

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 14:
REUMATOLOGÍA

Tema 14.6:
VASCULITIS

Dr. Sergio Palma Céspedes



Dr. Sergio Palma Céspedes



VASCULITIS

Las vasculitis forman un grupo heterogéneo y relativamente poco frecuente de enfermedades que se caracteriza por inflamación y necrosis de la pared de vasos sanguíneos, los que se pueden ocluir o romper, originando un déficit en la entrega de oxígeno y nutrientes a los tejidos. La importancia de este compromiso dependerá del tamaño del vaso, su localización, grado de compromiso y número de vasos afectados y originará diversos síndromes clínicos que varían en severidad desde un simple *rash* cutáneo autolimitado a compromiso multisistémico con inminente riesgo vital.

En la mayoría de los casos, las vasculitis se originan a través de mecanismos inmunopatogénicos y predominan en frecuencia las idiopáticas (primarias).

Las vasculitis representan un gran desafío al clínico: por una parte el diagnóstico puede ser difícil de sospechar, ya que suelen comenzar con manifestaciones inespecíficas que pueden durar semanas antes de que aparezcan otras más características, pero que pueden ser catastróficas; por otra parte, el diagnóstico certero es fundamental para iniciar el tratamiento adecuado lo más precozmente posible: en ausencia de tratamiento la mayoría de los pacientes puede morir o quedar con severo déficit funcional, en cambio con un manejo adecuado y precoz en la mayor parte de los casos se obtiene mejoría, muchos alcanzarán remisión e incluso algunos se pueden curar. Sin embargo, hay que tener presente que durante el tratamiento (generalmente con corticoides e inmunosupresores) los efectos secundarios de los fármacos y las infecciones pueden emerger como un problema serio: si bien antiguamente las muertes ocurrían por la vasculitis propiamente tal, (que muchas veces no era diagnosticada o lo era tardíamente) hoy en día están generalmente asociadas a complicaciones de la terapia.

Suelen clasificarse en **primarias** (sin causa conocida) y **secundarias a otra condición** (infección, mesenquimopatía, etc). Pero también según el **tamaño del vaso** usualmente afectado (Tabla 1).

Tabla 1

**CLASIFICACIÓN DE ALGUNAS VASCULITIS
 SEGÚN TAMAÑO DEL VASO AFECTADO**

VASCULITIS	AORTA Y SUS RAMAS	ARTERIAS GRANDES Y MEDIANAS	ARTERIAS MUSCULARES MEDIANAS	ARTERIAS PEQUEÑAS	ARTERIOLAS CAPILARES Y VÉNULAS
Arteritis de Takayasu	■				
Arteritis de células gigantes (temporal)	■	■			
Poliarteritis Nodosa		■	■		
Arteritis de Churg-Strauss		■	■		
Granulomatosis de Wegener				■	■
Vasculitis Asociadas a mesenquimopatías				■	■
Vasculitis leucocitoclásticas (vasc.de hipersensibilidad, vasc.de Schoenlein Henoch. Etc.)				■	■

PATOGENIA.

La expresión anatomopatológica y clínica de una vasculitis puede ser el resultado de la acción de una variedad de factores: predisposición genética, exposición a factores ambientales y diversos mecanismos reguladores de la respuesta inmune a ciertos antígenos. Existen al menos cuatro principales mecanismos que pueden estar involucrados en el desarrollo de una vasculitis:

Linfocitos T y formación de granulomas: El desarrollo de las vasculitis granulomatosas está asociado a mecanismos de hipersensibilidad retardada y daño vascular mediado por inmunidad celular. Las células endoteliales pueden expresar moléculas HLA clase II post activación por citoquinas, como interferón gama; estas células endoteliales pueden interactuar con linfocitos T CD4+. La producción de IL-1 por las células endoteliales puede activar los linfocitos T y tanto la IL-1 como el TNF alfa son potentes inductores de ELAM-1 (molécula 1 de adhesión endotelio-leucocito) y de VCAM-1 (molécula 1 de adhesión vascular), los que promueven la adhesión de los leucocitos desde la sangre a la pared vascular. Estos mecanismos se relacionan fundamentalmente a la arteritis de células gigantes y a la enfermedad de Takayasu, pero también pueden participar en la génesis de la granulomatosis de Wegener y del síndrome de Churg-Strauss.

Participación de autoanticuerpos: 1. anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA): Son anticuerpos dirigidos contra algunas proteínas citoplasmáticas de neutrófilos y monocitos, ya sea contra proteinasa -3 (anti PR3) (dan un patrón citoplasmático granular difuso a la inmunofluorescencia: son los ANCA-C) o contra la enzima mieloperoxidasa (anti MPO) y otras sustancias no claramente relacionadas con vasculitis y son los ANCA-P, que dan una imagen perinuclear a la inmunofluorescencia. Estos blancos están en los gránulos azurófilos y lisosomas de monocitos y neutrófilos en reposo y no son accesibles a los anticuerpos séricos, pero cuando los neutrófilos y monocitos son activados por TNF alfa o IL-1, translocan a la membrana celular, donde sí pueden interactuar con los ANCA., originándose degranulación de los neutrófilos y la producción de derivados oxigenados que inducen daño tisular; además, los neutrófilos activados por los ANCA se pueden adherir a las células endoteliales y matarlas. Este proceso produce también citoquinas proinflamatorias, como IL-1 e IL-8. Vasculitis asociadas a este mecanismo son la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la poliangeítis microscópica.

2.-anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA): aunque su real rol patogénico no está del todo claro (ya que podrían representar un epifenómeno) han sido detectados (por ELISA) en algunos casos de granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y enfermedad de Kawasaki.

Formación de complejos inmunes: de manera similar a lo que ocurre en la enfermedad del suero, en las vasculitis mediadas por complejos inmunes se forman complejos antígeno-anticuerpo en presencia de exceso de antígenos y son depositados en las paredes vasculares, las que previamente han aumentado su permeabilidad debido a la acción de aminas vasoactivas (bradiquinina, histamina, leucotrienos), las cuales han sido liberadas por mastocitos o plaquetas; al depositarse los complejos antígeno-anticuerpo se activa el sistema del complemento (especialmente C5a), lo cual tiene una acción fuertemente quimotáctica sobre los neutrófilos, los que infiltran la pared vascular, fagocitan los complejos y liberan sus enzimas intracitoplasmáticas, las que finalmente dañan la pared vascular. Si el proceso se hace subagudo o crónico el infiltrado se torna mononuclear. Como resultado, se estrecha el lumen vascular y se produce isquemia. ¿Por qué sólo algunos complejos inmunes causan vasculitis y sólo

algunos vasos se afectan?: hay amplia variabilidad en el tamaño y propiedades físicoquímicas de los complejos inmunes, en el grado de turbulencia del flujo sanguíneo y la presión hidrostática intravascular en diferentes sectores del árbol vascular, en la integridad previa del endotelio y en la capacidad del sistema retículo endotelial para retirar de la sangre los complejos inmunes. No siempre los complejos inmunes circulantes se depositan en la pared de los vasos y raramente han sido claramente identificados los antígenos causantes, pero típicos ejemplos de este mecanismo son la poliarteritis nodosa asociada a virus B de la hepatitis y la crioglobulinemia mixta asociada a virus C, donde partículas virales han sido claramente identificadas en los crioprecipitados.

Daño directo por un agente específico: Es poco frecuente como mecanismo causal, aunque hay casos de algunos agentes tóxicos o infecciones (púrpura vascular en el curso de algunas rickettsiosis).

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

1. Generales

Si bien las manifestaciones de las vasculitis pueden ser muy diversas, hay algunas claves generales que son útiles:

1. La mayoría suele comenzar con síntomas constitucionales e inespecíficos (malestar general, fiebre, sudoración, fatiga, pérdida de peso).
2. Frecuentemente tienen comienzo subagudo (semanas o meses) y las manifestaciones catastróficas (infarto intestinal, hemorragia pulmonar, amaurosis) que hacen evidente el diagnóstico suelen ser tardías.
3. Son frecuentes las manifestaciones que son expresión de un proceso inflamatorio (fiebre, artritis, rash, pericarditis, anemia normocítica normocrómica, velocidad de sedimentación elevada).
4. El dolor suele ser una expresión clínica frecuente y tiene diversos orígenes: artralgas o artritis, infartos (digitales, testicular, intestinal), mononeuritis múltiple.
5. Tienden a presentarse como enfermedad multisistémica, con compromiso principalmente neurológico, renal, pulmonar, del tracto gastrointestinal, cutáneo, articular (pero no significa que necesariamente estén todos estos sistemas implicados en una vasculitis en particular) y la expresión clínica del daño en cada órgano afectado puede ser bastante variada. (Tabla 2)

Tabla 2. Principales manifestaciones de las vasculitis en cada órgano o tejido

TEJIDO U ÓRGANO	MANIFESTACIÓN
Riñón hipertensión	Hematuria, proteinuria, insuf. renal,
Pulmón	Dolor torácico, tos, hemoptisis, disnea
Sistema nervioso periférico	Mononeuritis múltiple, polineuropatía
Sistema nervioso central vascular	Encefalopatía, convulsiones, accidente
Piel nódulos,	Púrpura palpable, livedo reticularis, úlceras , gangrena
Ojos	Ceguera, escleritis
Tubo digestivo	Hemorragia, dolor, perforación
Corazón	Infarto del miocardio, miocardiopatía, arritmia, pericarditis
Genitales	Infarto testicular, masa ovárica

2. Consideraciones clínicas particulares de algunas vasculitis

1. VASCULITIS PRIMARIAS (tabla 3)

Tabla 3 Clasificación de Vasculitis primarias

Clasificación de vasculitis. Según causa: primarias y secundarias

Vasculitis primarias

Vasculitis de vasos grandes 1

Arteritis de células gigantes (temporal)
 Arteritis de Takayasu

1. Aorta y sus grandes ramas
 (Ej. Arterias cuello y craneales)

Vasculitis de vasos de mediano tamaño 2

Poliarteritis nodosa
 Enfermedad de Kawasaki

2. Arterias viscerales
 (Ej. Renal, hepática, coronaria)

Vasculitis de vasos de pequeño tamaño 3

Granulomatosis de Wegener **
 Síndrome de Churg – Strauss **
 Poliangeitis microscópica **
 Púrpura de Schönlein – Henoch
 Vasculitis crioglobulinémica esencial
 Angiitis leucocitoclástica cutánea.

3. Arteriolas, capilares y
 Vénulas (Ej. Glomerulares)

** Asociada a ANCA.

1. 1.VASCULITIS DE VASOS GRANDES

ARTERITIS DE TAKAYASU: Aunque ha sido principalmente reportada en el extremo oriente, sudeste de Asia y México, su distribución es universal. Suele presentarse en jóvenes, particularmente mujeres y afecta primariamente a la aorta y sus ramas principales, produciendo inflamación que puede comprometer sólo una porción de la aorta torácica o abdominal o toda su extensión.. En etapas iniciales presentan síntomas inespecíficos (decaimiento, artralgias, a veces sinovitis discreta). Al progresar la enfermedad se hacen evidentes las manifestaciones dependientes de la isquemia de áreas específicas: frialdad de las extremidades, ausencia de pulsos, angor, hipertensión arterial (secundaria a estenosis de arteria renal), soplos en algunas grandes arterias (carótidas, subclavias). El laboratorio es inespecífico; y es fundamental para el diagnóstico certificar el estrechamiento de las arterias, para lo cual se recurre a angiografía (convencional, por substracción digital o angioresonancia).

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: Antiguamente llamada arteritis de la temporal y después arteritis craneal. Se presenta habitualmente en edades superiores a los 50 años, afectando de preferencia las ramas craneales de las arterias que se originan del arco aórtico. Aunque rara en Chile (es más frecuente en personas originarias de Europa del norte), es fundamental su diagnóstico precoz, con el fin de prevenir complicaciones graves como ceguera o accidentes vasculares encefálicos, ya que el tratamiento con dosis adecuadas de corticoides es extraordinariamente eficaz. Se suele acompañar de síntomas inespecíficos, a veces en el curso de una polimialgia reumática (dolor y rigidez acentuados en cinturas escapular y pelviana, que puede llevar incluso a la postración), pero destacan las manifestaciones propias del compromiso vascular: cefalea intensa y de reciente inicio, sensibilidad del cuero cabelludo (particularmente a la palpación de arterias temporales, que incluso pueden tener el pulso disminuido o ausente), claudicación de la mandíbula al masticar, amaurosis fugax, visión borrosa o ceguera (por isquemia retinal). El laboratorio, inespecífico, refleja el proceso inflamatorio, destacando VHS y proteína C reactiva elevadas. . El diagnóstico se certifica mediante la biopsia de la arteria temporal, procedimiento relativamente sencillo. Debe tenerse en cuenta que, debido al compromiso segmentario de la arteria, debe tomarse una muestra generosa. La histología muestra proliferación endotelial, fragmentación de la elástica e infiltración de la adventicia y media con células inflamatorias, destacando la presencia de células gigantes.

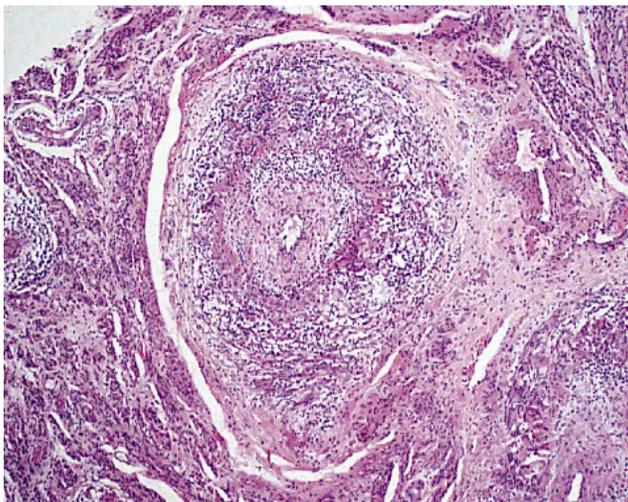


Figura. 1 Arteritis de células gigantes: arteria temporal con sus paredes muy engrosadas y destrucción de su arquitectura, especialmente la capa elástica, con infiltrado inflamatorio y presencia de algunas células gigantes y lumen casi ocluido.

1.2.VASCULITIS DE VASOS MEDIANOS

POLIARTERITIS NODOSA: Es una vasculitis sistémica necrotizante que típicamente compromete a arterias de tipo muscular medianas y pequeñas. Puede afectar cualquier órgano (con excepción de los pulmones), pero los más comúnmente comprometidos son: piel, nervios periféricos, articulaciones, intestino y riñones. Aunque puede observarse a cualquier edad, es más común en la edad media de la vida. Como en otras vasculitis, los síntomas constitucionales usualmente están presentes. El compromiso cutáneo puede manifestarse por púrpura palpable, úlceras necróticas de diverso tamaño , livedo reticularis y gangrena. Si bien las artralgiás son comunes, la sinovitis es menos frecuente. El compromiso neurológico se manifiesta básicamente por mononeuritis múltiple: dolor de inicio repentino o parestesias en el trayecto de un nervio periférico, seguido poco después de debilidad de los músculos correspondientes a ese nervio, cuadro que puede repetirse en otras zonas, de manera asimétrica y asincrónica. La lesión renal habitual es una glomerulonefritis necrotizante severa con hipertensión arterial e insuficiencia renal. La isquemia de vasos espláncnicos origina dolor abdominal y puede producir un abdomen agudo si hay necrosis intestinal, o hemorragia digestiva. Puede haber isquemia miocárdica si se comprometen las arterias coronarias. No es infrecuente que los pacientes se presenten con mialgias, artralgiás (raramente verdadera sinovitis), mononeuritis múltiple, isquemia testicular o vasculitis mesentérica.

El hemograma (anemia normocrónica normocítica, leucocitosis neutrofílica, trombocitosis y VHS elevada) no se diferencia mayormente del de otras vasculitis sistémicas. Un 15% de los enfermos son portadores del antígeno de la hepatitis B. La disminución del complemento sérico puede verse en no más de un 25%, sugiriendo enfermedad activa. Si bien las pruebas hepáticas pueden alterarse moderadamente, no siguen un paralelo con la severidad o actividad de la enfermedad. El examen de orina, si hay compromiso renal, muestra hematuria microscópica, cilindros eritrocitarios y proteinuria.

Es fundamental buscar agresivamente el diagnóstico para iniciar terapia lo más

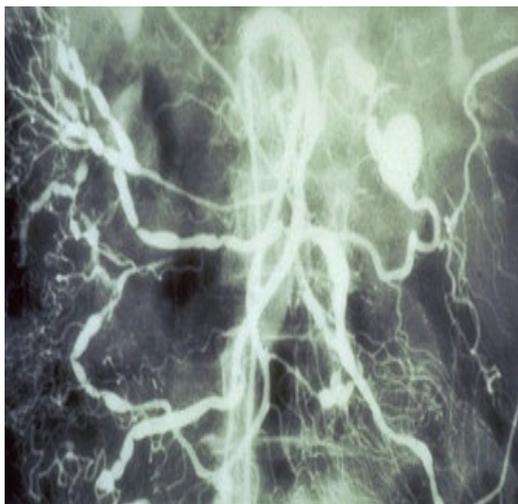


Figura 2. Arteriografía de paciente con poliarteritis nodosa

pronto posible, de manera de limitar el daño de los órganos comprometidos (sobrevivida a 5 años sin tratamiento: 15%; con terapia esteroideal: más de 60%). Una vez sospechada la enfermedad, debe realizarse biopsia del o los órganos clínicamente mayormente afectados (piel, músculos, nervio sural, testículos). En el riñón, la biopsia puede documentar la glomerulonefritis y, menos frecuentemente, vasculitis. En órganos no accesibles a biopsia, por ejemplo, arterias mesentéricas, la arteriografía mostrará múltiples aneurismas y áreas de estrechamiento (lo que puede verse también en otras vasculitis) (fig. 2).

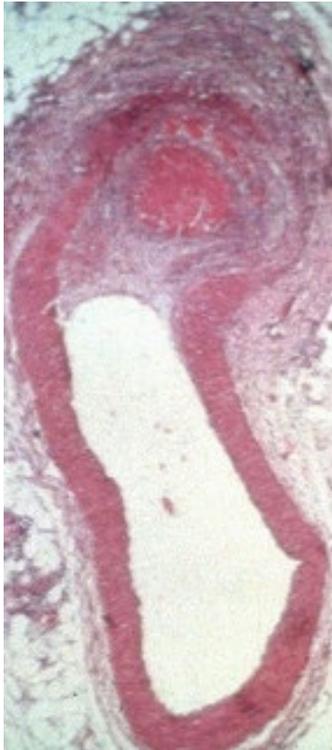


Figura 3. Poliarteritis nodosa. Arteria de mediano tamaño. Muestra, con poco aumento, lesión focal de la pared en el polo superior de la arteria, lo que originará un aneurisma.

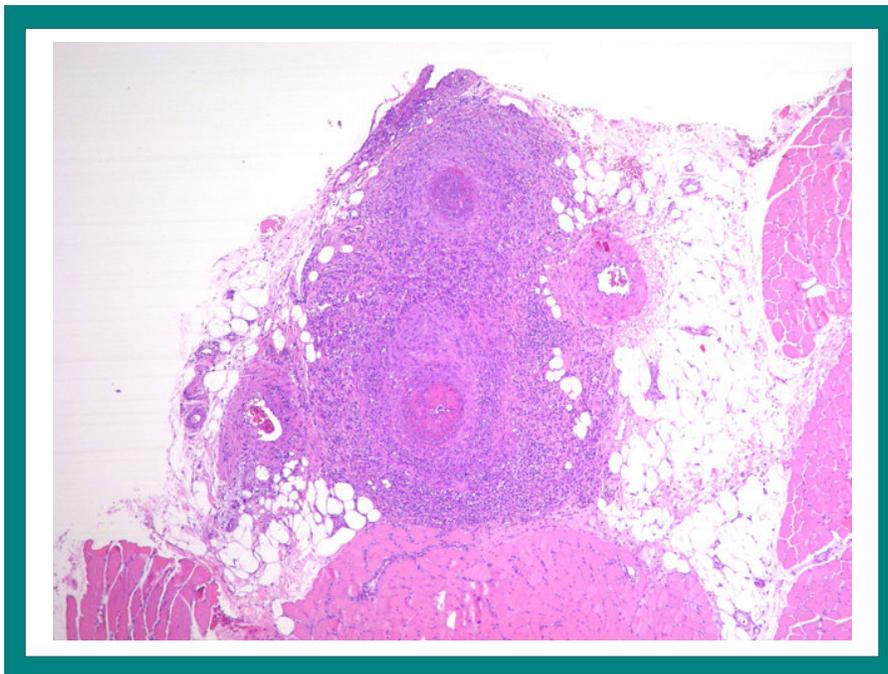


Figura 4. Poliarteritis nodosa. Compromiso de arterias del músculo peroneo anterior.

Se ven dos arterias con su lumen ocluido, en medio de intenso infiltrado inflamatorio y otras dos con su pared muy engrosada, pero aún conservan algo de lumen.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI: Se presenta preferentemente en niños, principalmente menores de 5 años. Puede comprometer arterias medianas, pero también grandes y pequeñas, particularmente las coronarias. Se inicia bruscamente con fiebre alta, agregándose inyección conjuntival, eritema de labios y mucosa bucal, eritema polimorfo del tronco, eritema de palmas y plantas y edema indurado de manos, seguido posteriormente de descamación. A veces: adenopatías cervicales. Puede haber pericarditis en etapa aguda, con galope y tonos apagados. Suelen desarrollarse aneurismas de las arterias coronarias, evidenciables mediante ecocardiografía bidimensional o coronariografía.

VASCULITIS AISLADA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: A diferencia de la arteritis de células gigantes, afecta a arterias medianas y pequeñas en un área difusa del sistema nervioso central, sin compromiso sintomático de arterias extracraneales. Tiene una evolución variable, pudiendo ser fatal en semanas o seguir un curso crónicamente progresivo. Síntomas iniciales son: confusión, cefalea y deterioro progresivo de la función intelectual, pudiendo ocurrir déficits neurológicos focales, convulsiones y compromiso de nervios craneales. El laboratorio es inespecífico, con hemograma y VHS normales, complemento normal, líquido cefalorraquídeo con discreta leucocitosis y proteinorraquia; la resonancia magnética puede mostrar múltiples lesiones. Se requiere de angiografía y eventualmente biopsia de leptomeninges para precisar el diagnóstico.

1.3. VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS

GRANULOMATOSIS DE WEGENER: Es una vasculitis principalmente de medianas y pequeñas arterias, aunque también de arteriolas y vénulas. Afecta predominantemente a hombres en edad media de la vida. Sin tratamiento tiene una mortalidad de 90% a 2 años, pero con terapia adecuada la supervivencia es de 80% a 8 años. Característicamente produce inflamación granulomatosa de tractos respiratorios superior e inferior y glomerulonefritis necrotizante y paucimune. Además de los síntomas constitucionales, el compromiso de vías aéreas superiores se manifiesta por dolor sinusal y rinorrea purulenta o hemática, con ulceraciones de la mucosa nasal o bucal y a veces cambios destructivos con deformidad de la nariz en silla de montar. El compromiso pulmonar puede ser asintomático o puede producir dolor torácico, disnea, expectoración hemoptoica e incluso hemoptisis. El compromiso renal produce insuficiencia rápidamente progresiva y el paciente terminará en diálisis si se retarda el tratamiento por no haberse diagnosticado en forma precoz. Puede también haber neuropatía periférica y compromiso ocular (uveítis, escleritis, proptosis). Entre los exámenes complementarios destacan: la radiografía de tórax, y mejor todavía el TAC, que muestran los infiltrados redondeados sugerentes de granulomas, el examen de orina: proteinuria, hematuria microscópica, aparición de cilindros hemáticos; aproximadamente 80% de los pacientes con enfermedad activa tienen anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), particularmente de patrón citoplasmático (es menos frecuente su aparición si hay enfermedad limitada o inactiva). El estudio histológico de los órganos afectados suele confirmar el diagnóstico.

POLIANGEITIS MICROSCOPICA: Afecta principalmente a capilares, vénulas o arteriolas (aunque a veces también puede haber compromiso de arterias de pequeño y mediano tamaño). Algunos pacientes tienen lesiones vasculíticas equivalentes a la granulomatosis de Wegener pero, por lo menos al inicio, no tienen compromiso respiratorio; sin embargo, posteriormente éste suele ser relevante y se debe a

capilaritis, con hemorragia pulmonar, manifestándose por hemoptisis, caída del hematocrito e insuficiencia respiratoria. A nivel renal lo característico es una glomerulonefritis que se expresa por una insuficiencia renal rápidamente progresiva, con examen de orina con hematuria microscópica, proteinuria y cilindros eritrocitarios. Como otras vasculitis necrotizantes, suele tener síntomas constitucionales que preceden al compromiso orgánico mayor, y también puede tener compromiso nervioso periférico. Característicamente tiene positividad para ANCA (75 %), principalmente de patrón perinuclear (ANCA p) en inmunofluorescencia; si se detectan por ELISA corresponden a anticuerpos anti mieloperoxidasa (MPO).

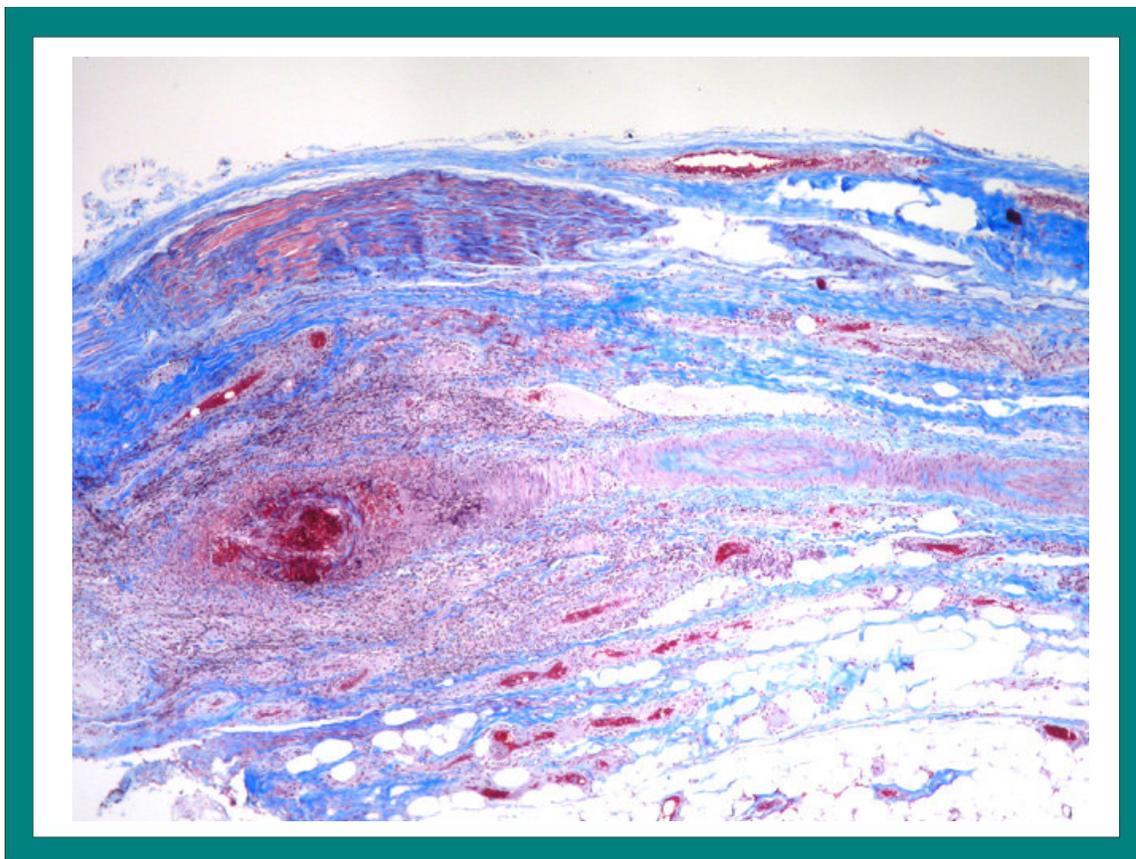


Figura 5. Mononeuritis múltiple. Nervio peroneo lateral corto (azul) con su arquitectura alterada debido a isquemia por el compromiso de vasa nervorum (oclusión del lumen, en medio de intenso infiltrado inflamatorio).

ARTERITIS DE CHURG – STRAUSS: Compromete arterias de mediano y pequeño tamaño, con inflamación granulomatosa e infiltración de eosinófilos, en especial de piel y pulmón, aunque puede ser generalizada. Suele existir historia de atopia o asma, posteriormente se agregan manifestaciones sistémicas y finalmente las derivadas del compromiso vasculítico: las lesiones cutáneas (lesiones nodulares, púrpura palpable) se ven en dos tercios de los pacientes y suele asociarse a daño neurológico periférico (mononeuritis múltiple). El compromiso pulmonar se expresa por disnea. Puede haber también compromiso abdominal y cardíaco (en alrededor del 12% de los pacientes y se

expresa como insuficiencia cardíaca o como síndrome coronario por vasculitis de las arterias coronarias, representando una causa no infrecuente de muerte).

El diagnóstico debe sospecharse ante la aparición de síntomas sistémicos en un paciente con asma (sobre todo si ésta es de inicio relativamente tardío). Es de ayuda diagnóstica la detección de infiltrados pulmonares no cavitados, lesiones cutáneas, neuropatía periférica, eosinofilia significativa. Debe confirmarse con biopsia de los tejidos afectados (principalmente piel y pulmón).

OTRAS VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO: Originan una vasculitis cutánea que se expresa como púrpura palpable y cuya biopsia muestra **vasculitis leucocitoclástica:** infiltración por neutrófilos, incluso con restos de ellos en arteriolas o vénulas. Generalmente cursan con disminución del complemento sérico.

- **Púrpura de Schönlein Henoch:** es la forma más común de vasculitis en niños, aunque puede verse también en adultos jóvenes y se caracteriza por depósito de complejos inmunes que contienen IgA en los vasos afectados. Además del púrpura palpable se suele presentar artritis no deformante, dolor abdominal (en ocasiones hemorragia digestiva) y en la mitad de los casos glomerulitis que se expresa por hematuria microscópica, proteinuria y a veces síndrome nefrótico e insuficiencia renal (en alrededor del 5% de los enfermos).
- **Crioglobulinemia mixta esencial:** caracterizada por el depósito de crioglobulinas (inmunoglobulinas que precipitan con el frío y se disuelven al recalentarse) y complemento en los vasos comprometidos. Con frecuencia se asocia a la infección por virus de la hepatitis C. El curso puede o no ser severo, dependiendo de los órganos específicos afectados y de la enfermedad subyacente (neoplasia, infección, mesenquimopatía) si la hay. Si bien las manifestaciones cutáneas (púrpura palpable, urticaria, úlceras) son la expresión clínica más frecuente, la más severa suele ser una glomerulonefritis progresiva. El diagnóstico se confirma con la detección de las crioglobulinas, siendo un hallazgo no infrecuente el factor reumatoide (+) y el descenso de C4. Una vez establecido el diagnóstico, siempre debe buscarse infección por virus C de la hepatitis.
- **Vasculitis leucocitoclástica cutánea.** El compromiso cutáneo es la expresión más habitual, aunque también puede haber artralgias y manifestaciones generales. No hay compromiso sistémico.



Figura 4. Vasculitis leucocitoclástica:
Clínicamente se expresa como púrpura palpable

2. VASCULITIS SECUNDARIAS: (tabla 4)

- **A mesenquimopatías:** Principalmente comprometen pequeñas arterias de tipo muscular, arteriolas y vénulas y pueden aparecer en el curso de lupus eritematoso diseminado (Fig. 4), artritis reumatoide (Fig 5), policondritis recidivante, enfermedad de Behçet y otros. El compromiso de órganos específicos puede ocurrir según la enfermedad de base. Suelen ser mediadas por depósito de complejos inmunes circulantes y deberán sospecharse cuando en el curso de una mesenquimopatía se produce agravamiento con manifestaciones sistémicas relevantes y aparición de lesiones cutáneas, neuropatía o dolor abdominal, además de descenso en los niveles de complemento.

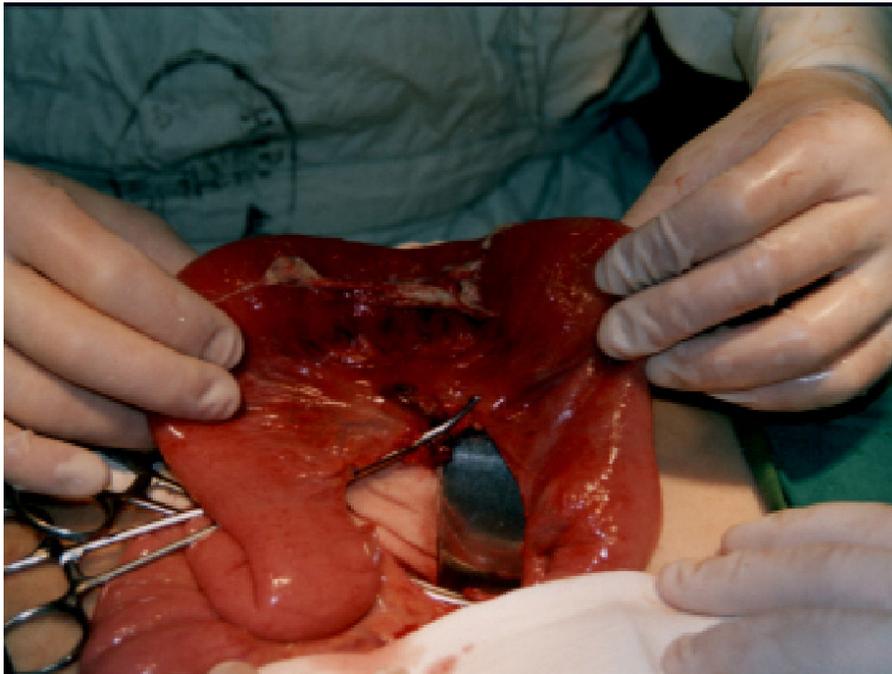


Figura 5. Vasculitis mesentérica, que se presentó como abdomen agudo, en paciente con lupus eritemaso sistémico.



Figura 6. Necrosis digital

La paciente tenía artritis reumatoide y presentó esta vasculitis secundaria, pero la gangrena digital puede verse también en otras vasculitis

- **A infecciones virales:** La asociación de vasculitis e infección viral es más frecuente con virus de la hepatitis B y C, pero también puede verse con VIH, citomegarovirus, Epstein Barr y parvovirus B19. Su presentación clínica puede ser similar a una poliarteritis nodosa o poliangeítis microscópica. Aunque este proceso es probablemente mediado por complejos inmunes circulantes, debe ser distinguido de las vasculitis no asociadas a virus, ya que la terapia deberá idealmente basarse en el uso de fármacos antivirales en vez de corticoides o inmunosupresores.

Tabla 4

Vasculitis secundarias

Enfermedades inflamatorias de origen desconocido

Enfermedades auto inmunes sistémicas: LES, AR, PM/DM, ESP, S Sjögren, E Behçet

Enfermedades inflamatorias localizadas: Colitis ulcerosa etc.

Inflamación granulomatosa crónica: E de Cröhn, Sarcoidosis etc.

Enfermedades infecciosas

Virus: HIV, CMV, virus hepatitis B y C etc.

Bacterias: Espiroquetas, mico bacterias, estreptococos, treponema, whippeli etc.

Parásitos: Ascaris etc.

Hongos: Aspergillus etc.

Neoplasias

Linfoma no Hodking

Enfermedades mieloproliferativas

Tumores sólidos

Abuso de drogas

Opioides: Cocaína, morfina

Inducida por drogas

Anti hipertensivos: Hidralazina

Anti tiroideos: Propiltiuracilo, methimazol, carbamazole

Anti bióticos: Azitromicina, minociclina

Anti fibróticos: Penicilamina

Antagonistas del receptor de leucotrienos: Zafirlucast, montelukast, pranlukast

DIAGNÓSTICO

Hay que pensar en vasculitis al enfrentarse a una enfermedad sistémica cuya naturaleza no podemos explicar. Pero, además, existe una serie de condiciones clínicas que también hacen sospecharlas: eventos isquémicos inexplicados, mononeuritis múltiple, glomerulonefritis asociada a enfermedad sistémica o a hemorragia pulmonar, sinusitis crónica que no mejora con los tratamientos convencionales, púrpura palpable. Como estas condiciones clínicas no son exclusivas de las vasculitis, lo primero es excluir aquellos trastornos que simulan vasculitis, particularmente infección (Tabla 5). En segundo lugar, debe identificarse el tipo de vasculitis, ya que hay una gran variabilidad en términos de pronóstico, lo que necesariamente afectará la agresividad del tratamiento.

Los exámenes complementarios pueden ayudar a determinar el tipo de vasculitis e identificar el órgano afectado y su severidad. Muchas veces se encontrarán alteraciones inespecíficas (anemia, VHS elevada, leucocitosis); en otras, el hallazgo de anticuerpos antinucleares puede sugerir una mesenquimopatía subyacente, una hipocomplementemia se relacionará con vasculitis por hipersensibilidad, crioglobulinemia o vasculitis asociada a mesenquimopatías. La electromiografía deberá solicitarse siempre que haya alteraciones neurológicas periféricas y servirá para certificar el hallazgo de una mononeuritis múltiple y ayudará a obtener un buen sitio para biopsia. Los ANCA, que se pueden detectar tanto por inmunofluorescencia indirecta como por ELISA (este método resulta más específico)

no hacen el diagnóstico de vasculitis por sí solos, ya que deben estar en el contexto clínico y en ese caso un ANCA-C será muy sugerente de una granulomatosis de Wegener; los ANCA-P se han reportado en porcentajes variables de pacientes con poliangeitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, glomerulonefritis crescética, y a veces en síndrome de Goodpasture e incluso en algunos casos de granulomatosis de Wegener. Si bien la confirmación de la vasculitis se hace mediante la biopsia, debe tenerse presente que no tiene mayor rendimiento obtener biosias a ciegas, sino que el sitio más adecuado debe elegirse según la clínica de cada enfermo en particular; por otra parte, hay áreas inaccesibles para la biopsia (grandes arterias, arterias mesentéricas) y en esos casos la demostración del compromiso recaerá en la angiografía (convencional o angioresonancia).

TABLA 5. ALGUNOS SIMULADORES DE VASCULITIS.

Embolías por colesterol

Embolías por mixoma cardíaco

Endocarditis bacteriana

Vasculopatía del síndrome antifosfolípidos

Púrpura trombocitopénico trombótico

Displasia fibromuscular arterial

Ergotismo crónico

Toxicidad por cocaína y anfetaminas

Arteriopatía por radiación

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de vasculitis (que debe ser hecho lo más precoz posible) y habiendo descartado infección y simuladores de vasculitis, el tratamiento deberá ser modulado de acuerdo a la severidad de esa vasculitis en particular, teniendo presente la historia natural de la enfermedad, para sopesar adecuadamente los riesgos versus beneficios del tratamiento, que no está exento de efectos secundarios.

Si no hay evidencia o riesgo de compromiso visceral, la conducta deberá ser expectante (como en vasculitis leucocitoclásticas aisladas o algunas formas de vasculitis de Schoenlein- Henoch). Pero si hay evidencia o riesgo de compromiso orgánico mayor (renal, sistema nervioso central o periférico, etc.) el tratamiento deberá empezar a la brevedad con corticoides (en general: prednisona 1 mg/Kg, aunque en casos más críticos se inicia con pulsos IV de metilprednisolona). Muchas veces se deberá asociar inmunosupresores, en general ciclofosfamida (particularmente en vasculitis ANCA asociadas y en algunas formas de poliarteritis nodosa). En la enfermedad de Kawasaki se utiliza inmunoglobulina humana y salicílicos. En aquellas vasculitis en que se debió utilizar ciclofosfamida (particularmente granulomatosis de Wegener) una vez alcanzada la remisión se debe continuar con otros inmunosupresores menos tóxicos (azatioprina, metotrexato o micofenolato mofetil), con el objeto de mantener la enfermedad inactiva y “ahorrar” corticoides.

Debe tenerse en cuenta los eventuales efectos adversos de la terapia (habitualmente relacionados con las dosis y la duración de su empleo) para tomar los resguardos necesarios con anticipación y así prevenir complicaciones:

Glucocorticoides: pérdida de masa ósea, descompensación de diabetes, alteraciones electrolíticas y metabólicas, psicosis, hipertensión, infecciones oportunistas, aparición de cataratas, etc.

Ciclofosfamida: frenación medular, cistitis hemorrágica, supresión gonadal, teratogenicidad, oncogénesis en general y cáncer de vejiga en particular, infecciones oportunistas.

Metotrexato: neumonitis, estomatitis, hepatotoxicidad, teratogenicidad, supresión medular.

Debe recordarse que todo paciente con vasculitis, que no sea alérgico a las sulfas y que reciba corticoides en régimen diario asociados a drogas citotóxicas, debería recibir profilaxis con Cotrimoxazol contra el pneumocistis jiroveci.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gross W.: Immunopathogenesis of vasculitis. En : Hochberg M; Silman A; Smolen J; Weinblatt M; Weisman M (eds.): Rheumatology, 3rd ed.: Elsevier Limited 2003.
2. Jennette JC; Falk RJ; Androssy K; et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-192
3. Palma S. Vasculitis, en : Sociedad Chilena de Reumatología (Ed): REUMA, Reumatología para Médicos de Atención Primaria. Tangram Ediciones. Santiago, 2002
4. Roth K. Polyarteritis nodosa. En: Klippel J (Ed): Primer on the Rheumatic Diseases; 13th ed.: New York: Springer, 2008
5. Mazlumzadeh M; Hunder GG; Easley KA, et al. Treatment of giant cell arteritis : induction therapy with high dose glucocorticoids. Arthritis Rheum 2006; 54:3310-3318
6. Fauci A.: The vasculitis syndromes. En : Braunwald E; Fauci A; Kasper D; Hauser S; Longo, D; Jameson J L (eds): Principles of Internal Medicine, 17th ed.: McGraw- Hill, 2008
7. Stone J.: The classification and epidemiology of systemic vasculitis. En: Harris E; Budd R; Genovese M; Firestein G; Sargent J, Sledge C (eds): Textbook of Rheumatology, 7th ed.: Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005
8. Hellmann D. Introduction to Vasculitis: Classification and Clinical Clues. En: Imboden J; Hellmann D; Stone J (eds): Current Diagnosis and Treatment: Rheumatology. 2nd ed.: New York: Mc Graw Hill, 2007.
9. Mukhtyar L et al (European Vasculitis Study Group). EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009;68:310-317.
10. Mukhtyar L et al (European Vasculitis Study Group). EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009;68: 318-323

Casos clínicos

1. Mujer de 73 años que consulta por cefalea intensa de predominio frontotemporal bilateral y episodios de amaurosis fugax, de 3 días de evolución. Trae un hemograma del día previo que es normal, pero tiene VHS de 78 mm 1ª hora. Al examen físico sólo destaca sensibilidad a la palpación de ambas regiones temporales y disminución de la amplitud del pulso en las arterias temporales.
Ud. indicaría.
 - a. Tramadol 50 mg cada 12 horas , biopsia de arterias temporales y control con su informe.
 - b. Prednisona 10 mg diarios.
 - c. Prednisona 50 mg diarios y solicitaría biopsia de arterias temporales.
 - d. Esperaría resultado de la biopsia antes de iniciar terapia.
 - e. Pediría TAC cerebral antes de iniciar terapia.

Alternativa correcta: **c.**

En esta enferma existe una fuerte sospecha clínica de que tenga una arteritis de células gigantes, lo cual es una emergencia médica , más aún considerando que ya tiene síntomas visuales y corre riesgo de sufrir amaurosis. Es cierto que el diagnóstico se confirma con la biopsia de la arteria, pero no se puede dilatar el inicio del tratamiento esperando su informe, por lo que lo correcto es pedir la biopsia e iniciar el tratamiento con dosis adecuadas de corticoides al mismo tiempo (el cuadro histopatológico no se alterará substancialmente si pasan unos pocos días desde el inicio de los corticoides y la toma de la muestra). No tiene ningún sentido pedir un TAC cerebral y el uso de analgésicos solos no hará más que retardar el inicio del tratamiento adecuado, con lo que se corre inminente riesgo de sufrir complicaciones irreversibles.

2. Hombre de 52 años, con historia de sinusitis de 2 años de evolución, sometido a múltiples terapias y atendido por, al menos, tres otorrinolaringólogos sucesivamente; desde dos meses nota decaimiento progresivo y consulta por expectoración hemoptoica abundante de dos días de evolución. Llega con hemograma con anemia normocítica normocrómica y VHS de 88 mm 1ª hora, un examen de orina con 38 eritrocitos por campo , leucocitos 27 por campo y proteinuria de 0,8 g /24 horas, y una creatininemia de 3,4 mg/dl (tiene otra de hace tres meses de 1,2 mg/dl)
 - a. Ud. diagnosticaría como primera posibilidad un lupus eritematoso sistémico con compromiso renal.
 - b. Enviaría al paciente a su domicilio con un nuevo curso de antibióticos y con interconsultas a policlínicos de Nefrología , Otorrinolaringología y Neumología
 - c. Ud. diagnosticaría un síndrome riñón – pulmón, hospitalizaría al paciente y piensa que es probable que se obtenga positividad para ANCA – P.
 - d. Ud. diagnosticaría un síndrome riñón-pulmón, hospitalizaría al paciente y piensa que lo más probable es que se obtenga positividad para ANCA - C

- e. Lo más probable es que el manejo terapéutico deberá ser conservador al inicio.

Alternativas correctas: **D**

Este paciente tiene un síndrome riñón –pulmón, con una insuficiencia renal rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar, pudiendo plantearse como alternativas diagnósticas un síndrome de Goodpasture o una vasculitis ANCA asociada: granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica o síndrome de Churg-Strauss (mucho menos probable esta última por ausencia de historia de asma y de eosinofilia); la historia de compromiso sinusal crónico sin respuesta al manejo habitual de las sinusitis sugiere fuertemente una granulomatosis de Wegener; en consecuencia, es bastante probable que tenga positividad a ANCA – C (anti PR3). Deberá estudiarse con TAC de tórax y de cavidades paranasales para precisar el compromiso pulmonar y sinusal y se debe tratar de obtener muestra para biopsia (de mucosa sinusal, de pulmón o riñón) e iniciar paralelamente tratamiento con dosis altas de corticoides (pulsos de metilprednisolona seguidos de prednisona 1 mg/kg) y agregar ciclofosfamida una vez confirmado el diagnóstico. La urgencia de iniciar el tratamiento con dosis altas de corticoides se debe a que la hemorragia pulmonar (debida a capilaritis) es potencialmente letal y la sobrevida de la función renal dependerá de la premura en el inicio de la terapia. Por lo mismo, es útil en algunos casos el tratamiento con plamaféresis.

3. Un hombre de 45 años con historia de varias semanas de decaimiento, artralgias sin artritis, mialgias, baja de peso y fiebre, consulta por presentar desde 5 días dolor en pie izquierdo con disminución de fuerzas para la flexoextensión, a lo que se agregó hace 2 días parestesias en orjejo mayor derecho y 1º, 2º y 3er dedos de la mano izquierda. Niega historia de fotosensibilidad, úlceras orales y fenómeno de Raynaud; trae : anticuerpos antinucleares negativos y un hemograma reciente con 11000 leucocitos, fórmula leucocitaria normal, anemia normocítica normocrómica, resto normal y VHS 92 mm1º hora
- Ud. solicitaría:
- TAC de columna lumbar y cervical
 - Electromiografía y estudio de velocidad de conducción de extremidades superiores e inferiores previa a cirugía de eventuales hernias del núcleo pulposo cervical y lumbar
 - Electromiografía y velocidad de conducción de extremidades, biopsia de nervio periférico y búsqueda de virus de hepatitis B.
 - Investigación de virus de la hepatitis B
 - Investigación de virus de la hepatitis C, HBV y parvovirus B 19.

Alternativas correctas: **C**

Este paciente tiene una clásica historia de mononeuritis múltiple, asociada a fiebre y compromiso general y hemograma que sugiere un síndrome inflamatorio crónico. En este contexto debe como primera posibilidad buscarse una vasculitis, probablemente una poliarteritis nodosa. La mononeuritis múltiple constituye una excelente oportunidad para obtener biopsia de un nervio afectado y confirmar el diagnóstico, razón por la cual debe pedirse en primer lugar una electromiografía para precisar anatómicamente el nervio afectado, con miras a la biopsia. Como es bastante probable una poliarteritis nodosa, debe buscarse el virus de la hepatitis B. Mucho menos probable sería encontrar evidencia de infección por virus C, ya que no tiene clínica sugerente de crioglobulinemia mixta esencial.