

VASCULITIS

Dra. Marcela Cisternas

Las vasculitis son un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar inflamación de los vasos sanguíneos, determinando deterioro u obstrucción al flujo de sangre y daño a la integridad de la pared vascular. Pueden afectar cualquier tipo de vaso del organismo y el compromiso puede ser de uno o varios órganos y/o sistemas.

La clínica de estas enfermedades está dada por la expresión de la isquemia a los tejidos irrigados por los vasos comprometidos, además de frecuentemente presentar fiebre, baja de peso y compromiso estado general que acompañan a la inflamación sistémica.

El diagnóstico de las vasculitis se basa en la combinación de hallazgos clínicos, serológicos, histológicos y angiográficos.

Se clasifican según un consenso desarrollado en 1992 (Conferencia de Chapel Hill), que se basa en:

- Manifestaciones clínicas e histopatológicas
- Tamaño de los vasos comprometidos
- Presencia de marcadores serológicos, por ej. ANCA
- Tejido comprometido, demostrado por inmunohistoquímica

Patogenia de las vasculitis

La inflamación de los vasos puede ocurrir por tres mecanismos:

- 1) Noxa directa sobre el vaso por algún agente: este es el mecanismo menos reconocido como responsable del desarrollo de vasculitis. Se han descrito en relación con agentes infecciosos (virales o bacterianos), embolías de colesterol e inyección de ciertos materiales tóxicos (ej. Abuso de drogas).
- 2) Procesos inflamatorios dirigidos sobre algún componente de la pared vascular: se reconocen anticuerpos antimembrana basal, que pueden causar capilaritis en pulmón y riñón y Anticuerpos anti célula endotelial.
- 3) Compromiso secundario a un proceso inflamatorio no relacionado directamente a los vasos : Este es el mecanismo con mayor evidencia en el desarrollo de vasculitis, en donde la formación de complejos inmunes juega un papel fundamental. Cualquier antígeno que permanezca por un tiempo suficiente en el intravascular es capaz de gatillar la producción de anticuerpos, que unidos al antígeno forman complejos inmunes en la circulación

Los mecanismos inmunes involucrados en el desarrollo de las vasculitis se han clasificado en cuatro tipos:

- 1) **Asociado a enfermedades atópicas**: En estas las reacciones de hipersensibilidad tipo I son centrales. Hay producción de IgE en respuesta a algún agente ambiental, que se unen a las células plasmáticas a través de su receptor Fc. En las exposiciones posteriores al agente ambiental, la IgE unida induce la degranulación de los mastocitos liberando mediadores que producen reacciones alérgicas.

Ejemplos de vasculitis donde los fenómenos atópicos pudieran jugar un papel son el síndrome de Churg Strauss y la Vasculitis urticarial

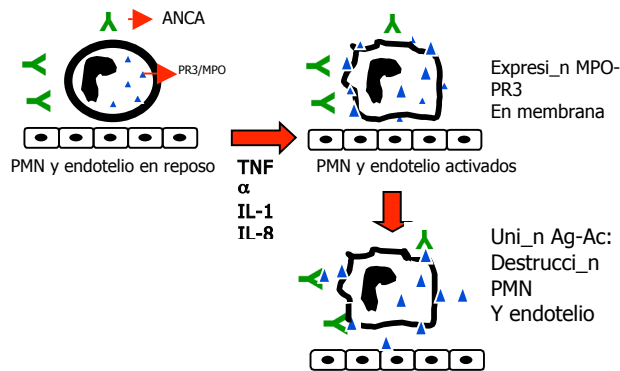
2) **Asociada a autoanticuerpos:** Las reacciones de hipersensibilidad tipo II involucran la producción de (auto) anticuerpos tipo IgM o IgG.

En este grupo los anticuerpos más importantes reconocidos son los anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) y los anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA). Los ANCA son detectados por técnicas de inmunofluorescencia, que reconoce dos patrones: fluorescencia granular citoplasmática (cANCA) o fluorescencia perinuclear (pANCA). También se pueden detectar los antígenos blanco de los ANCA a través de técnica de ELISA, pudiendo reconocer a la proteinasa-3 (PR3) en el caso de los cANCA y a la Mieloperoxidasa (MPO) en el caso del pANCA.

Tanto el PR3 como el MPO son proteínas que se almacenan en los gránulos azurofílicos de los polimorfonucleares, y tienen funciones importantes como actividad proteolítica, activación de citocinas, control de crecimiento y diferenciación celular y formación de especies reactivas de oxígeno. Estas proteínas pueden expresarse en la membrana celular, siendo blanco de unión de los ANCA lo que determina la activación celular y subsecuente daño endotelial.

Las vasculitis clásicas ANCA (+) son la Vasculitis de Wegener (GW), la Poliangeítis microscópica (MPA) y la vasculitis de Churg Strauss.

También se han descrito ANCA, principalmente pANCA en algunas infecciones, reacciones a drogas y tumores.



Los AECA se pueden detectar por técnica de ELISA. Constituyen un grupo de autoanticuerpos, cuyo antígeno no está bien definido. Se pueden encontrar en una serie de vasculitis primarias (Kawasaki, Wegener, MPA) o secundarias, y no es claro si juegan un papel patogénico en estas o se trataría de un epifenómeno.

3) **Asociada a complejos inmunes:** estas se caracterizan por presentar complejos inmunes circulantes y depósito de estos en las paredes de los vasos sanguíneos. Representan una reacción de hipersensibilidad tipo III.

Los complejos inmunes son el resultado de la unión no covalente del antígeno y su anticuerpo. Sólo en dos entidades se ha identificado el antígeno circulante en los complejos inmunes: antígeno de hepatitis B en la Poliarteritis Nodosa (PAN) y antígeno de la Hepatitis C en algunos pacientes con Crioglobulinemia mixta esencial.

Otro ejemplo de estas vasculitis es el Púrpura de Schonleisch Henoch, en la cual se identifican complejos inmunes que contienen IgA.

4) **Asociada a Hipersensibilidad mediada por linfocitos T:** representan una reacción de hipersensibilidad tipo IV.

En la pared arterial se encuentra un gran número y proporción de linfocitos T CD4 infiltrantes. También se encuentran macrófagos y células gigantes, con ausencia casi total de neutrófilos y células plasmáticas. Ejemplos de estas vasculitis son la Arteritis de la Temporal y la Arteritis de Takayasu, ambas vasculitis de grandes vasos.

Clasificación de las vasculitis

Las vasculitis se clasifican según el tamaño del vaso comprometido (tabla 1), como también si son vasculitis primarias o secundarias (tabla 2).

Tabla 1	
I. <u>Vaso pequeño</u>	
Ia. Asociadas a ANCA	Granulomatosis de Wegener Micropoliangiitis Síndrome de Churg Strauss Secundarias (infecciones y medicamentos)
Ib. Asociadas a Complejos inmunes	Púrpura Schonleich Henoch Crioglobulinemia Urticarial hipocomplementémica Síndrome de Good Pasture Enfermedad de Behcet Enfermedad del suero Secundaria a otras ETC (LES, AR, Sjogren) Secundaria a drogas e infecciones
Ic. Paraneoplásicas	Neoplasias: Linfoproliferativas, mieloproliferativas y carcinoma
Id. Asociada a enfermedad Inflamatoria Intestinal	
II. <u>Vasos Medianos</u>	Poliarteritis Nodosa Enfermedad de kawasaki
III. <u>Vasos Grandes</u>	Arteritis de la temporal Enfermedad de Takayasu

Tabla 2	
Vasculitis primarias	Vasculitis secundarias
Arteritis temporal	Lupus eritematoso sistémico
Takayasu	Artritis reumatoidea
Poliarteritis nodosa	Infecciones
Micropoliangiitis	Neoplasias
Wegener	Medicamentos
Churg Strauss	
Leucocitoclásticas	
Las primarias son aquellas en que la vasculitis es la única	

expresión de enfermedad, las secundarias son aquellas que se asocian a otra entidad nosológica

Clínica de las Vasculitis

El espectro de manifestaciones clínicas es muy variado y va desde sólo compromiso estado general, manifestado con baja de peso, anorexia, astenia y fiebre hasta un compromiso de múltiples órganos y sistemas que puede determinar una falla multiorgánica y la muerte del paciente

Cuadro clínico general:

- 1) **Piel:** Las manifestaciones son variadas: exantema, púrpura, nódulos subcutáneos, petequias, vesículas, úlceras, necrosis, lívedo reticularis y lesiones tipo pioderma gangrenoso, eritema multiforme o síndrome sweet. Estas lesiones traducen compromiso inflamatorio de arteriolas y capilares subcutáneos y de la dermis, y que puede ser necrotizante o granulomatoso al examen histológico. La distribución no es constante, pudiendo existir compromiso de extremidades, tronco o ambos.
- 2) **Neurológico:** lo más frecuente es la neuropatía periférica, que se puede manifestar como mononeuritis múltiple o menos frecuente como polineuropatía. Está determinada por compromiso inflamatorio de los vasos del epineuro, y produce alteraciones de las fibras sensoriales (parestesias, disestesias, hormigueo, sensación de “corriente”) y/o de las fibras motoras (paresia). El compromiso de los vasos meníngeos es menos frecuente, aunque la cefalea puede ser la manifestación más frecuente e intensa de la arteritis de la Temporal.
- 3) **Músculo:** compromiso inflamatorio de los vasos musculares, lo que determina una miopatía con dolor en masas musculares y déficit de fuerzas. Se caracteriza por producir elevación de las CPK y LDH.
- 4) **Articulaciones:** se observan artralgias, en general de grandes articulaciones y artritis en un 10-20% de los pacientes
- 5) **Vísceras:** puede haber compromiso de cualquier órgano. Los más frecuentes son el compromiso de vía aérea-pulmón y riñón. En la vía aérea el compromiso vascular puede determinar una sinusitis, otitis, mastoiditis, perforación del tabique nasal y alteración de cuerdas vocales. Las manifestaciones pulmonares pueden ser hallazgos radiológicos como formación de nódulos, cavitaciones o infiltrados hasta hemoptisis y hemorragia pulmonar con el subsecuente compromiso ventilatorio del paciente. El compromiso renal puede manifestarse como cualquiera de los síndromes nefrológicos clásicos: síndrome urinario, nefrítico o nefrótico, que pueden llevar a la insuficiencia renal terminal. También puede manifestarse como HTA de reciente comienzo o difícil manejo

Otros compromisos que se pueden observar son el intestinal, con hemorragia digestiva, perforación u obstrucción intestinal; cardíaco, con isquemia miocárdica; ocular, con episcleritis, uveítis y amaurosis; hepático, con elevación de transaminasas.

Las distintas vasculitis pueden manifestar ciertos patrones de compromiso de órganos y sintomatología predominantes que orientan en la diferenciación clínica:

- Compromiso de pulmón y riñón (síndrome riñón-pulmón) en la GW y MPA.
- Compromiso piel y riñón (síndrome dérmico –renal) en el Púrpura Schonleisch Henoch y las crioglobulinemias
- Compromiso vía aérea superior en la GW
- Compromiso pulmonar obstructivo, tipo asma bronquial, en el Churg Strauss
- Compromiso intestinal, con dolor y hemorragia intestinal en el Púrpura Schonleisch Henoch
- Ausencia de pulsos en extremidades en Arteritis de Takayasu
- Cefalea, compromiso ocular y mandibular en la Arteritis de la Temporal

Laboratorio en las Vasculitis

Los exámenes que se solicitan van orientados a confirmar el compromiso inflamatorio sistémico de estas vasculitis, el compromiso particular de los distintos órganos y exámenes diagnósticos para diferenciar tipo de vasculitis.

- 1) Hemograma-VHS: frecuente encontrar anemia grado variable habitualmente normocítica-normocrómica, Plaquetas y VHS elevada.
- 2) Perfil bioquímico: evaluar compromiso renal (elevación del BUN), hepático (transaminasas y bilirrubina) y muscular (LDH)
- 3) Creatinina para evaluación de función renal y sedimento de orina para evaluar presencia de proteinuria e inflamación glomerular (hematuria dismórfica y presencia de cilindros, principalmente hemáticos)
- 4) CPK para evaluación compromiso inflamatorio muscular
- 5) Rx Tórax, en busca de infiltrados o nódulos pulmonares
- 6) Electromiografía (EMG), que certifica mononeuritis múltiple, polineuropatía o miopatía
- 7) ANCA, anti-PR3 y anti-MPO: que son positivos hasta en 90% de los GW y MPA
- 8) Crioglobulinas y complementos C3-C4.
- 9) Serología de Hepatitis B y C cuando se sospecha formación de crioglobulinas.
- 10) Angiografía, que demuestra irregularidades del calibre de los grandes vasos en caso de Arteritis de Takayasu

Histopatología

Idealmente se debe procurar biopsia del tejido u órgano comprometido para estudio histopatológico y certificación diagnóstica. Los órganos más frecuentemente biopsiados en estas vasculitis son la piel, nervio sural, vía aérea superior (principalmente senos nasales y paranasales) y riñón. Menos frecuente, por la dificultad técnica que implica, el pulmón. Cuando hay sospecha de Arteritis de la Temporal, el sitio de biopsia es la arteria temporal.

Los hallazgos que se buscan para hacer el diagnóstico son la inflamación arterial, necrosis o granulomatosis. Siempre se complementa con inmunofluorescencia en busca de depósitos de IgA (Schonleisch Henoch), IgM e IgG (crioglobulinemias). Las vasculitis

asociadas a ANCA son habitualmente pauci-inmunes, o sea su inmunofluorescencia es negativa.

Tratamiento

Una vez realizado el diagnóstico de una determinada vasculitis es necesario comenzar un tratamiento precoz para evitar el desarrollo de complicaciones y evitar la mortalidad. El diagnóstico muchas veces requiere la exclusión de otras enfermedades que pueden producir la misma sintomatología, principalmente infecciones y tumores

La mayoría de las vasculitis requiere tratamiento esteroideal en dosis altas, que puede ser dado en forma oral (Prednisona 0.5-1 mg /kg peso/día) o en pulsos endovenoso, cuando exista riesgo de compromiso de órgano vital (ej desarrollo de rápida insuficiencia renal, hemorragia pulmonar masiva, compromiso visión etc). La duración del tratamiento esteroideal es variable, dependiendo del tipo de vasculitis y la respuesta al tratamiento instaurado. En general se debe intentar la disminución rápida, aunque gradual, de las dosis para evitar las temidas complicaciones de los corticoides (cushing, HTA, elevación de la glicemia, aparición de estrías y acné, glaucoma, necrosis ósea avascular, infecciones etc.)

Como tratamiento de mantención, prevención de recaídas y “ahorrador de esteroides”, el tratamiento combina el uso de corticoides con citotóxicos como el Metotrexate, Azatioprina y/o Ciclofosfamida. La elección de este está dado por el tipo de vasculitis, la extensión del compromiso clínico y la respuesta al tratamiento. Estos medicamentos tienen riesgo de complicaciones, que pueden ser fatales (ver capítulo medicamentos)

Vasculitis de vaso grande

• Arteritis de la Temporal

Esta vasculitis aumenta directamente con la edad, observándose preferentemente en adultos mayores de 50 años. Compromete el doble a mujeres que a los hombres, y de preferencia se observa en población blanca.

Prevalencia (EEUU) : 223 casos por 100.000 habitantes mayores de 50 años.

Clínica:

- CEG son marcados, con astenia, anorexia y baja de peso.
- Fiebre de grado variable en 15% de los casos.
- Cefalea, que puede ser el síntoma predominante. La localización es variable, pudiendo ser frontal, occipital o generalizada. Se puede acompañar de sensibilidad en el cuero cabelludo, que se presenta al peinarse o lavarse el pelo. Al examen se puede encontrar las arterias temporales engrosadas, con nódulos y sensibles. También puede encontrarse áreas de necrosis o infartos de cuero cabelludo
- Manifestaciones oftálmicas, hasta en 25-50% de los pacientes. Son secundarias a la oclusión de arterias orbitales u oftálmicas. Puede presentarse desde visión borrosa y disminución agudeza visual hasta amaurosis total, habitualmente

súbita y permanente. Esto constituye una emergencia médica, que requiere un tratamiento agresivo y precoz

- Claudicación mandibular, en hasta 2/3 de los pacientes. En forma ocasional se asocia a parestesias en la lengua, pérdida del gusto y dolor.
- Otras menos frecuentes: hipoacusia, depresión, confusión, insuficiencia cardiaca

Dentro de la clínica es importante mencionar que hasta en 50% de los pacientes se encuentran síntomas compatibles con una Polimialgia Reumática (PMR). Se considera a la Arteritis de la Temporal una enfermedad estrechamente relacionada a la PMR, pudiendo ser esta última la forma más leve del espectro de la enfermedad

La PMR puede presentarse aislada o acompañando a la Arteritis de la Temporal. Se manifiesta en su forma clásica con dolor en cintura pélvica y escapular. Habitualmente el paciente refiere no poder desarrollar actividad que involucren levantar los brazos: tender la ropa, peinarse, lavarse el cabello o actividades que movilicen cintura pélvica como pararse de una silla. El dolor es simétrico, bilateral y es frecuente que se asocie a rigidez, principalmente posterior al reposo. El examen neurológico es normal (fuerza, tono y ROT).

Estos pacientes frecuentemente presentan GEG marcado, baja de peso y en un porcentaje variable edema de manos y sinovitis (muñeca, rodillas), usualmente transitorio y leve.

Laboratorio: no hay marcador específico. La VHS se encuentra elevada en 90% de los pacientes.

Histopatología: Biopsia de arteria temporal: característicamente se encuentra un infiltrado inflamatorio granulomatoso, que compromete como panarteritis vasos de mediano y gran tamaño. El compromiso inflamatorio puede ser focal, lo que determina que la biopsia puede ser “negativa”.

Tratamiento: El tratamiento esteroidal es de elección. En la Arteritis se debe iniciar tratamiento con dosis altas de corticoides (Prednisona 1 mg/kg/día o pulsos de Solumedrol en casos de compromiso oftálmico), y luego disminución gradual en un tiempo variable dependiendo de la respuesta clínica, habitualmente de 12-18 meses de tto.

En la PMR las dosis de esteroides necesarias para el control de la enfermedad son menores, habitualmente iniciando con 20-30 mg prednisona con una disminución gradual lenta, también por un período prolongado de tratamiento (18-24 meses)

Tabla 3 Criterios diagnósticos de la Arteritis de la temporal
1. Edad superior a 55 años
2. Mejoría clínica evidente en las primeras 48 horas de tratamiento con corticoides
3. Duración de los síntomas mayor a tres semanas
4. Bp de arteria temporal positiva
5. Polimialgia Reumática
6. Claudicación mandibular
7. Anomalías al examen de las arterias temporales
8. Manifestaciones sistémicas
9. Cefalea de aparición reciente o cambio carácter cefalea
10. Alteraciones visuales (amaurosis, diplopia, visión borrosa)
Diagnóstico clínico: Criterios 1 al 3 + otros tres del 5 al 10. Criterio 4 corresponde a diagnóstico histológico

- **Arteritis de Takayasu**

Afecta predominantemente a mujeres jóvenes (razón mujer: hombre de 9:1), siendo más frecuente en la raza oriental. Puede comprometer arco aórtico y sus ramas (en la forma clásica), pudiendo también comprometer Aorta torácica, abdominal, arterias renales y arteria pulmonar

Clínica:

- CEG y fiebre
- Artralgias y mialgias
- Manifestaciones secundarias a la obstrucción de flujo de vaso sanguíneo de la arteria comprometida: claudicación de extremidades superiores (dificultad para levantar los brazos, peinarse, colgar ropa) y reducción o ausencia pulsos al examen físico. Pueden presentarse mareos, síncope y alteraciones visuales
- En etapas más tardías puede presentarse insuficiencia cardíaca y/o HTA de difícil manejo por estenosis de arterias renales

Laboratorio:

Hay VHS elevada en la mayoría de los pacientes. En ocasiones la Rx tórax demuestra un mediastino ensanchado a expensas del Arco aórtico. Se debe evaluar el compromiso de los vasos por imágenes, siendo el examen de elección la angiografía, que demuestra lumen arterial arrosariado o irregular por la estenosis y/o obstrucción

Histopatología:

En general no se realiza biopsia por el tipo de vaso comprometido. En los casos realizados se evidencia una panarteritis, con presencia de células gigantes multinucleadas. En los casos más avanzadas se pueden observar focos de fibrosis y aneurismas

Tratamiento:

En etapas precoces, donde el compromiso inflamatorio es lo más importante, el tratamiento esteroidal prolongado (Prednisona 1 mg/kg/día) es fundamental. En etapas tardías muchas veces es necesaria la cirugía, para reparar y excluir las regiones arteriales estenosadas.

Vasculitis de vasos medianos

- **Poliarteritis Nodosa**

Es una vasculitis poco frecuente. Se presenta por igual en hombres y mujeres, de cualquier raza. A pesar que puede presentarse a cualquier edad, el promedio de edad de presentación es 50 años.

Prevalencia: 5 casos por millón de habitantes (USA)

Clínica:

- CEG, baja de peso, fiebre y fatiga. Artralgias
- Lesiones cutáneas (hasta 60% de los pacientes): púrpura, infartos, úlcera, livedo reticularis y cambios isquémicos en dedos manos y pies.
- Neuropatía sensitiva y/o motora de predominio en extremidades inferiores hasta en 70%, pudiendo ser la manifestación inicial de la enfermedad.
- Compromiso renal de tipo vascular, con HTA e insuficiencia renal. En el sedimento no hay elementos de inflamación glomerular
- Compromiso digestivo: dolor abdominal, alteración pruebas hepáticas, hemorragia digestiva y/o diarrea
- Compromiso testicular con dolor u orquitis
- Cardiomegalia en 20% e insuficiencia cardíaca
- NO afecta arterias pulmonares

Laboratorio:

Marcadores de inflamación: VHS y PCR elevadas, anemia normocítica-normocrómica y trombocitosis. En un alto porcentaje (hasta en 50%) hay antigenemia del virus de Hepatitis B (pudiendo ser portadores crónicos o presentar una hepatitis aguda por virus B). Puede haber crioglobulinemia asociada

La angiografía es útil para confirmar el diagnóstico y demuestra compromiso de arterias de mediano tamaño, alternando sitios de estenosis con dilataciones aneurismáticas y trombosis.

Histopatología:

Etapas agudas: edema de la íntima y necrosis fibrinoide de las arterias musculares con infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos y ocasionalmente eosinófilos y polvo nuclear. En la etapa crónica hay infiltrado mononuclear, engrosamiento de la íntima por fibrosis, destrucción de la lámina elástica, cicatrices fibrosis de la túnica media, estrechamiento del lumen, trombosis y disección.

Tratamiento:

Debe evaluarse presencia de Hepatitis B para evaluar tratamiento con interferon alfa. Uso de esteroides (dosis de 1 mg/kg/día) fraccionado, habitualmente asociado a citotóxicos orales o endovenosos (Ciclofosfamida).

Tabla 4 Criterios para la Clasificación de la Poliarteritis Nodosa
1. Pérdida de peso > 4 kg
2. Livedo reticularis
3. Dolor o tumefacción testicular
4. Mialgias, debilidad o inflamación muscular
5. Mononeuropatía o polineuropatía
6. Hipertensión arterial diastólica 90 mmhg
7. Elevación Nitrogeno ureico (40 mg/dl) o de la creatinina (1.5 mg/dl)
8. Presencia del antígeno de superficie o de Ac Hepatitis B
9. Angiografía alterada (microaneurismas o trombosis)
10. Infiltración por PMN en la biopsia de arterias de mediano o pequeño tamaño

- **Enfermedad Kawasaki**

Vasculitis que se presenta en preferentemente en niños menores de 2 años. Compromete más a niños que niñas, con razón de 1,5:1. Afecta de preferencia a las arterias coronarias

Clínica:

- Fiebre, que debe ser de más de 5 días de duración
- Conjuntivitis bulbar, no supurativa, bilateral
- Exantema cutáneo polimorfo
- Cambios en la mucosa oral: labios secos, rojos y fisurados, lengua aframbuesada, eritema orofaríngeo
- Adenopatías cervicales no supurativas, mayores de 1.5 cm de diámetro
- Cambios en palmas manos y planta pies: eritema y edema indurado. Posterior al décimo día de evolución se puede observar descamación de la punta de los dedos.
- Artralgias y artritis en 20-30%
- Meatitis y disuria
- Compromiso neurológico: irritabilidad, convulsiones y Meningitis aséptica
- Compromiso gastrointestinal: dolor abdominal, vómitos y diarrea. Ictericia secundaria a hidrops vesicular. Puede haber ileo paralítico y alteración de pruebas hepáticas
- Compromiso cardíaco que es el de mayor trascendencia: pericarditis, miocarditis, disfunción valvular e insuficiencia cardíaca

Laboratorio:

Marcadores de inflamación: VHS y PCR elevadas, anemia normocítica-normocrómica y trombocitosis. ECG puede demostrar un intervalo PR y QT prolongado, cambios en segmentos ST y arritmias. La Rx tórax puede demostrar cardiomegalia (secundaria a la miocarditis o pericarditis). Ecocardiograma puede demostrar cambios en las arterias coronarias como dilatación y aneurismas. Los pacientes que presentan dolor al pecho o evidencias de IAM, deben realizarse una coronariografía

Histopatología:

En la etapa inicial hay edema e infiltración de leucocitos y linfocitos. Posteriormente hay necrosis fibrinoide de arterias de mediano tamaño. Aneurismas con trombosis en vasos coronarios.

Tratamiento:

El uso de Gamaglobulina endovenosa en forma precoz ha demostrado disminuir la frecuencia de dilataciones y aneurismas coronarios, especialmente el desarrollo de aneurismas mayores de 8 mm que son los que asocian a una mayor mortalidad. También debe agregarse Aspirina (3-5 mg/kg/día) como antiagregante plaquetario.

Vasculitis de vaso pequeño

- **Granulomatosis de Wegener**

Vasculitis necrotizante con formación de granulomas

Se presenta por igual en hombres y mujeres, con edad promedio de presentación entre los 40-55 años.

Prevalencia: 3/100.000 hbtes. Igual proporción de hombres y mujeres

Clínica:

- CEG, fiebre, anemia N-N y VHS elevada. Mialgias y artralgias
- Compromiso cutáneo: nódulos subcutáneos, púrpura palpable, úlceras, vesículas o pápulas
- Compromiso vía aérea superior: síntomas nasales, sinusales, traqueales u óticos. Puede presentarse epistaxis, úlceras mucosas, perforación del septum nasal, deformaciones nasales (nariz en silla de montar), otitis media, parálisis nervio facial, estridor.
- Compromiso pulmonar, que puede ser un hallazgo a la radiografía en forma de nódulos o infiltrados, o ser sintomático con hemoptisis o insuficiencia respiratoria secundaria a hemorragia alveolar. Hasta 85% de los pacientes durante su evolución puede presentar este compromiso
- Compromiso renal hasta en 75% de los casos, con sedimento de orina inflamatorio (hematuria dismórfica, cilindros hemáticos) e insuficiencia renal de grado variable
- Compromiso ocular: proptosis, diplopia, alteraciones de la mirada conjugada y pérdida visual
- Afectación nervio periférico
-

Laboratorio: marcadores de inflamación: trombocitosis, VHS y PCR elevada, anemia de enfermedad crónica. Hay presencia de ANCAc hasta en 95% de los pacientes con enfermedad generalizada, con ELISA positivo para el antígeno del ANCAc, la proteinasa3 (PR3). El ANCA tiene valor diagnóstico en esta enfermedad, y el ELISA anti-PR-3 es un elemento útil para el seguimiento de la actividad de la enfermedad.

Histopatología: la biopsia renal demuestra en la mayoría de los casos una glomerulonefritis focal y segmentaria, que puede progresar a formación de crescentes y esclerosis glomerular. No hay depósito de complejos inmunes. En las biopsias de tejido pulmonar se puede encontrar vasculitis, con formación de granulomas.

Tratamiento: Para la enfermedad generalizada se utilizan esteroides en dosis altas (Prednisona 1 mg/kg/día), asociado a Ciclofosfamida oral 2-3 mg/Kg/día. Los pacientes con enfermedad localizada en vía aérea superior pueden beneficiarse con el uso de Metotrexate semanal, asociada a dosis menores de esteroides. El uso de Trimetoprin/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) es controversial, y su utilidad sería la erradicación del *Estafilococo Aureus*, cuya presencia puede determinar una mayor tasa de recaídas de la enfermedad.

En compromiso renal severo o rápidamente progresivo, al igual que en el caso de hemorragia pulmonar, se ha visto mejoría de la sobrevida con adición de plasmaféresis.

En casos refractarios a los inmunosupresores clásicos, se ha utilizado en forma exitosa los Anti-TNF α y el Rituximab, aunque su uso aún no está aprobado en esta enfermedad por la FDA.

Tabla 5 Criterios diagnósticos de la Granulomatosis de Wegener
1. Inflamación nasal u oral
2. Alteraciones de la Rx tórax: nódulos, cavitación o infiltrados no migratorios
3. Alteraciones en el sedimento de orina: microhematuria (> 5 hematías pc) o cilindros hemáticos
4. Presencia de inflamación granulomatosa en la biopsia
2 o más criterios sugieren diagnóstico clínico

- **Poliangeítis Microscópica**

Vasculitis necrotizante, sin formación de granulomas.
Afecta por igual ambos sexos

Clínica:

- CEG, fiebre, artralgias
- Compromiso cutáneo: púrpura, petequias, necrosis distal, úlceras
- Compromiso renal con glomerulonefritis en 90% de los pacientes, que puede determinar insuficiencia renal
- Compromiso pulmonar con hemorragia alveolar

Esta enfermedad es la causa más frecuente de síndrome riñón-pulmón

Laboratorio: Marcadores de inflamación elevados. Hasta 80% de los pacientes es ANCAp, con ELISA positivo para el antígeno Mieloperoxidasa (MPO)

Histopatología: igual que la poliarteritis nodosa pero con compromiso de vaso pequeño

Tratamiento: el enfrentamiento terapéutico de estos pacientes es similar al de la vasculitis de Wegener, con la diferencia que en estos pacientes la ciclofosfamida se utiliza en forma endovenosa, como pulsos mensuales

- **Churg Strauss**

Esta vasculitis se caracteriza por presentar granulomas necrotizantes extravasculares. También hay infiltración de tejidos por eosinófilos.

La frecuencia hombre: mujer es 1,1:3

Clínica:

Característicamente se diferencian 3 fases:

- 1) Etapa inicial o prodromos, que puede durar años (> 30) que se manifiesta como rinitis alérgica y poliposis nasal, y más tardíamente asma bronquial. Se debe sospechar esta enfermedad ante la presencia de asma de reciente comienzo, o en asmáticos antiguos en que la enfermedad cambia de carácter (crisis más graves o refractarias a tratamiento habitual)

2) Segunda fase con aparición de eosinofilia periférica e infiltración de eosinófilos en los tejidos con síndrome de Löffler, neumonías eosinofílicas y gastroenteritis eosinofílica

3) Tercera fase con vasculitis sistémica

El compromiso cutáneo se manifiesta como púrpura, nódulos subcutáneos, lédedo reticularis o infartos piel. Hasta en 75% pacientes puede haber mononeuritis múltiple, que afecta principalmente las extremidades inferiores.

Puede haber insuficiencia cardíaca o derrame pericárdico.

Laboratorio: El hemograma demuestra anemia enfermedad crónica, VHS elevada y hay una eosinofilia importante. En la Rx tórax se puede encontrar nódulos o infiltrados hasta en 70% de los pacientes, y también derrame pleural. Hasta 2/3 pacientes tienen ANCAp (+) ó ELISA MPO (+)

Histopatología: Vasculitis vaso pequeño, con formación de granulomas necrotizantes extravasculares. En el riñón se evidencia una glomerulonefritis focal y segmentaria, con formación de crescentes. Eosinófilos en tejidos.

Tratamiento: Muy buena respuesta a los corticoides, con mejoría del asma y corrección de los parámetros de laboratorio. Habitualmente se utilizan dosis altas de Prednisona, iniciando con 1 mg/kg/día y disminuyendo en forma gradual. Se puede adicionar Ciclofosfamida endovenoso cuando hay importante compromiso renal o pulmonar, o falla en el tto esteroidal

- **Púrpura Schönleich Henoch**

Es la vasculitis más común de los niños, habitualmente autolimitada. En los adultos suele tender un curso más crónico. En 50% de los casos en niños se reconoce una infección respiratoria previo al inicio del síndrome

Clínica:

- La tríada clásica incluye púrpura palpable no trombocitopénico principalmente de área glútea y extremidades inferiores, dolor abdominal tipo cólico y artritis no erosiva.
- Las manifestaciones gastrointestinales pueden incluir náuseas, vómitos y hemorragia digestiva.
- Hay compromiso renal con glomerulonefritis entre 10-50% de los pacientes, riesgo que aumenta a mayor edad de presentación

Laboratorio: Se evalúa compromiso renal con BUN, Creatinina y sedimento de orina que puede demostrar desde hematuria aislada hasta un síndrome nefrótico. Si existe sangramiento digestivo, la endoscopia usualmente demuestra una duodenitis erosiva, y en menos frecuencia erosiones gástrica, colónicas o rectales.

Histopatología: Vasculitis de vaso pequeño leucocitoclástica, con neutrófilos en las paredes de los vasos, necrosis y depósito de fibrina. La IF demuestra depósito de IgA en las paredes de los vasos y riñón.

Tratamiento: En niños puede bastar el uso de analgésicos – antiinflamatorios para el control del dolor articular. En los casos de persistencia de los síntomas, o compromiso renal se agrega el uso de corticoides y eventualmente citotóxicos.

- **Vasculitis cutánea Leucocitoclástica**

Vasculitis vaso pequeño limitada a la piel

Es la forma más frecuente de vasculitis, y puede comprometer a niños y adultos

Clínica: pueden determinar una amplia gama de lesiones cutáneas, desde lesiones tipo urticaria hasta necrosis de extensas zonas de la piel. La lesión más frecuente es el púrpura palpable. Puede asociarse a artralgias y/o mialgias

Histopatología: necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos, con infiltración de polimorfonucleares, algunos de los cuales están destruidos, lo que determina la presencia de detritus nucleares en los tejidos

Tratamiento: Debe evaluarse presencia de causante etiológico como drogas (Penicilinas, sulfonamidas, tiazidas, alopurinol, quinolonas, propiltiouracilo etc), infecciones sistémicas o paraproteinemias. En más del 60% no se encuentra agente etiológico

En la mayoría de los casos el cuadro es autolimitado, y el paciente puede requerir analgésicos o antiinflamatorios para manejo mialgias/artralgias. El reposo es de utilidad, al igual que los corticoides tópicos. En los casos de compromiso cutáneo extenso o persistencia de los síntomas en el tiempo se puede agregar corticoides orales (Prednisona 0.5 mg/kg/día)

- **Vasculitis por crioglobulinemia**

Las crioglobulinas con complejos inmunes que contienen una IgG como antígeno y una IgM (mono o policlonal) con actividad de FR como anticuerpo, que precipitan en frío. Estas crioglobulinas se depositan en las paredes de los vasos, causando inflamación.

Clínica: se manifiesta por artralgias, mialgias, fatiga y púrpura. Puede determinar neuropatía periférica en 70% de los casos, compromiso renal (glomerulonefritis membranosa proliferativa) en 30% y compromiso hepático en 60%. Hay una fuerte asociación entre la crioglobulinemia y el virus de la hepatitis C (presente en más del 90%)

Laboratorio: se encuentran las crioglobulinas, factor reumatoideo, marcadores de virus de Hepatitis C e hipocomplementemia (principalmente de C4)

Tratamiento: puede ser sintomático con AINE. Las artralgias y el púrpura pueden requerir uso corticoides en dosis bajas (0.1-0.2 mg/kg/día). El compromiso renal, la neuropatía y la vasculitis sistémica extensa requieren un manejo más agresivo con dosis mayores de corticoides y plasmaféresis, y ocasionalmente Ciclofosfamida