

Vasculitis

Carol A. Langford. JACI 2010; 125:S216-25

Dra. med. Sandra N González Díaz,* Dr. José Ignacio Canseco Villarreal,** Dra. Dora Alicia Valdés Burnes.*** Dra. Alejandra Macías Weinmann**

*Jefe y Profesor. **Profesor. ***Residente 2º Año.

Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica CRAIC. Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» UANL. Monterrey, México.

La vasculitis se caracteriza por la evidencia histológica de inflamación de los vasos sanguíneos. Cuando se produce vasculitis, puede conducir a estenosis/oclusión de vasos sanguíneos, causar isquemia de órganos o adelgazamiento del vaso sanguíneo y resultar en la formación de aneurisma o hemorragia. La vasculitis se puede dividir en dos grandes categorías: vasculitis secundaria, en la que la inflamación del vaso sanguíneo se produce en asociación con una enfermedad subyacente o exposición, o vasculitis primaria, que son entidades de causa desconocida en las que la vasculitis es la base patológica de la lesión tisular. Esta revisión se centra en las características clínicas, diagnóstico y tratamiento de las vasculitis primarias. **Clasificación.** El primer relato de un paciente con vasculitis no infecciosa se hizo en 1866, cuando Kussmaul y Maier publicaron un informe detallado de un trastorno que se caracterizaba por la inflamación nodular de las arterias musculares. Ellos llamaron a esta enfermedad periarteritis nodosa, que más tarde se convirtió en la poliarteritis nodosa (PAN). Continuó la descripción de otras vasculitis necrotizantes, y en 1952, Zeek propuso el primer sistema de clasificación. La nomenclatura y clasificación de las vasculitis se mantiene como un proceso evolutivo así como creció el conocimiento que se tiene sobre estas enfermedades. En 1990, el Colegio Americano de Reumatología introdujo los criterios de clasificación de siete formas de vasculitis para proporcionar una forma estándar para describir grupos de pacientes en terapéutica, epidemiológicos u otros estudios. En 1994 se continuó con una propuesta de términos y definiciones uniformes para las formas más comunes de vasculitis en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CHCC). Aunque éstos representaron avances en la estandarización de las enfermedades vasculíticas, no fue la intención y no deben utilizarse para fines de diagnóstico del paciente individual. **Fisiopatología y anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos.** La fisiopatología de la vasculitis es todavía poco

conocida y puede variar entre las diferentes enfermedades. La evidencia basada en la clínica y laboratorio apoya la hipótesis que mecanismos inmunológicos parecen desempeñar un papel activo en la mediación de la inflamación necrotizante de los vasos sanguíneos. Aunque los principales eventos que inician este proceso son aún desconocidos; recientemente los investigadores se acercaron a la comprensión de algunas de las vías fundamentales implicadas en la enfermedad y proporcionan una justificación para el estudio de nuevos agentes terapéuticos. Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) son un foco importante de estudio en las vasculitis, no sólo por su posible influencia en la patogénesis de la enfermedad, sino también por sus aplicaciones clínicas. Dos tipos de ANCA se identifican en pacientes con vasculitis: ANCA dirigidos contra la proteinasa proteasa serina neutrófilo 3 (PR3), que causa un patrón de inmunofluorescencia citoplasmática (cANCA) en neutrófilos fijados con etanol y los ANCA dirigidos contra enzima mieloperoxidasa de los neutrófilos (MPO), que dan lugar a un patrón de inmunofluorescencia perinuclear (pANCA). Dado que la metodología de las pruebas puede influir en la interpretación, la determinación de ANCA positivos por medio de inmunofluorescencia indirecta se corrobora con la prueba de antígeno específico para PR3 y MPO. La asociación más fuerte de una enfermedad con ANCA es entre la granulomatosis de Wegener (GW) y PR3-cANCA. Aunque ANCA también se describe con frecuencia variable en otras enfermedades vasculíticas, en particular, la poliangeítis microscópica (MPA) y, en menor grado, el síndrome de Churg-Strauss (CSS), muchas formas de vasculitis no se asocian con ANCA en la circulación. ANCA también se puede ver en asociación con otras entidades, infección, enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades del tejido conectivo. En esta configuración los ANCA son típicamente positivos, según se determina por medio de inmunofluorescencia indirecta, pero negativos para PR3, MPO, o ambos, según se determina por medio de la prueba antígeno-específica, lo que hace énfasis en la importancia de las pruebas con las dos metodologías. En los pacientes con GW, la sensibilidad de PR3-cANCA se reporta del 28 al 92%, mientras que la especificidad es altamente reproducible, va desde 80 al 100%. Esto planteó la cuestión de que la medida de ANCA se puede utilizar en lugar de biopsia de tejido para el diagnóstico de WG. En los pacientes con sinusitis, sedimento urinario activo y enfermedad pulmonar en la que se

excluyó infección, el valor predictivo de PR3-cANCA en GW puede superar el 90%. Sin embargo, para otras presentaciones clínicas en que la prevalencia de GW puede ser baja, el valor predictivo de ANCA es insuficiente para justificar el inicio de la terapia tóxica en ausencia de un diagnóstico del tejido. Los niveles de ANCA pueden variar en el transcurso de la GW y en estudios de cohortes se observó que los pacientes con enfermedad activa tenían niveles más altos de ANCA en comparación con los que estaban en remisión. Sin embargo, los cambios en las mediciones secuenciales de ANCA en un paciente no se encontró que sean un biomarcador confiable de la enfermedad. En el mayor estudio prospectivo publicado a la fecha, los aumentos en los niveles de ANCA no se asocian con recaída y sólo el 43% recaeron dentro de un año de aumento de los niveles de ANCA. Dada la toxicidad de la terapia, un aumento de título de ANCA no debe utilizarse como la única base para iniciar o aumentar la terapia de inmunosupresores.

Enfermedades vasculíticas individuales. *Arteritis de células gigantes.* La arteritis de células gigantes (ACG), que también se conoce como arteritis temporal, es una vasculitis granulomatosa, de grandes vasos que afecta preferentemente a las ramas extracraneales de la arteria carótida. Es la forma más común de vasculitis sistémica que afecta a seres humanos, con una incidencia de 18.8 casos por cada 100,000 personas en el condado de Olmsted, Minnesota. La ACG se produce casi exclusivamente en personas mayores de 50 años con una proporción 2:1 mujer/hombre y se observa principalmente en personas de ascendencia europea. La ACG puede considerarse como que tiene 4 fenotipos que se pueden producir solos, juntos o secuencialmente e incluyen enfermedad craneal, polimialgia reumática (PMR), enfermedad inflamatoria sistémica y participación de grandes vasos. La presentación clínica más frecuente de ACG incluye dolor de cabeza, claudicación de mandíbula o lengua, sensibilidad en piel cabelluda, pérdida de peso, o fiebre. La PMR, que se caracteriza por dolor y rigidez matutina en los músculos proximales de los cinturones de hombro y cadera, puede ocurrir en forma aislada, pero también se observa en el 40 a 60% de los pacientes con ACG. Las complicaciones craneales isquémicas pueden ocurrir como resultado de la oclusión vascular que causa un infarto de los tejidos. De éstos, la complicación más temida es la pérdida de visión, que puede ocurrir en el 14% de los pacientes y se debe a la isquemia del nervio óptico de la arteritis que involucra los vasos de la circulación ocular. La participación de grandes vasos de la aorta o de sus ramas primarias se produce en el 27% de los casos y se puede presentar como claudicación del miembro o complicaciones relacionadas con un aneurisma de la aorta. La sospecha de ACG inicia por las características clínicas, junto con un aumento de la tasa de sedimentación de eritrocitos, que se produ-

ce en más del 80% de los pacientes. El diagnóstico se confirma por medio de la biopsia de arteria temporal, que demuestra una infiltración panmural de células mononucleares que puede ser granulomatosa con histiocitos y células gigantes. Para aumentar el rendimiento, la muestra de biopsia debe ser por lo menos 3 a 5 cm y la toma de muestras en múltiples niveles. Las muestras de biopsia de arteria temporal son positivas en 50 a 80% de los casos, y si la primera muestra de la biopsia es negativa debe considerarse la posibilidad de una biopsia de la arteria contralateral. En los pacientes con fuertes sospechas de ACG, el tratamiento se debe instaurar de inmediato para proteger la visión, mientras que se organiza la biopsia de arteria temporal. Aunque los cambios histológicos pueden persistir, una biopsia de arteria temporal se debe realizar tan pronto como sea posible después de comenzar la prednisona para obtener los mejores resultados posibles. Los glucocorticoides logran una mejora rápida de los síntomas craneales y sistémicos y previenen las complicaciones visuales en los pacientes con ACG. En un estudio, la probabilidad de pérdida de la visión fue sólo del 1% después de comenzar los glucocorticoides. La prednisona usualmente se inicia con una dosis de 40 a 60 mg/d. Después de una dosis inicial de 60 mg/d, esto generalmente se puede reducir a 50 mg/d después de 2 semanas y 40 mg/d después de 4 semanas. Después de ese tiempo, la dosis se disminuye en aproximadamente un 10% de la dosis total diaria cada 1 a 2 semanas. En los pacientes con pérdida visual aguda, se administra con frecuencia 1 g/día de succinato de metilprednisolona durante 3 a 5 días para proteger la visión restante. La PMR aislada puede tratarse eficazmente con 10 a 20 mg/d de prednisona, con una respuesta rápida a los glucocorticoides y ésta es una de las características de diagnóstico de esta enfermedad. El deseo de identificar el tratamiento efectivo más allá de la prednisona llevó al reconocimiento de que el 36 a 85% de los pacientes tiene uno o más efectos secundarios de esta terapia. La aspirina, 81 mg/d, reduce el riesgo de complicaciones isquémicas del cráneo y se debe administrar junto con la prednisona en todos los pacientes que no tienen una contraindicación. La capacidad del metotrexato (MTX) para disminuir las recaídas y disminuir los glucocorticoides se examinó en dos estudios aleatorizados que mostraron resultados conflictivos. En este momento, ni la adición de MTX ni ningún otro agente citotóxico es efectiva de manera uniforme en reducir el uso de prednisona lo suficiente como para disminuir su riesgo de efectos secundarios. Los estudios clínicos aleatorizados en pacientes con ACG y PMR no encontraron que el infliximab proporcione un beneficio, y no se recomienda su uso en estas enfermedades. La mortalidad aguda del ACG causada por accidente cerebrovascular o infarto de miocardio es poco común y, en general, los pacientes con ACG tienen una supervivencia

similar a la de la población en general. Sin embargo, los aneurismas de la aorta torácica pueden ocurrir como una complicación tardía de la enfermedad y puede asociarse con la ruptura y la muerte. Las recaídas sintomáticas que requieren aumentar o restablecer la prednisona ocurren en al menos el 75% de los pacientes. La mayoría de los pacientes requieren glucocorticoides durante más de 2 años, la mayoría recibe más de 4 años de tratamiento. **La arteritis de Takayasu.** La arteritis de Takayasu (ATK) es una enfermedad que afecta a la aorta, sus ramas principales y las arterias pulmonares en los que la vasculitis granulomatosa resulta en estenosis, oclusión o aneurismas de los vasos afectados. A pesar de que se caracteriza como una enfermedad que afecta a las mujeres jóvenes de etnia oriental, la ATK se observa en todo el mundo y puede tener diferentes espectros clínicos en diferentes poblaciones. Los pacientes con ATK pueden tener síntomas sistémicos característicos o lesiones vasculares. Los síntomas sistémicos pueden estar ausentes en el 13 a 80% de los pacientes e incluyen fatiga, malestar general, pérdida de peso, sudores nocturnos, fiebre, artralgias o mialgias. Los síntomas vasculares se relacionan con la ubicación y naturaleza de la lesión o lesiones y el flujo sanguíneo colateral. La hipertensión se produce en 32 a 93% de los pacientes y contribuye a lesión cardíaca renal y cerebral. Una arteriografía aórtica completa con visualización de todas las grandes ramas es importante como un medio de diagnóstico y determinación de la extensión de la enfermedad en todos los pacientes en los que se considere ATK. La naturaleza no invasiva de la resonancia magnética y arteriografía por tomografía computarizada hacen estas modalidades útiles para el seguimiento en pacientes con ATK, aunque la arteriografía dirigida por catéter es todavía valiosa en suministro de las mediciones de la presión arterial y la evaluación precisa de la dimensión luminal. La actividad de la enfermedad suele evaluarse en base a los signos y síntomas clínicos, la velocidad de sedimentación globular y la presencia de nuevos cambios arteriográficos. Sin embargo, éstos no siempre son fiables, y en una serie quirúrgica de arteritis activa se observó en el 44% de los pacientes que se juzgaron inactivos. El tratamiento inicial de ATK por lo general consiste en 1 mg/kg/día de prednisona durante los primeros 3 meses y luego disminuirla hasta la interrupción en unos 6 a 12 meses. Los glucocorticoides alivian los síntomas sistémicos en 25 a 100% de los pacientes y pueden lograr una mejora en el flujo sanguíneo. La terapia citotóxica se utiliza principalmente en pacientes que tienen actividad persistente de la enfermedad a pesar del tratamiento con glucocorticoides o en los cuales los glucocorticoides no pueden disminuirse. El MTX de 15 a 25 mg/semana en combinación con glucocorticoides se encontró que induce la remisión y reduce al mínimo la terapia con glucocorticoides y toxicidad. La ciclofosfamida

(CYC) debe reservarse para los pacientes con enfermedad severa que no pueden disminuir los glucocorticoides o no responden, intolerantes, o no pueden tomar MTX. Estudios experimentales mostraron resultados favorables con infliximab, pero la eficacia de esta terapia no se demostró en estudios aleatorizados. Las intervenciones no médicas tienen un papel importante en ATK en el tratamiento de lesiones vasculares fijas que producen isquemia significativa o aneurismas. Las indicaciones más frecuentes de cirugía de intervención incluyen hipoperfusión cerebral, hipertensión renovascular, claudicación del miembro, reparación de aneurismas o insuficiencia valvular. La derivación quirúrgica tiene la tasa más alta de permeabilidad a largo plazo, donde la colocación de endoprótesis vasculares y la angioplastia a menudo se ocluyen con el tiempo. Las intervenciones no médicas se deben realizar en el contexto de la enfermedad en reposo cuando sea posible optimizar el resultado. Los pacientes con ATK tienen una frecuencia baja de mortalidad aguda, con la tasa de supervivencia estimada de 15 años del 83%. Las recaídas se observan en el 70 a 96% de los pacientes, con remisión sostenida en sólo el 28% de los pacientes. **Poliarteritis nodosa (PAN).** Aunque la PAN fue la primera forma descrita de vasculitis sistémica, los cambios en la nomenclatura afectan a la interpretación de la literatura pasada, que incluyó a muchos pacientes que ahora se considera que tienen MPA de acuerdo a las definiciones del CHCC. La PAN, como se define actualmente, se estima que es una enfermedad extremadamente infrecuente. Las manifestaciones clínicas más comunes de la PAN son hipertensión, fiebre, síntomas musculoesqueléticos y vasculitis que envuelve los nervios, el tracto gastrointestinal, piel, corazón y vasos renales no glomerulares. La PAN se diagnostica por medio de una biopsia o arteriografía. Las muestras de biopsia revelan inflamación necrotizante que afecta las arterias de tamaño mediano o pequeño, con abundantes neutrófilos, cambios fibrinoides e interrupción de la lámina elástica interna. La arteriografía contrastada a menudo se realiza para examinar la circulación visceral y renal, en los que la PAN podría sospecharse por la presencia de microaneurismas, estenosis o un patrón de cuentas provocado por zonas secuenciales del estrechamiento arterial y dilatación. Los pacientes con PAN que pone en peligro la vida afectan al sistema gastrointestinal, el corazón o sistema nervioso central (SNC) deben tratarse con 2 mg/kg por día de CYC y glucocorticoides. En pacientes en los que las manifestaciones de la enfermedad no plantean una amenaza inmediata para la vida o la función de órganos principales, la terapia única con glucocorticoides puede considerarse como terapia inicial, se agrega CYC en los pacientes que continúan con actividad de la enfermedad o que no pueden disminuir la prednisona. La estimación de tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes tra-

tados con PAN es de 80%, la severidad de la enfermedad influye en la mortalidad. Las recaídas se producen en el 10 al 20% de los pacientes. Una vasculitis similar al PAN se puede observar en los pacientes infectados con la hepatitis B, hepatitis C, o HIV. En el marco de la hepatitis B o C, un agente antiviral debe ser parte del régimen de tratamiento, y es el objetivo de contener la replicación viral y la seroconversión. Los pacientes pueden requerir glucocorticoides, solos o combinados con CYC, junto con plasmaféresis para obtener inicialmente el control de la vasculitis activa. **Granulomatosis de Wegener (WG).** La WG es una enfermedad multisistémica caracterizada por enfermedad clínica que afecta las vías respiratorias superiores e inferiores y riñones con evidencia histológica de inflamación granulomatosa, vasculitis de los vasos de pequeño y mediano tamaño, y una glomerulonefritis pauci-inmune. La enfermedad puede ocurrir a cualquier edad y parece afectar a los hombres y mujeres en igual proporción. Más del 90% de los pacientes con WG primero buscan atención médica por los síntomas de vías respiratorias altas, síntomas de las vías respiratorias bajas, o ambas. La inflamación de la mucosa nasal y senos paranasales podrían dar lugar a isquemia cartilaginosa con perforación del tabique nasal, deformidad de la nariz, o ambos. Las anomalías radiológicas pulmonares pueden ser nódulos o infiltrados únicos o múltiples, o cavidades, e infiltrados en vidrio despulido. La glomerulonefritis está presente en el 20% de los pacientes en el momento del diagnóstico, pero se desarrolla en 80% en algún momento durante el curso de la enfermedad. La afectación renal tiene el potencial de ser rápidamente progresiva, pero es asintomática, se detecta por la presencia de un sedimento urinario activo con glóbulos rojos dismórficos y glóbulos rojos en moldes. El diagnóstico de la WG se basa generalmente en resultados de la biopsia, con demostración de los tejidos no renales de la presencia de inflamación granulomatosa y necrosis, con vasculitis necrosante o granulomatosa. Quirúrgicamente se obtienen las muestras de biopsia de parénquima pulmonar anormal que demuestran cambios diagnósticos en el 91% de los casos. La biopsia de las vías aéreas superiores es menos invasiva, pero se observa característica de diagnóstico sólo el 21% del tiempo. La histología renal característica es glomerulonefritis focal, segmentaria, necrotizante, semilunar con pocos o sin complejos inmunes. La utilidad clínica de ANCA en pacientes con WG se discute en una sección separada de esta revisión. La WG activa es potencialmente peligrosa para la vida, y el tratamiento inicial requiere de los glucocorticoides en combinación con un agente citotóxico. Los pacientes que tienen WG activa grave deben tratarse inicialmente con 2 mg/kg por CYC día en combinación con prednisona a 1 mg/kg por día. Después de 4 semanas de tratamiento, si hay mejora, la prednisona se disminuye y se deja de unos 6 a 12

meses. La CYC se administra durante 3 a 6 meses, después de este tiempo se suspende y se cambia a un medicamento menos tóxico para el mantenimiento de la remisión. Los dos agentes de mantenimiento con mayor cantidad de datos son el MTX a 20 a 25 mg o 2 mg/kg/día con azatioprina (AZA), con una experiencia pequeña con mofetil micofenolato. En los pacientes que tienen enfermedad activa, pero no grave, la prednisona se administra junto con 20 a 25 mg/semana de MTX y es eficaz en inducir y mantener la remisión. En ausencia de efectos secundarios, la terapia de mantenimiento se continúa durante al menos 2 años, después de los cuales, si los pacientes permanecen en remisión, en forma individual se reduce y se interrumpe el tratamiento. En el ajuste de la enfermedad aguda grave que amenaza a la vida, 1 g/d de succinato sódico de metilprednisolona se puede dar en dosis dividida durante un periodo de 3 días en combinación con 3 a 4 mg/kg por día de CYC durante 3 días, después de lo cual se reduce a 2 mg/kg por día. La plasmaféresis también ofrece beneficios en pacientes con glomerulonefritis de progresión rápida. El reconocimiento de la toxicidad de medicamentos con las estrategias de control y prevención juega un papel importante en la atención al paciente. La CYC se asocia con una toxicidad importante, que incluye supresión de la médula ósea, lesión de la vejiga, infertilidad, enfermedad mieloproliferativa y carcinoma de células transicionales de la vejiga. La CYC diaria se debe tomar por la mañana con una gran cantidad de líquido, con la supervisión de biometría hemática cada 1 a 2 semanas. El MTX no se debe administrar a los pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 35 mL/min) o enfermedad hepática crónica. La detección del genotipo de tiopurina metiltransferasa en pacientes con riesgo de neutropenia grave se utiliza ampliamente antes de la iniciación AZA. Investigaciones recientes exploraron el papel de los agentes biológicos. Un estudio aleatorizado encontró que el etanercept no tiene ningún beneficio en la inducción o el mantenimiento de la WG. Una experiencia prometedora preliminar se vio con rituximab (anti-CD20) en pacientes con WG activa grave o MPA. Este agente actualmente se compara contra CYC en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Antes del desarrollo del tratamiento, los pacientes con WG tenían un tiempo medio de supervivencia de 5 meses, la muerte se produce a partir de la insuficiencia pulmonar o renal. Los regímenes actuales de tratamiento inducen a la remisión en el 75 y el 100% de los pacientes con WG y resulta en el potencial de sobrevivir a largo plazo, la recaída se produce en el 50 a 70% de los pacientes, y el daño en los órganos relacionados con la enfermedad es común. **Poliangeítis microscópica (MPA).** Según la definición del CHCC, la MPA se caracteriza por vasculitis necrotizante con poco o ningún depósito de complejos inmunes que afectan a los vasos

pequeños. La MPA tiene muchas similitudes con la WG, lo que proporciona conocimientos útiles sobre diagnóstico y tratamiento. Las características cardinales de la MPA incluyen glomerulonefritis, hemorragia pulmonar, mononeuritis múltiple y fiebre. Aproximadamente el 75 a 85% de los pacientes con MPA tiene MPO-pANCA. El diagnóstico de MPA se realiza por medio de demostración en la biopsia de vasculitis necrotizante de los vasos pequeños o arterias de pequeño y mediano tamaño en los que la inflamación granulomatosa está ausente. Los especímenes de biopsia de tejido pulmonar en el contexto de la hemorragia pulmonar revelan capilaritis, hemorragia en el espacio alveolar y ausencia de inmunofluorescencia lineal, como se observa en la enfermedad de anticuerpos antiglomerular de la membrana basal (síndrome de Goodpasture). La histología renal es similar a la observada en la WG con glomerulonefritis focal segmentaria necrotizante con pocos o ningún complejo inmune. Los pacientes con enfermedad potencialmente mortal con afectación pulmonar, los riñones o los nervios deben tratarse inicialmente con 2 mg/kg por día de CYC y 1 mg/kg/día de prednisona, de acuerdo con la programación del esquema para el grupo de trabajo, seguido de AZA o MTX para mantener la remisión. Los pacientes con enfermedad activa no grave pueden tratarse con MTX para remisión y mantenimiento. En una serie, la tasa de supervivencia estimada a los 5 años del MPA fue del 74%. Al igual que la WG, la MPA es una enfermedad recurrente, con desarrollo de recurrencias en al menos 38% de los pacientes. **Síndrome de Churg-Strauss (CSS).** El CSS es una enfermedad rara caracterizada por asma, fiebre, hipereosinofilia y vasculitis sistémica. Se estima que afecta a cerca de 3 personas por millón y se observa en todas las edades y por igual entre los géneros. El CSS se considera que tiene 3 fases: una fase prodrómica con rinitis alérgica y el asma, una fase caracterizada por eosinofilia periférica e infiltrados eosinófilos de tejidos y en última instancia, la enfermedad vasculítica que puede involucrar nervio, pulmón, corazón, tracto gastrointestinal y renal. Aunque estas fases son conceptualmente útiles, pueden no ser clínicamente identificables en todos los pacientes, y a menudo no se dan en secuencia. Las características histológicas del CSS incluyen infiltrados eosinofílicos en los tejidos, granulomas «alérgicos» extravasculares y vasculitis necrotizante de vasos pequeños. La vasculitis puede ser difícil de establecer definitivamente, por lo que las manifestaciones clínicas son de particular importancia en el diagnóstico de la CSS. La prednisona, 1 mg/kg por día, es eficaz para muchas manifestaciones de CSS. El asma a menudo persiste después de la remisión de las vasculitis y podría limitar la capacidad de disminuir la prednisona para la interrupción completa. Los pacientes con enfermedad potencialmente mortal deben tratarse con glucocorticoides y 2 mg/kg/día de CYC,

como en la WG. En el pronóstico influye la presencia de una enfermedad grave, los sitios de la participación, tales como corazón, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central y riñón. El CSS se caracteriza por exacerbaciones frecuentes de asma y las recaídas de la enfermedad vasculítica se producen en al menos el 26%. **Vasculitis cutánea.** La vasculitis cutánea es la manifestación de vasculitis más encontrada en la práctica clínica. Las lesiones más comunes constan de púrpura palpable, también se observan nódulos y lesiones ulcerosas. La vasculitis cutánea se caracteriza histológicamente por la presencia de inflamación de pequeños vasos dentro de la dermis, a menudo con leucocitoclasia. La participación de vasos de tamaño mediano puede verse en la PAN cutánea. En más del 70% de los casos, la vasculitis cutánea se produce en el sitio de un proceso subyacente, como exposición a un medicamento, infección, malignidad o enfermedad del tejido conectivo, o como una manifestación de una vasculitis sistémica primaria. Un diagnóstico de vasculitis cutánea idiopática sólo debe hacerse después de que otras causas se descartaron. El curso de la vasculitis cutánea idiopática va desde un solo episodio a múltiples recurrencias de larga duración. La progresión a la vasculitis sistémica se produce con poca frecuencia. Si se identifica una enfermedad subyacente o la exposición, el tratamiento de este proceso constituye la base primaria para el tratamiento de la vasculitis cutánea. El principio terapéutico para la vasculitis cutánea idiopática debe ser utilizar el régimen menos tóxico pero eficaz porque no hay ninguna estandarización en el tratamiento de esta enfermedad. Los glucocorticoides se utilizan con frecuencia, pero sin dosificación óptima. Otros agentes con los que hay experiencia anecdótica incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, dapsona, hidroxycloquina y colchicina. Los agentes citotóxicos se deben reservar para casos especiales en que los pacientes tienen una enfermedad grave que no responde a otras medidas, o cuando los glucocorticoides no pueden disminuirse. La CYC rara vez se utiliza para tratar la vasculitis cutánea aislada. **Vasculitis crioglobulinémica.** Las crioglobulinas son inmunoglobulinas precipitables en fríos monoclonales o policlonales que pueden ocurrir en conjunto con una variedad de enfermedades, incluidas neoplasias de células plasmáticas o linfoides crónicas, infecciones y enfermedades inflamatorias. Con el descubrimiento del virus de la hepatitis C (VHC), se estableció que la mayoría de los casos de crioglobulinemia se relacionan con infección del VHC. La crioglobulinemia puede asociarse con una enfermedad vasculítica caracterizada por púrpura palpable, artritis, debilidad, neuropatía y glomerulonefritis. Aunque la presencia de glomerulonefritis se asocia con un pronóstico general pobre, la progresión a insuficiencia renal terminal es poco común. La terapia combinada con IFN- α y

ribavirina proporciona la mejor oportunidad para la mejoría de la vasculitis crioglobulinémica asociada a VHC, pero la resolución a largo plazo se limita a pacientes que tienen una respuesta viral sostenida. La plasmaféresis se utiliza con respuestas breves, pero no es práctica para el tratamiento a largo plazo. Los glucocorticoides, AZA CYC y MTX se aplican, en particular en el caso de enfermedad grave. El tratamiento con inmunosupresores mejora transitoriamente las manifestaciones inflamatorias de vasculitis crioglobulinémica pero también podría conducir a un aumento de la viremia del VHC. Aunque los resultados favorables se vieron en una serie de casos con el uso de rituximab, son necesarios estudios aleatorizados controlados para determinar su eficacia.

Púrpura de Henoch-Schönlein. Púrpura de Henoch-Schönlein (HSP) es una vasculitis de vasos pequeños que afecta predominantemente a los niños. Aunque los adultos pueden tener HSP, el 75% de los casos se producen antes de la edad de 8 años. Las dos terceras partes de los pacientes refieren un antecedente de infección del tracto respiratorio superior, aunque ningún organismo predominante se identifica. Los cuatro puntos cardinales de la HSP son: púrpura palpable, artritis, afectación gastrointestinal y glomerulonefritis. Las manifestaciones gastrointestinales incluyen dolor abdominal, cólicos, vómitos y potencialmente, invaginación intestinal. La enfermedad renal, a menudo se caracteriza por hematuria y proteinuria en el 20 al 50% de los niños afectados, un 2 a 5% progresa a insuficiencia renal terminal. Se sabe menos acerca de HSP en adultos, aunque varios estudios sugieren que la glomerulonefritis puede ser más grave y conducir a insuficiencia renal hasta en un 13% de los casos. El diagnóstico de HSP se establece por el patrón de las manifestaciones clínicas, pero puede que otras características precedan las lesiones cutáneas. La biopsia de piel revela vasculitis leucocitoclástica con el depósito de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos, pero no es necesaria en la mayoría de los casos. La biopsia renal rara vez es necesaria para el diagnóstico, pero podría tener utilidad pronóstica. La HSP es típicamente una enfermedad autolimitada que a menudo no requiere tratamiento. Los glucocorticoides pueden reducir el edema del tejido, artritis, malestar abdominal y disminución de la tasa de invaginación intestinal. Sin embargo, no tienen beneficio demostrado en piel o enfermedad renal y no parecen acortar la duración o disminuir la probabilidad de recaída. Estudios no controlados sugieren que los glucocorticoides en combinación con un agente citotóxico pueden ser de beneficio en pacientes con glomerulonefritis activa y progresiva a insuficiencia renal. Los resultados en pacientes con HSP son excelentes, la mortalidad relacionada con la enfermedad ocurre en 1 a 3% de los casos. La recaída se produce en hasta un 40% de los casos, a menudo dentro de los primeros 3 meses después

del episodio inicial.

Enfermedad de Kawasaki. La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda de la infancia y representa la primera causa de cardiopatía adquirida en niños de los Estados Unidos y Japón. Ochenta por ciento de los niños con la enfermedad de Kawasaki tiene menos de 5 años de edad, y los niños se afectan 1.5 veces más que las niñas. La enfermedad de Kawasaki comienza como una enfermedad febril aguda seguida de 1 a 3 días por erupción, inyección conjuntival y cambios en la mucosa oral. Los cambios en las extremidades se caracterizan por induración de los músculos que aparece al principio de la enfermedad y 50 a 75% tiene adenopatías cervicales. Junto con la fiebre, estas cinco características constituyen los criterios en que se basa el diagnóstico. Las lesiones de las arterias coronarias son responsables de la mayoría de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la enfermedad que se producen en pacientes con enfermedad de Kawasaki. Los aneurismas aparecen de 1 a 4 semanas después de la aparición de la fiebre y se desarrollan en hasta un 25% de los niños afectados que no reciben inmunoglobulina intravenosa. La inmunoglobulina intravenosa, 2 g/kg, demostró que previene la formación de aneurismas coronarios, disminuye la fiebre y reduce la inflamación del miocardio. La aspirina, 80 a 100 mg/kg por día, se da al mismo tiempo. Un ecocardiograma debe obtenerse al diagnóstico y luego a las 2, 6 y 8 semanas para monitorear el desarrollo de los aneurismas coronarios. Los niños con aneurismas múltiples, aneurismas gigantes u obstrucción arterial coronaria requieren un seguimiento cercano con ecografías seriadas en la edad adulta y anticoagulación a largo plazo. La enfermedad de Kawasaki reporta una tasa de mortalidad del 3%. Las recurrencias se pueden desarrollar en el 1 a 3% de los pacientes.

Enfermedad de Behçet. La enfermedad de Behçet es una enfermedad multisistémica inflamatoria con manifestaciones que pueden afectar las arterias y las venas de todos los sitios. Ocurre en personas de 20 a 35 años de edad descendientes de Asia y el Mediterráneo Oriental con un predominio masculino en algunas poblaciones étnicas. La enfermedad de Behçet se caracteriza por úlceras aftosas orales recurrentes y por lo menos 2 o más de los siguientes: ulceración genital recurrente, lesiones oculares, lesiones cutáneas o un resultado de prueba de patergia positiva. Entre las manifestaciones más graves están inflamación gastrointestinal y ulceración, inflamación ocular que puede conducir a la ceguera, enfermedad del SNC con meningoencefalitis y participación vascular. Lesiones de grandes vasos ocurren en un 7 a 38% de los pacientes y pueden incluir trombosis de los vasos y oclusión, así como aneurismas de las arterias pulmonares o periféricas. El tratamiento de la enfermedad de Behçet se basa en las manifestaciones de la enfermedad. Las lesiones aftosas y la enfermedad mucocutánea pueden tratarse con glucocorticoides

intralesionales o tópicos, dapsona y colchicina. Las enfermedades oculares y las del SNC requieren inmunosupresión agresiva, con ciclosporina, AZA y clorambucil como los agentes más utilizados. Los estudios preliminares sugieren resultados favorables con agentes anti-TNF en pacientes con inflamación ocular. La muerte se produce en el 4% de los pacientes con enfermedad de Behçet, en general, como resultado de la perforación gastrointestinal, ruptura vascular y enfermedad del SNC. La enfermedad de Behçet tiene la capacidad de remitir y recaer con frecuencia. **Vasculitis primaria del sistema nervioso central.** La vasculitis primaria del sistema nervioso central (PACNS) es una enfermedad poco común en la que los pacientes tienen vasculitis aislada en el SNC, sin evidencia de vasculitis sistémica. La vasculitis granulomatosa del SNC (GACNS) representa alrededor del 50% de los casos de PACNS y es una enfermedad progresiva que se presenta clínicamente con déficit neurológico focal, dolor de cabeza crónico, o alteraciones en la función cortical superior. Más del 90% de los pacientes con GACNS tiene líquido cefalorraquídeo anormal con pleocitosis mononuclear y aumento de proteínas con niveles normales de glucosa. Los resultados de la resonancia

magnética son casi siempre anormales, lo que refleja lesiones vasculares multifocales de diferentes edades. Una arteriografía cerebral puede revelar estenosis y ectasia hasta en un 40% de los pacientes. La biopsia de tejido del SNC es la modalidad diagnóstica de elección, pero puede dar resultados falsamente negativos en hasta un quinto de los pacientes. El rendimiento diagnóstico es mayor si se toma la biopsia de muestras tanto de las leptomeninges y de la corteza subyacente. En todos los casos una búsqueda cuidadosa se debe hacer para los procesos de apariencia similar, como aterosclerosis, infección, tumores y cambios inducidos por drogas. Un diagnóstico importante para distinguir PACNS es el síndrome cerebral vasoconstrictor reversible, que se caracteriza por un comienzo repentino de cefaleas graves con cambios en la arteriografía cerebral con apariencia similar a la vasculitis, pero que se normalizan en el plazo de 12 meses. La GANCS se caracteriza por un trastorno grave y progresivo pero puede responder a 1 mg/kg/día de prednisona y 2 mg/kg por día de CYC. Para el 50% de los pacientes con PACNS que no tienen GACNS, el tratamiento se basa en la severidad de las manifestaciones de la enfermedad y la tasa de progresión.