

## Vasculitis de grandes vasos

### DEFINICION

**Arteritis temporal** La arteritis temporal es una arteritis de células gigantes. Este tipo de enfermedades está caracterizado por la afectación de arterias de gran y mediano calibre y por la formación de acúmulos de células inflamatorias (granulomas) en los vasos lesionados. Es una vasculitis granulomatosa que afecta principalmente a una o varias ramas de las arterias carótidas. En concreto, a las arterias temporales, produciendo induración y engrosamiento de las mismas. Sin embargo, al ser una enfermedad sistémica, también puede darse afectación de arterias a otros niveles.

**Arteritis takayasu** La arteritis de Takayasu es un tipo poco frecuente de vasculitis, un grupo de trastornos que causan inflamación de los vasos sanguíneos. En la arteritis de Takayasu, la inflamación daña la aorta, la arteria grande que lleva la sangre del corazón al resto del cuerpo, y sus ramas principales.

### AGENTE ETIOLOGICO

#### **Arteritis temporal y Arteritis takayasu**

se han sugerido posibles desencadenantes genéticos y ambientales por su variación con las estaciones (predominio en verano). Los posibles factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son: la edad por arriba de los 50 años, consumo de tabaco o historia de fumado, un bajo índice de masa corporal al momento de la menopausia y menopausia antes de los 43 años de edad. Es importante destacar la relación que existe con la polimialgia reumática dado que el 40-60% de pacientes con ACG presentan síntomas de PMR, mientras que el 15% de pacientes con PMR desarrollaran ACG

### FISIOPATOLOGIA

#### **Arteritis temporal Arteritis takayasu**

Los conocimientos iniciales sobre la patogenia de algunas vasculitis en los que el depósito de inmunocomplejos en la íntima arterial desencadena el proceso inflamatorio a través de la lesión endotelial, se vieron reforzados por el hallazgo en otras vasculitis de la presencia de anticuerpos específicos frente a las células endoteliales, contribuyendo al modelo patogénico de un agresor centrífugo vehiculado desde el interior del vaso, que tras la lesión endotelial promovía la inflamación vascular. Este modelo es coherente también con la patogenia de la aterosclerosis, en la que el daño vascular parece generarse desde el interior del vaso. No obstante, en la ACG, contraponiéndose al modelo vasculopático clásico, el inicio de la enfermedad se postula que se localiza en la capa adventicia y la llegada del infiltrado inflamatorio se produce a través de los *vasa vasorum*. En la ACG se ha valorado la posible existencia de un fenómeno de reactividad

cruzada frente a la pared arterial desencadenada inicialmente en otro lugar de interacción antigénica, pero existen hallazgos que sugieren la presencia del antígeno responsable del fenómeno inflamatorio en la propia pared de la arteria, dado que el trasplante de segmentos de ésta en ratones inmunodeficientes no extingue el fenómeno inmune y la arteritis se perpetúa en los injertos transplantados. Por otra parte, se han observado células reticulares interdigitantes, presentadoras de antígenos, en la pared arterial en un 41% de los pacientes, en mayor número en aquellos con períodos sintomáticos craneales más cortos, vinculándose este hallazgo al estímulo antigénico en los primeros estadios de la enfermedad. Aunque un 70-90 de los linfocitos que infiltran la pared son CD4+, con receptor de células T tipo  $\alpha\beta$ , la estimulación antigénica se produce a nivel de la adventicia sobre un restringido grupo de linfocitos, aproximadamente un 2-4%, que son CD4+ CD45RO+, que han reorganizado la proteína talina de su citoesqueleto tras reconocimiento antigénico, expresan mayoritariamente CD25+ y un porcentaje próximo al 25% se encuentran en ciclo de división celular (Ki-67+). Estos linfocitos se comportan como los directores de la lesión inmune y desencadenando una respuesta de tipo Th1, con importante secreción de IL-2 y  $\gamma$ -INF, inducen, especialmente por este último, la formación de un proceso inflamatorio de carácter granulomatoso, con gran activación macrofágica y subsiguiente destrucción y permeabilización de las láminas elásticas y de la capa media arterial por metaloproteinasas.

Algunas de estas células muestran secuencias idénticas en la tercera región determinante complementaria (CDR3) de su receptor clonotípico, aún procediendo de diferentes granulomas o incluso de la arteria temporal contralateral, lo que indica la existencia de proliferación clonal frente a un antígeno presente en la pared arterial, si bien esta homología del receptor T no es reproducible en diferentes pacientes, lo que sugiere una posible heterogeneidad en el desencadenante antigénico de la reacción inmune, o más probablemente en las características interindividuales de esta reacción.

La pérdida de la producción *in situ* de  $\gamma$ -INF previene la aparición de vasculitis y para algunos éste es el factor discriminante respecto de la PMR, a la que consideran forma frustrada de la vasculitis, en la que no se observan infiltrados inflamatorios en su histopatología. En la capa media, especialmente en la proximidad de la lámina elástica interna y en menor medida de la externa, se produce un importante infiltrado de células de estirpe monocito-macrófago, algunas de las cuales migran hacia esta localización mediante interacción de las moléculas Mac-1  $\approx$  ICAM-1 al nivel de la neovascularización que acompaña al proceso inflamatorio en esta localización.

## CUADRO CLINICO

Arteritis temporal Arteritis takayasu

Las manifestaciones clínicas que presenta esta enfermedad son amplias y pueden clasificarse en tres grupos: 1.- Síntomas arteríticos secundarios a la inflamación vascular focal e isquemia a nivel craneal (alteraciones visuales, claudicación mandibular, ulceración cutaneomucosa, cefalea, engrosamiento arterial, dolor local, etc.); 2.- Síntomas sistémicos (astenia, anorexia, adelgazamiento y fiebre) secundarios a la producción de citocinas; y finalmente, 3.- Síntomas miálgicos. Existe una amplia superposición entre la Polimialgia Reumática (PMR) y la ACG conocida desde hace más de 50 años que ha suscitado cierta controversia, considerando algunos a la PMR “ pura” como una forma frustrada de Arteritis temporal

La pérdida de visión es una de las más temidas complicaciones isquémicas de la ACG que ocurre en aproximadamente el 10-20% de los pacientes. Con menor frecuencia pueden producirse eventos isquémicos cerebrales, especialmente en el territorio vertebrobasilar. Las alteraciones visuales transitorias están presentes en aproximadamente el 15% de los pacientes y la pérdida completa de visión en el 13%. La trombocitosis presente en algunos de estos pacientes ha sido considerada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones y a la inversa la presencia de trombocitosis en pacientes con neuropatía óptica anterior isquémica sugiere la existencia de ACG. Por otra parte, la existencia de anemia ha sido asociada con un menor riesgo de manifestaciones clínicas visuales severas.

## **METODOS DE DIAGNOSTICO**

### **Arteritis temporal**

#### **Criterios diagnósticos de la arteritis temporal**

1. Edad superior a 55 años
2. mejoría clínica evidente en las primeras 48 horas de tratamiento con glucocorticoides
3. duración de los síntomas superior a 3 semanas
4. biopsia de la arteria temporal positiva
5. polimialgia reumática
6. claudicación mandibular
7. anomalías en la exploración física de las arterias temporales
8. manifestaciones sistémicas (astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre)
9. cefalea de aparición reciente o características distintas a las habituales
10. alteraciones visuales (amaurosis, diplopía, visión borrosa)

### **Arteritis takayasu**

La realización de una Tomografía de Emisión de Positrones (**PET**) actualmente representa la técnica por excelencia para el diagnóstico.

## TRATAMIENTO

### Arteritis temporal Arteritis takayasu

El tratamiento farmacológico está sustentado en los glucocorticoides. En la mayoría de los casos es necesaria la asociación de inmunosupresores. el tratamiento combinado con técnicas invasivas, encaminadas a salvar las zonas de estenosis, se ha mostrado muy eficaz a este respecto, corrigiendo de modo agudo la isquemia focal y evitando las posibles complicaciones graves de esta arteritis, como son los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia cardíaca congestiva.

Es muy importante controlar otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la hiperglucemia y, fundamental, el hábito tabáquico.

## COMPLICACIONES

**Arteritis temporal Arteritis takayasu** Con la arteritis de Takayasu, los ciclos extendidos o recurrentes de inflamación y curación de las arterias podrían provocar una o más de las siguientes complicaciones:

- **Endurecimiento y estrechamiento de los vasos sanguíneos**, lo que puede causar un flujo sanguíneo reducido a los órganos y los tejidos
- **Presión arterial alta**, habitualmente como resultado de la disminución del flujo sanguíneo hacia los riñones
- **Inflamación del corazón**, que puede afectar el músculo cardíaco o las válvulas cardíacas
- **Insuficiencia cardíaca** debido a la presión arterial alta, la inflamación del corazón o la regurgitación aórtica, una afección en la cual una válvula aórtica defectuosa permite que la sangre se filtre nuevamente al corazón, o una combinación de ellas
- **Accidente cerebrovascular**, que se produce como resultado de un flujo sanguíneo reducido o bloqueado en las arterias que conducen al cerebro

- **Accidente isquémico transitorio (AIT)**, es como un accidente cerebrovascular, ya que produce síntomas similares, pero no causa daño permanente
- **Aneurisma en la aorta**, que se produce cuando las paredes del vaso sanguíneo se debilitan, se extienden hacia fuera y forman una protuberancia con posibilidad de ruptura
- **Ataque cardíaco**, que puede ocurrir como resultado de la reducción del flujo sanguíneo al corazón

## Vasculitis de medianos vasos

### DEFINICION

**Poliarteritis nodosa** Es una especie de vasculitis sistémica necrotizante, que afecta principalmente a arterias de tamaño medio, y la afectación de pequeños vasos sanguíneos no es típica. Poca o nula inmunoprecipitación, el anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) suele ser negativa

### Enfermedad de Kawasaki

Trastorno que produce inflamación en las paredes de algunos vasos sanguíneos del cuerpo.

Es más común en los bebés y en los niños pequeños.

En las primeras etapas, suele presentarse sarpullido y fiebre. Los síntomas incluyen fiebre alta y descamación de la piel. En las etapas avanzadas, se puede producir inflamación de los vasos sanguíneos medianos (vasculitis). También afecta a los ganglios linfáticos, la piel y las membranas mucosas, como las de la cavidad bucal.

### AGENTE ETIOLOGICO

#### **Poliarteritis nodosa**

La PAN clásica se asocia con la infección por VHB y hay menos casos asociados con VIH, citomegalovirus, parvovirus B19, virus de linfocitos T humanos tipo I (HTLV-1), VHC y estreptococo (en la PAN de niños). Otros factores involucrados incluyen la vacunación contra el VHB y el uso de ciertos medicamentos, especialmente anfetaminas, pero no se ha demostrado claramente que alguno de

ellos sea causal. No hay un vínculo HLA claro. Este hecho sugiere que los factores ambientales pueden ser más importantes que los factores genéticos.

### Enfermedad de Kawasaki

Existen datos a favor de una etiología infecciosa, presumiblemente por *C. pneumoniae*, aunque por ahora no se ha aislado el agente causal, aunque muchos han sido incriminados. Patogenia Desconocida. Se cree que un agente no precisado, por ahora, origina una disfunción inmunológica en sujetos genéticamente predispuestos. Se considera que la enfermedad de Kawasaki (EK) está mediada por superantígenos y que el agente causal produce la activación del sistema inmune y el aumento de citocinas circulantes.

## FISIOPATOLOGIA

### Poliarteritis nodosa

La lesión vascular en la poliarteritis nodosa es la inflamación necrosante de las arterias musculares de pequeño y mediano calibres.

Estas lesiones son segmentarias y tienden a extenderse hasta las bifurcaciones y ramificaciones arteriales. Algunas veces se extienden de manera circunferencial hasta abarcar a las venas adyacentes. Sin embargo, no llegan hasta las vénulas y, cuando esto sucede, significa que se trata de una poliarteritis microscópica.

Durante la fase aguda de la enfermedad, aparecen neutrófilos polimorfonucleares infiltrando todas las capas de la pared vascular y las zonas perivasculares, con lo que la capa íntima prolifera y la pared vascular degenera. Conforme las lesiones evolucionan hacia las fases subaguda y crónica, la zona es infiltrada por mononucleares.

A continuación los vasos sufren necrosis fibrinoide, con reducción de la luz, trombosis, infarto de los tejidos irrigados por el vaso enfermo y, en algunos casos, hemorragia. Durante la fase de cicatrización se deposita colágena, que obstruye aún más la luz vascular. Una característica de la PAN es la dilatación aneurismática de hasta 1 cm a lo largo de las arterias afectadas. No es frecuente observar granulomas ni eosinofilia pronunciada con infiltración eosinófila de los tejidos y, si se observa, sugiere síndrome de Churg-Strauss.

Esta enfermedad se extiende hacia varios órganos y sistemas y los datos clínicos y patológicos reflejan el grado y la ubicación de las lesiones vasculares y los cambios isquémicos resultantes. Como ya se mencionó, en la poliarteritis nodosa no se lesionan las arterias pulmonares y rara vez abarca las arterias bronquiales. La patología del riñón en la poliarteritis nodosa clásica es la de una arteritis sin glomerulonefritis. En los pacientes con hipertensión es posible observar características patológicas típicas de glomeruloesclerosis. Además, también se

pueden percibir las secuelas patológicas de la hipertensión en otros sitios del organismo.

La presencia de antigenemia de hepatitis B en alrededor de 10 a 30% de los pacientes con vasculitis diseminada, especialmente de tipo PAN, combinada con la presencia de complejos inmunitarios circulantes formados por antígeno de hepatitis B e inmunoglobulina y la demostración por medio de inmunofluorescencia de antígeno contra hepatitis B, IgM y complemento en las paredes vasculares, sugiere la participación de una serie de fenómenos inmunitarios en la patogenia de esta enfermedad. La panarteritis nudosa en ocasiones conlleva leucemia de tricoleucocitos; no se conocen los mecanismos patógenos de esta relación

### Enfermedad de Kawasaki

la formación de aneurismas se explicaría por el paso del agente desde el espacio intravascular al extravascular en el interior de un monocito o macrófago, dando inicio a un fenómeno inflamatorio con agregación plaquetaria y liberación de metaloproteinasas de matriz que alteran la lámina elástica interna y externa, lo que provoca la desestructuración de la pared vascular con formación posterior del aneurismo

la patogenia de la EK postula que el agente ingresa por la vía respiratoria y penetra a través del epitelio bronquial, donde es captado por los macrófagos tisulares lo que inicia la respuesta inmune innata. Posteriormente el antígeno se transporta hacia los nódulos linfáticos locales, donde desencadenan la respuesta inmune adaptativa. Además estos macrófagos pasan al sistema circulatorio y se dirigen a través de los vasos sanguíneos hacia distintos órganos como páncreas, glándulas salivales, próstata y otros. En el epitelio bronquial el agente desencadena la producción de proteínas virales que se engloban dentro de cuerpos de inclusión citoplasmática que no son reconocidos por el sistema inmune, por lo que pueden permanecer en forma persistente

### CUADRO CLINICO

#### Poliarteritis nodosa

- Locomotor (70%): son frecuentes especialmente las mialgias y en segundo lugar las artralgiyas uede haber artritis en forma de oligoartritis no erosiva de predominio en grandes articulaciones de miembros inferiores.
- Neurológicas (79%): - Neuropatía periférica: mononeuritis múltiple, polineuropatía Se debe a la vasculitis de los vasa nervorum que incluye vasos de mediano y pequeño calibre. La mononeuritis múltiple se define como una neuropatía periférica en la que los nervios afectados se lesionan o infartan progresivamente uno por uno

(por ejemplo, un paciente puede tener una neuropatía peroneal en el lado izquierdo y una parálisis cubital en el derecho).

- Cardiovasculares (22%): se deben a la vasculitis de las ramas de las arterias coronarias distales y a la HTA. A pesar de la afección de las arterias coronarias, la angina o los aneurismas coronarios son raros, y la coronariografía suele ser normal. Puede aparecer miocardiopatía, pericarditis, bloqueos, insuficiencia ventricular, isquemia digital, claudicación en las extremidades.

- Urológicas (17%): la orquitis o sensibilidad testicular es una manifestación característica aunque poco frecuente y se debe a la isquemia testicular. También puede aparecer epididimitis.

### Enfermedad de Kawasaki

La EK se caracteriza por: — fiebre de más de 5 días de evolución, junto a: — inyección conjuntival bilateral, no exudativa, — lesiones orofaríngeas con eritema oral y/o fisuras de labios y/o lengua "aframbuesada", — edema o eritema de manos y pies, — exantema polimorfo, — adenopatía cervical de  $\geq 1,5$  cm de diámetro, a menudo unilateral. Existen también formas "incompletas" o "atípicas" de EK en la que no están presentes todas las manifestaciones, pero que deben ser reconocidas y tratadas. En la EK se pueden observar otras manifestaciones tales como: irritabilidad (muy característica y frecuente), cambios de humor, artralgias, artritis, meningitis aséptica, neumonitis, uveítis, disuria, piuria estéril, otitis, hepatitis, aumento de las transaminasas, hídrops de la vesícula biliar, hidrocele, miositis, exantema petequial, afectación cardíaca y del SNC.

No hay un dato biológico patognomónico de EK. — Durante la fase aguda se encuentra leucocitosis  $>20.000$  en el 50% de los casos y  $>30.000$  en el 15% de los casos. VSG acelerada, frecuentemente  $>100$  mm (1ª hora). Plaquetas normales inicialmente y después de la 2ª semana de enfermedad suben a 1-2 millones/mm<sup>3</sup>. Proteína C reactiva positiva. Hipoalbuminemia con aumento de alfa-2-globulina. Aumento de SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Piuria estéril con ligera proteinuria y microhematuria. Pleocitosis moderada en LCR.

### METODOS DE DIAGNOSTICO

#### Poliarteritis nodosa

El diagnóstico de poliarteritis nodosa 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, especialmente 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 nodulares en la piel, testículos dolorosos y nervios/músculos.

### Enfermedad de Kawasaki

El patrón clínico consistente con EK incluye fiebre alta con alzas bruscas que dura más de 5 días; desarrollo de eritema y edema palmoplantar, con descamación del lecho ungueal de dedos y ortijos a partir de la segunda a tercera semana desde el inicio; inyección no purulenta de la conjuntiva bulbar; exantema maculopapular escarlatiniforme o multiforme precoz y de duración breve, menor de 5 días; compromiso perianal con descamación; presencia de fisura labial, eritema de la mucosa oral y lengua con aspecto de "fresa"; adenopatía cervical unilateral de más de 1,5 cm de diámetro; y otras manifestaciones como irritabilidad extrema, síntomas cardiovasculares, artritis, artralgias, diarrea, disfunción hepática, meningitis aséptica, leucocituria y uretritis.

No son signos compatibles con EK: fiebre moderada o baja con resolución espontánea en menos de 5 días; descamación palmoplantar precoz; conjuntivitis purulenta; exantema tardío o de más de 5 días de evolución; faringitis sin otras alteraciones de la cavidad oral; adenopatías difusas y paciente en buen estado general. En presencia de estos signos el diagnóstico de EK es dudoso.

## TRATAMIENTO

### Poliarteritis nodosa

Tratamiento de la PAN sin factores de mal pronóstico (FFS basal 0) La terapia inicial son corticoides en monoterapia, prednisona oral a dosis de 1 mg/Kg/día durante 3 semanas, posteriormente se reduce a razón de 5 mg cada 10 días hasta una dosificación de 0,5 mg/Kg/día, después se reduce 2,5 mg cada 10 días hasta llegar a 15 mg al día, y finalmente 1 mg cada 10 días hasta llegar a la mínima dosis eficaz, y si es posible la retirada definitiva. Se debe administrar tratamiento concomitante con bifosfonato y suplementos de calcio y vitamina D. El riesgo y la mortalidad de infecciones aumenta si se mantiene la prednisona a dosis altas de 1 mg/Kg más de 6 semanas. Se pueden administrar pulsos intravenosos de metilprednisolona (15 mg/kg, 3 días consecutivos) al inicio

Tratamiento de la PAN con FFS >1 Se iniciará prednisona 1 mg/Kg/día oral con disminución progresiva. Si hay manifestaciones vasculíticas graves de algún órgano vital, se debe administrar metilprednisolona en bolus 15 mg/Kg (1 g. diario) durante 3 días consecutivo

y posteriormente continuar con prednisona 1 mg/Kg/día oral. Siempre debe asociarse inmunosupresor de entrada para inducción de remisión y el de elección es la ciclofosfamida, como se recomienda en las recientes directrices de la European League Against Rheumatism

### Enfermedad de Kawasaki

Newburger estableció en 1986 la efectividad de la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en un estudio controlado, aleatorio y multicéntrico en el cual administró IgIV en dosis de 400 mg/kg/día por un período de cuatro días, asociada a Aspirina® en dosis de 80 a 100 mg/kg/día durante 14 días, a un grupo de pacientes; y sólo Aspirina® a otro grupo. En ambos casos se inició el tratamiento antes del décimo día desde el comienzo de la fiebre. En el grupo que se trató sólo con Aspirina® 28% de los pacientes desarrolló anomalías coronarias, dilatación y aneurismas; en cambio, los pacientes que recibieron IgIV presentaron estas anomalías en sólo 8% de los casos

La recomendación actual es aplicar una segunda dosis de Ig de 2 g/kg antes de 10 días de evolución aunque exista respuesta a la dosis inicial, porque además de inducir respuesta en los casos de fracaso al tratamiento inicial esta medida reduce la prevalencia de lesiones coronarias (10). En caso de aneurismas gigantes en fase aguda o subaguda se puede agregar al tratamiento descrito *Abciximab*, un inhibidor del receptor de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa, ya que esta medida mejora el pronóstico a largo plazo debido a que disminuye el diámetro de los aneurismas. La adición de metilprednisolona en dosis de 30 mg/kg por vía endovenosa a la terapia con IgIV y Aspirina dentro de los primeros 9 días de evolución reduce el tiempo de hospitalización y los parámetros inflamatorios, sin embargo no presenta diferencias significativas en la reducción de anomalías coronarias y de todos modos se requiere una segunda dosis de IgIV. Newburger, en un estudio aleatorio, doble ciego y controlado en el que participaron ocho centros con un total de 195 pacientes con EK, concluyó que no hay evidencia suficiente que apoye el uso de pulsos de metilprednisolona junto al tratamiento primario convencional con IgIV

## COMPLICACIONES

### Poliarteritis nodosa

La mayoría de los pacientes se queja de síntomas vagos, como debilidad, malestar general, cefalalgia, dolor abdominal y mialgias que en ocasiones evolucionan rápidamente hasta degenerar en una enfermedad fulminante.

## Enfermedad de Kawasaki

La **enfermedad de Kawasaki** es una vasculitis sistémica de la infancia, de etiología desconocida. Las **complicaciones** más graves afectan al corazón e incluyen miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca, arritmias, y aneurismas de las arterias coronarias.

## Vasculitis de pequeños vasos

### DEFINICION

**Granulomatosis de wegener** se define como una enfermedad sistémica con vasculitis necrosante que afecta vasos de pequeño y mediano calibre (capilares, arteriolas, vénulas, arterias) con inflamación granulomatosa que afecta al tracto respiratorio (superior e inferior), y frecuentemente al riñón con glomerulonefritis con necrosis focal.

### Poliangeítis microscópica

La poliangeítis microscópica es una vasculitis pauciinmune que afecta a vasos de pequeño tamaño (arteriolas, vénulas y capilares), aunque también puede afectar a vasos de tamaño medio

El comienzo frecuentemente inespecífico de la enfermedad puede motivar el retraso diagnóstico y la posibilidad, por tanto, de mala evolución de la función renal. El caso que se presenta fue diagnosticado tras tres años de evolución y, a pesar del tratamiento, se objetiva la persistencia de proteinuria en rango nefrótico, lo que confiere un pronóstico incierto de su función renal.

### Sx de churg-strauss

El síndrome de Churg-Strauss (SCS) también conocido con el nombre de Granulomatosis Alérgica es una vasculitis necrotizante sistémica que afecta vasos de pequeño calibre y, en menor proporción, de mediano calibre

### Purpura de henoch-scholein

Trastorno que causa inflamación y sangrado en los vasos sanguíneos pequeños.

La púrpura de Henoch-Schönlein afecta a los vasos sanguíneos pequeños de la piel, las articulaciones, los intestinos y los riñones. Es más común que se presente antes de los siete años de edad, aunque puede afectar a cualquier persona.

## AGENTE ETIOLOGICO

## Granulomatosis de Wegener

La afectación de las vías respiratorias superiores sugiere una reacción de hipersensibilidad anómala a algún antígeno exógeno. Esta enfermedad representa una forma de hipersensibilidad mediada por células T a partículas inhaladas; esta teoría es respaldada por presencia de granulomas y además una respuesta positiva importante a inmunosupresores. Un porcentaje importante (aproximadamente 95%) de los pacientes con este tipo de vasculitis presentan PR3- ANCA (previamente conocido como c-ANCA). Los anticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos (ANCA) son un tipo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos en contra ciertas proteínas de los gránulos citoplasmáticos (que contienen principalmente enzimas) de neutrófilos y lisosomas de los monocitos.

## Poliangeítis microscópica

Implicando factores genéticos, infecciosos y / o ambientales. Sin embargo, generalmente se cree que el sistema inmunológico está involucrado en su patogénesis y que las células polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos se infiltran en la pared de los vasos sanguíneos y exhiben un proceso inflamatorio al sintetizar células endoteliales vasculares, lo que da como resultado daño tisular. Autoanticuerpos (ANCA) contra antígenos presentes en polimorfonucleares y monocitos. El mecanismo por el cual aparece ANCA y su papel en estas vasculitis aún no está claro. Aunque en la mayoría de los casos, especialmente aquellos con enfermedades sistémicas, los ANCA están involucrados en la mayoría de los daños tisulares, se cree que pueden ser un fenómeno. Se cree que los antígenos inhalados o autoinhalados en el tracto respiratorio pueden desencadenar una respuesta anormal del sistema inmunológico, provocando reacciones inflamatorias locales y sistémicas.

## Sx de Churg-Strauss

La etiología es desconocida y su patogenia multifactorial. Aunque se desconoce la causa exacta del SCS, se cree que están involucrados factores genéticos inmunoalérgicos (eosinófilos y linfocitos T-helper 2), así como los anticuerpos anticitoplásmicos (pANCA/anti-MPO), presentes en el 40% de los pacientes. El papel etiológico directo de los inhibidores de los leucotrienos es cada vez menos aceptado. La enfermedad se ha asociado con la presencia de HLA-DRB4, lo cual sugiere la existencia de un factor genético, sin embargo, la agregación familiar es excepcional. La infiltración tisular de eosinófilos y la formación de granulomas parecen cruciales en la patogenia.

## Purpura de Henoch-Schönlein

Desconocida. Con frecuencia se encuentra el antecedente de afección del tracto respiratorio superior por el estreptococo beta hemolítico 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.

## **FISIOPATOLOGIA**

### **Granulomatosis de Wegener**

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 pauciinmunitaria con necrosis y trombosis de asas individuales o grandes segmentos de glomérulos. Las lesiones vasculíticas y los granulomas diseminados son ocasionales.

### **Poliangeítis microscópica**

La patogenia se desconoce. La PAM afecta a los vasos pequeños y es pauciinmune (es decir, no se observan depósitos de inmunoglobulina en la biopsia de tejidos), similar a la granulomatosis con poliangeítis y a la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPa), lo que la diferencia de las vasculitis de vasos pequeños mediadas por complejos inmunes (p. ej., vasculitis asociada a inmunoglobulina A-antes conocida como púrpura de Henoch-Schönlein) y de la vasculitis cutánea de pequeños vasos. La PAM afecta sobre todo a los pequeños vasos (incluyendo los capilares y las vénulas postcapilares), a diferencia de la poliarteritis nudosa, que afecta a las arterias musculares medianas. La literatura antigua (antes de 1994) no distinguía adecuadamente entre la poliarteritis nudosa y la MPA. En la MPA puede haber hemorragia alveolar y glomerulonefritis, lo que no ocurre en la poliarteritis nudosa. En raras ocasiones, la MPA puede ocurrir en asociación con hepatitis B.

## Sx de churg-strauss

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. Determinantes genéticos: GEPA es una enfermedad asociada a HLA: 2 estudios independientes realizados en un cohorte Italiano y Alemán publicaron resultados similares, demostrando que los alelos HLA-DRB1\_04 y \_07 y el gen relacionado HLADRB4 confieren una susceptibilidad aumentada para síndrome de Churg Strauss, mientras que el HLA-DRB1\_13 y el gen relacionado HLA-DRB3 son protectores. El hallazgo de un repertorio restringido de HLA de clase II sugiere que las células T CD4 están involucrados en la patogénesis de SCS y que la enfermedad puede ser mediada por antígenos. La IL10 es una citoquina Th2, así un aumento de su producción determinado genéticamente puede ser relevante para enfermedades mediadas por Th2 como el SCS. Los alérgenos inhalados, las infecciones, vacunas y otras drogas han sido descritos como desencadenantes potenciales de SCS. Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT) utilizados en el asma han sido frecuentemente implicados. Un análisis reciente de los casos de SCS en sospecha de ser inducidos por drogas, registrados en la base de datos del sistema de eventos adversos de la FDA ha demostrado que los ARLT fueron medicamentos sospechosos en la mayoría de los casos confirmados.

## Purpura de hench-scholein

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.

## CUADRO CLINICO

## Granulomatosis de Wegener



## Poliangeítis microscópica

el curso de la enfermedad puede ser lento, con síntomas sistémicos recurrentes (fiebre, pérdida de peso, dolor articular y muscular, que pueden persistir durante varios meses o años antes de que surjan síntomas orgánicos), púrpura palpable (en ~50 % de los pacientes en el momento de la consulta a un médico) y cambios leves en los riñones o bien con GN rápidamente progresiva y hemorragia alveolar difusa (síndrome riñón-pulmon).

## Sx de Churg-Strauss

Se han descrito tres fases de evolución de la enfermedad parcialmente superpuestas. Una primera fase prodrómica caracterizada por manifestaciones atópicas como asma, rinitis alérgica, sinusitis y pólipos nasales. El asma se caracteriza por ser de aparición tardía (en el adulto), y puede llegar a ser refractaria al manejo convencional. Puede preceder la aparición de la vasculitis entre tres y ocho años. La segunda fase se caracteriza por eosinofilia periférica, y pueden ocurrir infiltrados eosinofílicos en pulmones y tracto gastrointestinal. La eosinofilia usualmente es mayor del 10% del conteo leucocitario o mayor de 1500/mm<sup>3</sup>. En esta fase se presentan síntomas constitucionales como fiebre y pérdida de peso. Durante la tercera fase de la enfermedad ocurren manifestaciones vasculíticas. Además de los síntomas constitucionales también hay manifestaciones osteomusculares como mialgias, artralgias y artritis. Los reactantes de fase aguda se encuentran elevados por lo general. Se han descrito casos de compromiso limitado a un solo órgano. El compromiso neurológico es frecuente, siendo la neuropatía periférica mucho más prevalente que en las otras vasculitis de pequeños

vasos asociadas con ANCA. La neuropatía periférica en el SCS ocurre en un 50% a 75% de los casos. Típicamente ocurre mononeuritis múltiple ocasionada por la lesión vasculítica de la vasa nervorum. Ocasionalmente la lesión neuropática periférica puede tener alguna mejoría con la terapia pero en general el daño suele ser permanente y causando importante morbilidad y discapacidad funcional. Aunque el compromiso del sistema nervioso central es menos frecuente, es la segunda causa de muerte en SCS y se presenta con infarto o hemorragia cerebral.

### **Purpura de henoch-scholein**

Las manifestaciones más importantes son cutáneas, articulares, gastrointestinales y renales. Manifestaciones cutáneas. El exantema palpable eritematoso violáceo de tipo urticarial aparece en el 80-100% de los casos. Simétrico, en miembros inferiores y nalgas preferentemente, puede afectar cara, tronco y extremidades superiores. Regresa en una o dos semanas. Suele reproducirse al iniciar la deambulación. En niños menores de dos años se puede encontrar angioedema de cara, cuero cabelludo, dorso de manos y pies. En lactantes se ha llamado a este cuadro "edema agudo hemorrágico" o "vasculitis aguda leucocitoclástica benigna". Son cuadros eminentemente cutáneos con escasa participación renal o digestiva. Manifestaciones articulares. Artritis o artralgiás, transitorias, no migratorias, presentes en un 40-75% de los casos. Se inflaman grandes articulaciones como tobillos o rodillas. La inflamación es preferentemente periarticular y no deja deformidad permanente. Puede preceder al rash y ser la primera manifestación en un 25% de los casos. Manifestaciones gastrointestinales. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal presente en el 40-85% de los casos. Se asocia con vómitos si es grave. Suele aparecer después del exantema, pero en un 14% de los casos puede preceder a los síntomas cutáneos, dificultando el diagnóstico.

## **METODOS DE DIAGNOSTICO**

### **Granulomatosis de wegener**

- Estudios de laboratorio de rutina, incluido un análisis de orina
- Pruebas para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
- Biopsia para diagnóstico definitivo

La granulomatosis con poliangeítis debe sospecharse una granulomatosis con poliangeítis en pacientes con signos y síntomas respiratorios crónicos inexplicables (incluida la otitis media en adultos), en particular si las manifestaciones en otros órganos, como los riñones, también sugieren la enfermedad. Es preciso realizar estudios de laboratorio de rutina, aunque los hallazgos más específicos se obtienen con la prueba para ANCA y la biopsia.

Los estudios de laboratorio de rutina incluyen eritrosedimentación, proteína C reactiva, hemograma completo con recuento diferencial, albúmina y proteínas totales en suero, creatinina en suero, análisis de orina, proteínas en orina de 24 horas y radiografía de tórax. La TC torácica sin contraste es casi siempre necesaria porque la radiografía de tórax puede omitir nódulos, masas y/o lesiones cavitarias causadas por granulomatosis con poliangeítis. En la mayoría de los pacientes con enfermedad activa, la eritrosedimentación y la proteína C reactiva están elevadas, y la concentración de albúmina y proteínas totales en suero están disminuidas; hay anemia, trombocitosis y eosinofilia leve a moderada. La presencia de eritrocitos dismórficos y cilindros eritrocíticos en orina indica afectación glomerular. Puede haber proteinuria. La concentración de creatinina en suero puede estar elevada.

### **Poliangeítis microscópica**

está basado en la presencia de los síntomas clínicos típicos y en el resultado histológico de la biopsia de piel, riñón o pulmón. La presencia de p-ANCA sugiere la poliangeítis microscópica (en ~70 %). Las pruebas de laboratorio muestran un aumento de la VHS y de la proteína C-reativa, signos de GN. En la radiografía, la TC de alta resolución de tórax y en lavado broncoalveolar (LBA) se observan cambios típicos de hemorragia alveolar.

### **Sx de churg-strauss**

El pronóstico del SCS ha mejorado dramáticamente desde la introducción de los corticoesteroides, y estos siguen siendo la primera línea de terapia de la GEPA. Aunque la piedra angular del tratamiento son los corticoesteroides, la enfermedad severa es tratada de manera similar a otras vasculitis asociadas a ANCA, con otros agentes inmunosupresores como ciclofosfamida. Sin embargo el manejo sigue siendo un reto, con estudios clínicos limitados. El tratamiento debe adaptarse a la severidad de la enfermedad, el manejo de pacientes con enfermedad multisistémica que pone en riesgo la vida, debe llevarse a cabo en conjunto con un médico con experiencia y pericia.

### **Purpura de hench-schlein**

Es clínico. No suele haber problemas en reconocer el cuadro si éste es completo, pero sí los hay si sólo domina un síntoma

## **TRATAMIENTO**

## Granulomatosis de Wegener

Los tratamientos incluyen el uso de fármacos que inhiben el sistema inmunológico y controlan los síntomas recurrentes.

Medicamentos

Esteroides, Inmunosupresor, Antibiótico, Quimioterapia y Transfusión de sangre

## Poliangeítis microscópica

- En caso de afectación de órganos vitales, se utilizan altas dosis de corticoides más ciclofosfamida o rituximab
- En casos menos graves, corticoides más metotrexato

El tratamiento para la inducción de la remisión es similar al de la granulomatosis con poliangeítis, pero la necesidad de terapia de mantenimiento está menos claramente establecida en la poliangeítis microscópica. Si hay afectación de órganos vitales, se indica ciclofosfamida diariamente más corticoides, que mejora la supervivencia. Rituximab ha demostrado una eficacia similar a la ciclofosfamida para inducir la remisión de la enfermedad grave. Sin embargo, los datos para los pacientes con niveles muy altos de creatinina son limitados. Los regímenes de inducción y de mantenimiento varían, y puede ser necesario utilizar tratamientos adyuvantes como plasmaféresis y metilprednisolona en pulsos IV

## Sx de Churg-Strauss

**Corticoesteroides.** La prednisona, que reduce la inflamación, es el medicamento más comúnmente recetado para el síndrome de Churg-Strauss. El médico podría recetarte una dosis alta de corticoesteroides o aumentarte la dosis actual de corticoesteroides para controlar los síntomas rápidamente

- **Inmunoglobulina.** La inmunoglobulina se administra en forma de infusión mensual y generalmente se administra a personas que no han respondido a otros tratamientos. Los efectos secundarios más comunes son síntomas similares a los de la gripe que generalmente duran solo un día más o menos. La inmunoglobulina es costosa y no funciona para todos.

## Purpura de Henoch-Schölein

No tiene. Se aconseja reposo en cama los primeros días. Los AINE se emplean para aliviar las molestias articulares. Los corticoides están indicados a dosis de 1-2

mg/kg en casos de intenso dolor abdominal o hemorragia intestinal y si aparece vasculitis en SNC, afectación testicular o hemorragia pulmonar

## COMPLICACIONES

### Granulomatosis de wegener

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.

### Poliangeitis microscópica

Es la afectación más grave de la enfermedad, produciendo una insuficiencia renal progresiva si no se establece **tratamiento** inmediato. Afectación del pulmón. Produce tos, expectoración con sangre (hemoptisis) y, en ocasiones, insuficiencia respiratoria.

### Sx de churg-strauss

**Medicamentos biológicos.** Medicamentos como el mepolizumab (Nucala), aprobado recientemente por la Administración de Alimentos y Medicamentos, así como el benralizumab (Fasenra) y el rituximab (Rituxan), alteran la respuesta del sistema inmunitario y parecen mejorar los síntomas y disminuir el número de eosinófilos.