

# VASCULITIS

## VASCULITIS DE GRANDES VASOS

Las arteritis de grandes vasos son vasculitis granulomatosas que afectan fundamentalmente a la aorta y sus ramas de calibre grande y mediano. Las entidades más características son la arteritis de células gigantes y la enfermedad de Takayasu.

### **Arteritis temporal o arteritis de células gigantes.**

**Definición:** La arteritis de células gigantes llamada también arteritis craneal o arteritis temporal, es la inflamación de las arterias de mediano y gran calibres. Se extiende de manera característica hasta una o más ramas de la arteria carótida, sobre todo la arteria temporal. Sin embargo, es una enfermedad de órganos múltiples que afecta arterias en muchos sitios, sobre todo la aorta y sus principales ramas.

**Agente etiológico.** La etiología es desconocida. Existe predisposición genética a padecer la enfermedad, y varios estudios coinciden en señalar una mayor prevalencia de alelos DRB1\*04 del sistema HLA en los pacientes que en la población general. El infiltrado inflamatorio se halla compuesto fundamentalmente por macrófagos y linfocitos T de fenotipo CD4 que expresan en proporción variable marcadores de activación inmunológica y exhiben una diferenciación funcional de tipo helper 1 (Th1) y 17 (Th17). Existen expansiones clonales de una minoría de los linfocitos infiltrantes, hecho que sugiere que la enfermedad se produce a consecuencia de una respuesta antigénica específica. La respuesta vascular a los mediadores liberados por los leucocitos infiltrantes es prominente e incluye fenómenos de neovascularización y expresión de moléculas de adhesión endotelial para los leucocitos, procesos que amplifican la inflamación vascular. Finalmente se produce una hiperplasia de la íntima con reducción de la luz vascular que puede condicionar la aparición de fenómenos isquémicos.

Datos experimentales apoyan que dicha arteritis es una enfermedad provocada por antígeno en la cual linfocitos T activados, macrófagos y células dendríticas desempeñan una función decisiva en la patogenia de la enfermedad. El análisis de

la secuencia del receptor del linfocito T de los linfocitos T que infiltran tejidos en lesiones de arteritis de células gigantes, indica una expansión clonal restringida, lo cual sugiere la presencia de un antígeno que reside en la pared arterial. Se considera que esta arteritis es iniciada en la adventicia, en tanto que los linfocitos T CD4+ se activan y coordinan la diferenciación del macrófago. Los linfocitos T adheridos hacia las lesiones vasculíticas en pacientes con arteritis de células gigantes producen de manera predominante IL-2 e IFN- $\gamma$ , y se ha sugerido que este último interviene en el avance a la arteritis manifiesta.

### Fisiopatología

La vasculitis puede ser localizada, multifocal o diseminada. La afección tiende a afectar a las arterias que contienen tejido elástico, como la temporal, la craneal u otras arterias del sistema de la carótida. Las ramas del arco aórtico, las arterias coronarias y las periféricas también pueden estar afectadas. Los infiltrados de células mononucleares en la adventicia forman granulomas que contienen células T activadas y macrófagos. Las células gigantes multinucleadas, si están presentes, se ubican cerca de la lámina elástica rota. La capa íntima está marcadamente engrosada, con estrechez concéntrica y oclusión de la luz.

**Cuadro clínico:** La sintomatología puede aparecer de manera repentina o de forma insidiosa. Con frecuencia, la enfermedad lleva varias semanas de evolución en el momento del diagnóstico debido a que, en ocasiones, las manifestaciones iniciales son inespecíficas.

- La arteritis de células gigantes se caracteriza clínicamente por el complejo consistente en fiebre, anemia, velocidad de eritrosedimentación elevada y cefaleas en un paciente >50 años de edad. Otras manifestaciones fenotípicas son características de inflamación generalizada, como malestar general, fatiga, anorexia, adelgazamiento, diaforesis, artralgias, polimialgia reumática o inflamación de los vasos grandes.

- En los pacientes con daño de las arterias craneales, el síntoma que predomina es la cefalea y algunas veces se acompaña de una arteria hipersensible, engrosada o nodular que al principio es pulsátil, pero que más tarde se obstruye. Puede haber también dolor del cuero cabelludo y claudicación de la mandíbula y la lengua. Una complicación bien conocida y temible de la arteritis de la temporal, sobre todo en los pacientes que no reciben tratamiento, es la afectación ocular, que consiste de modo fundamental en una neuritis óptica isquémica capaz de generar síntomas visuales graves e incluso, en algunos casos, ceguera de aparición súbita. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se queja de molestias relacionadas con la cabeza o los ojos antes de que exista pérdida visual. Otras complicaciones isquémicas craneales son apoplejía o infartos de cuero cabelludo o lengua.
- Las manifestaciones del daño de los vasos grandes comprende estenosis de la arteria subclavia que se manifiesta por claudicación braquial o aneurismas aórticos en la región torácica o, con menos frecuencia, abdominal, que conlleva riesgo de rotura o disección.

**Métodos de diagnóstico:** El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia de la arteria temporal superficial que debe realizarse siempre que se sospeche la enfermedad. Debe extirparse un fragmento de 2-3 cm y hay que examinar numerosas secciones histológicas. La ausencia de alteraciones histológicas no excluye totalmente el diagnóstico debido a que las lesiones pueden ser segmentarias. La ecografía dúplex puede demostrar alteraciones muy sugestivas (halo hipoecoico) y permite la exploración de territorios vasculares adicionales; la angio-TC, la angio-RM o la PET pueden demostrar afectación de grandes vasos. En casos con biopsia negativa, podría admitirse el diagnóstico clínico si se sospecha fuertemente la enfermedad.

**Tratamiento:** El tratamiento de elección lo constituyen los glucocorticoides. En la arteritis temporal se instaura una dosis inicial de 40-60 mg/día de prednisona. Cuando existe pérdida de visión se recomienda administrar metilprednisolona i.v. a dosis de 250 mg/6 h durante 3 días y aspirina (100-300 mg/día). A partir de las 4

semanas, cuando se ha obtenido la remisión clínica y la mejoría de los parámetros biológicos alterados, se inicia una reducción de la dosis a razón de unos 10 mg semanales. Aproximadamente a los 3-4 meses debe alcanzarse una dosis de mantenimiento alrededor de los 7,5-10 mg/día, con la que la mayoría de los pacientes tienen una evolución favorable. A partir del segundo año se inicia una reducción muy paulatina de la prednisona, hasta su supresión.

**Complicaciones:** El pronóstico vital de la arteritis temporal es bueno. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes presenta complicaciones graves: rotura de aneurisma aórtico, accidente vascular cerebral o infarto de miocardio por afección coronaria.

## **Arteritis de takayasu**

**Definición:** La arteritis de Takayasu es una enfermedad inflamatoria y estenosante de las arterias de mediano y grueso calibres que muestra gran predilección por el cayado aórtico y sus ramas. Por este motivo, suele conocerse como síndrome del cayado aórtico.

**Agente etiológico:** El análisis patológico demuestra granulomas e inflamación de la pared arterial con marcada infiltración y proliferación de células mononucleares en las capas adventicias y media, hay lesión de los vasa vasorum en estadios tempranos, seguidas de fibrosis y calcificación en estadios tardíos. Este proceso lleva a estrechamiento y oclusión de la aorta y sus ramas. La causa de la AT es aún desconocida, aunque ha sido planteada la posibilidad de que estén involucrados factores genéticos. Diversas investigaciones han reportado que la inmunidad celular juega un papel en el desarrollo del daño vascular en los pacientes con AT. Se ha propuesto que algunos factores estresantes como infecciones virales pueden desencadenar trastornos del sistema inmunológico, como un proceso inflamatorio progresivo donde las células T participan en la lesión de los tejidos vasculares.

Otras investigaciones se han enfocado en la asociación de los antígenos de histocompatibilidad (HLA). Aunque han sido propuestas asociaciones con HLA-A10,

B5, Bw52, DR2, DR4, B21 y B22 muchas de ellas permanecen sin confirmarse y varían dependiendo de los diferentes grupos étnicos.

**Fisiopatología:** La arteritis de Takayasu afecta sobre todo a las grandes arterias elásticas. Los afectados con mayor frecuencia son:

- Arterias braquiocefálica y subclavia
- Aorta (principalmente la aorta ascendente y el arco)
- Arterias carótidas comunes
- Arterias renales

La mayoría de los pacientes presentan estenosis u oclusión. En un tercio de los casos, hay aneurisma. La pared de la aorta o sus ramas se engrosan en forma irregular, con pliegues de la íntima. Si se afecta el arco aórtico, los orificios de las principales arterias que emergen de la aorta pueden estar marcadamente estenosados o incluso obliterados por el engrosamiento de la íntima. En la mitad de los pacientes, están afectadas también las arterias pulmonares. A veces están afectadas las ramas medianas de la arteria pulmonar.

Histológicamente, los primeros cambios consisten en un infiltrado mononuclear en la adventicia con manguitos perivasculares en los vasa vasorum. Más tarde, puede aparecer una infiltración mononuclear intensa de la media, a veces acompañada por cambios granulomatosos, células gigantes y necrosis en placas de la media. Los cambios morfológicos pueden ser indistinguibles de los de la arteritis de células gigantes. Los infiltrados inflamatorios panarteríticos producen un marcado engrosamiento de la arteria afectada y estrechez y oclusión de la luz.

**Cuadro clínico:** La arteritis de Takayasu es una enfermedad diseminada, con síntomas generales y locales. Los primeros consisten en malestar, fiebre, sudores nocturnos, artralgias, anorexia y pérdida de peso, todos los cuales pueden aparecer antes de que haya una evidente afectación vascular. Estos síntomas se combinan con los que son causados por las alteraciones vasculares y la isquemia orgánica.

Los pulsos de los vasos lesionados se encuentran ausentes, en especial de la arteria subclavia. Entre 32 y 93% de los pacientes padece de hipertensión, que contribuye a las lesiones cardíacas, renales y cerebrales. Los datos de laboratorio característicos son ESR alta, anemia ligera y concentraciones aumentadas de inmunoglobulinas.

**Métodos de diagnóstico:** El diagnóstico se establece, ante un cuadro clínico compatible, mediante técnicas de imagen que ponen en evidencia las alteraciones características: estenosis vasculares, dilataciones y circulación colateral. La angio-RM es la exploración de elección, ya que proporciona información no sólo sobre la permeabilidad de la luz vascular sino sobre el grosor y características de la pared arterial, no produce radiación y no es invasiva. La arteriografía convencional se reserva actualmente para casos en que existen dudas sobre la magnitud de una estenosis, ya que su resolución es superior para evaluar la luz vascular, cuando se plantea la posibilidad de realizar una angioplastia o para medir la presión arterial central cuando existen estenosis importantes en las extremidades que impiden una determinación fidedigna.

**Tratamiento:** Más del 90% de los pacientes responde inicialmente al tratamiento con prednisona (60 mg/día con reducción paulatina), las manifestaciones sistémicas desaparecen y la sintomatología vascular remite o mejora. No obstante, la remisión se mantiene en sólo el 20% de los pacientes. Más del 70% requiere la adición de otros fármacos inmunodepresores y tratamiento prolongado con dosis bajas de glucocorticoides. El metotrexato p.o. o s.c. a dosis de 15-25 mg semanales, la azatioprina a dosis de 1,5-2 mg/kg de peso y día o el micofenolato de mofetilo (2-3 g/día) son los fármacos más utilizados. En casos refractarios pueden ser útiles los bloqueantes de TNF, tocilizumab e incluso al rituximab. El 20% de los enfermos nunca alcanza la remisión completa, y sus lesiones progresan a pesar del tratamiento. En el 50% de los casos se requieren procedimientos de revascularización (angioplastia o cirugía derivativa) por hipertensión vasculorrenal grave, afección de las arterias carótidas o vertebrales, isquemia de extremidades o lesión coronaria.

**Complicaciones:** Otras complicaciones más graves son: accidente vascular cerebral, amaurosis fugaz o permanente, hipertensión pulmonar, cardiopatía isquémica y disfunción valvular aórtica. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta manifestaciones sistémicas en forma de artralgias, mialgias, febrícula y pérdida de peso. En algunos casos puede aparecer un eritema nudoso.

VASCULITIS DE MEDIDAS VASOS

## **Poliarteritis nudosa**

**Definición:** La poliarteritis nudosa (PAN, polyarteritis nodosa), llamada también PAN clásica, fue descrita por primera vez en 1866 por Kussmaul y Maier. Es una vasculitis necrosante extensa de las arterias musculares de pequeño y mediano calibres que se caracteriza por la participación de las arterias renales y viscerales. No se extiende hasta las arterias pulmonares, aunque en ocasiones afecta los vasos bronquiales; no se observan granulomas, eosinofilia importante ni diátesis alérgica.

**Agente etiológico:** La mayoría de los casos son idiopáticos. Un 20% de los pacientes tiene hepatitis B o C. La causa se desconoce, aunque participan mecanismos inmunitarios. La variedad de signos clínicos y patológicos sugiere múltiples mecanismos patogénicos. Una causa pueden ser los fármacos. Por lo general, no se identifica un antígeno predisponente. En pacientes con cierto tipo de linfomas y leucemias, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren, puede aparecer una vasculitis sistémica similar a la poliarteritis nudosa (a veces llamada poliarteritis nudosa secundaria).

Los depósitos inmunes son mínimos o están ausentes y los anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos (ANCA) son típicamente negativos. La presencia de vasculitis, como PAN en los pacientes con hepatitis B y complejos inmunitarios circulantes formados por antígenos de hepatitis B e inmunoglobulina, así como la demostración en la inmunofluorescencia de antígeno de hepatitis B, IgM y complemento en las paredes de los vasos sanguíneos, sugiere la participación de

diversos fenómenos inmunitarios en la patogenia de esta enfermedad. En ocasiones, la panarteritis nudosa conlleva leucemia de tricoleucocitos.

**Fisiopatología:** La poliarteritis nudosa se caracteriza por una inflamación transmural necrosante segmentaria de las arterias musculares, más frecuente en los puntos de bifurcación. A diferencia de otras afecciones vasculíticas, no afecta las vénulas o venas poscapilares. Es frecuente encontrar lesiones en distintos estadios de desarrollo y curación. Las lesiones iniciales contienen leucocitos polimorfonucleares y en ocasiones eosinófilos; las lesiones más tardías contienen linfocitos y células plasmáticas.

No se observa inflamación granulomatosa. La proliferación de la íntima con trombosis y oclusión secundaria produce infarto de órganos y tejidos. La debilidad de la pared arterial muscular puede causar pequeños aneurismas y disección arterial. La curación puede producir fibrosis nodular de la adventicia.

Los órganos más comúnmente afectados son los riñones, la piel, los nervios periféricos, las articulaciones, los músculos y el tracto digestivo. A menudo, afecta también el hígado y el corazón. Hay isquemia renal e infarto, pero no se produce glomerulonefritis. La púrpura (generalmente como resultado de la inflamación de los vasos pequeños) no es una característica de la PAN.

#### **Cuadro clínico:**

- La PAN combina con frecuencia síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, afección del estado general) con manifestaciones focales derivadas de la isquemia o hemorragia de los órganos irrigados por las arterias afectas. En algunos pacientes, la fiebre es el síntoma predominante y la enfermedad se presenta como fiebre de origen desconocido.
- Las artralgiyas y mialgiyas son frecuentes. En ocasiones puede aparecer artritis de predominio en las grandes articulaciones. La neuropatía periférica aparece en el 40%-70% de los pacientes y, aunque su forma más característica es la mononeuritis múltiple, puede presentarse como polineuropatía sensitivomotora.



- La afección del SNC es mucho menos frecuente y puede manifestarse como encefalopatía difusa o con defectos focales (isquemia, hemorragia o infarto).
- Las manifestaciones cutáneas están presentes en el 28%-58% de los pacientes y consisten en livedo racemosa, nódulos subcutáneos o úlceras necróticas.
- El dolor abdominal es un síntoma común y se debe a isquemia mesentérica por vasculitis intestinal (ángor intestinal). También pueden producirse ulceraciones intestinales que pueden dar lugar a hemorragia digestiva o perforación. La afección hepática es variable y más frecuente en los casos de PAN asociada a VHB o VHC.
- La hipertensión arterial es frecuente.
- Puede aparecer proteinuria de grado no glomerular, microhematuria sin cilindros hemáticos y compromiso variable de la función renal, ya sea silente o manifiesta, con dolor lumbar por infarto renal o rotura de un microaneurisma con hematoma perirrenal potencialmente grave.
- La afección coronaria puede producir manifestaciones de cardiopatía isquémica, arritmias e insuficiencia cardíaca. Puede aparecer serositis (pleuritis, pericarditis), pero es infrecuente (5%).
- La afección genital se expresa como orquiepididimitis o prostatitis.

**Métodos de diagnóstico:** El diagnóstico de panarteritis nudosa depende de demostrar los datos característicos de vasculitis en la biopsia de los órganos afectados. En ausencia de un tejido fácilmente accesible para la biopsia, basta con demostrar por un método angiográfico los vasos afectados, en especial en forma de aneurismas de las arterias de pequeño y mediano calibres en la vasculatura renal, hepática y visceral. Los aneurismas vasculares no son patognomónicos de PAN; de hecho, no es necesario que haya aneurismas y a veces los datos angiográficos se limitan a segmentos estenosados y obliteración vascular. El mayor rendimiento diagnóstico se obtiene de la biopsia de los órganos afectados, como lesiones cutáneas nodulares, así como de músculos y nervios dolorosos.

La angiografía selectiva del tronco celíaco y de las arterias renales puede ser de gran ayuda diagnóstica.

**Tratamiento:** Los glucocorticoides constituyen la base del tratamiento de la PAN. El tratamiento se inicia con prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso y día (máximo 60 mg/día) durante 4 semanas con reducción posterior paulatina hasta su suspensión, que se hará de forma individualizada, de acuerdo con la tolerancia y la respuesta.

Este tratamiento puede ser suficiente en pacientes sin determinantes de mal pronóstico, pero si la prednisona no puede reducirse por debajo de 15-20 mg/día sin reactivación debe añadirse otro inmunodepresor como azatioprina a dosis de 1,5-2 mg/kg de peso y día. En las formas graves, con afección renal, del SNC, cardíaca o digestiva se debe asociar a la prednisona ciclofosfamida p.o. a dosis de 2 mg/kg de peso o preferentemente en pulso i.v. de 0,6 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal en administración mensual. En situaciones muy graves puede iniciarse el tratamiento con pulsos de 1 g de metilprednisolona i.v. durante 3 días.

**Complicaciones:** Las complicaciones pueden incluir:

- Ataque cardíaco
- Necrosis intestinal y perforación
- Insuficiencia renal
- Accidente cerebrovascular

## **Enfermedad de Kawasaki**

**Definición:** La enfermedad de Kawasaki, llamada también síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos, es una enfermedad aguda y febril de los niños que se extiende a varios aparatos y sistemas. Es una vasculitis sistémica que afecta a las arterias de tamaño mediano o pequeño, con una proliferación típica de la íntima y un infiltrado de los vasos con células mononucleadas, asociado a un síndrome linfomucocutáneo.

**Agente etiológico:** Su etiología es desconocida, aunque puede estar causada por un agente infeccioso en un huésped predispuesto. Las lesiones del endotelio vascular se producen por mecanismos inmunes. Los rasgos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad sugieren una causa infecciosa. Sin embargo, se han realizado varios esfuerzos para identificar a un agente infeccioso con cultivos convencionales y métodos serológicos, así como con inoculación de animales, los cuales han fallado para identificar la causa. Una hipótesis es que es causada por un agente infeccioso ubicuo que produce la enfermedad sólo en ciertos individuos genéticamente predispuestos, particularmente asiáticos. Otra hipótesis es la relacionada con una toxina bacteriana superantigénica por la presencia de la expansión selectiva de receptores Vb2 y Vb8 de linfocitos T; sin embargo, es una teoría controversial. Investigaciones recientes respaldan una hipótesis alternativa: La respuesta inmune en la enfermedad de Kawasaki es oligoclonal, donde la IgA juega un papel central. Alteraciones inmunes asombrosas ocurren en etapas agudas de la enfermedad, incluyendo una marcada estimulación de la cascada de citocinas y activación de células endoteliales. Los pasos clave que conducen a la arteritis coronaria aún se encuentran en estudio, lo que se tiene claro es que la activación de células endoteliales, monocitos/macrófagos CD68+, linfocitos CD8+ (citotóxicos) y células plasmáticas oligoclonales IgA parecen estar implicadas.

Teoría viral. Han demostrado la presencia de virus Epstein-Barr en células mononucleares en 21 de 35 pacientes con EK. Es posible que la enfermedad se produzca por una respuesta a diferentes superantígenos. Existen trabajos que proponen que ese superantígeno es producido por la Yersinia o por el Mycoplasma.

**Fisiopatología:** En la fisiopatología de la enfermedad se tiene un componente inmune, en el cual hay una respuesta tanto del sistema innato como del adaptativo. En la respuesta inmune, los neutrófilos son de los primeros en invadir la pared arterial, seguidos de las células T CD8+, las células dendríticas, los monocitos y macrófagos. También se han encontrado niveles altos de proteínas de la vía de la interleucina (IL) 1, por lo que se cree que esta también está involucrada en la

fisiopatología. Además, participan dos vías de citosinas, las cuales corresponden a la vía de la IL 6/T helper y la vía de la IL 12/interferón gamma.

**Cuadro clínico:** Las manifestaciones más frecuentes son fiebre (100%), exantema (95%), cambios en extremidades (eritemas, edemas, descamaciones) (93%), conjuntivitis (90%), lesiones orales (93%) y adenopatías (43%). En un 25% de los casos se desarrollan aneurismas de las arterias coronarias, que suelen aparecer durante la fase de convalecencia.

**Métodos de diagnóstico:** El diagnóstico es principalmente clínico, lo que también implica mayor complejidad, ya que los síntomas se pueden traslapar con muchas otras patologías pediátricas. Para su diagnóstico hace falta la presencia de cinco de las seis manifestaciones propuestas por el Kawasaki Disease Research Committee. Si existen aneurismas coronarios, sólo hacen falta cuatro criterios. Se han descrito otras manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad (derrame pericárdico, aneurismas de arterias periféricas, ángor, artritis).

**Tratamiento:** se basa en la administración de aspirina (100 mg/kg de peso y día, divididos en 4 dosis, durante el período febril inicial que suele ser de 2-3 días y disminución posterior a 3-5 mg/kg de peso y día durante 6-8 semanas) y gammaglobulina intravenosa a la dosis de 400 mg/kg de peso y día durante 5 días o una única dosis de 2 g/kg en infusión durante 10 h, tanto en niños como en adultos. Si dicho tratamiento es precoz, en los días iniciales de la enfermedad, el riesgo de desarrollar un aneurisma coronario disminuye desde el 20% a un 3%. Si no se produce respuesta con este tratamiento pueden administrarse pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg de peso y día durante 1-3 días), inmunodepresores (ciclofosfamida), pentoxifilina o infliximab.

**Complicaciones:** La complicación cardiovascular más importante es en las arterias coronarias; esto ocurre en el 25% de pacientes no tratados, y en el 5% de pacientes tratados con IGIV. En un 25% de los casos se desarrollan aneurismas de las arterias coronarias, que suelen aparecer durante la fase de convalecencia, con una

mortalidad total de alrededor del 2,5%, en general relacionada con la rotura de dichos aneurismas durante la tercera o cuarta semana de la enfermedad.

## VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS

### Granulomatosis de Wegener – Poliangitis granulomatosa

**Definición:** La granulomatosis con poliangitis (de Wegener) es una entidad anatomoclínica especial caracterizada por una vasculitis granulomatosa de las vías respiratorias superiores e inferiores, acompañada de glomerulonefritis. Además, puede existir una vasculitis diseminada de intensidad variable que afecta arterias y venas de pequeño calibre.

**Etiología:** La etiología es desconocida, pero se acepta que en su patogenia participa el sistema inmune. Se ha relacionado ocasionalmente con el consumo de cocaína y con la exposición a sílice. Es probable que un antígeno extraño inhalado y/o propio localizado en las vías respiratorias sea el factor desencadenante de una respuesta inmunológica anómala, que origina la síntesis de anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los neutrófilos, con especificidad frente a la proteinasa 3 (PR3), y un patrón de tinción citoplasmática granular (c-ANCA). Estos anticuerpos se han implicado en modelos experimentales y en observaciones clínicas en la patogenia de la enfermedad e inducen una activación inadecuada de los polimorfonucleares. El desarrollo de estos anticuerpos se ha relacionado con la colonización por *Staphylococcus aureus*.

La patogenia de la enfermedad continúa siendo investigada. Los factores genéticos de susceptibilidad, los agentes ambientales, los episodios infecciosos y las anomalías de la inmunidad innata y adaptativa parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de todas las vasculitis asociadas a ANCA. Las variantes genéticas parecen correlacionarse con la especificidad del antígeno / anticuerpos anti-citoplasma de neutrofilos (ANCA) más que con el fenotipo clínico. Por lo tanto, los ANCA citoplasmáticos dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3-ANCA), que se

encuentran en el 60-80% de los casos de la enfermedad, se asocian con variantes genéticas en *HLA-DP1A* y *HLA-DP1B* (6p21.32) que codifican un complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, *SERPINA1* (14q32.13) que codifica para la alfa-1 antitripsina, y *PRTN3* (19p13.3), que codifica la proteinasa autoantigénica 3.

**Fisiopatología:** Es característica la formación de granulomas con células epitelioides histiocíticas y células gigantes. Se encuentran células plasmáticas, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. La inflamación afecta los tejidos y los vasos; la vasculitis puede ser leve o importante. En etapas tempranas se observa micronecrosis, con neutrófilos (microabscesos). La micronecrosis progresa a macronecrosis. Se observa un área de necrosis central (llamada necrosis geográfica) rodeada de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y células gigantes. Esta área se rodea de una zona de proliferación fibroblástica con histiocitos en empalizada.

Se produce una inflamación crónica inespecífica y necrosis tisular en la nariz. En los pulmones, puede verse el espectro completo de anomalías histopatológicas, aunque no se identifican las características diagnósticas en las pequeñas muestras de tejidos obtenidas por biopsia transbronquial. En los riñones, el hallazgo más frecuente es una glomerulonefritis focal con medialunas paucimunitaria con necrosis y trombosis de asas individuales o grandes segmentos de glomérulos. Las lesiones vasculíticas y los granulomas diseminados son ocasionales.

**Cuadro clínico:** Las manifestaciones clínicas iniciales suelen corresponder a las vías respiratorias superiores y pueden presentarse de forma aislada o asociadas a un cuadro general de astenia, anorexia y pérdida de peso. Desde el inicio o a lo largo de la evolución de la enfermedad, se desarrollan lesiones en otras localizaciones, entre las que destacan las renales, articulares, cutáneas, oculares y neurológicas.

Las vías respiratorias superiores se afectan en más del 90% de los pacientes, con desarrollo de sinusitis, rinitis y otitis media. La afección pulmonar se halla presente en la mitad de los pacientes desde el inicio, y aparece en la mayoría (87%) a lo largo de la evolución. Se pueden objetivar infiltrados pulmonares difusos y/o nódulos pulmonares bien delimitados, múltiples, bilaterales, de predominio en campos

medios e inferiores, que se cavitan en una tercera parte de los casos. El 70% de los pacientes presenta artralgias, que aparecen ya en fases iniciales de la enfermedad. La afección renal no es precoz, pero ocurre en más del 80% de los pacientes durante los primeros 2 años de evolución. Se han descrito casos de enfermedad limitada a los riñones. Las manifestaciones iniciales incluyen proteinuria y alteraciones en el sedimento urinario con microhematuria y cilindros hemáticos.

**Métodos de diagnóstico:** La sospecha diagnóstica se fundamenta en la presencia de manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad en el tracto respiratorio/otorrinolaringológico y/o en el riñón. El diagnóstico es clínico-patológico con soporte serológico. Para seleccionar la muestra biopsica más idónea, conviene tener en cuenta que el patrón histológico típico no siempre se encuentra en cualquier tejido afectado. La biopsia abierta de pulmón es, con mucho, la más rentable (90% de positividades), mientras que la rentabilidad diagnóstica de la biopsia transbronquial o la de las vías respiratorias es muy inferior.

**Tratamiento:** En la actualidad, el tratamiento se ha estratificado según la gravedad de la enfermedad (formas localizadas, generalizadas o graves) y se ha dividido en una fase de inducción de remisión y en otra de mantenimiento de la remisión, para disminuir al máximo los efectos farmacológicos adversos. Para inducir la remisión de la enfermedad en las formas generalizadas y/o graves se recomienda administrar glucocorticoides y ciclofosfamida i.v. (0,6 g/m<sup>2</sup>) en pulsos mensuales, aunque también se puede administrar ciclofosfamida p.o. a dosis de 1-2 mg/kg de peso y día.

En pacientes con formas localizadas o sin afectación renal se pueden administrar 20-25 mg semanales de metotrexato de forma alternativa a la ciclofosfamida para inducir la remisión de la enfermedad.

La administración de terapia biológica anti-CD20 (rituximab) se ha demostrado no inferior al tratamiento con ciclofosfamida en la inducción de remisión en pacientes con formas generalizadas y/o graves de la enfermedad y algo superior en formas recidivantes y/o refractarias al tratamiento convencional.

**Complicaciones:** Además de afectar la nariz, los senos nasales, la garganta, los pulmones y los riñones, la granulomatosis con poliangiitis puede afectar la piel, los ojos, los oídos, el corazón y otros órganos. Las complicaciones pueden ser las siguientes:

- Pérdida de la audición
- Cicatrización de la piel
- Daño renal
- Una pérdida de altura en el puente de la nariz (silla de montar) que se origina a partir del cartílago debilitado
- Un coágulo de sangre que se forma dentro de una vena o más, generalmente en la pierna.

## **Poliangitis microscópica**

**Definición:** En 1992, la Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis adoptó el término poliangitis microscópica para referirse a una vasculitis necrosante con escasos complejos inmunitarios que afecta los vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas o arteriolas). Esta enfermedad suele acompañarse de glomerulonefritis y capilaritis pulmonar.

**Agente etiológico:** La PAM es una enfermedad autoinmune asociada a autoanticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA), sin apenas depósito de inmunocomplejos. Hay evidencias que indican que los ANCA pueden activar neutrófilos y monocitos, lo que origina la lesión de la pared vascular. Los agentes infecciosos pueden desencadenar la enfermedad.

**Fisiopatología:** La vasculitis que se observa en la poliangitis microscópica tiene proclividad por capilares y vénulas además de arterias de mediano y pequeño calibres. La tinción inmunohistoquímica revela depósitos escasos de inmunoglobulinas en la lesión vascular de la poliangitis microscópica, lo cual sugiere que la formación de complejos inmunitarios no contribuye a la patogenia de este



síndrome. La lesión renal que se observa en la poliangeitis microscópica es idéntica a la de la granulomatosis con poliangeitis (de Wegener). Al igual que esta última, la poliangeitis microscópica se acompaña de ANCA, lo cual quizá contribuye a la patogenia de este síndrome.

**Cuadro clínico:** La enfermedad con frecuencia se inicia de manera gradual con fiebre, pérdida de peso y dolor musculoesquelético. Sin embargo, con frecuencia es aguda. En por lo menos 79% de los casos, conlleva glomerulonefritis que suele ser de rápido avance, lo cual genera insuficiencia renal. En ocasiones, la hemoptisis constituye el primer síntoma de una hemorragia alveolar, que tiene una frecuencia de 12% de los casos. Otras manifestaciones son mononeuritis múltiple y vasculitis digestiva y cutánea. En la poliangeitis microscópica, no suele haber alteraciones de las vías respiratorias superiores ni nódulos pulmonares, de manera que, cuando aparecen, sugieren granulomatosis con poliangeitis.

Algunas veces se observan características inflamatorias como velocidad de eritrosedimentación alta, anemia, leucocitosis y trombocitosis. En 75% de los pacientes, aparecen ANCA en los pacientes con poliangeitis microscópica y predominan los anticuerpos antimieloperoxidasa.

**Métodos diagnósticos:** El diagnóstico se establece al encontrar datos histológicos de vasculitis o glomerulonefritis pauciinmunitaria en un paciente con un trastorno compatible. A pesar de que esta enfermedad está muy relacionada con los ANCA, no existen estudios que establezcan la especificidad y la sensibilidad de estos anticuerpos en dicha enfermedad.

**Tratamiento:** Hoy día, la estrategia terapéutica de la poliangeitis microscópica es igual que la de la granulomatosis con poliangeitis, para obtener una descripción detallada de este régimen terapéutico y los sujetos con granulomatosis que pone en peligro la vida deben recibir una combinación de prednisona y ciclofosfamida diaria. Los estudios recientes con rituximab también incluyeron enfermos con ANCA y poliangeitis microscópica. Se han observado recurrencias por lo menos en 34% de

los casos. El tratamiento de estas recurrencias es similar al que se utiliza como estrategia terapéutica inicial y depende del sitio y la magnitud de la enfermedad.

**Complicaciones:** La forma más grave es una combinación de enfermedad pulmonar y renal. La afectación gastrointestinal puede presentarse con dolor abdominal, náuseas o vómitos y puede suponer una amenaza vital en caso de peritonitis, isquemia o perforación. También se han observado síntomas neurológicos (mononeuritis múltiple), dermatológicos (vasculitis leucocitoclástica), afectación musculoesqueléticas (artralgias, mialgias) y signos oculares (epiescleritis, vasculitis retinal, uveítis).

## **Síndrome de Churg-Strauss**

**Definición:** El síndrome de Churg-Strauss, llamado también angitis y granulomatosis alérgicas, fue descubierto en 1951 por Churg y Strauss. Se caracteriza por la presencia de asma, eosinofilia hística y periférica, formación de granulomas extravasculares y vasculitis de varios órganos y sistemas.

**Etiología:** Su etiología es desconocida. Es más frecuente en mujeres que en varones (relación 1,1:3), en la cuarta o quinta década de la vida. Su incidencia en España es baja, alrededor de 1,3 casos por millón de habitantes. Se caracteriza por la presencia de eosinofilia en sangre periférica, formación de granulomas de eosinófilos en los órganos afectados y presencia de anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA). Los ANCA están más implicados en el desarrollo de las manifestaciones vasculíticas de la enfermedad, especialmente con la afección renal y neurológica. Se ha sugerido una posible asociación entre la administración de antagonistas de los receptores de los leucotrienos en pacientes con asma grave y desarrollo de la enfermedad. La enfermedad se ha asociado con la presencia de HLA-DRB4.

**Fisiopatología:** La vasculitis necrosante del síndrome de Churg-Strauss abarca las arterias musculares de pequeño y mediano calibres, capilares, venas y vénulas. Una característica histopatológica del síndrome de Churg-Strauss es la formación de reacciones granulomatosas en los tejidos o incluso dentro de las paredes vasculares; por lo general, conlleva infiltración hística de eosinófilos. Este proceso ocurre en cualquier órgano del cuerpo, con mayor predilección por pulmones, seguidos de piel, aparato cardiovascular, riñones, sistema nervioso periférico y aparato digestivo. Aunque no se conoce la patogenia exacta de esta enfermedad, su relación tan estrecha con el asma y sus manifestaciones clinicopatológicas, como eosinofilia, granulomas y vasculitis, indican que se trata de un fenómeno inmunitario aberrante.

El síndrome de Churg Strauss (SCS) tiene una fisiopatología compleja, en la cual contribuyen factores genéticos y agentes extrínsecos; también, diferentes tipos de células, como células T, eosinófilos, células B y células residentes participantes en la reacción inflamatoria y la lesión tisular.

**Cuadro clínico:**

- Las mialgias, la fiebre y la pérdida de peso son síntomas frecuentes de la enfermedad, que se caracteriza por tres fases evolutivas. En la fase inicial o prodrómica, el asma es la manifestación predominante. Los ataques de asma son moderados al comienzo y luego rebeldes, con crisis agudas y aparición de alteraciones radiológicas pulmonares, en forma de infiltrados segmentarios fugaces o infiltrados nodulares bilaterales persistentes no cavitados y peor definidos que en la GPA. La afección de las vías respiratorias superiores es también más leve que en la GPA.
- La segunda fase de la enfermedad se caracteriza por la presencia de eosinofilia y manifestaciones derivadas de la infiltración eosinófila tisular, tales como neumonía eosinófila crónica o gastroenteritis y pancreatitis eosinofílica, y puede remitir y recaer durante varios años antes de que aparezcan las manifestaciones sistémicas características de la tercera fase de la enfermedad.

- Las lesiones cutáneas ocurren en el 40%-70% de los casos, y se caracterizan por la presencia de nódulos cutáneos en codos y cuero cabelludo debidos a granulomas extravasculares necrosantes con infiltración eosinófila, o púrpura en extremidades inferiores debida a vasculitis leucocitoclástica.
- La afección gastrointestinal puede cursar con dolor abdominal, diarrea, enterorragia u obstrucción intestinal por formación de granulomas intraluminales voluminosos; vasculitis mesentérica con perforación intestinal, colecistitis y pancreatitis.

**Métodos de diagnóstico:** La presencia de asma, eosinofilia, infiltrados pulmonares y datos de afección multisistémica en un paciente con antecedentes de atopia sugiere el diagnóstico de esta vasculitis. Es recomendable la confirmación histológica mediante la biopsia de lesiones cutáneas, tracto respiratorio superior, pulmón, nervio periférico o cualquier otro órgano potencialmente afectado, según las manifestaciones clínicas presentes. Siempre deben solicitarse los ANCA. El diagnóstico diferencial debe incluir otras vasculitis sistémicas, especialmente PAN y GPA, y el síndrome hipereosinofílico primario, que también puede cursar con afección pulmonar y cardíaca.

**Tratamiento:** El tratamiento clásico se basa en la administración de glucocorticoides, inicialmente a dosis de 1 mg/kg de peso y día, con descenso progresivo según la respuesta terapéutica, que suele ser rápida. Los glucocorticoides deben mantenerse al menos durante 1 año a dosis bajas. Cuando existe afección neurológica, cardíaca o digestiva, o si el paciente requiere dosis elevadas de glucocorticoides, deben añadirse al tratamiento otros agentes inmunodepresores como azatioprina o metotrexato. En las formas más graves se aconseja utilizar pulsos i.v. de ciclofosfamida durante un mínimo de 6 meses, para después sustituirla por azatioprina hasta completar un mínimo de 18 meses de tratamiento. En formas refractarias o graves, se ha descrito buena respuesta a la terapia biológica (rituximab).

**Complicaciones:** El síndrome de Churg-Strauss puede afectar muchos órganos, incluidos los pulmones, la piel, el sistema gastrointestinal, los riñones, los músculos, las articulaciones y el corazón.

- Daño al nervio periférico. El síndrome de Churg-Strauss puede dañar los nervios de las manos y los pies, con entumecimiento, ardor y pérdida de la función.
- **Cicatrices en la piel.** La inflamación puede causar llagas que pueden dejar cicatrices.
- **Enfermedad cardíaca.** Las complicaciones del síndrome de Churg-Strauss relacionadas con el corazón incluyen inflamación de la membrana que rodea el corazón, inflamación de la capa muscular de la pared del corazón, ataque cardíaco e insuficiencia cardíaca.
- **Daño renal.** Si el síndrome de Churg-Strauss afecta los riñones, puedes desarrollar glomerulonefritis.

## **Púrpura de henoch-schönlein**

**Definición:** La púrpura de Henoch-Schönlein, también denominada púrpura anaf-lactoide, es un cuadro de vasculitis de los vasos de pequeño calibre que se caracteriza por la presencia de púrpura palpable (distribuida principalmente en las nalgas y los miembros inferiores), artralgias, signos y síntomas del tubo digestivo y glomerulonefritis. Es una vasculitis de los vasos de pequeño calibre.

**Agente etiológico:** Desconocida. Con frecuencia se encuentra el antecedente de afección del tracto respiratorio superior por el estreptococo betahemolítico grupo A, Yersinia o Mycoplasma (más raramente) o por virus (EB, varicela, parvovirus B-19, etc.). Otros desencadenantes pueden ser fármacos (penicilina, ampicilina, eritromicina, quinina), alimentos, exposición al frío o picaduras de insectos. Es una

vasculitis mediada por IgA de los pequeños vasos. Hay aumento en la producción de IgA, aumento de inmunocomplejos circulantes de IgA y depósitos de IgA en las biopsias de piel y de riñón. La lesión renal de la PSH es indistinguible histopatológicamente de la nefropatía por IgA de la enfermedad de Berger. Ambas pueden producir insuficiencia renal.

**Fisiopatología:** El supuesto mecanismo patógeno de la púrpura de Henoch-Schönlein es el depósito de complejos inmunitarios. Se sospecha que hay múltiples antígenos desencadenantes, como las infecciones de las vías respiratorias superiores, diversos fármacos, alimentos, picaduras de insectos e inmunizaciones. Los anticuerpos que con mayor frecuencia forman parte de los complejos inmunitarios pertenecen a la clase IgA.

**Cuadro clínico:** En la población pediátrica, la púrpura palpable se observa en casi todos los pacientes; la mayoría genera poliartralgias en ausencia de artritis notable. Los trastornos digestivos, que se ven en ~70% de los pacientes pediátricos, se caracterizan por dolor abdominal tipo cólico, acompañado de náusea, vómito, diarrea o estreñimiento y con frecuencia expulsión de sangre y moco por el recto; puede haber invaginación intestinal.

Entre 10 y 50% de los pacientes padece lesiones renales, caracterizadas por glomerulonefritis leve que origina proteinuria y hematuria microscópica, con cilindros de eritrocitos en la mayor parte de los casos.

En adultos, los síntomas casi siempre reflejan las lesiones cutáneas y articulares; las molestias del tubo digestivo son menos comunes. En adultos, puede haber participación miocárdica, pero es inusual en niños.

**Métodos de diagnóstico:** El diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein se basa en los signos y los síntomas clínicos. La biopsia cutánea es de utilidad para confirmar una vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA y C3 en el estudio con inmunofluorescencia. Rara vez se necesita biopsia renal para el diagnóstico, pero a veces proporciona información de gran utilidad. Los datos de laboratorio muestran una leucocitosis leve, un recuento de plaquetas normal y, en ocasiones, eosinofilia.

Los factores del complemento en el suero son normales y, en 50% de los pacientes, la IgA está elevada.

**Tratamiento:** Cuando se necesitan glucocorticoides, se usa prednisona en dosis de 1 mg/kg de peso al día, que se reduce de modo gradual según la respuesta clínica; se ha demostrado que es útil para reducir el edema hístico, las artralgias y el dolor abdominal.

**Complicaciones:**

- **Daño renal.** Una de las complicaciones más graves de la púrpura de Schoenlein Henoch es el daño renal.
- **Obstrucción intestinal.** En casos excepcionales, la púrpura de Schoenlein Henoch puede provocar intususcepción, una afección en la cual una parte del intestino se mete dentro de sí mismo como si fuera un telescopio, y esto impide que la materia se mueva por el intestino.