manejo de los síntomas iniciales: oftalmólogos, ORL, dermatólogos, digestólogos, etc.

- *Laboratorio*:

*Inespecíficos*: VSG, y otros reactantes de fase aguda están muy elevados y se correlacionan con la actividad de la enfermedad. El caso de la VSG constituye un criterio diagnóstico en *PMR* y *ACG*.

*Anemia de proceso crónico, trombocitosis, hipereosinofilia.*

**ANCA:** c-ANCA en G. de Wegener, y p-ANCA en: Síndrome de Churg-Strauss, Glomerulonefritis extracapilar paucimune primaria, y PAM en la que se consideran un marcador de extensión y actividad de la enfermedad, y los de clase IgM parecen estar asociados a mayor riesgo de hemorragia pulmonar.

**Determinación de crioglobulinas:** extraer al menos 20 cc de sangre, en jeringa caliente, mantenida a 37°C durante 2 horas hasta la obtención del suero, y este incubarlo a 4°C durante 96 horas.

**Dosificación de Ig A, en Schönlein-Henoch (50%).**

– **Estudios serológicos:** Serología a VHB, VHC.

– **Resultados histopatológicos.** Necesaria en todos los casos que sea posible. Algunos hallazgos no son patognomónicos y requieren la consideración de los datos clínicos, edad, y hallazgos de laboratorio. No obstante algunos son muy sugerentes. SCS: *granulomas extravasculares* que pueden verse en cualquier órgano y están constituidos por una zona central de necrosis, rodeada de células epiteloides y con abundantes eosinófilos; e *infiltrados histiocitos eosinófilos*. En la PAN: *lesiones necrotizantes focales con afectación de toda la pared de las arterias de pequeño y mediano calibre, con especial predilección por las bifurcaciones de las arterias*. En la fase crónica hay infiltrado mononuclear, engrosamiento de la íntima por fibrosis, destrucción de la lámina elástica, fibrosis de la media y estrechamiento del lumen, es frecuente la trombosis y formación de aneurismas, con rotura ocasional y disección. Crioglobulinemia: depósitos de inmunoglobulinas en la pared vascular y en el material que ocluye la luz de los vasos dérmicos y capilares glomerulares. Acúmulos de IgA en los vasos inflamados, en caso de Púrpura de Schönlein-Henoch.

**Biopsia:** mayor rentabilidad si se realiza en un órgano afectado, especialmente úti-

les son: la cutánea, pulmonar, músculo, nervio, testículo (en la PAN) y la renal.

**La biopsia renal** en las vasculitis, a pesar de sus limitaciones (inespecificidad y ausencia de lesiones arteríticas si se afectan vaso de determinado calibre) reside en:

- permitir sentar un pronóstico;
- justificar un tratamiento agresivo;
- establecer el diagnóstico de vasculitis ante una sospecha clínica extrarrenal, y
- alertar sobre la existencia de una vasculitis sistémica no sospechada.

– **Estudios radiológicos:** Rx simple: nódulos en SCS, y GW

– **Angiografía:** múltiples estenosis y microaneurismas de las ramas de las arterias renales y digestivas en la PAN.

– **Angioresonancia y ecografía.**

#### Tratamiento

##### Corticoides solos:

Polimialgia reumática y Arteritis de Células Gigantes.

Arteritis de Takayasu.

S. de Churg-Strauss en fase inicial (1 mg/Kg/día) durante semanas, hasta desaparición de los síntomas, y se continua un año con dosis bajas

Vasculitis leucoclasticas de curso crónico o afectación sistémica (1 mg/Kg/día) en pauta corta de 4-8 semanas.

Schönlein-Henoch con dolor abdominal severo.

Crioglobulinemias con manifestaciones viscerales.

##### Prednisona + Ciclofosfamida:

G. de Wegener: **Prednisona** (1 mg/Kg/día) cuatro semanas, pauta descendente y prolongar según respuesta individual. + **Ciclofosfamida** (CF) (2 mg/Kg/día) durante al menos un año de obtenida la remisión completa, luego reducir 25 mg. dos o tres meses hasta suspenderla en 4-6 meses. La CF *i.v.* es útil para inducir la remisión, pero no para mantenerla.

S. de Churg-Straus: cuando fracasa el tratamiento esteroideo o para las recaídas PAN y PAM: Prednisona (1 mg/Kg/día) y luego reducción para mantener por lo menos un año, salvo los casos asociados a VHB. En pulsos IV en los casos graves. Ciclofosfamida de elección la vía i.v. (0.5-2,5 g) semanales o mensuales, y como alternativa (2 mg/kg/día) oral durante un año. Arteritis de Takayasu: sólo en algunos casos.

**Metotrexate:**

G. de Wegener: alternativa a CF, 25 mg/semana + prednisona, e indicado en pacientes sin compromiso vital y Cr < 2mg/dl.

**Inmunoglobulinas IV:**

Algunos casos de PAM.

Ciclosporina: útil en algunos casos.

**Plasmaféresis:**

Útil en algunos casos de SCS refractarios a terapia convencional.

PAM: casos de I. renal, en diálisis o hemorragia pulmonar grave.

**Otros:**

Dapsona, nicotinamida, pentoxifilina, colchicina, en los casos de vasculitis leucocitoclástica cutánea.

**Profilaxis de infecciones:**

-TBC (isoniacida 300 mg/día) en paciente con dosis de CE > 15 mg/día y CF, si mantoux tiene induración igual o superior a 10 mm.

-Pneumocisti carinii: trimetropin sulfametozazol (160/800) tres veces en semana, en caso de recibir CE y CF en G. de Wegener.

**Pronóstico:**

Arteritis de Células Gigantes: pronostico bueno.

Arteritis de Takayasu: Sin tratamiento la muerte suele ser consecuencia de insuficiencia cardiaca o ACVA, pero con tratamiento adecuado la mortalidad es inferior al 10%.

Panarteritis nudosa: la evolución natural es fatal, con una supervivencia del 10-15% a 5 años. Con tratamiento la supervivencia es del 60%. Las causas de muerte más frecuentes son la Insuficiencia renal progresiva y los accidentes vasculares viscerales.

PAM: Muerte el 35% en los tres primeros meses del diagnóstico, especialmente caso con hemorragia pulmonar o insuficiencia renal. Con tratamiento (esteroides + citotáticos) se consiguen remisiones del 80%. La recaída ocurre en 1/3 de casos durante los primeros 2 años.

G. de Wegener: mortalidad durante el primer año sin tratamiento del 80% en las formas completas; con una supervivencia del 10% a los 5 años, sin tratamiento. Con corticoides + Ciclofosfamida, se obtiene mejoría clínica en el 90% de casos, y remisión completa en el 75%. El índice de recaídas es alto, un 50% de casos presentan un nuevo brote en el plazo de 5 años.

S. de Churg-Strauss: existe buena respuesta a esteroides solos (en las primeras fases) o bien a esteroides + Ciclofosfamida (oral o IV) en casos de recaídas, formas refractarias. En la fase de vasculitis y sin tratamiento, la mortalidad es del 50% en tres meses, en cambio con tratamiento el promedio de vida es de 9 años. En el resto de fases, sin tratamiento, la supervivencia a los 5 años es menos del 25%.

Púrpura de Schönlein-Henoch: pronóstico bueno salvo un 5% que desarrolla Insuficiencia Renal, que deben recibir corticoides.

**Criterios de clasificación**

Arteritis de células gigantes (American College of Rheumatology, 1990):

-Edad de comienzo mayor o igual a 50 años: desarrollo de síntomas o signos después de la edad de 50 a.

-Cefalea de reciente comienzo o de características nuevas.

-Alteraciones de la arteria temporal: dolor a la palpación, descenso del pulso de las

arterias temporales no relacionado con arteriosclerosis de las arterias carótidas.

-VSG  $> 6 = a 50 \text{ mm/1}^{\text{a}} \text{ h.}$  (método Westergren).

-*Biopsia de la arteria temporal anormal:* vasculitis caracterizada por un predominio de células mononucleares o inflamación granulomatosa, generalmente de células gigantes multinucleadas.

Para que sea clasificado con ACG debe *cumplir 3 o más de estos criterios*, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 91%.

*Criterios para la clasificación de PAN (American College of Rheumatology 1990):*

Para clasificarlo como PAN, al menos 3 de estos 10 criterios.

1. Pérdida de peso  $> 4\text{Kg}$ .
2. Livedo reticularis.
3. Dolor o sensibilidad testicular.
4. Mialgias y debilidad.
5. Mononeuropatía o polineuropatía.
6. Desarrollo de hipertensión arterial con TAD  $> 90 \text{ mmHg}$ .
7. Elevación de BUN  $> 40 \text{ mg/dl}$  o de creatinina  $> 1,5 \text{ mg/dl}$ .
8. Presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B o del anticuerpo en el suero.
9. Alteraciones arteriográficas presentando aneurismas u oclusiones de arterias viscerales.
10. Biopsia de arterias de mediano y pequeño calibre mostrando leucocitos polimorfonucleares y mononucleares en la pared de la arteria.

*Criterios diagnósticos de S. de Churg-Straus:*

C. DE FINAN Y WINKELMAN: Historia de asma antes de la enfermedad sistémica, eosinofilia periférica y demostración de enfermedad al menos en otros órganos y sistemas.

C. DE LAMAN: Asma, cuenta de eosinófilos en sangre periférica mayor a  $1.500/\text{mm}^3$ , vasculitis sistémica que afecta a dos o más órganos extrapulmonares.

*Criterios de clasificación para la G. de Wegener:*

(al menos dos de los siguiente):

-Inflamación oral o nasal: úlceras orales con o sin dolor o secreción nasal purulenta o hemorrágica.

-Alteraciones radiológicas torácicas: nódulos, cavitación o infiltrados no migratorios ni fugaces en la Rx de tórax.

-Alteraciones del sedimento urinario: microhematuria ( $> 5/\text{campo}$ ) o cilindros hemáticos.

-Inflamación granulomatosa en la biopsia: dentro de la pared de una arteria o en la región perivascular o extravascular de una arteria o arteriola.

*Criterios para la clasificación de Arteritis de Churg-strauss (American College of Rheumatology, 1990):*

(al menos cuatro de los siguientes criterios, con sensibilidad 85% y especificidad de 99.7%):

-Historia de asma bronquial.

-Eosinofilia  $> 10\%$ .

-Historia de alergia: alergia estacional (p.e. rinitis alérgica), alergia a alimentos, alergia de contacto, etc.. No se incluye alergia a fármacos.

-Mononeuropatía o polineuropatía.

-Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios.

-Anormalidades en los senos paranasales: historia de dolor sinusal paranasales agudo o crónico, o de opacificación radiológica de los senos paranasales.

-Eosinófilos extravasculares: demostración de eosinófilos en regiones extravasculares de arterias, arteriolas o vénulas.

*Criterios diagnósticos de Enfermedad de Kawasaki:*

-Fiebre de 5 ó más días.

-Congestión conjuntival no supurativa, bilateral.

-Exantema polimorfo, no vesicular ni costroso.

-Cambio en los labios y en la mucosa bucal: enrojecimiento de los labios y/o lengua aframbuesada, y/o eritema difuso orofaríngeo.

-Adenopatía cervical aguda, no supurativa, mayor de 1,5 cm.

-Signos cutáneos: Fase inicial: enrojecimiento de palmas y plantas y/o Edema indurado de manos y pies. Fase de convale-

cencia: descamación membranosa en la punta de los dedos.

La fiebre por 5 ó más días y al menos cuatro criterios constituyen el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki. ◀

---

**Dionisio Carrillo, Medicina Interna.**

**José A. Rosell Antón, Jefe Servicio ORL.**

**Emilio García de la Torre, Servicio ORL.**

---