

Vasculitis: Etiopatogenia y Cuadro Clínico

LUIS VIDAL, JOSE PISCOYA
Departamento de Medicina, Facultad de Medicina UNMSM

INTRODUCCION

Las vasculitis son un conjunto heterogéneo de entidades clínicas que comparten en común la afección inflamatoria de vasos sanguíneos de distinto calibre, con expresión clínica e histológica muy variada (1-2). Se ha planteado diferentes formas de clasificar a las vasculitis, basadas en parámetros diversos como el tamaño de los vasos afectados, la etiología probable o los criterios clínicos (3-4). Presentamos las tres que consideramos más representativas: la de Fauci (5), la de Lie (6) y la del Consenso establecido en 1993 en Chapel Hill (6-7) (Tablas 1-3).

La característica patológica más importante en las diferentes formas de vasculitis es la inflamación de los vasos sanguíneos con necrosis tisular y, en ocasiones, formación de granulomas. Fisiopatológicamente, estos fenómenos se traducen en daño y oclusión vascular, isquemia tisular, formación de aneurismas y, con menor frecuencia, ruptura vascular (4). A pesar de que se conoce poco acerca de los agentes etiológicos, la mayoría de estas entidades

TABLA 1.- Clasificación de Fauci (1978)

Vasculitis por Hipersensibilidad

- Vasculitis por hipersensibilidad verdadera
- Púrpura de Henoch Schonlein
- Crioglobulinemia mixta esencial
- Vasculitis asociada a enfermedades del tejido conjuntivo, neoplasias, etc.

Vasculitis Necrotizantes Sistémicas

- Poliarteritis nodosa
- Síndrome de Churg-Strauss
- Síndrome de superposición

Granulomatosis de Wegener

Granulomatosis Linfomatoide

Arteritis a Células Gigantes

- Arteritis temporal
- Arteritis de Takayasu

Trombo Angéitís Obliterante

Síndrome Linfático muco-cutáneo

Miscelánea

TABLA 2.- Clasificación de Lie: (1991)

Vasculitis primarias

Compromiso de vasos grandes, medianos y pequeños:

- Arteritis de células gigantes (temporal)
- Arteritis de Takayasu
- Angéitís aislada del SNC

Compromiso de vasos medianos y pequeños

- Poliarteritis nodosa
- Síndrome de Churg-Strauss
- Granulomatosis de Wegener

Compromiso de pequeños vasos

- Poliarteritis microscópica
- Síndrome de Henoch-Shönlein
- Angéitís cutánea leucocitoclástica

Misceláneas

- Enfermedad de Buerger
- Síndrome de Cogan
- Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis secundarias

- Vasculitis infecciosa
- Vasculitis secundaria a enfermedades del tejido conectivo
- Vasculitis por hipersensibilidad a drogas
- Vasculitis secundaria a crioglobulinemia mixta esencial.
- Vasculitis secundaria a neoplasias .
- Vasculitis urticariana hipocomplementémica.
- Vasculitis post-pseudovasculíticas (mixoma, endocarditis, síndrome de Sneddon)

comparten mecanismos inmunológicos en su patogénesis. En la tabla 4 resumimos los posibles factores predisponentes o asociados al desarrollo de las vasculitis (8).

No existe un mecanismo único que explique la etiopatogenia global de las vasculitis o la expresión clínica de todos los síndromes vasculíticos (Tabla 5); sin embargo, hace varias décadas se demostró el rol central de la formación de complejos inmunes en la patogenia de las vasculitis necrotizantes y la glomerulonefritis (9). Los complejos inmunes solubles fijan complemento, el cual, a través de la liberación de anafilotoxinas y factores quimiotácticos, atrae y activa a neutrófilos polimorfonucleares (PMN), los cuales son los responsables de la injuria tisular (4,8,9).

Al momento actual, se conoce que la formación y depósito de los complejos inmunes intervienen de manera importante en la

Correspondencia:

Dr. Luis Vidal Neyra.

Facultad de Medicina U. N. M. S. M.

Av Grau 755. Lima 1 - Perú

TABLA 3.- Clasificación de las Vasculitis: Consenso Establecido en Chapell-Hill, 1993

Vasculitis de Vasos Grandes
• Arteritis de células gigantes (temporal).
• Arteritis de Takayasu.
Vasculitis de Vasos Medianos
• Poliarteritis nodosa.
• Enfermedad de Kawasaki.
Vasculitis de Vasos Pequeños
• Granulomatosis de Wegener.
• Síndrome de Churg-Strauss.
• Poliangeítis microscópica.

TABLA 4.- Factores Precipitantes o Asociados al Desarrollo de las Vasculitis

1. Agentes Exógenos
Virus
Vacunas
Drogas
Neoplasias
2. Complejos Inmunes
3. Autoanticuerpos
Anticuerpos anti-endothelio.
Anticuerpos ANCA.
Anticuerpos anti-membrana basal
4. Factores Genéticos
Genes que determinan expresión de citoquinas.
Genes que determinan la expresión de enzimas e inhibidores enzimáticos.

patogenia de las vasculitis por hipersensibilidad, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia y poliarteritis nodosa asociada al virus de la hepatitis B. Sin embargo, muchos pacientes con vasculitis activa no tienen complejos inmunes circulantes o depositados; y las lesiones vasculares contienen células mononucleares en lugar de polimorfonucleares; de manera que, en otras formas de vasculitis, el papel de los complejos inmunes es menos importante y existirían otros mecanismos involucrados en el daño vascular que discutimos adelante (*).

Evidencias experimentales demuestran que existen otros factores que "in vivo" contribuyen al daño vascular. Se ha demostrado, por ejemplo, que la inyección intravascular de complejos inmunes no produce nefritis, a menos que se administre simultáneamente aminas vasoactivas, como histamina o serotonina. Adicionalmente, experimentos en conejos muestran que éstos desarrollan enfermedad del suero mediante inmunización sólo cuando se induce la formación tanto de anticuerpos IgG antígeno-específicos como de anticuerpos IgE. Mientras que los primeros son responsables de la formación de inmunocomplejos, los anticuerpos IgE se unen a los basófilos y células cebadas. Cuando son expuestas al antígeno, estas células producen un factor que provoca la liberación de aminas vasoactivas a partir de las plaquetas (PAF) y daño en el

TABLA 5.- Clasificación de las Vasculitis de Acuerdo a su Mecanismo Patológico Probable

Probablemente mediada por depósito de complejos inmunes
Vasculitis Necrotizantes Sistémicas
• Poliarteritis nodosa.
• Síndrome de Churg-Strauss.
• Síndrome de superposición.
Vasculitis por Hipersensibilidad
• Enfermedad del suero o vasculitis inducidas por droga.
• Púrpura de Henoch-Schonlein.
• Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo.
• Crioglobulinemia mixta esencial.
• Vasculitis hipocomplementémica o urticariana.
• Vasculitis asociada a neoplasias.
• Vasculitis asociada con otros desórdenes primarios.
Probablemente mediadas por mecanismos celulares.
Arteritis Granulomatosa (células gigantes)
• Arteritis temporal.
• Arteritis de Takayasu.
• Angeítis primaria del sistema nervioso central.
Granulomatosis de Wegener.
Mediadas por mecanismos diversos aún no precisados.
• Enfermedad de Buerger (tromboangeítis obliterante).
• Enfermedad de Kawasaki
• Enfermedad de Behcet
• Síndrome de Cogan
• Síndrome Sweet
• Síndrome bypass intestinal-dermatitis-vasculitis

endothelio vascular (* 10). A continuación describiremos los principales mecanismos involucrados en el desarrollo de la injuria vascular, que explican el desarrollo de las vasculitis.

I. INJURIA ASOCIADA CON ANTICUERPOS ANTI-CÉLULAS ENDOTELIALES (AECA).

Las células endoteliales constituyen la interfase entre la sangre circulante y las paredes vasculares. Por esta razón se plantea que podrían representar el sitio de injuria vascular inicial. Cada vez es más claro que las células endoteliales no son sólo elementos pasivos en el daño vascular, sino más bien podrían contribuir activamente al desarrollo del proceso inflamatorio mediante diferentes mecanismos (*).

Aún en estadíos tempranos, se demuestra la importancia del endothelio vascular y su habilidad para interactuar con células que participan en la respuesta vascular e inmune. Esta observación, conjuntamente con el hecho de que existe un mayor conocimiento de la interacción entre las células vasculares y las células endoteliales, permite entender mejor la patogenia de las vasculitis.

Los anticuerpos anti-células endoteliales (AECA) han sido fuertemente implicados en la patogénesis de diferentes formas de vasculitis, como la enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, poliarteritis microscópica y en las vasculitis asociadas a lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y miopatías inflamatorias (10). Durante la fase aguda de estas enfermedades hay

incremento de los niveles circulantes de IL-1, TNF e INF- γ , que podría inducir la expresión de antígenos en la superficie de las células endoteliales que son reconocidos por los AECA. Los AECA están compuestos principalmente por IgG e IgM; pero, en la nefropatía por IgA, también pueden estar compuestos por IgA.

Los AECA se unen a la superficie de células endoteliales mediante la porción F(ab')₂ y no mediante la fracción Fc; y, a pesar de que existe información controversial, se ha demostrado que tienen el potencial de provocar daño a través del complemento o contribuir a la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos⁽¹⁰⁾.

Los antígenos contra los cuales los AECA están dirigidos son heterogéneos y no han sido claramente definidos. En el lupus eritematoso sistémico existe una variedad de antígenos, mientras que en las vasculitis primarias el número de antígenos es más discreto.

Clínicamente, en el lupus eritematoso sistémico los AECA se asocian con vasculitis digital y nefritis⁽⁶⁾. En las miopatías inflamatorias idiopáticas, los AECA están asociados con enfermedad intersticial pulmonar; y, en las vasculitis sistémicas, los AECA pueden estar presentes en el suero, pero no son específicos para alguna forma individual de vasculitis⁽¹¹⁾.

II. INJURIA ASOCIADA CON ANCA

Los anticuerpos contra componentes citoplasmáticos de los neutrófilos (ANCA) han sido reconocidos como una clase de anticuerpos dirigidos contra constituyentes de los gránulos mieloides de estas células y, mediante inmunofluorescencia, producen un patrón de tinción citoplasmática discreta (c-ANCA), un patrón que varía desde perinuclear a nuclear (p-ANCA) o un patrón atípico⁽¹²⁾.

En la mayoría de casos, el patrón de tinción c-ANCA corresponde a anticuerpos contra la proteinasa 3 (Pr3), una proteasa de los gránulos azurófilos de las células mieloides. El patrón p-ANCA es producido por anticuerpos contra mieloperoxidasa (MPO), pero también por anticuerpos contra otras proteínas mieloides, como la elastasa, lactoferrina, catepsina G y otros antígenos aún no identificados^(12,13). Debido a las diversas especificidades antigénicas, los ANCA tienen diferente asociación clínica. Una vez identificados por inmunofluorescencia, es necesario efectuar ensayos antígeno específicos, en particular para definir el antígeno contra el cual están dirigidos (Pr3 o MPO) (Tabla 6).

TABLA 6.- ANCA: Especificidad Antígena

ENFERMEDAD	Sensibilidad de anti- proteinasa 3	Sensibilidad de anti-MPO
Granulomatosis de Wegener	85 %	10 %
Poliangefitis microscópica	45 %	45 %
Glomerulonefritis idiopática	25 %	65 %
Síndrome de Churg-Strauss	10 %	60 %
Poliarteritis nodosa	5 %	15 %

Los anticuerpos contra Pr3, MPO y elastasa están fuertemente asociados a las vasculitis necrotizantes idiopáticas. Estos anticuerpos muestran un grado alto de especificidad y los cambios en sus niveles plasmáticos preceden a la reactivación de la enfermedad,

lo cual sugiere fuertemente que intervienen en la etiopatogenia de las vasculitis. El anti-Pr3 está asociado preferentemente con la granulomatosis de Wegener, mientras que el anti-MPO lo está más fuertemente con la poliarteritis microscópica, el síndrome de Churg-Strauss y la glomerulonefritis necrotizante idiopática^(12, 15).

Recientemente se ha descrito una proteína con actividad bactericida y con capacidad de incrementar la permeabilidad vascular (BPI), que también es reconocida como antígeno por los ANCA en pacientes con vasculitis sistémica. Otros anticuerpos dirigidos contra lactoferrina, catepsina G y otras proteínas mieloides pueden ser identificadas en el suero de pacientes con diferentes entidades, pero no son específicos y sus títulos no fluctúan con la actividad de la enfermedad^(12, 17).

a) **ANCA y la activación de los neutrófilos:** Un rol atractivo de los ANCA en la inflamación crónica se basa en su potencial *in vitro* para activar neutrófilos, con la producción subsecuente de especies reactivas del oxígeno y liberación de enzimas lisosomiales. Cuando estas células son expuestas a dosis bajas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) expresan antígenos blanco de los ANCA en su superficie celular, como la Pr3, MPO, elastasa o lactoferrina. La unión de los ANCA de las respectivas especificidades a sus antígenos resulta en una mayor activación de los neutrófilos⁽¹⁸⁾.

El mecanismo exacto por el cual este fenómeno ocurre aún no está definido, pero parece que intervienen tanto el fragmento Fc del auto-anticuerpo, así como el segundo receptor Fc (Fc(RIIa)) en el neutrófilo. El Fc(RIIa) presenta una particular afinidad por la IgG2 y también, probablemente, por la subclase IgG3; y tiene dos formas polimórficas caracterizadas por la presencia de histidina (H) o arginina (R) en la posición 131^(18, 19).

Los neutrófilos con la Fc(RIIa) fenotipo H/H presentan una mayor afinidad por la IgG2 humana y probablemente también por los fragmentos Fc de la IgG3; mientras que, los del fenotipo R/R presentan una mayor afinidad por la subclase IgG1 de ratón. De acuerdo a esto, los neutrófilos que presentan el fenotipo R/R son más fuertemente activados por los anticuerpos monoclonales de ratón de la subclase IgG1 dirigidos contra el Pr3 y el MPO, que los neutrófilos con el fenotipo H/H. En este aspecto, es interesante remarcar que las recurrencias de la granulomatosis de Wegener están particularmente asociadas con incrementos de ANCAs de la subclase IgG3⁽¹⁹⁾.

Adicionalmente, el incremento del potencial de los ANCA para activar neutrófilos que ocurre en las fases activas de la enfermedad correlaciona con el incremento relativo de los ANCA de la subclase IgG3 y no con las subclases IgG1 e IgG4. De manera que, tanto evidencias *in vitro* como *in vivo*, sugieren que ANCAs de varias especificidades pueden contribuir al proceso inflamatorio que caracteriza a las enfermedades con las cuales se asocia^(20, 25).

b) **ANCA y las células endoteliales:** Recientemente, existe creciente interés en la interacción entre los ANCAs y las células endoteliales. Estudios de Mayer y col. han demostrado que el Pr3 puede expresarse en células endoteliales humanas. El tratamiento con citoquinas, ya sea TNF - α interleucina 1 (IL-1) o interferon γ (IFN - γ), resultan en un incremento en la expresión del Pr3, con la

translocación de esta enzima a la membrana celular. Como tal, el antígeno es accesible para interactuar con ANCA, resultando posiblemente en citotoxicidad mediada por complemento. Sin embargo, tanto el complemento, como los depósitos de IgG están generalmente ausentes en las paredes capilares de las vasculitis asociadas con ANCA (16).

Estudios *in vitro* han mostrado que el daño del endotelio debido al anti-Pr3 puede resultar de la unión del anti-Pr3 a las células endoteliales que expresan el Pr3, seguidos de citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos por los neutrófilos marcados (15, 16, 19).

Más aún, se ha demostrado que la unión del anti-Pr3 a las células endoteliales resulta en la superregulación de moléculas de adhesión, como la selectina-E y la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1). Como resultado, los neutrófilos, linfocitos y monocitos pueden adherirse al endotelio y migrar a los tejidos. Realmente, se ha demostrado que la autorregulación de VCAM-1 *in vivo*, como es representada por el incremento de los niveles de la isoforma soluble de esta molécula, correlaciona con la actividad de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Wegener activa (15).

c) Modelos experimentales de enfermedades asociadas a los ANCA: Modelos experimentales *in vivo* han permitido entender mejor el papel patogénico de los ANCA en la vasculitis y la glomerulonefritis. Brower y col. inmunizaron ratas con mieloperoxidasa (MPO) humana (14). Estas ratas desarrollaron anticuerpos (y reacciones celulares inmunes) para MPO humana, que a su vez presentaban reacción cruzada con el MPO de rata. Cuando las ratas fueron perfundidas en el riñón izquierdo con productos de neutrófilos activados como el MPO y su sustrato H_2O_2 , junto con enzimas proteolíticas, éstas desarrollaron una glomerulonefritis inmune comparable a las lesiones renales observadas en los pacientes con anti-MPO (14).

La potencia de los anti-MPO para inducir reacciones inflamatorias *in vivo* también ha sido demostrada en modelos en ratas con enfermedad glomerular anti-membrana basal (GBM). La inyección a ratas con anticuerpos de conejo anti-GMB de rata, junto con anticuerpos de conejo anti-MPO de rata, resultan en una forma más severa y progresiva de enfermedad anti-membrana basal glomerular, comparada con la situación en la cual los anticuerpos anti-GMB son inyectados solos (18).

Recientemente Tomer y col. (19) presentaron un interesante modelo, en el cual inyectaron ratones con anticuerpos IgG anti-Pr3 humanos. Por vía de interacciones idiotipo-anti-idiotipo, los ratones desarrollaron anticuerpos anti-Pr3 dos meses después de la inmunización; y, tres meses después, desarrollaron lesiones pulmonares caracterizadas por vasculitis e infiltrados mononucleares focales.

De manera que los ANCA con especificidad para Pr3 y MPO -y posiblemente también para elastasa y BPI- están fuertemente asociados a vasculitis necrotizante idiopática, en particular a granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica, síndrome de Churg-Strauss y glomerulonefritis autoinmune con medulinas. Los cambios en los niveles de estos anticuerpos generalmente

preceden a la actividad de la enfermedad y pueden ser empleados para hacer el seguimiento y manejo (18, 25).

En la granulomatosis de Wegener, los cambios en los niveles de anti-Pr3 de la subclase IgG3 son particularmente importantes. Las bases fisiopatológicas de las asociaciones no han sido claramente elucidadas. Pero, el potencial de los ANCA para activar neutrófilos, la interacción *in vitro* del anti-Pr3 con las células endoteliales y el desarrollo de modelos experimentales de vasculitis y glomerulonefritis asociada a anti-MPO y anti-Pr3, proporcionan mayor soporte al papel de los ANCA con especificidad para Pr3 y MPO en la patogenia de la vasculitis y glomerulonefritis asociadas a ANCA (15).

ANCA dirigidos contra lactoferrina y otras proteínas mieloides están presentes en diferentes desórdenes inflamatorios idiopáticos. Su significado diagnóstico aún no ha sido establecido; pero, se sabe que pueden contribuir al proceso inflamatorio crónico mediante la activación de neutrófilos en el lugar de injuria tisular (16).

Evidencias experimentales sugieren que los ANCA podrían jugar un rol patogénico en las lesiones histológicas encontradas en la granulomatosis de Wegener y enfermedades relacionadas. Los siguientes hallazgos resumen las premisas sobre las cuales se basa la patogenia de los ANCA (8, 10, 25, 28):

- 1) La mieloperoxidasa, uno de los antígenos reconocidos por los ANCA, se puede unir directamente a las células endoteliales en cultivo y permanecer antigénica. Se ha demostrado que esto lleva a citotoxicidad mediada por complemento en presencia de un suero positivo a p-ANCA.
- 2) La incubación de células endoteliales con TNF lleva a una translocación dependiente del tiempo a la proteinasa 3, reconocida también por los ANCA en la superficie celular. La incubación de células estimuladas con TNF y suero positivo a c-ANCA lleva a favorecer la actividad procoagulante y la adherencia de los neutrófilos.
- 3) Los ANCA pueden activar neutrófilos, los cuales actúan como mediadores pro-inflamatorios.
- 4) Los anticuerpos anti-proteinasa 3 previenen la inactivación de la proteinasa 3 por su inhibidor natural, la α -1 anti-tripsina.

III. DAÑO POR CELULAS INMUNO COMPETENTES

Las células T citotóxicas pueden reconocer moléculas HLA alogénicas expresadas por las células endoteliales, con la subsecuente lisis de las células endoteliales, la cual es una reacción importante en los trasplantes. Es posible que, en las enfermedades autoinmunes, las células endoteliales presenten autoantígenos a las células T. Los linfocitos T de los pacientes con granulomatosis de Wegener muestran respuesta proliferativa a la proteinasa 3.

IV. DAÑO MEDIADO POR EL SISTEMA COAGULANTE/TROMBOTICO

Las plaquetas presentan una variedad de receptores en su superficie celular que les permite tener un rol en el proceso inflamatorio. Los receptores para el factor Von Willebrand y fibrinógeno podrían favorecer la adherencia y agregación de las

plaquetas en la superficie de las células endoteliales dañadas. Subsecuentemente, las plaquetas liberan diferentes mediadores inflamatorios que tienen propiedades vasoactivas, quimiotácticas, proliferativas, trombogénicas y proteolíticas.

Adicionalmente, las plaquetas pueden activar al complemento y aumentar la injuria mediada por neutrófilos. De esta manera, aparentemente, las plaquetas también podrían participar en la injuria endotelial de las vasculitis sistémicas.

VASCULITIS CUADRO CLINICO

La naturaleza heterogénea y multisistémica de las vasculitis hace que el cuadro clínico no sea uniforme, sino más bien pleomórfico, dependiendo tanto de las características propias de cada entidad, así como de la severidad y extensión de la enfermedad. Sin embargo, en la mayoría de pacientes, el cuadro clínico tiende a seguir un patrón que permite sospechar su diagnóstico (29, 36) y se puede identificar cinco grupos de síndromes como forma de presentación de las vasculitis (ver tabla 7).

Prácticamente, en todas las formas de vasculitis es posible encontrar lesiones dérmicas, cuya evaluación cuidadosa puede conducirnos a identificar el tamaño del vaso afectado y sospechar la entidad causal (37,38). Se ha informado sobre diferentes y variados tipos de lesiones dérmicas en las vasculitis, entre las cuales se encuentran las máculas, pápulas, petequias, equimosis, nódulos sub-

TABLA 7.- Síndromes clínicos causados por Vasculitis

1. Compromiso Predominantemente Dérmico.
2. Compromiso Multisistémico.
3. Compromiso Predominante de un Organó.
4. Manifestaciones Generales y Constitucionales.
5. Patrón Mixto.

cutáneos, pústulas, vesículas, erosiones, úlceras, lívido reticularis, necrosis distal, bulas y otras (38-41) (fig. 1).

El compromiso dérmico es más prevalente en las vasculitis que afectan vasos de calibre pequeño, en las cuales las lesiones tienden a ser numerosas y poco severas (37). Contrariamente, en las vasculitis que afectan a vasos de calibre mediano o grande, las lesiones dérmicas tienden a ser menos numerosas, pero más severas.

Las vasculitis de vaso pequeño afectan primariamente a vénulas postcapilares, capilares y arteriolas. El proceso inflamatorio puede romper la pared vascular con extravasación subsecuente de sangre, que se va a manifestar como petequias y equimosis elevadas, palpables y que no palidecen a la digitopresión. El daño del vaso afectado también puede producir necrosis del tejido subyacente, provocando la formación de erosiones o úlceras superficiales, que generalmente no atraviesan el tejido celular subcutáneo (42, 43).

En las vasculitis que afectan primariamente a los vasos de calibre mediano -principalmente arterias musculares- las lesiones dérmicas son escasas en número, pero más severas. Las más características son las úlceras, nódulos subcutáneos y necrosis digital distal. Las úlceras tienden a ser profundas, de mayor tamaño, con bordes recortados y no necesariamente localizadas en áreas de estasis (38,44). La in-

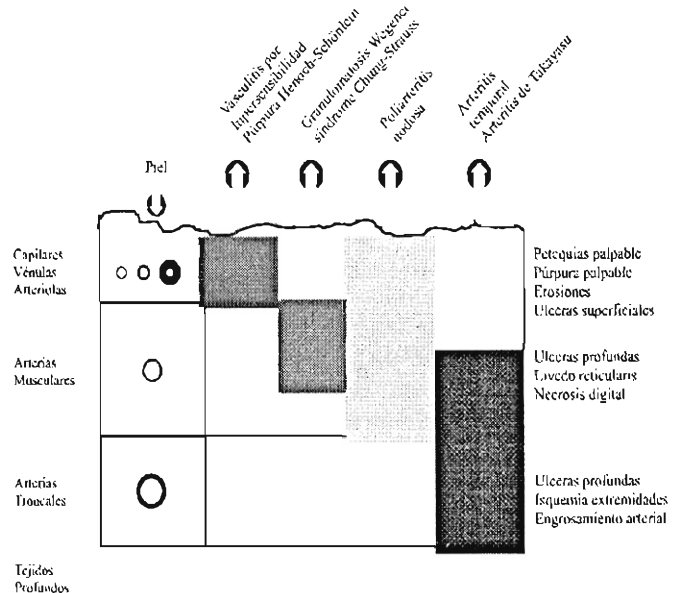


Fig. N° 1.- Lesiones dérmicas en vasculitis

VASCULITIS ENFOQUE RACIONAL

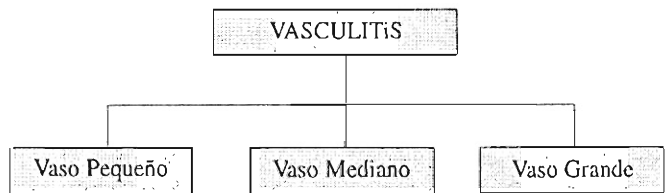


Fig. N° 2.- Enfoque Clínico de las Vasculitis.- El primer paso para el diagnóstico correcto de las vasculitis consiste en identificar el tamaño del vaso afectado

flamación y el infiltrado perivascular pueden ocasionar la formación de nódulos subcutáneos, dolorosos a la palpación, localizados generalmente en palmas de manos o plantas de pies (42,46). La afeción de una arteria terminal puede provocar necrosis digital distal.

En las vasculitis que afectan a los vasos de calibre grande, las lesiones dérmicas son escasas y es posible encontrar engrosamiento nodular de la arteria, áreas de necrosis distal y alteraciones en las extremidades derivadas de la isquemia tisular (45,46).

El compromiso sistémico es característico de la mayoría de las formas de vasculitis y las manifestaciones clínicas traducen daño por isquemia o necrosis (4, 5). Una vez identificado el tamaño del vaso afectado, la naturaleza del compromiso sistémico nos debe sugerir el diagnóstico específico de la vasculitis que afecta al paciente. En la mayoría de casos, la combinación de manifestaciones sistémicas permiten plantear un diagnóstico diferencial más específico y llegar a un diagnóstico nosológico preciso.

El compromiso del sistema nervioso central es característico de las vasculitis que afectan a los vasos de calibre grande, como la arteritis de Takayasu, la arteritis temporal y la vasculitis aislada del sistema nervioso central (47,51). Síntomas como la amaurosis

fugaz, la diplopia, la neuropatía craneal y la ceguera se presentan comúnmente en la arteritis temporal (50,52). El compromiso del sistema nervioso periférico, en especial en forma de mononeuritis múltiple, se presenta en la poliarteritis nodosa, el síndrome de Churg-Strauss (46,56) y en otras formas de vasculitis que afectan vasos de calibre mediano; pero, también en la granulomatosis de Wegener y, menos comúnmente, en otras vasculitis que afectan a los vasos de pequeño calibre (57,60).

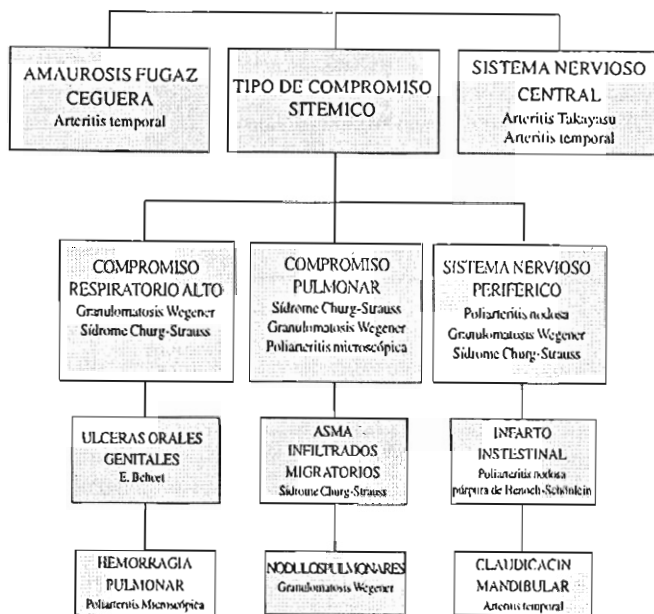


Fig. N° 3.- Enfoque Clínico de las Vasculitis de acuerdo a la naturaleza del compromiso sistémico

La afección renal se presenta en diferentes formas de vasculitis. En la púrpura de Henoch-Schönlein, el compromiso renal ocurre en cerca de la mitad de pacientes, pero generalmente es leve y se manifiesta por hematuria y alteraciones del sedimento urinario y la azotemia es rara (61,63). Alrededor del 70% de pacientes con poliarteritis nodosa presentan compromiso renal; en la mayoría, el compromiso vascular es discreto y menos frecuentemente se presenta en forma de glomerulitis (46,64,65).

En la granulomatosis de Wegener, la afección renal puede variar desde una forma de glomerulonefritis focal y segmentaria hasta una insuficiencia renal rápidamente progresiva (66,67).

En algunas formas de vasculitis, el compromiso pulmonar es característico y nos permite plantear un diagnóstico específico. Infiltrados pulmonares transitorios y migratorios, conjuntamente con asma y eosinofilia son característicos del síndrome de Churg-Strauss (56,68). Infiltrados y nódulos pulmonares de tamaño variable se presentan en la granulomatosis de Wegener (66,67). En la poliarteritis microscópica, se ha descrito casos de hemorragia pulmonar severa (?).

En la púrpura de Henoch-Schönlein y en la poliarteritis nodosa, la afección de vasos mesentéricos puede provocar manifestaciones de isquemia y necrosis, como dolor abdominal, diarreas, intususcepción, abdomen agudo y necrosis de la pared intestinal (62,63). En la

poliarteritis nodosa es posible identificar un cuadro de "angina intestinal" caracterizada por dolor abdominal 2 ó 3 horas posteriormente a la ingesta de alimentos (6). Cuadros de abdomen agudo resueltos quirúrgicamente han sido reportados como manifestación inicial de la poliarteritis nodosa.

Compromiso del macizo facial, sinusitis, otitis, úlceras orofaríngeas o nasales y daño o perforación del septo nasal son características de la granulomatosis de Wegener (66,69). Úlceras orales y genitales se presentan en el síndrome de Behcet.

Entre las manifestaciones cardiovasculares, la hipertensión arterial por afección de las arterias renales ocurre en la arteritis de Takayasu, la poliarteritis nodosa, la granulomatosis de Wegener (69). La ausencia de pulsos es característico de la enfermedad de Takayasu ("enfermedad sin pulso"). Se ha comunicado sobre vasculitis coronaria ocasionando un cuadro de infarto miocárdico en diferentes formas de vasculitis, especialmente en la poliarteritis nodosa juvenil (70,72). Se presenta miocarditis en la enfermedad de Kawasaki y, menos frecuentemente, en otras vasculitis de vaso mediano o grande.

Las vasculitis pueden también presentarse como compromiso predominante de un solo órgano o sistema, lo cual dificulta su reconocimiento y remarca la necesidad de incluir a estas entidades en el diagnóstico diferencial de numerosas situaciones clínicas.

En algunas formas de vasculitis, las manifestaciones constitucionales y síntomas generales, en ocasiones, dominan el cuadro clínico. En la arteritis temporal, enfermedad que afecta predominantemente a sujetos mayores de 60 años, las manifestaciones iniciales y predominantes pueden ser malestar general, debilidad, astenia, pérdida de peso, depresión, y febrícula, que obligan a hacer un descarte de neoplasia oculta. La arteritis de Takayasu, la arteritis temporal y otras vasculitis que afectan los vasos de calibre mediano o grande pueden presentarse como un cuadro de fiebre de origen desconocido y hacen necesario un extenso estudio antes de llegar al diagnóstico (73,74).

1) VASCULITIS QUE AFECTAN A VASOS DE CALIBRE GRANDE

a) **Arteritis de Células Gigantes (Arteritis Temporal):** La arteritis temporal fue descrita inicialmente por Morton, en 1932, en base a la coexistencia de dolor, eritema, sensibilidad y ausencia de pulso en la arteria temporal (75). Esta forma de presentación, a pesar de ser infrecuente, es reconocida como la más clásica. Sin embargo, el espectro de manifestaciones clínicas es bastante variada y se describe tanto síntomas sistémicos como localizados y de frecuencia variable.

Esta forma de vasculitis tiende a afectar a personas mayores de 50 años y es considerada una verdadera emergencia en oftalmología. Por lo general, tiene predilección por el sistema carotídeo externo, aunque cualquier arteria de calibre grande o mediano puede estar comprometida (73,77).

Histológicamente se caracteriza por inflamación crónica y granulomatosa de la pared vascular media, aunque puede extenderse a la íntima y adventicia. La principal característica histológica es el hallazgo de células gigantes multinucleadas en un segmento vascular inflamado (47,78,79).

El inicio de la enfermedad generalmente es insidioso, con síntomas constitucionales, como fatiga, anorexia y pérdida de peso. La cefalea es el síntoma más frecuente; se presenta en alrededor del 70% de los casos^(80,81) y, a menudo, es la manifestación inicial de la enfermedad. La asociación entre polimialgia reumática y arteritis temporal está claramente establecida y ambas entidades pueden coexistir en el 30% a 70% de pacientes^(47,82,83). Se define la polimialgia reumática como un síndrome caracterizado por dolor musculoesquelético y rigidez matutina que afecta predominantemente a porciones proximales de la cintura pélvica y escapular, junto con elevación de la velocidad de eritrosedimentación globular y otros reactantes de fase aguda^(42,77,82,85). Una característica importante de polimialgia reumática es la exquisita respuesta a las dosis bajas de prednisona (15 mg/día o menos)^(77,82,85,87).

En cerca de la mitad de pacientes hay hallazgos focalizados en la arteria temporal, como sensibilidad a la palpación, ausencia de pulsos o nodulaciones^(86,87). Las manifestaciones oculares son frecuentes, en especial la amaurosis fugaz, diplopia y ptosis^(88,89). La pérdida de la visión representa el evento más serio y temido de esta enfermedad y resulta de neuritis isquémica por compromiso de las ramas ópticas pequeñas de la arteria oftálmica. Esta complicación ha sido reportada hasta en el 50% de pacientes no tratados y en la mayoría ha sido precedida por síntomas generales, diplopia o amaurosis fugaz^(86,90).

La claudicación mandibular es un síntoma frecuente, pero es necesario interrogar específicamente por éste, ya que generalmente no es referido espontáneamente por el paciente. También ocurre claudicación en otros grupos musculares.

El compromiso neurológico, principalmente accidentes cerebrovasculares y neuropatía craneal o periférica, se presenta en la tercera parte de los casos^(90,93). La aorta y otras arterias grandes también pueden estar comprometidas^(80,85).

Recientemente se ha establecido criterios para clasificar la enfermedad (Tabla 8)⁽⁹⁴⁾. El compromiso de la arteria temporal no

TABLA 8.-Criterios Diagnósticos de la Arteritis a Células Gigantes

1. Edad de inicio \geq 50 años.
2. Cefalea de comienzo reciente.
3. Anormalidades al examen clínico en la arteria temporal.
4. Velocidad de eritrosedimentación elevada \geq 50 mm/hora.
5. Biopsia positiva de la arteria temporal.

Para propósitos diagnósticos se requiere 3 ó más criterios presentes.

es suficiente ni absolutamente necesario para el diagnóstico.

Los hallazgos de laboratorio más comunes incluyen anemia normocítica normocrómica leve y elevación importante de la velocidad de eritrosedimentación globular (generalmente por encima de 100 mm/lra hora) y de otros reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva y elevación del factor Von Willebrand^(95,96).

La forma de confirmar el diagnóstico es demostrar los cambios característicos de la arteritis al examen histopatológico mediante

biopsia, de preferencia de la arteria temporal, la cual está indicada incluso en ausencia de evidencia de compromiso clínico^(51,97,99). Debido a la naturaleza segmentaria de la arteritis temporal, una biopsia negativa no excluye el diagnóstico y es recomendable reseca un segmento largo de esta arteria (4 a 6 cm), sometiéndolo a secciones histológicas seriadas. El efectuar biopsia bilateral de las arterias temporales incrementa la posibilidad diagnóstica, puesto que el 50% de los pacientes que tienen biopsia unilateral negativa, la tienen positiva en la arteria temporal contralateral^(92,99).

Los corticosteroides son la terapia de elección y deben de ser iniciados apenas confirmado el diagnóstico. Aunque, si la gravedad del caso lo requiere, el tratamiento debe de ser iniciado tan pronto se haya tomado las biopsias o sólo ante la sospecha clínica. Las dosis recomendadas de prednisona son de 40 a 60 mg/día, fraccionadas en dos o tres tomas y se la debe mantener durante al menos cuatro a seis semanas antes de reducirla progresivamente hasta 7,5 a 10 mg diarios como dosis de mantenimiento. El tratamiento debe ser continuo, al menos durante uno o dos años^(99,101). El pronóstico es bueno y el seguimiento a largo plazo ha demostrado que con un régimen esteroideo adecuado la tasa de sobrevida es similar a la de la población general y no existe un incremento de muertes por causas vasculares o neoplásicas.

b) Arteritis de Takayasu: La arteritis de Takayasu característicamente compromete la aorta y sus ramas principales, ocasionando inflamación con estenosis, oclusión o dilatación en los segmentos comprometidos. Esta entidad tiende a afectar mayormente a niños y mujeres jóvenes^(102,103).

Histopatológicamente es una vasculitis granulomatosa crónica de grandes vasos que puede localizarse en la aorta o sus ramas, aorta torácica ascendente o abdominal o afectar la totalidad de la arteria⁽¹⁰⁴⁾. Los cambios en la subclavia y carótidas ocurren con mayor frecuencia en el lado izquierdo. Mediante estudios arteriográficos, aproximadamente 75% de los pacientes tienen compromiso de las arterias renales u otros vasos abdominales⁽¹⁰⁵⁾.

Al inicio de la enfermedad pueden presentarse manifestaciones generales, como debilidad, fatiga, pérdida de peso, artralgias, artritis y eritema nodoso^(106,107). El cuadro clínico varía desde una forma generalizada, con síntomas característicos de un proceso inflamatorio sistémico, hasta una forma localizada con insuficiencia vascular y compromiso de un órgano específico. El estadio tardío o "fase sin pulso" se caracteriza por fenómenos obstructivos vasculares. El hallazgo más frecuente es la ausencia de pulsos y soplos, principalmente en las arterias bronquial, subclavia o carótidas. Es frecuente la claudicación en los miembros inferiores y, en algunos casos, puede encontrarse úlceras isquémicas^(106,108).

Las complicaciones más comunes son retinopatía, hipertensión arterial, insuficiencia valvular aórtica y aneurismas aórticos. En algunos casos se presenta hipertensión pulmonar^(104,106). Usualmente el diagnóstico se hace por arteriografía⁽¹¹⁰⁾.

Generalmente, los cambios arteriográficos son más evidentes en el arco aórtico y sus ramas primarias, aunque en algunos casos se los observa en la aorta abdominal y sus ramas. El diagnóstico depende del reconocimiento de los síntomas ocasionados por la

isquemia vascular, presencia de soplos, disminución o ausencia de pulsos y los hallazgos arteriográficos (tabla 9) (^{110, 112}).

TABLA 9.- Criterios Diagnósticos de la Arteritis de Takayasu

1. Edad de inicio \leq 40 años.
2. Claudicación de extremidades.
3. Disminución de pulso en la arteria braquial.
4. Diferencia en la presión arterial elevada $>$ 10 mm Hg.
5. Presencia de soplo sobre la arteria subclavia o aorta abdominal.
6. Arteriograma anormal.

Para propósitos diagnósticos se requiere 3 ó más criterios presentes.

El tratamiento de elección consiste en los corticoesteroides, cuya mayor eficacia se aprecia en estadios tempranos de la enfermedad (^{98, 110}); mientras que la respuesta es menor en estadios tardíos, en los cuales predomina la fibrosis. Se ha usado vasodilatadores y anticoagulantes con resultados inciertos. Igualmente, diferentes inmunosupresores no han mostrado ventaja sobre los corticoesteroides (^{96, 114}).

2) VASCULITIS QUE AFECTA A LOS VASOS DE MEDIANO CALIBRE

a) Poliarteritis Nodosa (PAN): Es una vasculitis que primariamente afecta a las arterias musculares de pequeño y mediano calibre. Esta entidad, descrita por primera vez en 1866 por Kussmaul y Maier, puede afectar cualquier órgano, pero la piel, articulaciones, nervio periférico, intestino y riñón son los más comúnmente comprometidos (¹¹³). Su espectro varía desde una forma localizada hasta una enfermedad progresiva y fulminante. A su vez, también puede presentarse como manifestación de otras enfermedades, como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren o la crioglobulinemia mixta.

La poliarteritis nodosa se puede presentar a cualquier edad, pero generalmente se inicia entre los 40 y 60 años. Es dos veces más frecuente en varones que en mujeres y se ha reportado en todos los grupos raciales (^{113, 115}).

Histopatológicamente, se caracteriza por inflamación de la pared vascular con necrosis fibrinoide e infiltración celular pleomórfica, que tiende a ser segmentaria y con predilección por afectar las bifurcaciones de las arterias. En estadios tempranos ocurre infiltrado polimorfonuclear que afecta la pared vascular y las áreas perivasculares; más tardíamente puede apreciarse infiltrado mononuclear y trombos o dilatación aneurismática en el sitio de la lesión. Es característico encontrar, casi siempre, simultáneamente lesiones vasculares en diferentes estadios. En estudios de autopsias, los riñones y el corazón se encuentran afectados en el 70% de los casos, el hígado, tracto gastrointestinal y nervio periférico en el 50%, mesenterio y músculo esquelético en el 30% y el sistema nervioso central en el 10% (^{10, 113}). El compromiso cutáneo varía desde un pequeño porcentaje hasta el 50% (^{114, 116}).

Las manifestaciones clínicas son bastante variables, tanto en la naturaleza del compromiso de los órganos internos, como en la severidad. En la mayoría de pacientes ocurre diferentes formas de afección sistémica, aunque en ocasiones la enfermedad se limita a

comprometer un sólo órgano. Los síntomas constitucionales, como fiebre, fatiga, pérdida de peso, dolor abdominal y mialgias, son frecuentes y usualmente se asocian con rash cutáneo, neuropatía periférica y poliartritis asimétrica (^{116, 118}).

El compromiso renal ocurre en el 70% a 80% de casos; usualmente se traduce por compromiso vascular directo con isquemia glomerular secundaria, pero también puede presentarse como glomerulitis. Es frecuente encontrar proteinuria y alteraciones en el sedimento urinario; pero, el síndrome nefrótico es menos frecuente (^{117, 118}). La hipertensión arterial forma parte del cuadro clínico y se presenta en el 25% al 50% de casos (^{119, 120}). El dolor abdominal es el síntoma gastrointestinal más común; puede ser ocasionado por vasculitis intestinal, trombosis mesentérica con o sin peritonitis, apendicitis o colecistitis. El compromiso hepático, si bien frecuente en estudios de autopsia, clínicamente es raro, excepto por la presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) (¹²²).

El compromiso neurológico es común y se presenta en el 50% a 70% de pacientes y generalmente ocurre como mononeuritis múltiple o neuropatía periférica aislada; en algunos casos puede ser la manifestación inicial (^{114, 117}). Raramente puede haber compromiso difuso o focal del SNC.

El compromiso cutáneo se manifiesta como púrpura palpable, nódulos subcutáneos eritematosos, úlceras superficiales o profundas y "livedo reticularis" y se encuentra en 20% a 50% de los casos. La afección de las arterias terminales de mediano calibre se puede traducir por necrosis digital distal. Se ha descrito una forma cutánea de poliarteritis nodosa, que se caracteriza por vasculitis necrotizante de las pequeñas arterias del tejido subcutáneo (^{121, 124}), que usualmente se presenta aislada y sin compromiso sistémico.

Cerca de la mitad de los pacientes puede referir artralgiyas o mialgias y alrededor del 20% presenta una poliartritis asimétrica no deformante que afecta principalmente a las grandes articulaciones, por lo general de miembros inferiores. Se ha observado compromiso testicular o del epidídimo en el 30% de las autopsias; en presencia de dolor testicular, la biopsia es de gran ayuda y quizás más que otras tomadas en órganos asintomáticos (^{116, 122}).

El compromiso cardíaco, frecuente en las autopsias, es poco común en la clínica. Por la diversidad de la sintomatología, con alguna frecuencia el diagnóstico es difícil y tardío. Recientemente, el Colegio Americano de Reumatología estableció los criterios diagnósticos enumerados en la tabla 10 (¹²⁵).

En la mayoría de los pacientes existe una anemia normocítica normocrómica, elevación de la velocidad de eritrosedimentación globular y otros reactantes de fase aguda, trombocitosis y leucocitosis. En las fases activas, se encuentra disminución del complemento y un factor reumatoideo positivo en 25% de los pacientes (^{116, 117}). Se ha comunicado que el HBsAg está presente en 10% a 50% de los casos (¹²²).

El diagnóstico definitivo de poliarteritis nodosa se establece demostrando los cambios típicos al estudio histológico o la presencia de aneurismas saculares y otros cambios arteriopáticos mediante el estudio angiográfico. El lugar de elección para tomar la biopsia

TABLA 10.- Criterios Diagnósticos de la Poliarteritis Nodosa

1. Pérdida de peso \geq 4 Kg.
2. Lívedo reticularis.
3. Dolor o sensibilidad testicular.
4. Mialgias, debilidad o dolor en miembros inferiores.
5. Mono o polineuropatía.
6. Presión arterial diastólica $>$ 90 mm Hg.
7. Elevación del BUN o creatinina.
8. Presencia del HBsAg.
9. Arteriograma anormal.
10. Biopsia positiva.

Para propósitos diagnósticos se requiere 3 ó más criterios presentes.

es el nervio sural, el cual debe de extraerse con toda su vaina perineural y efectuar a este nivel múltiples cortes en los vasos perineurales^(5, 29, 110, 114). Se puede obtener además la confirmación histológica de poliarteritis nodosa mediante biopsias tomadas de músculo, mucosa rectal, testículo y de otros órganos afectados. Los aneurismas saculares generalmente se localizan en las ramas del tronco mesentérico o renal, de manera que se debe solicitar el estudio angiográfico a este nivel.

A pesar de que aún existe debate, el manejo de la poliarteritis nodosa se basa en el uso de corticoides a dosis altas (40 a 60 mg/día). Algunos estudios retrospectivos han sugerido mejoría en la sobrevida de los pacientes tratados con corticoesteroides más inmunosupresores^(128, 129); otros no han demostrado diferencias significativas con la combinación^(127, 131). Sin embargo, el tratamiento depende de la extensión y progresión de la enfermedad y de la naturaleza del compromiso sistémico. En pacientes con enfermedad leve, los corticoesteroides pueden ser suficientes para controlarla, sin embargo, en pacientes con enfermedad renal progresiva, compromiso del tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, o compromiso cardiaco severo, se recomienda combinar las dosis altas de corticoesteroides (60 a 100 mg/día) con citostáticos, especialmente ciclofosfamida a dosis de 1 a 2 mg/Kg/día. En casos de enfermedad de curso fulminante, se puede administrar la ciclofosfamida por vía parenteral a dosis de 2 a 4 mg/Kg/día.

Recientemente, se ha sugerido que los pacientes con PAN y HBsAg presente se benefician con plasmaféresis y el uso de agentes antivirales, como la citarabina; la respuesta y sobrevida en este subgrupo de pacientes es considerablemente mejor que con el empleo de corticoesteroides y citostáticos^(131, 132).

3) VASCULITIS QUE AFECTAN A VASOS DE PEQUEÑO CALIBRE

a) **Granulomatosis de Wegener:** Esta entidad fue descrita inicialmente por Wegener en 1936⁽¹³³⁾ y se caracteriza por la presencia de vasculitis necrotizante y granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis y diferentes grados de vasculitis diseminada que afecta arterias y venas de pequeño calibre^(134, 135, 136). Aunque es una entidad multisistémica, se ha descrito formas menos extensas. En cerca del 20% de casos el compromiso clínico se limita a las vías respiratorias altas⁽¹³⁷⁾ y en

un porcentaje menor se limita a los pulmones (tabla 11).

Su etiología es aún desconocida, pero el hallazgo de inflamación

TABLA 11.- Granulomatosis de Wegener: Frecuencia de Compromiso Anatómico

Vías respiratorias altas exclusivamente	22 %
Pulmones exclusivamente	16 %
Vías respiratorias altas y pulmones	16 %
Pulmones y riñones	10 %
Vías respiratorias altas y riñones	8 %
Vías respiratorias altas, pulmones y riñones	28 %
TOTAL	100 %

granulomatosa, junto con vasculitis y depósito de complejos inmunes hacen pensar que está mediada por una reacción inmune frente a un antígeno no identificado; se hallarían involucradas tanto la hipersensibilidad retardada como la mediada por complejos inmunes circulantes^(135, 136). Como se ha discutido anteriormente, se reconoce en la actualidad que los anticuerpos dirigidos contra los componentes citoplasmáticos de los neutrófilos (ANCA) juegan un papel de suma importancia en la patogénesis de la granulomatosis de Wegener^(15, 16).

Histopatológicamente, la característica más importante es la vasculitis necrotizante granulomatosa, en la que predomina necrosis fibrinoide de las arterias y los vasos pequeños, cuyas paredes se enguesan, y se acompaña de destrucción focal de la lámina elástica y estrechamiento del lumen vascular. Las lesiones tienden a ser focales y segmentarias, pudiendo observarse todos los estadios evolutivos al mismo tiempo^(138, 139). Los granulomas contienen un área central de necrosis y están rodeados de tejidos de granulación, con fibroblastos "en palizada" y células gigantes. Puede haber áreas de necrosis licuefactiva e infiltrado celular, compuesto por leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas, histiocitos, un número variable de células gigantes y, ocasionalmente, eosinófilos; su localización puede ser dentro de la lesión vascular o estar adyacente a ésta.

Aunque puede ocurrir a cualquier edad, la media de inicio es alrededor de los 40 años y es común encontrar antecedentes de sinusitis, epistaxis, otitis media e hipoacusia. Al inicio, puede encontrarse síntomas generales, como astenia, pérdida de peso o fiebre. El compromiso de diferentes órganos ocurre con frecuencia variable (tabla 10)^(134, 136), desarrollando vasculitis, granulomas o ambos^(137 - 140). En general, debemos considerar la granulomatosis de Wegener como una enfermedad sistémica con ciertas características clínicas y que afecta múltiples órganos (tabla 12)^(137, 140).

El compromiso de las vías respiratorias altas es el más frecuente y produce manifestaciones variadas^(138, 139). En la mucosa oral se puede observar áreas de eritema, induración o nodulaciones, que tienden a progresar a úlceras localmente invasoras y generalmente localizadas en el paladar⁽¹⁴¹⁾. El compromiso de los senos paranasales provoca rinorrea clara, purulenta o sanguinolenta, y puede ocurrir en forma de pansinusitis severa⁽¹⁴²⁾ o tomar senos

TABLA 12.- Granulaciones de Wegener: Frecuencia de Compromiso Orgánico

Vías respiratorias altas:	
Senos paranasales:	91 - 95 %
Nariz o nasofaringe:	64 - 91 %
• Pulmones	94 - 100 %
• Riñones	81 - 85 %
• Articulaciones	57 - 67 %
• Compromiso óptico	38 - 61 %
• Compromiso ocular	43 - 58 %
• Piel	45 - 60 %
• Sistema nervioso	22 - 50 %
• Corazón	12 - 30 %

paranasales aislados. En orden decreciente de frecuencia afecta a los maxilares, etmoidales, frontales y esfenoidales (^{134, 136, 140}). La mucosa nasal sufre cambios similares a la oral y en estados avanzados hay destrucción extensa del cartílago nasal, provocando deformación de la pirámide nasal en "silla de montar", frecuentemente asociada a perforación septal (¹⁴¹).

Entre otros hallazgos también se ha reportado cambios cutáneos faciales en forma de lesiones papulares, nodulares o ulceraciones superficiales, gingivitis hemorrágica, reabsorción de hueso alveolar y pérdida de piezas dentarias (^{140, 141}). Un problema adicional es la infección bacteriana sobreimpuesta en los senos paranasales comprometidos, particularmente por *Staphylococcus aureus* (¹⁴²). Generalmente se encuentra otitis media serosa, secundaria a obstrucción de la trompa de Eustaquio que, ocasionalmente, puede progresar a otitis media purulenta; también se ha reportado sordera, laberintitis, vértigo y compromiso de las estructuras auriculares en forma de inflamación granulomatosa.

A nivel ocular, el hallazgo más común es la proptosis, usualmente unilateral; menos frecuentemente es posible encontrar conjuntivitis, epiescleritis, queratitis glomerosa o úlceras corneales (¹⁴³). También puede ocurrir obstrucción de los conductos lagrimales, arteritis retiniana, uveítis y neuritis óptica (¹⁴¹).

Entre los hallazgos pulmonares, el más característico es la presencia de infiltrados nodulares múltiples, de tamaño variable y bilaterales, que pueden presentar necrosis central y cavitación (^{138, 144}); más raramente, pueden ocurrir infiltrados pulmonares transitorios y migratorios, además de zonas de atelectasia adyacente al infiltrado parenquimal (¹⁴¹). Se describe derrame pleural en el 20% de los casos. A nivel cardiovascular, se observa un rango amplio de manifestaciones que incluye dolor torácico, palpitaciones, insuficiencia cardíaca, pericarditis e, incluso, infarto miocárdico (¹⁴⁵); aunque es más frecuente encontrar anomalías electrocardiográficas, generalmente en forma de arritmias supraventriculares y otras alteraciones de la conducción (¹⁴⁶).

Al inicio, el compromiso renal suele ser asintomático, pero se puede documentar evidencias de enfermedad renal, generalmente en forma de anomalías en el sedimento de orina (¹⁴⁰):

hematuria, proteinuria y cilindros hemáticos; evolutivamente, hay alteración de la función renal, con azotemia progresiva que generalmente no se asocia a hipertensión arterial (^{140, 147}). Debido a la disociación entre el compromiso renal y la falta de síntomas o anomalías de laboratorio que lo documenten, se recomienda realizar biopsia renal en todo paciente con sospecha de granulomatosis de Wegener, aún en presencia de sedimentos de orina y función renal normales (^{140, 141, 144, 147}).

Clínicamente, se evidencia compromiso neurológico en el 23 a 50% de pacientes y los hallazgos más frecuentes incluyen neuropatía craneal y neuropatía periférica (generalmente en forma de mononeuritis múltiple) (^{147, 148}). Se presentan síntomas articulares en cerca de la mitad de los pacientes, generalmente en forma de poliartralgias y, en menor porcentaje, puede encontrarse franca artritis. Entre las lesiones dérmicas, las más frecuentes son las ulcerativas y papulares, pero también se ha reportado nódulos subcutáneos, vesículas y púrpura palpable. (^{86, 140, 144}).

No existe ninguna prueba diagnóstica de esta entidad. Sin embargo, en la mayoría de pacientes se observa anemia leve normocítica normocrómica, leucocitosis, trombocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación y de la proteína C reactiva. Hay, además, manifestaciones de hiperactividad del sistema inmune, como elevación de inmunoglobulinas, especialmente IgG e IgA, mientras que la IgM tiende a mantenerse normal o ligeramente disminuida (^{140, 143}).

El hallazgo de ANCA en un paciente con sospecha de granulomatosis de Wegener es prácticamente confirmatorio del diagnóstico. Sin embargo, se requiere de confirmación histológica, para lo cual generalmente es necesario tomar biopsias repetidas de las lesiones ulceradas o de los senos paranasales; las biopsias muestran granulomas necrotizantes y vasculitis (^{138, 145}). Cuando existe compromiso pulmonar, el procedimiento diagnóstico de elección es la biopsia pulmonar a cielo abierto (¹⁴⁰); en el estudio histológico se observa necrosis, vasculitis granulomatosa e infiltrados celulares característicos (^{142, 144, 148}). En la biopsia renal, la lesión temprana es una glomerulonefritis focal y segmentaria, que progresa hacia una glomerulonefritis necrotizante proliferativa y con formación de semilunas de curso generalmente fatal. Se puede establecer el diagnóstico empleando los criterios diagnósticos vigentes del Colegio Americano de Reumatología (tabla 13).

Anteriormente, el tiempo de vida media de los pacientes con granulomatosis de Wegener no tratados era de 5 meses, con un 82% de fallecimientos dentro del primer año y un 90% dentro de los dos primeros años (^{86, 140}); el uso de esteroides mejoró modestamente el pronóstico, pero la enfermedad permanecía uniformemente fatal, a pesar de su uso. Claramente, la droga de elección es la ciclofosfamida, la cual debe ser iniciada a dosis de 1 a 2 mg/kg/día por vía oral. Pero, cuando hay enfermedad renal rápidamente progresiva, se debe emplear dosis de 2 a 4 mg/kg/día, por vía endovenosa durante los 3 ó 4 primeros días y luego mantenerlo con la dosis de vía oral (^{138, 147}). Es importante continuar la terapia citotóxica por lo menos 1 año después de que el paciente esté libre de síntomas (^{140, 141}). En pacientes con compromiso sistémico importante, se recomienda el uso concomitante de ciclo-

TABLA 13.- Criterios Diagnósticos de la Granulomatosis de Wegener

1. Inflamación oral o nasal
2. Radiografía de tórax anormal (infiltrados, nódulos o cavitaciones)
3. Sedimento urinario anormal
4. Inflamación granulomatosa en la biopsia

Para propósitos diagnósticos se requiere 2 ó más criterios presentes.

fosfamida y prednisona.

Actualmente los esteroides tienen un papel adyuvante importante en la terapia citotóxica y generalmente se inicia conjuntamente prednisona a dosis de 1 mg/kg/día por vía oral durante los 10 a 14 primeros días y cuando los efectos inmuno-supresores de la ciclofosfamida se hacen aparentes; la prednisona puede ser discontinuada progresivamente^(138,140). Con estos esquemas combinados de ciclofosfamida y prednisona, se informa remisión completa en más del 90% de pacientes^(140,141).

Recientemente se ha comunicado que la administración de trimetoprim-sulfametoxazol es capaz de inducir remisión en algunos pacientes con Wegener, aunque la respuesta no fue uniforme. Mas bien, algunos investigadores postulan que el trimetoprim-sulfametoxazol previene las reactivaciones de Wegener y, por lo tanto, esta droga debe de ser administrada durante tiempo prolongado en estos pacientes, aún en ausencia de evidencia clínica de enfermedad activa^(149, 150).

b) **Síndrome de Churg-Strauss:** La relación entre los estados alérgicos, como el asma y las lesiones vasculares descritas en la poliartritis nodosa, había sido señalada ya desde 1925 por Gruber⁽¹⁵¹⁾ y 1936 por Cohen, Kline y Young⁽¹⁵²⁾. Posteriormente, se sucedieron reportes similares, algunos de los cuales asociaban a las lesiones vasculares la presencia de lesiones granulomatosas en diferentes órganos.

En 1951, Churg y Strauss⁽¹⁵³⁾ definieron el síndrome clínico de asma, fiebre, hipereosinofilia y vasculitis sistémica con el término de "angéitís alérgica y granulomatosa" en base a la coexistencia de lesión inflamatoria vascular y granulomas extravasculares características, postulando que esta entidad era distinta de la poliartritis nodosa.

Histopatológicamente, en el síndrome de Churg-Strauss se encuentra la presencia de granulomas necrotizantes extravasculares, vasculitis necrotizante de vasos pequeños y medianos, eosinofilia predominante en vasos sanguíneos y tejido perivascular, que puede acompañarse de linfocitos células plasmáticas y algunos histiocitos⁽¹⁵⁴⁾.

La edad de inicio en las diferentes series ha sido variable, oscilando entre 9 y 63 años; hay cierta predominancia del sexo masculino y el intervalo medio entre el asma y el inicio de la vasculitis varía de pocos meses a incluso 30 años. Se ha informado que, mientras más corto es este intervalo, el pronóstico es peor y el asma suele mejorar cuando aparece la vasculitis⁽¹⁵⁵⁾.

Clínicamente, se encuentra asma, hipereosinofilia, vasculitis y síntomas generales, como debilidad, astenia y pérdida de peso; además de síntomas y signos de compromiso de otros órganos. Fiebre, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación son hallazgos frecuentes, al igual que antecedentes de rinitis alérgica, reacciones de hipersensibilidad a diferentes alérgenos e infección de los senos paranasales⁽¹⁵⁵⁾. Entre las lesiones dérmicas se presentan maculopápulas eritematosas, púrpura y petequias palpables, infarto cutáneo, nódulos o ulceraciones.

El compromiso pulmonar ocurre de manera similar a las lesiones parenquimales de un proceso neumónico, comprometiendo los alvéolos con un exudado eosinofílico en la fase aguda y pudiendo progresar a la fibrosis⁽¹⁵⁶⁾. La imagen radiológica se traduce por infiltrados homogéneos no segmentarios, transitorios o migratorios y "en parches", semejando en ocasiones el patrón de una neumonía de Löffler^(157, 158). En general, los infiltrados pueden regresionar con o sin tratamiento o persistir por tiempo variable, a pesar del tratamiento esteroideo.

En cerca del 60% de pacientes existe compromiso neurológico, generalmente en forma de neuropatía periférica o mononeuritis múltiple⁽¹⁵³⁾. Puede presentarse compromiso renal, que se manifiesta por hematuria, proteinuria o sedimento de orina telescopado y, rara vez, ocurre insuficiencia renal. El compromiso cardiovascular es raro y se puede manifestar por insuficiencia cardíaca, infarto miocárdico y tardíamente puede presentarse hipertensión arterial. Los hallazgos histológicos consisten en pericarditis, cardiomegalia, fibrosis endomiocárdica y presencia de trombos murales. Se puede encontrar exudado eosinofílico y granulomas en el pericardio, tejido conjuntivo septal y otros lugares⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾.

El dolor abdominal es la manifestación gastrointestinal más común y, en ocasiones, es tan intenso que requiere de laparotomía exploradora. Se ha informado sobre granulomas alérgicos en diferentes órganos, como estómago, intestino delgado, colon, hígado, bazo y páncreas, semejando neoplasias; así como, perforación del intestino delgado con peritonitis y sepsis⁽¹⁵⁹⁾. Comúnmente, los pacientes manifiestan poliartralgias y, en algunos pacientes, existe una poliartritis franca con derrame.

Desde el punto de vista de laboratorio, puede encontrarse leucocitosis, pero lo más característico es una marcada eosinofilia periférica, que alcanza valores muy elevados, incluso mayores al 80%, y que pueden fluctuar espontáneamente o con el tratamiento. También se encuentra elevación de reactantes de fase aguda, elevación de IgE y, en algunos pacientes, un factor reumatoide presente a títulos bajos^(155,159). El diagnóstico se basa en parámetros clínicos y en demostrar la eosinofilia hemática o tisular (tabla 14).

Por lo general, estos pacientes tienen un curso favorable y una respuesta adecuada al tratamiento esteroideo; de allí la importancia de diferenciar esta entidad de otras formas de vasculitis, como la granulomatosis de Wegener, en la cual la respuesta a la terapia esteroidea no es adecuada y se requiere terapia citostática. Las dosis indicadas son de 40 a 60 mg por día de prednisona, administrados en tomas fraccionadas hasta controlar la enfermedad^(56, 148, 150-154).

TABLA 14.- Criterios diagnósticos del Síndrome de Churg Strauss

1. Asma
2. Eosinofilia $\geq 10\%$
3. Mono o polineuropatía
4. Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios
5. Compromiso de senos paranasales
6. Biopsia positiva (acumulación de eosinófilos extravasculares)

Para propósitos diagnósticos se requiere 4 ó más criterios presentes.

c) **Vasculitis por Hipersensibilidad:** Este grupo se caracteriza por inflamación de pequeños vasos (vénulas, capilares y arteriolas); las vénulas postcapilares son las que se comprometen con mayor frecuencia.

Comprende una variedad de trastornos que tienen en común un mecanismo de hipersensibilidad. En la mayoría de pacientes existe antecedente de exposición a un antígeno; los más comunes son las picaduras de insectos o la ingesta de medicamentos, en especial penicilina, sulfas, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos; pero, en ocasiones no es posible determinar el agente precipitante. En otros pacientes, la vasculitis se asocia, mas bien, a la exposición a antígenos endógenos y forma parte del cuadro clínico de otra enfermedad sistémica, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren o neoplasias (29).

El patrón histológico característico es el de una vasculitis leucocitoclástica de vénulas poscapilares y el cuadro clínico predominante se caracteriza por lesiones dérmicas, en especial, en forma de petequias o púrpura palpable.

La vasculitis por hipersensibilidad incluye un número de subgrupos (tabla 11) (166), de los cuales merece particular atención la púrpura de Henoch-Schönlein.

Púrpura de Henoch-Schönlein. Esta entidad se presenta en jóvenes y niños, con un pico entre los 4 y 11 años (161) y menos comúnmente en otros grupos etáreos. Clínicamente se caracteriza por el complejo de púrpura no trombocitopénica, lesiones cutáneas, compromiso articular, dolor abdominal tipo cólico y, a veces, hemorragia intestinal y nefritis (162, 164). La triada clásica de púrpura palpable, artritis y dolor abdominal se presenta en más del 80% de los casos.

Las lesiones dérmicas son monomórficas, se localizan más frecuentemente en miembros inferiores y tronco y rara vez afectan la cara. Generalmente se presentan artralgiyas y, en menor porcentaje, artritis, que más frecuentemente afecta tobillos y rodillas. El compromiso renal se presenta aproximadamente en 50% de los pacientes y, si bien usualmente es leve, se puede presentar insuficiencia renal, especialmente en pacientes adultos (165). Por lo general, la enfermedad remite espontáneamente en días o semanas, pero algunos casos presentan recaídas. La vasculitis del tronco mesentérico se manifiesta como dolor abdominal o diarreas y semeja un cuadro de abdomen agudo.

El diagnóstico generalmente es clínico y se basa en la presencia de las lesiones dérmicas típicas y el antecedente de exposición a

un antígeno específico o la presencia de una enfermedad concomitante. En la biopsia de las lesiones cutáneas se demuestra la vasculitis leucocitoclástica, con infiltrado a predominio de polimorfonucleares; y en el estudio con inmunofluorescencia se detecta depósito de complejos inmunes. En la tabla 15 se presenta los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) (166).

En vista de su excelente pronóstico, la terapia inmunosupresora rara vez está indicada y, en la mayoría de casos, el tratamiento es

TABLA 15.- Criterios diagnósticos de la púrpura de Henoch -Schönlein

1. Púrpura palpable (no trombocitopénica)
2. Edad de inicio menor o igual a 20 años
3. Angina intestinal
4. Biopsia positiva (infiltrado vascular por polimorfonucleares)

Para propósitos diagnósticos se requiere 2 ó más criterios presentes.

sintomático y se basa en la identificación y eliminación del antígeno. En pacientes con enfermedad recurrente o con evidencia de compromiso sistémico se recomienda el uso de corticoesteroides en dosis de 0,5 a 1mg/kg/día (167,168). En adultos, durante las etapas agudas los corticoesteroides pueden controlar las manifestaciones sistémicas y prevenir la progresión de la enfermedad renal (168).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Iglesias A, Méndez O, Valle R, Osorio E: Vasculitis necrotizante y síndromes asociados. Salvat Editores. Colombia S.A. 1982.
- 2) DeShazo RD: The spectrum of systemic vasculitis: A classification to aid diagnosis. *Postgrad Med* 1975; 58: 78
- 3) Iglesias A, Salazar M, Deulofeut H, Egea E, Vásquez G, Valle R: Análisis histórico de las vasculitis. su clasificación y propuesta para su entendimiento. En Vidal L et al (Eds): Bases y Principios en Reumatología. Ira. Ed. Editorial Amistad. Lima, Perú. 1993, pp: 83.
- 5) Fauci AS, Haynes BF, Katz P: The spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89: 660
- 6) Lie TJ: Vasculitis, 1815 to 1991: Classification and diagnostic specificity. *J Rheumatol* 1991; 19:83
- 7) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitis: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37: 187.
- 8) Breedveld FC: Vasculitis: Mechanisms of injury. *EULAR Bulletin*. 1994;23: 5.
- 9) Laklia L: Immune complexes. *Clin Rheum Dis* 1983; 9: 199.
- 10) Savage COS, Cooke SP: The role of endothelium in systemic vasculitis. *J Autoimmunity* 1993;6:237.
- 11) D' Cruz DP, Houssiau FA, Ramirez G, et al: Antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus: A potential marker for nephritis and vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 254.
- 12) Kallenberg CGM: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and pathophysiology of inflammatory disorders. *Rheumatology in Europe* 1995; 24: 234.
- 13) Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Cohen Tervaert JM: Antineutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46: 1.
- 14) Brouwer E, Huitema MG, Klok PA, et al: Anti-myeloperoxidase associated proliferative glomerulonephritis: an animal model. *J Exp Med* 1993; 177:905.

- 15) Cohen Tervaert JM, Huitema MG, Hene RJ, et al: Prevention of relapses in Wegener granulomatosis by treatment based on anti-neutrophil cytoplasmic antibodies titre. *Lancet* 1990; 336: 709.
- 16) Gross WL: Immunodiagnostic value of ANCA in rheumatic diseases. *Rheumatology in Europe* 1995; 24(Suppl 2): 236.
- 17) Mayet WJ, Csernok E, Szymkowiak C, Gross et al: Human endothelial cells express proteinase 3, the target antigen of anti-cytoplasmic antibodies in Wegener Granulomatosis. *Blood* 1993; 82: 1221.
- 18) Mulder AHL, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CGM: Activation of granulocytes by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies is FeR-dependent. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 270.
- 19) Tomer Y, Gilburd B, Blank M, et al: Characterization of biologically active ANCA induced in mice: pathogenetic role in experimental vasculitis. *Arthritis Reum* 1994; 37: S426.
- 20) Gross WL, Ludeman G, Kiefer G, et al: Anticytoplasmatic antibodies in Wegener granulomatosis. *Lancet* 1986; 1: 806.
- 21) Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lohatto S, et al: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and markers of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425.
- 22) Cohen Trevaert JM, van der Woude FJ, Fauci AS, et al: Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmatic antibodies. *Arch Int Med* 1989; 149: 2461.
- 23) Gross WL, Schmitt WH, Csernok E: Antineutrophil cytoplasmatic autoantibody-associated with vasculitis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1466.
- 24) Schmitt WH, Csernok E, Gross WL: ANCA and infection. *Lancet* 1991; 337: 1416.
- 25) Nolle B, Specks U, Ludemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL: Anticytoplasmatic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 28.
- 26) Mayet WJ, Csernok E, Szymkowiak C, Gross WL, Meyer zum Buschenfelde KH: Human endothelial cells express proteinase 3, the target antigen of anti-cytoplasmatic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Blood* 1993; 82: 1221.
- 27) 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.
- 28) Ludeman G, Gross WL: Autoantibodies against cytoplasmatic structures of neutrophils granulocytes in Wegener's granulomatosis (letter). *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 350.
- 29) Castañeda L: Vasculitis: cuadro clínico. En: Vidal LF: Bases y Principios en Reumatología. Ed. Amistad. Lima, Perú. 1993: 99
- 30) Alarcón-Segovia D, Brown AL Jr: Classification and etiologic aspects of necrotizing angitides: an analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa. *Mayo Clin Proc* 1964; 39:205.
- 31) Lie JT: The classification and diagnosis of vasculitis in large and medium-sized blood vessels. *Pathol Annu* 22 : 1987: 125.
- 32) Lie JT: Systemic and isolated vasculitis: a rational approach to classification and pathologic diagnosis. *Pathol Annu* 24 : 1989: 25.
- 33) Scott DGI, Watts RA: Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheum* 1994; 33:897.
- 34) Churg J, Churg A: Idiopathic and secondary vasculitis: a review. *Mod Pathol* 1989; 2: 144.
- 35) McCluskey RT, Fienberg R: Vasculitis in primary vasculitides, granulomatoses, and connective tissue diseases. *Hum Pathol* 1983; 14:305.
- 36) Robertson CR, McCallum RM: Changing concepts in pathophysiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheum* 1994; 6: 3.
- 37) Gilliam JN, Smiley JD: Cutaneous necrotizing vasculitis and related disorders. *Ann Allergy* 37: 328.
- 38) Coperman PWM, Ryan TJ: The problems of classification of cutaneous angititis with reference to histopathology and pathogenesis. *Br J Dermatol* 1970 (Suppl 5):82: 2.
- 39) Cupps TR, Fauci AS: The Vasculitides. Philadelphia. WB Saunders. 1981.
- 40) McCombs RP: Systemic allergic vasculitis? *JAMA* 1965; 194: 1059.
- 41) Soter NA: Clinical presentations and mechanisms of necrotizing angititis of the skin. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 354.
- 42) Soter NA: Two disintinct cellular patterns of cutaneous necrotizing vasculitis. *J Invest Dermatol* 1976; 66: 344.
- 43) Sams WM Jr, Thorne ER, Small P, Mass MF, McIntosh RM, Stanford RE: Leukocytoclastic vasculitis. *N Engl J Med* 1979; 301: 235.
- 44) Grant RT: Observations on periarteritis nodosa. *Clin Sci* 1940; 4: 245.
- 45) Arkin A: A clinical and pathological study of periarteritis nodosa. *Amm J Pathol* 1930; 5: 4Q1.
- 46) Frøhnert PP, Sheps SG: Long term follow up study of periarteritis nodosa. *Am J Med* 1967; 43: 8.
- 47) Espinoza L, Vidal L, Pastor C: Diagnosis and management of polymialgia rheumatica. *Comprehensive therapy* 1986; 12: 19.
- 48) Wilkinson IMS, Russell RWR: Arteries of the head and neck in giant cell arteritis: a pathological study to show the pattern of arterial involvement. *Arch Neurol* 1982; 27: 378.
- 49) Hollenhorst RW, Brow JR, Wagener HP, et al: Neurologic aspects of temporal arteritis. *Neurology* 1960; 10:490.
- 50) Fauchald P, Rygvold O, Oystese: Temporal arteritis and polymyalgia rheumatic: clinical and biopsy findings. *Ann Intern Med* 1972; 77:845.
- 51) Vidal L: Arteritis temporal. En: Morales Soto (De): Urgencias en Medicina Interna. GráficosVillanueva. Lima, Perú. 1989: 464.
- 52) Ostberg G: On arteritis with special reference to polymyalgia arterica. *Antz Pathol Microbiol Scand* 1973; 237: 1 (suppl).
- 53) Klein RG, Hunder GG, Stanson AW, et al: Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 1975; 83:806.
- 54) Hunder GG, Sheps SG, Allen GL, et al: Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. *Ann Intern Med* 1975;82:613.
- 55) Casselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP: Neurologic disease in biopsy-proved giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988; 38: 352.
- 56) Vidal L, Pastor C, Piscoya J, Mori R: Síndrome de Churg-Strauss: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Diagnóstico* 1984; 14: 118.
- 57) Wolf M, Fauci AS, Horn RG, Dale DC: Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1974; 81: 513.
- 58) Ostergaard JR, Storm K: Neurologic manifestations of Schonlein Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 339.
- 59) Han Y, Naparstek Y: Schonlein Henoch syndrome in adults and children. *Scm Arthr Rheum* 1991; 21: 103.
- 60) Lovshin LL, Hernohan JW: Neuritis peripheral in periarteritis nodosa: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 1949; 67: 941.
- 61) Faull RJ, Aarons I, Woodroffe AJ, et al: Adult Henoch-Shonlein nephritis. *Aust NZ J Med* 1987; 17: 396.
- 62) Lee JS, Koh HI, Kim MJ, et al: Henoch Schonlein nephritis in adults: a clinical and morphological study. *Clin Nephrol* 1986; 126: 125.
- 63) Siliciani A: Púrpura de Schonlein Henoch. *Acta Medica Peruana* 1981;8:2.
- 64) Cacoub P, Le Thi Houng Du, Guillevin L, Godeau P: Les causes de mortalité au cours des vascularities systemiques du groupe de la périarterite noueuse. Analyse d'une serie de 165 malades. *Ann Med znerne (Paris)* 1988; 139: 381.
- 65) Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM: Clinical features, prognosis and response to treatment in polyarteritis. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55: 146.
- 66) Vidal L, Piscoya J, Harrison J, Vera J, Robles E, Mori R: Granuloma letal de la línea media. *Diagnóstico* 1986; 14: 11.
- 67) Mandell BF, Hoffman Gs: Differentiating the vasculitides. *Rheuma Dis Clin Nort Amer.* 1994; 20: 409.
- 68) Lanham JG, Churg J: Churg-Strauss syndrome. In: Churg A, Churg J (Eds): Systemic vasculitides. New York, Igaku-Schoin, 1991.
- 69) Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW et al: Limited pronostic values of changes in antineutrophil cytoplasmatic antibody titer in patient with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 365.

- 71) **Roberts FB, Fetterman GH:** Polyarthritis nodosa in infancy. *J Pediatr* 1963, 63:519.
- 72) **Ettlinger RE, Nelson AM, Burke EC, Lie JT:** Poliarteritis nodosa in childhood: a clinical pathological study. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 820.
- 73) **Kearns T P:** Collagen and rheumatic diseases: ophthalmic aspects in Mausolf F A (Ed): *The eye and systemic disease*. St. Louis CV Mosby Co. 1975, p. 114.
- 74) **Chang T X, Hunder G y G, Ilstrup D y M, Kurland L T:** Polymyalgia rheumatica: A 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 97: 672, 1982.
- 75) **Morton BT, Magath BT, Brown GE:** An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Proc. Staff Meet Mayo Clin* 7: 700, 1932.
- 76) **Fairwarte M, Freidman G, Freidman B:** Temporal arteritis in Israel: A review of 47 cases. *J Rheumatol* 6: 330, 1979.
- 77) **Lowensterin M B, Bridgeford P H, Vasey FB, et al:** Increased frequency of HLA-DH3 and DR4 in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 26: 925, 1983.
- 78) **Espinoza LR, Bridgeford P, Lowenstein M, et al:** Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: Circulating immune complexes. *J Rheumatol* 9: 556, 1982.
- 79) **Bocanegra TS, Germain BE, Saba HI et al:** In vitro cytotoxicity of human endothelial cell in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheumatol Int* 2: 133, 1982.
- 80) **Salomon S, Cappa KG:** The headache of temporal arteritis. *JAGS* 35:163, 1987.
- 81) **Goodman BW:** Temporal arteritis. *Am. J. Med* 67: 839, 1979.
- 82) **Fenton M:** Giant-cell arteritis: A spectrum of disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 88: 751, 1969.
- 83) **Cupps Th R, Fauci AS:** Giant-cell arteritis, in Smith L. I. H, (Ed): *The vasculitides*, Philadelphia, 1985.
- 84) **Bevan AT, Dunnill MS, MJG:** Clinical and biopsy findings in temporal arteritis. *Ann Rheum Dis* 27:271, 1968.
- 85) **Hamrin B, Ostberg G:** Polymyalgia arteritica. *Acta Med Scand (Supp)* 533: 1, 1972.
- 86) **Mall S, Persellin S, Lie JT et al:** The therapeutic impact of temporal artery biopsy. *Lancet* 2, 1217, 1983.
- 87) **Pauly JW, Huges JP:** Giant cell arteritis or arteritis of the aged. *British Med J* 1960;2: 1562.
- 88) **Dimat J, Grob D, Brunner NG:** Ophthalmoplegia, ptosis and miosis in temporal arteritis. *Neurology* 30: 1054, 1980.
- 89) **Herrick PC:** Cranial arteritis: A preventable cause of blindness. *Trans Ophthalmol Soc New Zealand* 32: 106, 1980.
- 90) **Wagener MP, Hollenhorst RW:** The ocular lesions of temporal arteritis. *Am J Ophthalmol* 45: 617, 1958.
- 91) **Meadows SP:** Giant-cell arteritis and blindness. *Br J Hosp Med* 1: 835, 1967.
- 92) **Fisher CM:** Ocular palsy in temporal arteritis. *Br J Ophthalmol* 47: 555, 1963.
- 93) **Barricks ME, Traviesa DB, Glaser JS, Levy IS:** Ophthalmoplegia in cranial arteritis. *Brain* 100: 209, 1977.
- 94) **Hunder GC, 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.
- 95) **Federici AB, Fox RI, Espinoza LR, Zimmerman TS:** Elevation of von Willebrand factor is independent of erythrocyte sedimentation rate and persists after glucocorticoid treatment in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 27: 1046, 1984.
- 96) **Hall GM, Hargreaves T:** Giant-cell arteritis and raised serum alkaline phosphatase levels. *Lancet* 2: 48, 1972.
- 97) **Alestig K, Barr J:** Giant cell arteritis: A biopsy study of polymyalgia rheumatica including one case of Takayasu's disease. *Lancet* 1: 1228, 1963.
- 98) **Moncada R, Baker D, Rubistein H, et al:** Selective temporal arteriography and biopsy in giant cell arteritis polymyalgia rheumatica. *Am J Roentgenol Radiat. Ther Nucl Med* 122: 580, 1974.
- 99) **Klein RG, Campbell RJ, Hunder GC, et al:** Skin lesions in temporal arteritis. *Mayo Clin Proc* 51: 504, 1976.
- 100) **Hamilton CR Jr, Shelley WM, Tumulty PA:** Giant cell arteritis: including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Medicine* 1971; 50:1.
- 101) **Beever DG, Harper JE, Turk KAD:** Giant cell arteritis - the need for prolonged treatment. *J Chronic Dis* 1973; 26: 561.
- 102) **Nasu T:** Takayasu's troncoarteritis in Japan: a statistical observation of 76 autopsy cases. *Pathol Microbiol* 1975; 43: 140.
- 103) **Committee on study of arteritis:** clinical and pathological studies of aortitis syndrome. *Jpn Heart J* 1968; 9: 76.
- 104) **Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al:** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129.
- 105) **Ninet JP, Bachel P, Dumontet CM, et al:** Subclavian and axillary involvement in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Am J Med.* 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122.
- 106) **Lupi Herrera E, Sanchez Torres G, Marcusshamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela J:** Takayasu's arteritis. Clinical studies of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93: 94.
- 107) **Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Fries JF, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, Masi AT, Mills JA, Stevens MB, Stanley LW, Zvaifler NJ:** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Patients and Methods. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1068.
- 108) **Paloheimo JA:** Obstructive arteritis of Takayasu's type: clinical roentgenological and laboratory studies on thirty six patients. *Acta Med Scand (suppl)* 1967; 468: 7.
- 109) **Sano K, Aiba T:** Pulseless disease: summary of our 62 cases. *Jpn. Circ J* 1966; 30: 63.
- 110) **Jackson JE, Allison DJ:** The role of angiography in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology in Europe* 1994; 23:12
- 111) **Nakao K, Ikeda M, Kimata S, Niitani H, Miyahara M, Ishimi Z, et al:** Takayasu's arteritis. Clinical report of eighty four cases and immunological studies of seven cases. *Circulation* 1967; 35: 1141.
- 112) **Paz E, Berrocal A, Calvo A, Castaneda O:** Arteritis de Takayasu (AT). Libro de Resúmenes del V Congreso Nacional y VII Curso Internacional de Reumatología. "Dr. Raúl Patrucco". Set 1988.
- 113) **Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM:** Clinical features prognosis and response to treatment in polyarteritis. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 146.
- 114) **Albert DA, Silverstein MD, Paunicka, Reedy G, Chang RW, Derus C:** The diagnosis of polyarteritis nodosa. 2. Empirical verification of a decision analysis model. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1128.
- 115) **Alarcón Segovia D:** Poliarteritis nodosa. Churg Strauss syndrome and other eosinophilic syndromes. *Curr Opin Rheum* 1990; 2: 50.
- 116) **Cacoub P, Le Thi Houng Du, Guillevin L, Godeau P:** Les causes de mortalité au cours des vascularites systémiques du groupe de la périarterite nerveuse. Analyse d'une série de 165 malades. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139: 381.
- 117) **Scott DGI, Bacon PA, Elliott PJ, Tribe CR, Wallington T:** Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases. *QJ Med* 1987; 62: 221.
- 118) **Guillevin L, Le Thi Houng Du, Godeau P, Jais P, Wechsler B:** Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg Strauss angitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 251.
- 119) **Scott DGI:** Classification and treatment of systemic vasculitis. *Br Rheumatol.* 1988; 27: 251.
- 120) **Rojo A, Perich R, Acevedo E, Pastor C, Harrison J:** Poliarteritis nodosa: Reporte de 16 casos. Libro de resúmenes del VII Congreso Nacional y I Congreso Regional del Norte de la Asociación Peruana de Reumatología. *Boletín de la APR* 1992 Oct-Dic (suplem): IX (4): 13.

- 121) **Dickson WEC:** Polyarteritis acuta nodosa and periarteritis nodosa. *J Pathol Bacteriol* 1908; 12: 31.
- 122) **Mc Mahon BJ, Heyward WL, Templin TW et al:** Hepatitis B associated polyarteritis nodosa in Alaskan esquimos: clinical and epidemiologic features and long term follow up. *Hepatology* 1989; 97.
- 123) **Lovshin LL, Kernohan JW:** Neuritis periférica in periarteritis nodosa: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 1949; 67: 941.
- 124) **Dickson WEC:** Polyarteritis acuta nodosa and periarteritis nodosa. *J Pathol Bacteriol* 1908; 12: 31.
- 125) **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: 1088.
- 126) **Travers RL, Allison DJ, Brettle RP, Hughes GRV:** Polyarteritis nodosa: a clinical and angiographic analysis of cases. *Sem Arthritis Reum* 1979; 8: 184.
- 127) **Guillemin L, Fechner J, Godeau P, et al:** Périarterite nodeuse: étude clinique et thérapeutique de 126 malades étudiés en 23 ans. *Ann Med Interne* 1985; 136: 6.
- 128) **Fauci AS, Doppman JL, Wolff SM:** Cyclophosphamide induced remissions in advanced polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1978; 64: 890.
- 129) **Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolf SM:** Cyclophosphamide therapy of severe necrotizing vasculitis. *NEJM* 1979; 301: 235.
- 130) **Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM:** Clinical features, prognosis and response to treatment in polyarteritis. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55: 146.
- 131) **Guillemin L, Jarrousse B, Lok C, et al:** Long term follow-up after treatment of PAN and Churg Strauss angitis with comparison of steroids. Plasma exchange and cyclophosphamide to steroid and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. *J Rheumatol* 1990; 18: 567
- 132) **Guillemin L:** Treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome with plasma exchange- Meta analysis of 4 prospective controlled trials involving 239 patients over 13 years.
- 133) **Wegener R:** Über generalisierere septische gefässerkrankungen. *Ver Deutsch Pathol* 1936; 29: 202.
- 134) **Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff ShM:** Wegener granulomatosis: prospective clinical ad therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76.
- 135) **Stewart JP:** Progressive lethal granulomatosis ulceration of the nose. *J Laryngol Otol* 1933; 48: 657.
- 136) **Howell SB, Epstein WV:** Circulating immunoglobulins complexes in Wegener granulomatosis. *Am J Med* 1976; 60: 259.
- 137) **De Remee RA, Mc Donald Th, Harrison EG, Coles DT:** Wegener's granulomatosis: anatomic correlates, a proposed classification. *May Clin Proc* 1976; 51: 777.
- 138) **Israel HL, Patchofsky AS, Saldana MJ:** Wegener granulomatosis, lymphomatoid granulomatosis, and benign lymphocytic angeitis and granulomatosis of the lung. *Ann Intern Med* 1979; 87: 691.
- 139) **Saldana MJ, Patchofsky AS, Israel HL, Atkinson GW:** Pulmonary angitis and granulomatosis, the relationship between histological features, organ involvement and response to treatment. *Hum Pathol* 1977; 8: 39.
- 140) **Fauci, AS, Wolff, ShM:** Wegener granulomatosis and related disorders. *Nis. a Monthl.* 23: 1, 1q77.
- 141) **Schramm G:** The masquerade of vasculitis: Head and neck diagnosis and management. *Journ Otorhinolaringology.*
- 142) **Mac Gregor MB, Sandier, G:** Wegener granulomatosis. A clinical and radiological survey. *Par J Radiol* 37: 430-439 1964.
- 143) **Haynes BF, Fisman ML, Fauci SA, Wolf SA:** The ocular manifestations of Wegener granulomatosis. *Am J Med* 63: 131-141, 1977.
- 144) **Fraser RG, Páre JA:** Textbook of Diagnosis of Disease of the Chest. *WB.Saunders Company*, 1978. pp. 916-920.
- 145) **Herman PG, Hilmann B, Pinkus G, Harris GC:** Unusual noninfectious granulomas of the lung. *Radiol* 121; 287-292. 1976.
- 146) **Gaterby PA, Lytton DG, Bultean, VG:** Myocardial infarction in Wegener granulomatosis. *NZJ Med* 6: 336-340. 1976.
- 147) **Wolff Sh. M, Fauci AS, Horn RG, Date DC:** Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 81: 513-325, 1974.
- 148) **Moore PM, Fauci AS:** Neurologic manifestations of sistemic vasculitis. *Am J Med* 71: 514-524, 1981.
- 149) **Kallenberg CGM:** The role of infection and the use of cotrimoxazol in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology in Europe* 1994; 23: 27
- 150) **Reinhold-Keller E, Beigel A, Duncker G, Heller M, Gross WL:** Trimethoprim-sulfamethoxazole in the long-term treatment of Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1993; 93 (Suppl 1): 38
- 151) **Gruber G.B.:** Zur Frage der Periarteritis Nodosa. *Virchows Arch. F.Path. Anat* 258: 441-501. 1925.
- 152) **Cohen, MB, Kline BS, Young AM:** The clinical diagnosis of periarteritis nodosa. *JAMA* 107: 1555-1558. 1936.
- 153) **Churg J, Strauss L:** Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 27: 277-301. 1951.
- 154) **Finan MC, Winkelmann RK:** The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss granuloma) and Systemic disease: A review of 27 cases. *Medicine* 63: 142-158. 1983.
- 155) **Chumbley MD, Harrison JR, DeReme RA:** Allergie granulomatosis and angitis (Churg-Strauss Syndrome). *May Clin Proc* 52: 477-484. 1977.
- 156) **Fraser and Paré:** Eosinophilic lung disease, en *Diagnosis of diseases of the Chest. Vol. II., W.B. Saunders Company*, 1978. pp: 900-921.
- 157) **De Remee RA, Weiland LM, Donald TJ:** Respiratory vasculitis. *Mayo Clin Proc* 55 492-498. 1980.
- 158) **Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al:** Chronic eosinophilic pneumonia. *NEJM* 280: 787-798. 1969.
- 159) **Dicken ChII, Winkelmann RK:** The Churg-Strauss granuloma. *Arch Pathol Lab Med* 120: 576-580. 1978.
- 160) **Fauci AS, Leavit RY:** Vasculitis. In McCarty DJ and Koopman WJ, eds. *Arthritis and allied conditions.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 1301.
- 161) **Farley TA, Gillespie S, Rasoulpour M, et al:** Epidemiology of a cluster of Henoch-Shonlein purpura. *Am J Dis Child* 1989; 143: 798.
- 162) **Ballard HS, Eisinger RP, Gallo G:** Renal manifestations of the Henoch-Schonlein syndrome in adults. *Am J Med* 1970; 49: 328.
- 163) **Heng MC:** Henoch-Shonlein purpura. *Br J Dermatol.* 1985; 112: 235.
- 164) **Szer IS:** Henoch-Shonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 25.
- 165) **Cream JJ, Gumpel JM, Peachey RDG:** Henoch-Shonlein purpura in the adult: a study of 77 adults with anaphylactoid or Henoch-Shonlein purpura. *Q J Med* 1970; 39: 461.
- 166) **Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, et al:** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hipersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1108.
- 167) **Cupps TR, Fauci AS:** Cutaneous vasculitis. In: Lichenstein LM and Fauci AS, eds. *Current Therapy in Allergy and Immunology* 1983-1984. Philadelphia: B. C. Decker, 1983.
- 168) **Swerlick RA, Lawley TJ:** Cutaneous vasculitis: its relationship clise? *Ise Med Clin North Am* 1989; 73: 1221.